

Uso do pycnogenol no tratamento do melasma

*The use of pycnogenol in the treatment of melasma***Autores:**

Camila Araujo Scharf Pinto¹
 Manuela Ferrasso Zuchi Delfes²
 Larissa Montanheiro dos Reis²
 Luiz Eduardo Garbers³
 Paola Cristina Vieira da Rosa Passos⁴
 Deborah Skusa de Torre⁵

¹ Médica residente em dermatologia pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

² Médica dermatologista – Curitiba (PR), Brasil.

³ Acadêmico de medicina na Faculdade Evangélica do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Preceptora do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

⁵ Preceptora Chefe do Ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para:

Faculdade Evangélica do Paraná
 Serviço de Dermatologia
 A/C. Dra. Camila Araujo Scharf Pinto
 Rua Padre Anchieta, 2770 - Bigorrião
 80730-000 – Curitiba - PR

Data de recebimento: 28/06/2015

Data de aprovação: 20/09/2015

Trabalho realizado no Hospital Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

Suporte Financeiro: Os participantes receberam gratuitamente o tratamento completo do Pycnogenol e protetor solar do laboratório FQM

Conflito de Interesses: Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201573663>

RESUMO

Introdução: Melasma é uma hipermelanose comum, adquirida e de difícil tratamento por ser uma condição refratária e recorrente. O pycnogenol é um potente antioxidante que por possuir ação protetora contra radiação ultravioleta pode apresentar eficácia no tratamento do melasma.

Objetivos: Avaliação da efetividade do pycnogenol 100mg/dia no tratamento do melasma.

Métodos: Estudo prospectivo, randomizado e intervencional com 31 pacientes.

As participantes selecionadas fizeram uso do pycnogenol 100 mg por dia durante 90 dias, bem como de filtro solar. Foram avaliadas quanto a extensão do melasma (MASI – Melasma Area Severity Index) e qualidade de vida (MELASQol – Melasma Quality of life), ambos questionários já validados na literatura. Foi realizado também documentação fotográfica antes e após o tratamento.

Resultados: Os resultados de eficácia mostraram uma redução significativa ($p < 0,05$) nos escores para ambas as escalas avaliadas. Segundo a auto-avaliação das participantes 94,4% apresentaram uma melhora clínica.

Conclusões: O pycnogenol 50mg demonstrou ser efetivo no tratamento do melasma após a utilização de 2 comprimidos/ dia durante 90 dias. Os resultados para os escores dos questionários foram estatisticamente significantes tanto para área do melasma quanto para qualidade de vida. Além disso, o produto demonstrou ser seguro, dada a baixa incidência de efeitos colaterais.

Palavras-chave: melanose; quimioprevenção; adjuvantes farmacêuticos

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a common acquired hypermelanosis of difficult treatment due to the fact that it is a refractory and recurrent condition. Pycnogenol is a powerful antioxidant that can be effective in the treatment of melasma owing to its protective action against ultraviolet radiation.

Objectives: To evaluate the effectiveness of 100 mg/day pycnogenol in the treatment of melasma.

Methods: Prospective, randomized, interventional study carried out with 31 patients.

The selected participants made use of 100 mg / day pycnogenol and sunscreen for 90 days. They were evaluated regarding the extent of melasma (MASI) and quality of life (MELASQol).

Results: Efficacy results showed a significant reduction ($p < 0.05$) in the scores for both scales (MASI and MELASQol). According to the participants' self-evaluation, 94.4% of them showed clinical improvement.

Conclusion: 50 mg pycnogenol was shown to be effective in the treatment of melasma after use of 2 tablets / day for 90 days. The results for the MASI and MELASQoL (Melasma Quality of Life Scale) scores were statistically significant. Furthermore, the product was proven to be safe due to the low incidence of side effects.

Keywords: melanosis; chemoprevention; adjuvants, pharmaceutical

INTRODUÇÃO

Melasma é hipermelanose comum, adquirida, simétrica, caracterizada por máculas acastanhadas, mais ou menos escuras, de contornos irregulares, com limites nítidos, nas áreas fotoexpostas, especialmente face, fronte, têmporas e, mais raramente, nariz, pálpebras, mento e membros superiores.¹⁻³ Afeta ambos os sexos, com maior incidência em mulheres, especialmente gestantes. Ocorre em todas as raças, particularmente em indivíduos com fototipos intermediários, que vivem em áreas com elevados índices de radiação ultravioleta (UV).²

Apesar de sua etiopatogenia não ser inteiramente conhecida, múltiplos fatores estão envolvidos, especialmente a influência hormonal associada à gravidez, contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, radiação ultravioleta A e B, predisposição genética, drogas fototóxicas, anticonvulsivantes e disfunção tireoideiana.³⁻⁵

