

## Artigo Original

### Autores:

Eloisa Leis Ayres<sup>1</sup>  
 Adilson Costa<sup>2</sup>  
 Adriana Chaib Ferreira Jorge<sup>3</sup>  
 José Euzébio Gonçalves Júnior<sup>4</sup>  
 Miriam Szrajbman<sup>5</sup>  
 Beatriz Sant'Anna<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Mestre em dermatologia. Coordenadora do Centro de Dermatologia Prof. René Garrido Neves da Fundação Municipal de Saúde de Niterói – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em dermatologia, ex-chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP) e ex-diretor clínico da Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda – Campinas (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Gerente de Testes *in vitro* e Tecnologias da Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Eireli – Campinas (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Analista de Comunicação Científica na L'Oreal Brasil – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

<sup>5</sup> Coordenadora de Comunicação Científica da L'Oreal Brasil – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

<sup>6</sup> Mestre em química orgânica, diretora de Comunicação Científica da L'Oreal Brasil – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### Correspondência para:

Eloisa Leis Ayres  
 Rua Miguel de Frias 77 sala 1004  
 24220-008 –Niteroi - RJ  
 eloisalayres@gmail.com

Data de recebimento: 30/05/2016

Data de aprovação: 26/08/2016

Trabalho realizado no Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Eireli - Campinas (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** SkinCeuticals (LÓreal), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Conflito de Interesses:** Estudo patrocinado pela SkinCeuticals, porém toda metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores da pesquisa sem qualquer interferência da indústria farmacêutica.

# Estudo monocêntrico, prospectivo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de formulação cosmecêutica em pacientes com melasma

*Monocentric prospective study for assessing the efficacy and tolerability of a cosmeceutical formulation in patients with melasma*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683832>

## RESUMO

**Introdução:** O melasma é doença pigmentar frequente que acomete áreas expostas, principalmente nas regiões frontal e malar. A hidroquinona se mostra ativo eficaz no tratamento da hiperpigmentação; no entanto, devido a problemas com sua tolerabilidade, diversos estudos são conduzidos para desenvolver alternativas terapêuticas com eficácia equivalente.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e tolerabilidade de formulação cosmecêutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico em pacientes brasileiros apresentando melasma leve a moderado.

**Métodos:** 40 pacientes portadores de melasma leve a moderado na face utilizaram o cosmecêutico duas vezes ao dia, associado a filtro solar durante 90 dias. Foram feitas avaliações subjetivas de eficácia e tolerabilidade, medida do grau Masi e questionário MelasQoL-BP. A avaliação da luminosidade da pele e das características colorimétricas foram obtidas por meio de colorimetria.

**Resultados:** Após 90 dias de tratamento, observou-se melhora significativa nos parâmetros clínicos avaliados, nos parâmetros colorimétricos, no questionário de qualidade de vida e no escore Masi em 43%. O tratamento se mostrou eficaz sem causar eventos adversos.

**Conclusões:** A formulação cosmecêutica avaliada demonstrou ser alternativa eficaz à hidroquinona para o tratamento do melasma com excelente perfil de tolerabilidade cutânea.

**Palavras-chave:** hiperpigmentação; melanose; clareadores

## ABSTRACT

**Introduction:** Melasma is a common pigmentary condition that affects exposed body areas, especially in the frontal and malar regions. Hydroquinone is an effective active principle in the treatment of hyperpigmentation, however, due to issues linked to its tolerability, many studies are being conducted aimed at developing alternative therapies with equivalent effectiveness.

**Objective:** To evaluate the efficacy and tolerability of a cosmeceutical formulation containing ellagic acid, hydroxyphenoxy propionic acid, yeast extract and salicylic acid in Brazilian patients with mild to moderate melasma.

**Methods:** Forty patients with mild to moderate melasma on the face used the cosmeceutical twice daily, combined with sunscreen for 90 days. Subjective assessments of efficacy and tolerability were carried out. Measurements of the MASI grade and the application of the MELASQoL-BP questionnaire were also performed. The evaluation of the skin's brightness and the colorimetric characteristics were obtained by colorimetry.

**Results:** After 90 days of treatment, a significant improvement could be observed in the clinical and colorimetric parameters evaluated, and in the quality of life questionnaire. In addition, the MASI score improved by 43%. The treatment was effective without causing adverse events.

