

Artigo Original

Autores:

Adilson Costa¹
 Lúcia Helena Fávaro de Arruda²
 Elisângela Samartin Pegas Pereira³
 Margareth de Oliveira Pereira⁴
 Felipe Borba Calixto dos Santos⁵
 Raquel Fávaro⁶

- ¹ Dermatologista, chefe do Serviço de Dermatologia e coordenador dos ambulatórios de Acne, Cosmiatria, Dermatologia da Gravidez, Vitiligo e Pesquisa Clínica Dermatológica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil; mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); doutor em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); diretor clínico da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.
- ² Dermatologista, mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); médica colaboradora do ambulatório de psoríase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ³ Dermatologista, coordenadora dos ambulatórios de Fototerapia, Urticária e Hanseníase da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ⁴ Médica residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ⁵ Médico residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ⁶ Médica residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Adilson Costa
 Alameda Franca, 760 apto. 21
 São Paulo SP, Brasil
 CEP: 01422-000;
 E-mail: adilson_costa@hotmail.com

Recebido em: 10/02/2012
 Aprovado em: 01/03/2012

Trabalho realizado na : KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. - Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Material fornecido pela Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda. – Rio de Janeiro - (RJ), Brasil.
 Conflitos de Interesses: Nenhum

Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%

Evaluation of the whitening properties of combined kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® vs. 2% and 4% hydroquinone in the treatment of melasma

RESUMO

Introdução: Melasma é alteração cutânea comum e adquirida, de curso prolongado e tratamento muitas vezes refratário, gerando impacto psicológico negativo na vida dos acometidos.

Objetivos: Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação tópica de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® em comparação à hidroquinona a 2% e a 4% na abordagem do melasma facial.

Métodos: Estudo clínico mono-cego, comparativo, monocêntrico, com 120 voluntárias, fototipos I a IV de Fitzpatrick, entre 18 e 50 anos de idade, divididas em grupo A (n = 40; Blancy® 2 vezes ao dia), grupo B (n = 40; hidroquinona 2% à noite) e grupo C (n = 40; hidroquinona 4% à noite), que usaram os produtos durante 90 dias consecutivos. Foram realizadas avaliações clínicas (classificação e quantificação do melasma) e fotográficas, além do questionário de impacto à qualidade de vida e avaliação global de eficácia.

Resultados: Cento e duas voluntárias (85%) finalizaram o estudo, (grupo A = 34, grupo B = 33, grupo C = 35). A métrica do Masi teve redução estatisticamente significativa ao longo do estudo para os três Grupos (p-valor < 0,001).

Conclusão: O uso tópico da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® demonstrou ser eficaz e seguro na abordagem do melasma, apresentando-se como alternativa no arsenal terapêutico dessa dermatose recalcitrante e inestética.

Palavras-chave: melnose; hidroquinonas; arbutina; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Introduction: Melasma is a common, acquired, long-lasting skin disorder that is often resistant to treatment and causes negative psychological effects on patients.

Objectives: To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the topical combination of kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® compared to 2% and 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma.

Methods: A single-blind, comparative, monocentric clinical study with 120 volunteers (aged 18-50, I to IV Fitzpatrick skin types) was conducted. The study population was divided into 3 groups: Group A (n = 40; Blancy®, 2 times a day), Group B (n = 40, 2% hydroquinone at night), and Group C (n = 40, 4% hydroquinone at night), and instructed to use the study product for 90 consecutive days. Clinical (classification and quantification of melasma) and photographic evaluations were carried out, and a questionnaire assessed the impact on the patients' quality of life and the products' general efficacy.

Results: Most volunteers (n = 102, 85%) completed the study (Group A = 34, Group B = 33, Group C = 35). The Melasma Area Severity Index metrics presented a statistically significant decrease (i.e., improvement) throughout the study in all three groups (p-value < 0.001).

Conclusion: The topical use of the kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® combination proved to be an effective and safe alternative for treating melasma.

Keywords: melanosis; hydroquinones; arbutin; quality of life.

INTRODUÇÃO

Na sociedade atual, a aparência física tornou-se aspecto de grande importância, e manchas cutâneas, principalmente as faciais, causam transtornos psicossociais por seu caráter inestético.¹ Aproximadamente 10% da população tem alguma alteração facial, como cicatriz, manchas ou deformidades, afetando a rotina diária do indivíduo acometido.²

A busca constante de melhor aparência física é fenômeno sociocultural muitas vezes mais significativo do que a própria satisfação profissional, econômica ou afetiva.³ Nesse cenário, alterações pigmentares cutâneas, como melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e hiperpigmentação induzida por drogas, possuem curso prolongado e tratamento muitas vezes refratário, contribuindo para o impacto psicológico negativo na vida de quem as possui.⁴

Melasma é alteração cutânea comum, adquirida, caracterizada por máculas marrom-acinzentadas ou marrom-escuras, simétricas, com bordas irregulares, que compromete frequentemente a face de mulheres em idade fértil.^{5,6} Predomina em jovens de fototipo mais alto (tanto de origem hispânica quanto africana ou asiática), porém pode acometer ambos os sexos e iniciar-se após a menopausa.^{7,8} Seu nome deriva do grego *melas*, que significa negro.⁵