Não há consenso sobre a classificação clínica do melasma. São reconhecidos dois principais padrões de melasma da face: centofacial, que acomete a região central da fronte, região bucal, labial, supralabial e mentoniana; e malar, que acomete as regiões zigomáticas. Alguns autores acrescentam ainda um terceiro padrão, menos frequente, o mandibular.⁴⁻⁶

O tratamento atual do melasma pode ser dividido em duas categorias: tópico e oral.^{5,7,8} De forma geral, o tratamento do melasma, tanto tópico quanto oral, permanece um desafio por ser essa uma 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.^{3,8-10}

O pycnogenol é extrato da casca do pinheiro francês (*Pinus pinaster*), já conhecido antioxidante potente. Estudos *in vitro* demonstraram que esse antioxidante é mais potente do que as vitaminas E e C. Além disso, ele recicla a vitamina C, regenera a vitamina E e aumenta o sistema enzimático antioxidante endógeno. Por possuir ação protetora contra radiação ultravioleta, sua eficácia no melasma tem sido estudada.⁵⁻⁷

OBJETIVO

Avaliação da efetividade do pycnogenol 100mg/dia no tratamento do melasma.

MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado e intervencional realizado após a aprovação ética, CAEE 21845213.4.0000.0103 e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes.

Os participantes foram selecionados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, no período de outubro a dezembro de 2013. Foram selecionados adultos com diagnóstico de melasma, com idade de 18 a 75 anos, do sexo feminino, de todos os fototipos pela classificação de Fitzpatrick, voluntários e esclarecidos, que não estivessem amamentando ou fossem gestantes.

Foram excluídos participantes em uso de outro tratamento para melasma (tópico ou oral) nos últimos três meses.

As restrições impostas às participantes foram: não utilizar nenhum cosmético clareador na face durante o estudo, não utilizar medicamento sem informar o pesquisador, não se expor ao sol ou a lâmpadas ultravioleta sem a utilização de protetor solar e não utilizar medicamentos fotossensibilizantes durante o estudo.

Após preenchimento do consentimento esclarecido, as participantes foram avaliadas quanto ao fototipo segundo a classificação de Fitzpatrick e ao melasma, utilizando para isso o questionário Melasqol (Melasma Quality of Life Scale) e o Índice de Área e Gravidade de Melasma (Masi). Foram também obtidas fotografias padronizadas das participantes.

As participantes selecionadas fizeram uso do pycnogenol 50mg (Flebon®, Farmoquímica, Rio de Janeiro, Brasil), sendo administrados, concomitantemente, dois comprimidos por dia durante 90 dias, bem como de filtro solar diariamente (Actsun® FPS 45, Farmoquímica, Rio de Janeiro, Brasil), que foi reaplicado sempre que necessário. Ambos os produtos foram fornecidos às participantes gratuitamente.

Após esse período nova avaliação foi realizada utilizando-se o Melasqol e o Masi, e fotografias padronizadas, além da avaliação da eficácia percebida pelas participantes. Esta última foi realizada considerando-se os resultados: piorou, não alterou, melhorou 35-50%, melhorou muito 50-75%. Foi avaliada, também, a existência de efeitos colaterais indesejáveis.

As principais variáveis representantes do desfecho do estudo foram as diferenças nos critérios de avaliação do tempo 1 e tempo 2. Variáveis quantitativas foram representadas pelas médias e desvio-padrão, ou medianas e quartis (primeiro e terceiro) quando a normalidade não for evidenciada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre os dois tempos foi realizada pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, se indicado. Variáveis qualitativas foram representadas por seus percentuais e comparadas pelos testes do qui-quadrado ou coeficiente Tau C de Kendall, quando há característica ordinal. Foram considerados significativos valores bicaudais de $p < 0,05$. Os dados foram tabulados em MS Excel 2003® e analisados usando os softwares SPSS 19.

Tamanho da amostra

Foram selecionadas 31 participantes que frequentaram o ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba no período escolhido em 2013.

RESULTADOS

Foram incluídas 31 participantes das quais 18 completaram o estudo. Observou-se que 50% das participantes avaliadas exibiam fototipo III. A média de idade foi de 42 anos, conforme tabela 1.

Sete participantes apresentavam comorbidades antes do início do tratamento, destacando-se: hipotireoidismo, bronquite, dislipidemia, artrite reumatoide, depressão e fibromialgia.

Os resultados de eficácia mostraram redução significativa ($p < 0,05$) nos escores para ambas as escalas, Masi e Melasqol,

TABELA 1: Perfil epidemiológico dos participantes do estudo

	Frequência	%
Fototipo		
I	1	5,6
II	4	22,2
III	9	50
IV	2	11,1
V	2	11,1
Idade		
Média	42	
Desvio-padrão (DP)	7,6	
Mínimo	27	
Máximo	54	

conforme apresentado na tabela 2. Percebe-se que a diferença média nos escores Masi de antes e após o tratamento foi de aproximadamente cinco pontos, com máximo de 7,1 e mínimo de 1 após o tratamento. Já para a escala Melasqol a diferença média foi de aproximadamente 12 pontos, sendo o valor máximo de 61 e o mínimo de 10 após o tratamento.