**Conclusions:** The evaluated cosmeceutical formulation was proven as an effective alternative to hydroquinone for the treatment of melasma, with excellent cutaneous tolerability profile.

**Keywords:** hyperpigmentation; melanosis; bleaching agents

## INTRODUÇÃO

O melasma é doença pigmentar frequente na população que se manifesta como máculas simétricas hiperpigmentadas sobre a pele,<sup>1</sup> acometendo áreas expostas, principalmente as regiões frontal e malar.<sup>2,3</sup>

Com predominância de 90% no sexo feminino, ocorre principalmente durante seu período reprodutivo.<sup>4,5</sup> Apresenta maior prevalência em orientais e indivíduos de origem hispânica, bem como nos pacientes de fototipos altos como os de IV a VI (de acordo com a classificação de Fitzpatrick), em especial nos residentes de áreas sob intensa radiação ultravioleta.<sup>4,6-8</sup>

O melasma pode ainda ser classificado de acordo com suas características clínicas e histológicas.<sup>9</sup> Em relação à localização, o pigmento pode ser epidérmico, dérmico ou misto.<sup>10-12</sup> A importância dessa classificação está na possibilidade de ela definir a escolha do tratamento mais adequado e seu prognóstico.<sup>1,13</sup> O compartimento dérmico, aliás, é capaz de regular a pigmentação cutânea, uma vez que ela é regulada por uma rede melanogênica complexa na qual tanto os queratinócitos quanto os fibroblastos sintetizam fatores de crescimento e citocinas, como o *hepatocyte growth factor* (HGF), o *keratinocyte growth factor* (KGF) e o *stem cell factor* (SCF) que, por sua vez, regularão diretamente a pigmentação.<sup>14,15</sup>

Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento do melasma que atuam em diferentes etapas da melanogênese. Entre os inibidores da enzima tirosinase temos a hidroquinona e os ácidos azelaico e kójico. Os corticosteroides tópicos atuam como supressores não seletivos da melanogênese. A ação do ácido azelaico inibe as espécies reativas de oxigênio, posto que, segundo alguns estudos, há indicação de que os radicais livres levam a aumento da produção de melanina pelo melanócito. Existem ainda opções de remoção direta da melanina mediante procedimentos como os *peelings*.<sup>2</sup>

A hidroquinona ainda se mostra como o ativo mais eficaz no tratamento do clareamento cutâneo. No entanto, diversos estudos são conduzidos para desenvolver alternativas de tratamento da hiperpigmentação cutânea com eficácia equivalente, uma vez que diversos pacientes apresentam pouca tolerabilidade e eventos adversos como o cronose e órgãos de saúde pública como o FDA sinalizaram problemas com a segurança da hidroquinona. Uma alternativa para aumentar o efeito clareador dessas outras moléculas é combiná-las em formulação única.<sup>16,17</sup>

Estudo conduzido por Draelos e cols. demonstrou que uma formulação cosmeceutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico foi tão eficaz quanto a associação entre hidroquinona a 4% e tretinoína a 0,025% em estudo investigador-cego de 12 semanas na melhora da tonalidade da pele, diminuição da intensidade e tamanho das manchas e melhora global da pigmentação.<sup>17</sup> Ainda nesse estudo, alguns problemas de tolerabilidade apresentados com a associação entre hidroquinona a 4% e tretinoína a 0,025%, como ressecamento da pele, por exemplo, não foram observados com o novo cosmeceutico.<sup>17</sup>

Outro estudo de Draelos e cols. demonstrou que essa mesma formulação cosmeceutica também seria eficaz na

manutenção dos resultados obtidos com a associação entre hidroquinona a 4% e tretinoína a 0,025% durante o verão. Os pacientes ainda obtiveram melhora significativa na tonalidade da pele ( $P < 0,001$ ), intensidade e tamanho das manchas ( $P < 0,001$  e  $P < 0,05$ ) e hiperpigmentação global ( $P = 0,002$ ).<sup>18</sup>