Os melanócitos, palco de gênese do melasma, são células dendríticas responsáveis pela pigmentação da pele e dos pelos, derivados dos melanoblastos originários de células da crista neural.^{5,7,9} Durante a embriogênese, migram através do mesênquima até a epiderme e os folículos pilosos, sendo encontrados, também, nas leptomeninges, cóclea e trato uveal (corpo ciliar, coróide e íris).^{5,7}

A melanina, um polímero nitrogenado de alto peso molecular, assume coloração castanho-escuro, sendo considerado o principal pigmento determinante da cor da pele, razão pelo qual participa, também, na filtração e absorção dos raios UV.⁷ A enzima responsável pela produção desse pigmento é a tirosinase, a qual participa da hidroxilação da tirosina e oxidação da Dopa, gerando, por conseguinte, a melanina.^{10,11}

Os melanócitos localizados na camada basal epidérmica projetam seus dendritos, através da camada espinhosa, transferindo seus melanossomos (sítio, também, da biossíntese da melanina, conhecida como melanogênese) aos queratinócitos; esse conjunto forma, então, a unidade epidermo-melânica, a qual é constituída de um melanócito e 36 queratinócitos.^{5,7} Ocasionalmente, tal unidade pode ser encontrada na derme.^{5,7}

A hiperpigmentação da epiderme, tanto primária (constitucional) quanto secundária (medicamentosa ou por hiperatividade melanossômica), deve-se, portanto, ao excesso de produção de melanina.^{10,11} A produção de melanina é influenciada por diversos fatores, como radiação solar, hormônio estimulador de melanócitos (MSH), endotelina-1, fator de crescimento dos fibroblastos basais e atividade de enzimas e proteínas estabilizadoras da tirosinase.⁵

Fatores genéticos, hormônio-estrogênico (como gravidez e terapia hormonal), drogas fototóxicas, anticonvulsivantes, cosméticos, doenças tireoidianas autoimunes e exposição solar,

entre outros, estão envolvidos na patogênese do melasma, porém, nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo desenvolvimento do quadro.^{5,7,12}

Clinicamente, o melasma apresenta três padrões clínicos principais: centrofacial, malar e mandibular, sendo o primeiro considerado o mais comum (aflige fronte, nariz, lábio superior, bochechas e queixo).⁵ É também dividido de acordo com sua aparência sob a iluminação da lâmpada de Wood: epidérmico, dérmico, misto e indeterminado;¹³ ao exame com essa lâmpada, as lesões epidérmicas são acentuadas, enquanto o aumento de melanina dérmica se torna menos evidente.^{5,13} Tal classificação possui impacto prognóstico, pois a pigmentação epidérmica é, de certa forma, propícia à terapia tópica e a *peelings* químicos, enquanto o comprometimento dérmico apresenta dificuldade terapêutica.⁵ Por fim, não se deve olvidar sua classificação como transitório e persistente: quando o estímulo desencadeante é interrompido por um ano e o melasma desaparece, classifica-se como transitório, caso contrário, é do tipo persistente.¹⁴

Por ser doença recalcitrante, que influencia enormemente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos,¹⁵ inúmeros estudos são realizados na tentativa de buscar alternativas terapêuticas seguras e eficazes.¹⁶ Sua abordagem terapêutica inclui fotoproteção constante, associada a compostos tópicos que agem na inibição da tirosinase, remoção da melanina e destruição de grânulos de melanina, promovendo, assim, ação despigmentante.⁶

A hidroquinona, considerada tratamento tópico de primeira linha,¹⁶ tem sua capacidade clareadora descrita desde 1936, por Oettel.¹⁵ Sua principal ação é através da inibição da tirosinase, pois impede a conversão da Dopa em melanina, mas degradação de melanossomos e destruição de melanócitos, também são propostos.¹⁷

Pela grande possibilidade de efeitos colaterais, como dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória, despigmentação permanente, ocronose, melanose conjuntival e despigmentação ungueal,¹⁵ alternativas como ácidos azelaico, kójico e glicólico, retinoides, arbutin,¹⁴ extratos de licorice, emblica e belides,¹⁸ niacinamida, mequinol, sepiwhite® e *peelings* químicos^{16,19,20} mostram-se eficazes e seguros no clareamento das lesões por provocar menos efeitos adversos.²¹ Estudos mostram que a terapia combinada é preferível pelo sinergismo das substâncias e pela redução de efeitos colaterais.¹⁴

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança de uma nova combinação cosmeceútica, à base de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®, comparando-a à hidroquinona 2% e 4%, na abordagem do melasma facial.

MÉTODOS

Trata-se de estudo mono-cego, comparativo, monocêntrico, aprovado por Comitê Universitário de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, conduzido conforme os princípios da Declaração de Helsinki, as Boas Práticas Clínicas em Pesquisa e a Resolução Anvisa 196/96, no qual foram incluídas 120 voluntárias, portadoras de melasma facial epidérmico ou misto, com fototipos I a IV de Fitzpatrick e idade entre 18 e 50 anos.

Para serem aptas à inclusão no estudo, as voluntárias precisavam estar livres de doenças cutâneas, ser usuárias habituais de fotoprotetores (FPS \geq 30), além de estar sem uso de produtos despigmentantes e/ou realização de procedimentos estéticos nos últimos 60 dias pré-inclusão.