Segundo a avaliação percebida pelas participantes 94,4% apresentaram melhora clínica, conforme dados apresentados na tabela 3. Esse resultado foi registrado e corroborado pelas avaliações fotográficas antes e após 90 dias de tratamento, conforme ilustrado nas figuras 1 e 2.

Com intuito de verificar se há alguma associação entre o grau de melhora e o fototipo dos participantes, avaliou-se a correlação entre essas duas variáveis, observando-se que não há associação estatística entre elas, conforme demonstrado no gráfico 1.

Poucos eventos adversos foram observados, como poliúria (aumento de diurese) e edema de membros inferiores; este último ocorreu em uma participante que havia associado uso de reposição hormonal na semana anterior, não podendo, assim, associar esse evento ao uso do pycnogenol.

DISCUSSÃO

O melasma representa condição extremamente frequente na prática dermatológica, sendo, no entanto, ainda bastante refratário às terapêuticas disponíveis. Sabe-se que grande parte das pacientes apresenta resposta satisfatória ao uso de tratamentos tópicos, mas, para aquelas que mantêm ausência de resposta a

TABELA 2: Medidas estatísticas das variáveis Masi e Melasqol, antes e depois do tratamento com pycnogenol 50mg, dois comprimidos/dia, durante 90 dias.

Variável	Média	DP	Min; Max	p-valor**
Masi antes	8,46	4,4	3; 18	<0,001
Masi depois	3,53	1,7	1; 7,1	
Melasqol antes	41,3	13,3	21; 66	0,001
Melasqol depois	29,44	14,4	10; 61	

** teste T de Student



FIGURA 1:
Paciente antes do tratamento com pycnogenol



FIGURA 2:
Paciente após 90 dias de tratamento com pycnogenol

múltiplas terapias, bem como pacientes visando à manutenção de resposta, o pycnogenol surge como opção terapêutica.

O pycnogenol possui a capacidade de inibir a tirosina quinase e vem demonstrando ação na regulação da biossíntese de melanina. Estudos *in vitro*¹¹ demonstram sua habilidade em suprimir superóxidos, óxido nítrico e o radical hidroxila, expressando dessa forma significativo poder antioxidante e antimelanogênico.

O mecanismo de ação do pycnogenol foi estudado por Cho et al.,¹² que demonstraram a ação de inibição da expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias, a partir de culturas de células RAW264.7, para interleucina-1 (IL-1) e células Jurkat E6.1 para interleucina-2 (IL-2). O pycnogenol demonstrou importante atividade contra as espécies de peróxidos que geravam espécies reativas de oxigênio nas células RAW264.7. Além disso, estudos de Elisa, immunoblotting e reação de polimerase (PCR-RT) indicaram que os níveis de IL-1 foram reduzidos naquelas células pré-tratadas com o pycnogenol.

Outros estudos^{13,14} ainda demonstraram que a expressão de IL-1, do fator nuclear B (NF-KB) e do ativador da proteína 1 (AP-1) também foi bloqueada pelo pycnogenol, demonstrando assim o largo espectro de ação anti-inflamatória da substância. Canali et al.¹⁵ observaram também ação do pycnogenol na via do ácido aracdônico ao fornecer 150mg/dia durante cinco dias para voluntárias entre 35-50 anos com coleta do sangue das pacientes a seguir. Esse estudo pôde concluir que a ação anti-inflamatória do pycnogenol foi devida à redução da expressão gênica da COX-2, diminuindo a biossíntese de leucotrienos.

Diversos autores^{16,17} vêm demonstrando interesse em agentes antioxidantes como Vitamina C, E e o próprio extrato de pinus francês (EPF), que recorrentemente exibem resultados positivos no manejo de ríides e hiperpigmentação.

Em dois diferentes artigos, Berson¹⁸ e Bordan Allemann¹⁹ sumarizaram os antioxidantes de origem natural, que, quando aplicados de forma tópica, podem restaurar a capacidade antioxidante da pele. Devido à comprovada eficácia antioxidante do EPF, podemos incluí-lo no manejo de certas patologias cutâneas.

Em outro estudo realizado por Ni5 e colaboradores com 30 mulheres foi avaliada a eficácia e segurança do uso de pycnogenol. Foram administradas 75mg por dia do produto durante 30 dias. De acordo com os resultados, as participantes apresentaram diminuição na área do melasma, bem como na intensidade pigmentária após o tratamento. Nenhum evento adverso foi relatado. Pycnogenol foi seguro e eficaz para o tratamento do melasma.