O ácido hidroxifenoxi propiônico mostrou diminuição significativa da produção de melanina em um modelo *in vitro* de melanócitos sem afetar sua viabilidade.<sup>19</sup> Outro mecanismo despigmentante que envolve esse ativo é a transferência de melanina da célula melanocítica para o queratinócito.<sup>17</sup> O ácido elágico também é inibidor da produção de melanina encontrado em diversas frutas como morangos e framboesas. Sua função nos vegetais consiste em forte poder antioxidante e, em humanos, o ativo apresenta ação antioxidante e anti-inflamatória.<sup>17</sup> Estudo randomizado envolvendo 54 pacientes mostrou após 12 semanas que o tratamento com associação de ácido elágico a 0,5% e ácido salicílico a 0,1% é tão eficaz quanto a hidroquinona a 4%.<sup>16</sup>

O extrato de levedura é obtido a partir de células de *Saccharomyces cerevisiae*, e seu mecanismo de ação consiste no estímulo da degradação lisossomal nos queratinócitos, o que pode auxiliar na degradação da melanina.<sup>17</sup> Além disso, o extrato de levedura estimula o fibroblasto na derme dando à pele resistência à reincidência da pigmentação.<sup>18</sup>

O ácido salicílico atua aumentando a penetração cutânea dos ativos acima descritos, facilita a esfoliação cutânea e a descamação dos queratinócitos contendo pigmentos de melanina.<sup>17</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade após 90 dias de tratamento com formulação cosmeceutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico (Advanced Pigment Corrector, SkinCeuticals, Nova York, Estados Unidos) em pacientes brasileiros apresentando melasma.

## MÉTODOS

Foi conduzido estudo clínico monocêntrico, prospectivo, aberto, no qual foram incluídos 40 pacientes de ambos os sexos com idades entre 18 e 55 anos, diagnosticados clinicamente com melasma facial leve a moderado há pelo menos 12 meses e sem homogeneidade no tom da pele. Os participantes foram instruídos a utilizar o produto investigacional duas vezes ao dia, pela manhã e à noite, associado ao filtro solar FPS 50 pela manhã (Physical Fusion UV Defense FPS 50, SkinCeuticals) e sabonete de limpeza neutro. O estudo teve a duração de 90 dias, com avaliações após 30, 60 e 90 dias de tratamento.

O estudo foi conduzido de acordo com as normas de Boas Práticas Clínicas (GPC), as normas internacionais de pesquisa para seres humanos (Declaração de Helsinque), a resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade São Francisco, Bragança Paulista – SP.

Na primeira visita, os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos à avaliação clínica dermatológica para a confirmação dos critérios de inclusão e exclusão. Todos os

pacientes foram instruídos a utilizar o produto investigacional de acordo com a posologia indicada no protocolo do estudo, responder ao questionário de avaliação subjetiva de eficácia e ao questionário de qualidade de vida para pacientes com melasma (MelasQoL-BP).<sup>20,21</sup>

Os participantes ainda foram submetidos a uma fotografia padronizada frontal (aparelho Visia<sup>®</sup>), à medição da mancha principal com o colorímetro modelo Konica Minolta CR400.

#### Masi - índice de área e gravidade do melasma

O cálculo do escore Masi foi feito primeiramente pela avaliação das áreas hiperpigmentadas da face. Foram avaliadas quatro áreas: frente (F), região malar direita (MR), região malar esquerda (ML) e queixo (C), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% do rosto total, respectivamente. A avaliação foi feita por meio das fotografias padronizadas obtidas pelo Visia<sup>®</sup>.

O melasma em cada uma das quatro áreas foi classificado de forma numérica: 1: < 10%; 2: 10-29%; 3: 30-49%; 4: 50-69%; 5: 70-89%; e 6: 90-100%. A intensidade do pigmento comparada à da pele normal (D) foi avaliada em cada área em escala de 0 (ausente) a 4 (grave); a homogeneidade (H) também foi avaliada em escala de 0 (mínima) a 4 (máxima). Para calcular o escore Masi, a somatória da taxa de severidade para D e H foi multiplicada pelo valor numérico da área envolvida (A). O escore máximo foi 48, e o mínimo, 0.

#### Fotografias padronizadas

O aparelho Visia<sup>®</sup> foi utilizado nas visitas D0, D30, D60 e D90, para registro fotográfico da face dos participantes (frontal) e avaliação dos atributos: manchas totais, manchas visualizadas sob radiação UV e manchas marrons.