Após terem lido, entendido, concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram divididas em três grupos: Grupo A, que utilizou fina camada do produto à base de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® (Blancy, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil), duas vezes ao dia; Grupo B, que utilizou fina camada de hidroquinona 2% (Clariderm®, Laboratórios Stiefel, Guarulhos/SP, Brasil) à noite; Grupo C, que usou fina camada de hidroquinona 4% (Solaquin®, Valeant Farmacêutica Ltda., São Paulo/SP, Brasil), à noite. Em todos os grupos, foi associada fotoproteção diária (Episol® Color FPS30, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Todos os grupos utilizaram os produtos durante 90 dias consecutivos.

As voluntárias foram avaliadas na visita inicial (D0) do ponto de vista clínico – classificação do melasma em epidérmico e misto, com auxílio da lâmpada de Wood, e sua quantificação através do cálculo do Masi (*Melasma Area Severity Index*) –, foram submetidas a registro fotográfico (Canon™ Power Shot G10, Japan) e o impacto que o melasma atribuía à qualidade de vida foi avaliado através do MELASQoL (*Melasma Quality of Life scale*). A cada 30 dias (D30, D60 e D90), as voluntárias retornavam em consulta, quando tais procedimentos eram repetidos.

Na última visita (D90), também foram avaliadas a eficácia (classificada em excelente, muito boa, boa, regular e nula), a tolerabilidade (excelente, corresponde à ausência de eventos adversos; boa, quando os eventos são facilmente tolerados; regular, quando os eventos adversos tolerados não levaram à interrupção do uso; ruim, quando o evento adverso levou à interrupção do tratamento) e atuação global do tratamento (avaliada através da seguinte métrica: zero, melasma claro; 1, quase claro, melhora de 90%; 2, melhora de 75%; 3, melhora de 50%; 4, melhora de 25%; 5, nenhuma melhora; e 6, piora do melasma).

RESULTADOS

O estudo encerrou com 102 (85%) voluntárias: o Grupo A, com 34 voluntárias (cinco se retiraram do estudo por motivos pessoais, e uma foi excluída devido a quadro de depressão, sem relação causal com o uso do produto); o Grupo B, com 33 voluntárias (seis se retiraram por motivos pessoais, e uma apresentou quadro de acne, com possível relação causal com o uso do produto); e o Grupo C, com 35 voluntárias (duas se retiraram por motivos pessoais, uma foi excluída devido a acentuadas sensações de desconforto por um mês, com possível relação causal com o uso do produto, e uma foi excluída por ter sido submetida a procedimento cirúrgico, sem relação causal com o uso do produto).

Questionadas sobre as possíveis etiologias de seu melasma, 58% das voluntárias responderam ser a gravidez uma das causas possíveis; os contraceptivos hormonais representaram

24% das causas; o sol, 89%; e condições genéticas, 42%. Vale ressaltar que as voluntárias podiam relacionar mais de uma alternativa ao melasma (Gráfico 1).

A métrica do Masi decaiu ao longo do estudo para os três grupos, ou seja, houve melhora clínica do melasma, sendo essa redução estatisticamente significativa para todos eles (comparando a evolução do Masi, para os três grupos, visita a visita, temos, em todas as comparações p-valor < 0,001): 1) Grupo A: o valor inicial da média do Masi foi 12,73 (D0), passou para 10,89 (D30) e 9,65 (D60), finalizando o estudo com 8,63 (D90). O Grupo B, por sua vez, teve no início do estudo a média do Masi igual a 14,04 (D0), evoluindo para 11,90 (D30) e 10,00 (D60), finalizando com a média de 8,72 (D90). O Grupo C iniciou com a média 11,73 (D0), decrescendo para 10,01 (D30) e 8,29 (D60), concluindo o estudo com 7,04 (D90) (Tabela 1 e Gráfico 2).

Ao se analisar o Grupo A *versus* Grupo B, quanto à melhora da escala Masi, após 30 dias de estudo o p-valor foi 0,632; após 60 dias, 0,642; e após 90 dias, 0,233. Da mesma forma, comparando os grupos A e C, encontramos, após 30 dias, p-valor = 0,620; após 60 dias, = 0,030; e após 90 dias, < 0,001. A comparação dos grupos B e C, por sua vez, demonstrou p-valor = 0,931, após 30 dias; = 0,017 após 60 dias; e < 0,001, após 90 dias (Tabela 1).

O questionário MELASQoL demonstra que as notas maiores correspondem ao maior grau de insatisfação pessoal com o melasma. No Grupo A, a nota média do MELASQoL no D0 foi 45,62, e no D90, 27,09 (p-valor < 0,001). Para o Grupo B, o valor no D0 foi 48,82, passando para 25,12 no D90 (p-valor < 0,001). Já o Grupo C, iniciou com 48,49 (D0) e finalizou (D90) com 28,14 (p-valor < 0,001) (Tabela 2 e Gráfico 3). Analisando o Grupo A *versus* Grupo B, o p-valor foi 0,306; Grupo A *versus* Grupo C, 0,679; e Grupo B *versus* Grupo C, 0,507.