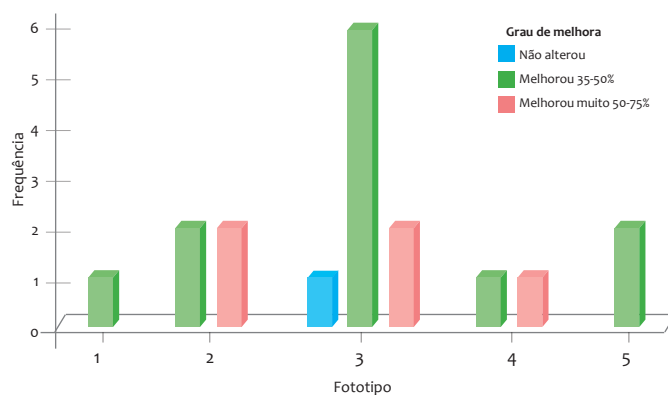
Um estudo realizado por Campos²⁰ avaliou a eficácia e segurança do uso diário de 100mg de pycnogenol durante dois meses em 29 mulheres com melasma. O produto foi eficaz em 88,8% das participantes, não ocorrendo nenhum caso de evento adverso.

CONCLUSÃO

O pycnogenol 50mg demonstrou ser efetivo no tratamento do melasma após a utilização de dois comprimidos/dia durante 90 dias. Os resultados para os escores Masi e Melasqol foram estatisticamente significantes. Além disso, o produto demonstrou ser seguro, devido à baixa incidência de efeitos colaterais.●

TABELA 3: Resultados da avaliação subjetiva dos 18 participantes após 90 dias de tratamento com pycnogenol

Grau de melhora	Frequência	%
Não alterou	1	5,6
Melhorou 35-50%	12	66,7
Melhorou muito 50-75%	5	27,8



* O grau de melhora não se associa estatisticamente com o fototipo das pacientes, $p > 0,05$.

GRÁFICO 1: Distribuição de grau de melhora segundo o fototipo, depois do tratamento com pycnogenol 50mg dois comprimidos/dia, durante 90 dias.

REFERÊNCIAS

1. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
2. Steiner Denise, Feola Camila, Bialeski Nediana, Morais e Silva Fernanda. Tratamento do melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):87-94.
3. Moreira AM, Bravo BSF, Amorim AGF, Luiz RR, Issa M. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(2)99-104.
4. Miot Luciane Donid, Miot Helio Amante, Silva Marcia Guimaraes, Marques Mariangela Esther. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-35.
5. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of Melasma with Pycnogenol®. *Phytother Res*. 2002;16(6):567-71.
6. Gupta AK1, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1048-65
7. Tamler Carla, Fonseca Rosa Maria Rabello, Burnier Francisco, Pereira Carlos, Barcauí Carlos Baptista. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(3):115-9.
8. Manela-Azulay M, Borges J. Estudo-piloto: tratamento de melasma com laser de Erbium fracionado não ablativo (1.540nm). *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(4):313-8.
9. Costa A, Arruda LH, Pereira E, Pereira M, Santos FB, Fávoro R. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achro max y I® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(4):22-30.
10. Hammerschmidt M, Mattos SML, Suzuki HS, Freitas CFNP, Mukai MM. Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(2):155-8.
11. Kim YJ, Kang KS, Yokozawa T. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(7): 2466-2471.
12. Cho KJ, Yun CH, Packer L, Chung AS. Inhibition mechanism of bioflavonoids extracted from the bark of *Pinus maritime* on the expression of proinflammatory cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928:141-56.
13. Tanja Grimm, Zuzana Chovanová, Jana Muchová, Katarína Sumegová, Anna Liptáková, Zde ka ura ková, et al. Inhibition of NF-B activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract (pycnogenol). *J Inflamm (Lond)*. 2006; 3:1.
14. Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, Durackova , et al. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime Pine bark extract (Pycnogenol). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2005;60: 5-9.
15. Canali R, Comitato R, Schonlau F, Virgili F. The anti-inflammatory pharmacology of pycnogenol in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(10):1145-9.
16. Chang M, Park S, Kwak TJ, Park HK, Lee CK, Lee HS, et al. Effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil on the UV-induced pigmentation and wrinkles reduction in human skin. *Korean Journal of Nutrition*. 2009; 42(6): 516-22.
17. Cho HS1, Lee MH, Lee JW, No KO, Park SK, Lee HS, et al. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(5):155-62.
18. Berson DS. Natural antioxidants. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7(1):7-12.
19. 19. Allemann B, Bauman L. Antioxidant used in skin formulations. *Skin Therapy Letter*. 2008;13(7):5-8.
20. Campos, V. Oral administration of pycnogenol associated with sunscreen improve clinical symptoms of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5): AB19.