#### Colorimetria

Foi utilizado um colorímetro Konica Minolta CR400 nas visitas D0, D30, D60 e D90 para quantificação dos parâmetros de cor da pele da face dos participantes. A fonte de luz do equipamento gera diferentes ângulos de incidência, e o sensor interno recebe a luz refletida verticalmente pela superfície no espaço de cores (Cielab, 1976). Neste estudo foram avaliados os parâmetros: L\* (luminosidade, que varia de 0 a 100, sendo que valores próximos de 0 representam cores mais escuras e valores próximos a 100 representam cores mais claras/brancas); e ITA, que é o ângulo tipológico individual obtido pela fórmula  $ITA^\circ = [\text{Arc Tangent} ((L^* - 50) / b^*)] 180 / \pi$ . O ângulo  $ITA^\circ$  está proporcionalmente relacionado à pigmentação cutânea, equivalendo um ângulo menor a alta pigmentação e um ângulo maior a baixa pigmentação. A área avaliada foi selecionada e registrada em formulário pela dermatologia na visita D0, e, em todas as visitas, três pontos dessa área foram avaliados. O valor registrado foi a média entre os três pontos.

#### Questionário de qualidade de vida para pacientes com melasma - MelasQoL-BP

Dermatoses como o melasma podem levar a um impacto significativo na vida social, familiar e profissional, e, por isso,

quantificar sua influência na qualidade de vida do paciente apresenta grande relevância. O MelasQoL foi formulado e validado em inglês e auxilia na coleta de informações valiosas sobre o impacto da alteração do pigmento na qualidade de vida. Consiste em formulário sistemático apresentando 10 questões (Quadro 1). A resposta para cada questão varia de 1 a 7 de acordo com o impacto do melasma na qualidade de vida. No estudo, os participantes foram orientados a responder nas visitas D0 e D90 à versão para a língua portuguesa (MelasQoL-BP) do questionário de qualidade de vida para pacientes com melasma, validado e publicado na revista *British Journal Dermatology*.<sup>2</sup>

#### Avaliações subjetivas

As avaliações subjetivas basearam-se na percepção do médico e do participante, e abrangeram avaliações de eficácia e de segurança do produto investigacional. As avaliações subjetivas de segurança foram realizadas nas visitas D0, D30, D60 e D90 nas quais o médico focalizou os seguintes atributos na pele da face dos participantes: eritema, edema, ressecamento e descamação. Os participantes realizaram autoavaliação com os atributos: ardência, formigamento, coceira e queimação.

QUADRO 1: Modelo de MelasQoL-BP aplicado no estudo. Para cada pergunta, o paciente responde de 1 a 7 de acordo com o impacto na qualidade de sua vida

Resposta:	
1 - Nem um pouco incomodado	
2 - Não incomodado na maioria das vezes	
3 - Não incomodado algumas vezes	
4 - Neutro	
5 - Incomodado algumas vezes	
6 - Incomodado na maioria das vezes	
7 - Incomodado todo o tempo	
Considerando a sua doença, melasma, como você se sente em relação a:	
1 - Aparência da sua pele	<input type="checkbox"/>
2 - Frustração pela condição de sua pele	<input type="checkbox"/>
3 - Constrangimentos pela condição de sua pele	<input type="checkbox"/>
4 - Sentindo-se depressivo pela condição de sua pele	<input type="checkbox"/>
5 - Os efeitos da condição da sua pele sobre o seu relacionamento com as pessoas (por ex: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos...)	
6 - Os efeitos da condição de sua pele sobre o seu desejo de estar com as pessoas	
7 - A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto	<input type="checkbox"/>
8 - As manchas da pele fazem você não se sentir atraente para os outros	<input type="checkbox"/>
9 - As manchas da pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo	<input type="checkbox"/>
10 - As manchas da pele afetam o seu senso de liberdade	<input type="checkbox"/>
<b>TOTAL</b>	<input type="checkbox"/>

A avaliação clínica subjetiva consistiu no preenchimento de um questionário de avaliação global da resposta clínica após análise dermatológica das fotografias realizadas nas visitas D0, D30, D60 e D90. O dermatologista investigador respondeu ao questionário avaliando os atributos: hiperpigmentação, intensidade das manchas, homogeneidade do tom, imperfeições da pele, textura da pele, viço, luminosidade, hidratação, maciez, aspecto geral da pele, eritema, edema, ressecamento e descamação. As avaliações subjetivas do dermatologista basearam-se na fotografia do Visia®.