Com relação à segurança de uso dos produtos, encontrou-se que no Grupo A, após 30 dias, 67% das voluntárias apresentaram nenhum evento adverso, 22% eritema, 6% descamação, 3% pinicação, e 3% ardor; após 60 dias, 70% não apresentaram qualquer evento adverso, 16% apresentaram eritema, e 14% des-

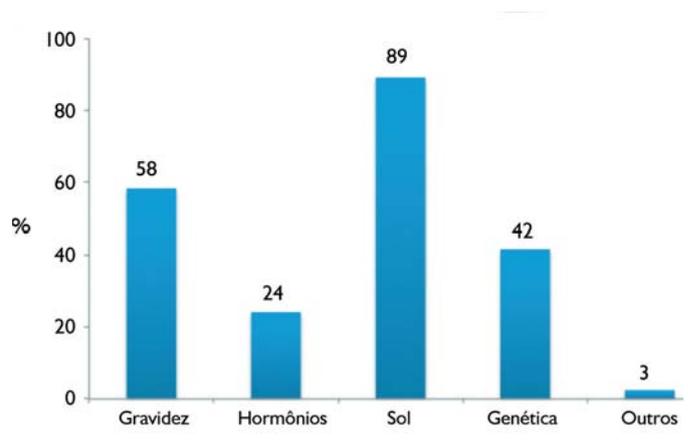
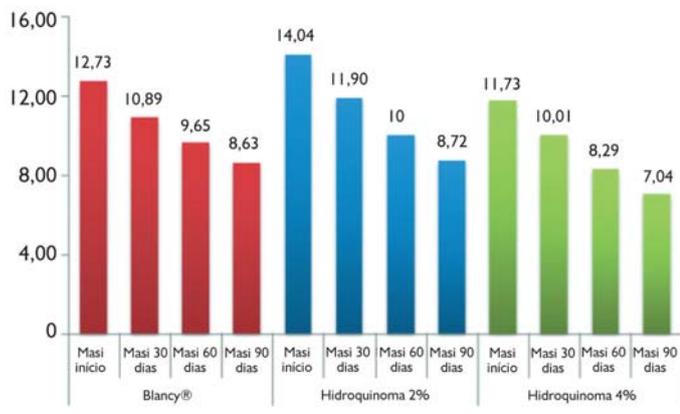


Gráfico 1: Possíveis etiologias na causa do melasma entre as voluntárias incluídas no estudo

Tabela 1: Estatísticas descritivas da escala Masi no início e após 30, 60 e 90 dias de uso dos produtos (grupos A, B e C)

	Grupo A				Grupo B				Grupo C			
	Masi Início	Masi 30 dias	Masi 60 dias	Masi 90 dias	Masi Início	Masi 30 dias	Masi 60 dias	Masi 90 dias	Masi Início	Masi 30 dias	Masi 60 dias	Masi 90 dias
Média	12,73	10,89	9,65	8,63	14,04	11,90	10	8,72	11,73	10,01	8,29	7,04
Mediana	10,65	9,45	8,30	7,65	13,60	10,80	8,70	7,50	10,90	8,70	7,50	5,40
Desvio-padrão	7,51	6,07	5,84	5,34	8,71	7,47	5,99	5,96	6,44	6,17	5,08	4,37
Mínimo	3,30	2,40	1,20	0,80	0,80	0,80	0,90	0,90	2,40	2,40	2,10	1,60
Máximo	31,10	27,50	27,50	20,70	32,40	25,90	23,50	23,40	34,90	34,90	28,10	19,20

Gráfico 2: Melhora progressiva do Masi nos três grupos ($p < 0,001$)

camação; após 90 dias, 80% estavam assintomáticas, 14% apresentaram eritema, e 6% descamação. Com relação ao Grupo B, após 30 dias de uso do produto, 61% delas informavam nenhuma sensação, 27% apresentaram eritema, 9% descamação, e 3% edema; após 60 dias, a resposta nenhuma sensação foi para 71%, eritema para 16%, descamação para 8%, edema para 3% e prurido para 3%; após 90 dias de uso, 85% estavam assintomáticas, 9% apresentaram eritema, 3% descamação e 3% apresentaram prurido. No Grupo C, após 30 dias de uso do produto, nenhuma sensação foi a resposta de 61% das voluntárias, eritema de 17%, descamação de 12%, e prurido, edema, pinicação e ardor de 2% das voluntárias cada; após 60 dias de uso, 79% delas indicaram nenhuma sensação, 11% descamação, percentual que se repetiu com relação a eritema; após 90 dias de estudo, 84% delas estavam assintomáticas, 11% apresentavam eritema, 3% edema e 3% descamação. A análise estatística da resposta nenhuma sensação, em D90, mostrou que não houve diferença estatística entre os grupos (p -valor $> 0,05$) (Gráfico 4).

No quesito tolerabilidade, no D90, para o Grupo A, houve 16 avaliações excelentes (47%), 16 boas (47%), duas regulares (6%) e nenhuma ruim. No Grupo B, 19 avaliações excelentes (58%), 13 boas (39%), uma regular (3%) e nenhuma ruim. O Grupo C apresentou duas avaliações excelentes (6%), 12 boas (34%), 13 regulares (37%) e seis ruins (17%). Do ponto de vista estatístico, não houve diferenças significativas nos quesitos entre os grupos A e B ($p = 0,570$). Entre os grupos A e C e entre os grupos B e C, houve diferença estatística ($p < 0,001$), uma vez

que o Grupo C apresentou percentual de voluntárias com excelente/boa tolerabilidade ao produto menor do que os encontrados nos grupos A e B.

DISCUSSÃO

Melasma é melanodermia que acomete principalmente mulheres, com grande refratariedade,⁷ e sua terapêutica tem sido motivo de estudos.¹⁹ Essa dermatose pode afetar de forma negativa o equilíbrio emocional e o social dos pacientes, sendo essa condição avaliada por um questionário específico: o MELASQoL.⁷ É importante salientar que a qualidade de vida pode melhorar com o tratamento.¹⁵ Entre as opções terapêuticas encontram-se: despigmentantes tópicos, lasers, luz intensa pulsada, dermoabrasão e *peelings*.^{5,22} Apesar de ser o agente despigmentante mais utilizado, a hidroquinona gera muitos efeitos adversos.^{5,13,23} Tal fato estimula o desenvolvimento de novos produtos e novas combinações de agentes despigmentantes no manejo do melasma.

As diferenças fenotípicas raciais relacionadas com a pigmentação cutânea são devidas ao grau de atividade dos melanócitos, à qualidade dos melanossomos, à proporção e distribuição de feomelanina/eumelanina, e a fatores externos, como a radiação UV, que estimula diretamente a produção de melanina.⁷ A atividade dos melanócitos pode ser influenciada pelo tamanho dos melanossomos e pelo grau de atividade enzimática envolvido na síntese de melanina:⁵ melanossomos da pele clara são menores e agrupados, sendo degradados na camada malpighiana média, enquanto, na pele escura, eles são maiores e individualmente dispersos, sendo degradados lentamente (por isso, grânulos de melanina podem ser encontrados no estrato córneo).⁵ Regiões cronicamente fotoexpostas chegam a ter o dobro da densidade de melanócitos quando comparadas às áreas não-fotoexpostas.⁵

A tirosina, um aminoácido essencial, é o elemento inicial da síntese da melanina.⁷ A tirosinase, na presença de oxigênio, oxida a tirosina em Dopa e esta em dopaquinona.⁷ Na presença de cisteína (glutationa), o produto final será a feomelanina, pigmento alcalino amarelado, encontrado em quantidades relativamente altas em indivíduos de pele clara.⁷ Por outro lado, na ausência de cisteína, a dopaquinona é convertida em dopacromo, e o resultado é a formação da eumelanina, pigmento alcalino amarronzado, capaz de absorver e dispersar os raios UV, reduzindo os efeitos nocivos do sol.⁷ A melanina possui enorme

Tabela 2: Comparação dos escores do questionário MELASQoL antes e após 90 dias de uso dos produtos (grupos A, B e C)

	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias
Média	45,62	27,09	48,82	25,12	48,49	28,14
Mediana	49	22	52	18	53	24
Desvio-padrão	13,47	16,31	14,60	17,06	15,72	14,29
Mínimo	10	10	21	10	16	10
Máximo	69	63	70	62	70	59
p-valor	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

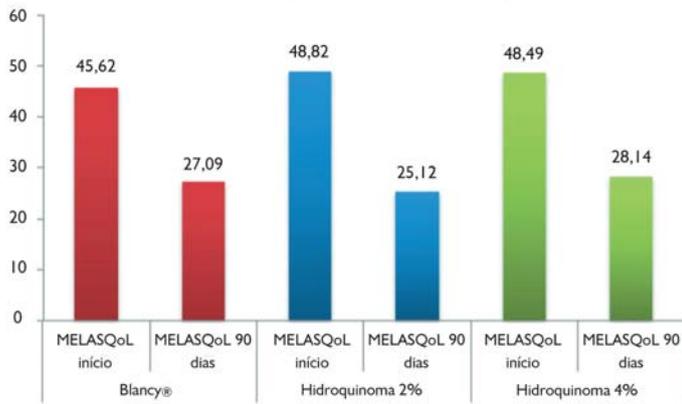


Gráfico 3: Ausência de diferenças estatísticas na melhoria do MELASQoL entre os grupos

afinidade pelo DNA, tendo a feomelanina o poder de gerar radicais livres em resposta à luz solar, contribuindo para o efeito tóxico dessa radiação,⁷ fato que explica o maior risco de dano epidérmico induzido pela luz UV em indivíduos de pele clara.⁷

A hidroquinona é derivado fenólico que compete com a tirosina como substrato da tirosinase e promove dano aos melanócitos e melanosomos.⁵ As concentrações utilizadas variam de 2% a 5%, sendo a eficácia e os efeitos colaterais proporcionais a elas.²⁴ Esses efeitos colaterais podem ser classificados em agudos (dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória e hipopigmentação)¹⁵ ou crônicos (ocronose, despigmentação ungueal, melnose conjuntival e degeneração corneal).¹⁵ Indivíduos com fototipos V e VI são mais suscetíveis a tais eventos adversos.^{21,25} Deve-se lembrar que tal substância é contraindicada na gravidez;^{21,26} sendo essa fase da vida da mulher um importante agente causal do melasma, aumenta, assim, a importância de substâncias naturais no tratamento do quadro.¹⁶

Em estudo publicado por Salem et al., em 2009, três grupos de 15 portadores de melasma, fototipos IV-V, foram tratados com hidroquinona 4%, ou com *peeling* de ácido tricloroacético a 30% (TCA) ou com *laserfrequencydoubled* Q-switchedNd:YAG, durante seis meses. Os resultados mostraram a superioridade do tratamento com hidroquinona ($p < 0,0001$).²²

Como é notória a capacidade de geração de eventos adversos do uso da hidroquinona,¹⁵ tem-se estimulado o segmen-

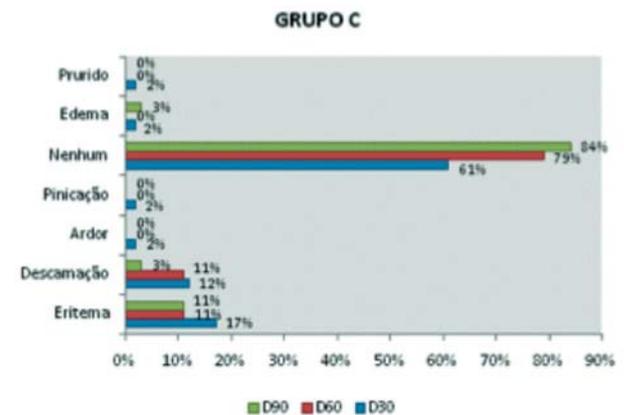
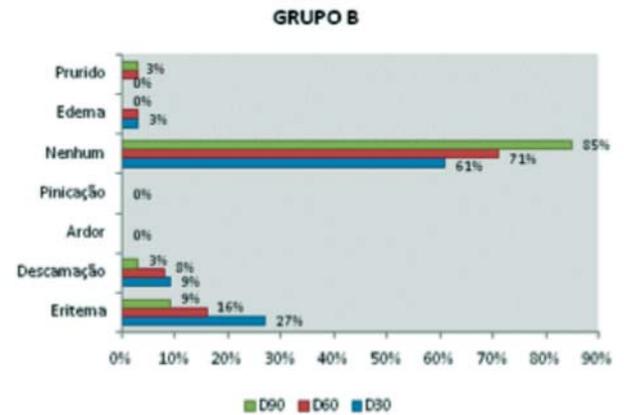
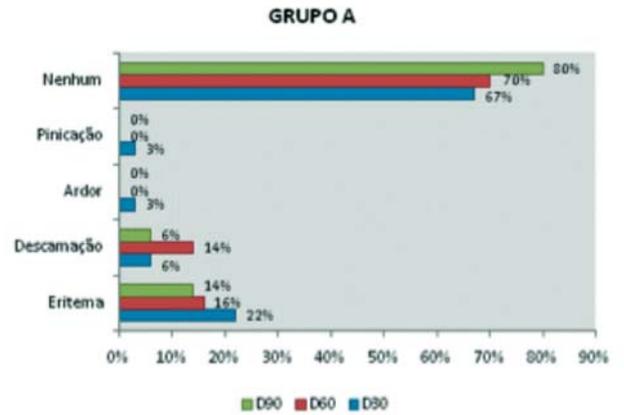


Gráfico 4: Avaliação de segurança dos produtos (grupos A, B e C)

to fármaco-cosmético na busca de substâncias despigmentantes alternativas, cujo poder de adversidade clínica seja minimizado.

Neste estudo, viu-se que a associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® mostra-se excelente alternativa na abordagem do melasma (Figuras 1 e 2). Do ponto de vista clínico, observou-se redução da gravidade de intensidade de cor e tamanho das lesões de melasma facial nas voluntárias, representada por redução de 32% (D90 versus D0) no índice Masi. Comparando-se essa associação à hidroquinona 2% e à hidroquinona 4%, vê-se que houve diferença estatística em relação ao Grupo C (hidroquinona 4%; p-valor < 0,001) e não houve diferença estatística em relação ao Grupo B (hidroquinona 2%; p-valor = 0,233). Esse achado posiciona a potência clínica dessa associação entre a da hidroquinona 2% e 4%.

Os benefícios clínicos da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® são devidos à atuação dessas substâncias sobre várias etapas fisiológicas da gênese da melanina. Têm atuação conforme estudos *in vitro* e *ex vivo* na inibição da atividade da enzima tirosinase (redução da biossíntese de melanina e precursores), inibição da expressão gênica e atividade de endotelina-1 (inibição da dendricidade de melanócitos), redução da expressão gênica e atividade de PAR-2 (inibição da transferência da melanina formada para os queratinócitos adjacentes) e promoção da proliferação celular (aceleração na eliminação da melanina já depositada na pele).²⁷

O ácido kójico [5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona] é considerado substância antimicrobiana produzida por fungos e bactérias, entre elas espécies de *Acetobacter*, *Aspergillus* e *Penicillium*, com ação quelante sobre os íons cobre, com consequente inativação da tirosinase e inibição da melanogênese.²⁸ Tem sido utilizado com sucesso entre os despigmentantes na terapêutica das hiperpigmentações cutâneas.¹

Alfa-arbutin é agente despigmentante conhecido como 4-hidroxifenil α -D-glicopiranosídeo.^{10,11} Sendo glucosídeo da hidroquinona, atua na melanogênese.¹⁰ O mecanismo primário de ação do alfa-arbutin se dá pela inibição da tirosinase.¹¹ O α -arbutin inibe a tirosinase mais fortemente que o arbutin.^{11,23} A ligação alfa-glucosídica nos glucosídeos da hidroquinona sugere importante função na inibição da tirosinase.¹¹ Testes de segurança já foram realizados, demonstrando a segurança desse ativo no uso cosmético.¹⁰

Polnikorn tratou 35 casos de melasma dérmico ou misto, persistentes por mais de seis meses e refratários ao tratamento com hidroquinona ou fórmula de Kligman, através de aplicações de laser Q-switchedNd:YAG, com intervalo semanal, e, posteriormente, solução de alfa-arbutin 7%, duas vezes ao dia, associado a protetor solar. Os resultados posicionaram o alfa-arbutin como alternativa eficaz e segura à hidroquinona na abordagem do melasma, podendo, ser, aliás, usada no intuito de minimizar possíveis hiperpigmentações pós-procedimentos luminosos e/ou reduzir o risco de melasma pós-laser.²³



Figura 1: Foto de voluntária em D0 e D90.



Figura 2: Voluntária em D0 e D90

O Sepiwhite® é composto que contém fenilalanina (N-undecila-10-enoil-l-fenilalanina),¹⁹ aminoácido inibidor ou ativante do MHS, uma vez que afeta a interação dos ligantes ao alfa-receptor.¹⁹ O Sepiwhite® atua como antagonista do receptor alfa do MHS, reduzindo a produção de melanina em testes *in vitro*.¹⁹ Estudo realizado em 2009, por Bissett et al. apontou que o uso da associação de niacinamida 5% e N-undecilenoil-fenilalanina 1% foi mais eficaz do que o uso isolado de niacinamida 5% na redução da hiperpigmentação após oito semanas de tratamento, não só para melasma, mas, também, para lentigo solar, efélides e lentigo senil.¹⁹ Em outro estudo randomizado, duplo-cego, finalizado com 30 voluntários (28 mulheres e dois homens, com idade entre 47 e 75 anos), o uso do undecilenoil-fenilalanina 2% mostrou-se eficaz e seguro na terapêutica de lentigos solares, com melhora moderada em 63,3% dos casos e melhora importante em 36,6%.²⁹

Achromaxyl® é ativo composto por proteínas fermentadas e hidrolisadas da planta da família *Brassicaceae*. Esse ativo diminui a quantidade de melanina por inibição da atividade da tirosinase levando, portanto, ao clareamento cutâneo.³⁰

De acordo com a crescente exigência do consumidor, a tendência do mercado é desenvolver produtos com o maior número de compostos naturais, especialmente os de origem vegetal, incorporando-os na prática médica, principalmente se tal matéria-prima foi aprovada cientificamente por estudos clínicos.³¹

Como já mencionado, o melasma afeta de forma negativa a qualidade de vida dos acometidos, uma vez que gera insatisfação pessoal com a aparência e privação do convívio social.^{7,32} O MELASQoL auxilia a captar o grau de insatisfação desses pacientes, bem como a mensurar a evolução desse impacto mediante os tratamentos médico instituídos.⁷ As condições mais influenciadas pelo melasma estão incluídas nesse questionário: vida social, recreação/lazer e bem-estar emocional.⁷ Esse instrumento clínico avalia dez quesitos, a saber: aparência da pele, frustração, constrangimento, depressão pela condição da pele, os efeitos dessa condição no relacionamento com outras pessoas, desejo de estar com outras pessoas, dificuldade na demonstração de afeto, não se sentir atraente, sentir-se menos importante, e alteração do senso de liberdade.³²

Neste estudo, viu-se que, através do MELASQoL, houve recuperação da qualidade de vida das voluntárias que fizeram uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® 40%, o qual não apresentou diferenças estatísticas com as duas concentrações de hidroquinona; na comparação entre os grupos A e B, o p-valor foi 0,306 e, entre os grupos A e C, o p-valor foi 0,679. Percebe-se, portanto, que tal associação é tão eficiente quanto a hidroquinona no que se refere à recuperação da qualidade de vida dos portadores de melasma. Estudos com outros compostos cosmeceuticos, como já apresentados por Costa et al., apontam que essa categoria de produtos é tão

importante na eficácia clínica da abordagem do melasma¹⁸ quanto, principalmente, na melhoria da qualidade de vida³³ dos pacientes que a apresentam, posicionando-os como compostos tão eficazes quanto a hidroquinona na abordagem clínica e melhoria da qualidade de vida.

Também já se viu que o uso da hidroquinona apresenta riscos importantes de desencadear eventos adversos.¹⁵ Em nosso estudo, não verificamos eventos adversos definitivos em qualquer um dos grupos, mas apenas os clássicos, observados por substâncias da classe dos despigmentantes (prurido, eritema, edema, ardor, pinicação e descamação), sendo o eritema o de maior prevalência. Esses sintomas ocorreram inicialmente e diminuíram no final do estudo, demonstrando que, no final do estudo (D90), a observação de nenhum evento adverso foi estatisticamente igual nos três grupos (A *versus* B: p-valor = 0,523; A *versus* C: p-valor = 0,463; B *versus* C: p-valor = 0,929).

CONCLUSÃO

Estudos com novos agentes despigmentantes como alternativa à hidroquinona no tratamento do melasma têm sido frequentemente realizados. Essa melanoderma gera, além da aparência inestética, impacto psicossocial negativo. A hidroquinona, apesar de ser o agente despigmentante mais utilizado, possui muitos efeitos indesejados. Isso perpetua a busca de novos produtos eficazes e com menos reações. Certificar-se da segurança, eficácia e tolerabilidade do produto é fundamental para obter bons resultados. Neste estudo, verificou-se que o uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® é eficaz e seguro na abordagem do melasma, apresentando-se como mais uma alternativa no arsenal terapêutico dessa dermatose inestética com resposta clínica percentual superior à da hidroquinona 2% e inferior à da hidroquinona 4% na abordagem do melasma. ●

REFERÊNCIAS

- Sato MEO, Gomara F, Pontarolo R, Andreazza IF, Zaroni M. Permeação cutânea in vitro do ácido kójico. *Rev Bras Cienc Farm.* 2007;43(2):195-203.
- Valente SM. Visual disfigurement and depression. *Plast Surg Nurs.* 2009;29(1):10-6.
- Damasceno VO, Lima JRP, Vianna JM, Vianna VRA, Novaes JS. Tipo físico ideal e satisfação com a imagem corporal de praticantes de caminhada. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(3): 181-6.
- Stratigos AJ, Katsambas A.D. Optimal Management of Recalcitrant Disorders of Hyperpigmentation in Dark-Skinned Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(3):161-8.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatologia.* 2ª Edição. São Paulo: Elsevier; 2011.
- Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 [Epub ahead of print].
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6): 623-35.
- Cestari TF, Hassun K, Sittart A, Viegas ML. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(1):36-9.
- Oliveira IO, Junior HLA. Conhecimentos atuais sobre a biologia dos melanócitos no folículo piloso humano. *An bras Dermatol.* 2003. 78(3):331-343.
- To-oK, Nomura K, Sugimoto K, Nishimura T, Kuriki T, Itoh M. Experimental study on cross-reactivity of α -arbutin toward p-phenylenediamine and hydroquinone in guinea pigs. *J Dermatol.* 2010;37(5):455-62.
- Sugimoto K, Nomura K, Nishimura T, Kiso T, Sugimoto K, Kuriki T. Syntheses of α -arbutin- α -Glycosides and their inhibitory effects on human tyrosinase. *J Biosci Bioeng.* 2005;99(3):272-6.
- Perez M, Luke J, Rossi A. Melasma in Latin Americans. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10(5):517-23.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 3ª edição. São Paulo: Artes Medicas, 2007.
- Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol.* 2009;54(4):303-9
- Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7): 781-7.
- Leyden JJ, Shergill B, Micali G, Downie J, Wallo W. Natural options for the management of hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011.25(10): 1140-5.
- Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of Melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.
- Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An. Bras. Dermatol.* 2010;85(5):613-20.
- Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS, Miyamoto K, Hakoziaki T, Li J, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(1):20-6.
- Draeos ZD. Skinlighteningpreparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007; 20(5):308-13.
- Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skinwhitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003;42(2):153-6.
- Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther.* 2009;11(3):146-50.
- Polnikorn N. Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: A prospective study. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(3):126-31.
- Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia estética.* São Paulo: Atheneu; 2004.
- Rossi AM, Perez MI. Treatment of hyperpigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011; 19(2): 313-24.
- Azulay LA, Alves GF, Costa A. *Dermatologia e gravidez.* 1ª ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
- Data on file – Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil.
- Calaça GN, Stets S, Nagata N. Determinação simultânea de ácido kójico e hidroquinona por espectrofotometria visível e calibração multivariada. *Quím. Nova.* 2011;34(4): 630-5.
- Katoulis AC, Alevizou A, Bozi E, Makris M, Zafeiraki A, Mantas N, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a preparation containing undecylenoyl phenylalanine 2% in the treatment of solar lentigines. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(5):473-6.
- Theherbarie.com [pagina da Internet]. Disponível em http://www.theherbarie.com/files/resource-center/tds/Achromaxyl_IS_TDS.pdf [Acessado em 30 de novembro de 2011].
- Ferrari M, Oliveira MSC, Nakano AK, Rocha-Filho PA. Determinação do fator de proteção solar (FPS) in vitro e in vivo de emulsões com óleo de andiroba (*Carapaguianensis*) *Rev Bras Farmacogn.* 2007; 17(4):626-30.
- Cestari TF, Balkrishann R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzotti NG, Troian C. Translation and cultural adaptation to Portuguese of a quality of life questionnaire for patients with melasma. *Med Cut Iber Lat Am.* 2006;34(6):270-4.
- Costa A, Pereira MO, Moisés TA, Cordero T, Silva ARD, Amazonas FTP, Bentivoglio F, Pereira ESP. Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellisperennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthusemblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. *Surg Cosmet Dermatol.* 2011;3(3):207-12.