Para a avaliação de eficácia percebida, os participantes foram orientados a responder ao questionário que visou captar sua opinião sobre a condição inicial de sua pele, bem como a percepção de melhora ou piora dos atributos durante e após o uso do produto. O questionário foi realizado nas visitas D0, D30, D60 e D90 com os seguintes atributos: imperfeições da pele, textura da pele, hidratação, maciez, aspecto geral da pele, quantidade de manchas e intensidade das manchas.

### Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas nos 34 participantes que finalizaram o tratamento, sendo avaliados os resultados dos questionários subjetivos e das avaliações objetivas.

Para os dados dos participantes (idade, fototipo, etnia) foram fornecidas as estatísticas descritivas, ou seja, média, mediana, desvio-padrão, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas, foram fornecidos o número e o percentual de indivíduos em cada categoria de resposta.

Para a análise do questionário clínico foi utilizado o método pareado de Kruskal-Wallis, com múltiplas comparações em Dunn.

Para a análise do questionário do participante foi utilizado o teste de homogeneidade marginal.

Para a análise do MelasQoL-BP foi utilizado o método do ranqueamento pareado de Wilcoxon.

Para os resultados das avaliações objetivas e o questionário Masi foi utilizada a Anova para medidas repetidas (*Anova for repeated measures*), seguido do teste de perfil de contraste para analisar a evolução entre as visitas. Os dados foram transformados em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição normal.

O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

### Perfil dos participantes do estudo

40 pacientes foram incluídos e avaliados na linha de base. Após os 90 dias de estudo, finalizaram 34 pacientes sendo eles majoritariamente do sexo feminino, fototipo de pele III e IV, idade média de 43 anos, variando entre 26 e 55 anos (Tabela 1).

A figura 1 mostra fotografias padronizadas das pacientes #007 e #022 obtidas com o Visia® nos tempos T0 e T90 do estudo. Pode-se observar uma melhora importante na uniformização da tonalidade da pele e diminuição da intensidade das manchas.

### Masi – índice de área e gravidade do melasma

Os resultados das avaliações dos escores Masi apresentaram redução estatisticamente significativa durante todo o período de estudo e com redução estatisticamente significativa entre os tempos de visita. No final dos 90 dias de estudo, houve diminuição estatisticamente significativa de 43% no grau Masi de melasma comparado à linha de base. O gráfico 1 resume os valores obtidos a partir da medida do Masi.

### Colorimetria

A análise das medições da colorimetria apresentou para os dados de luminosidade aumento estatisticamente significativo logo após 60 dias de tratamento ( $P < 0,0001$  vs. linha de base) e após 90 dias de tratamento ( $P < 0,0001$  vs. linha de base). O mesmo pôde ser observado para os valores do ângulo tipológico

TABELA 1: Perfil dos voluntários que finalizaram o estudo (N = 34)

	Frequência		%
Fototipo	II	3	8,82
	III	16	47,06
	IV	14	41,18
	V	1	7,94
	Gênero	Feminino	34
Idade	Média	43	na
	Faixa	26 a 55	na

### Masi – índice de área e gravidade do melasma

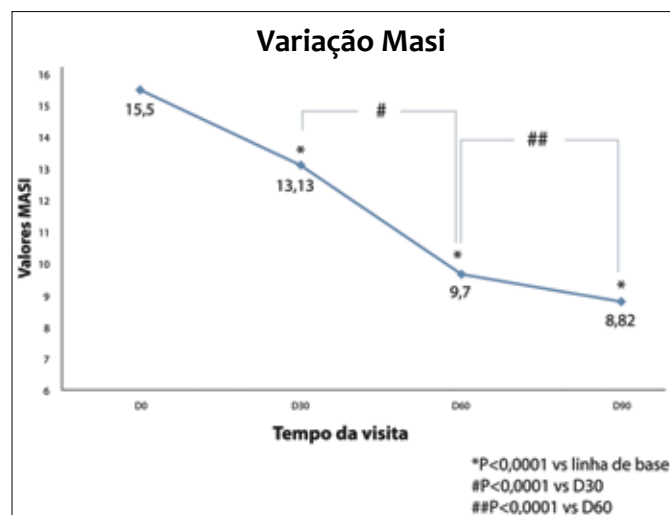
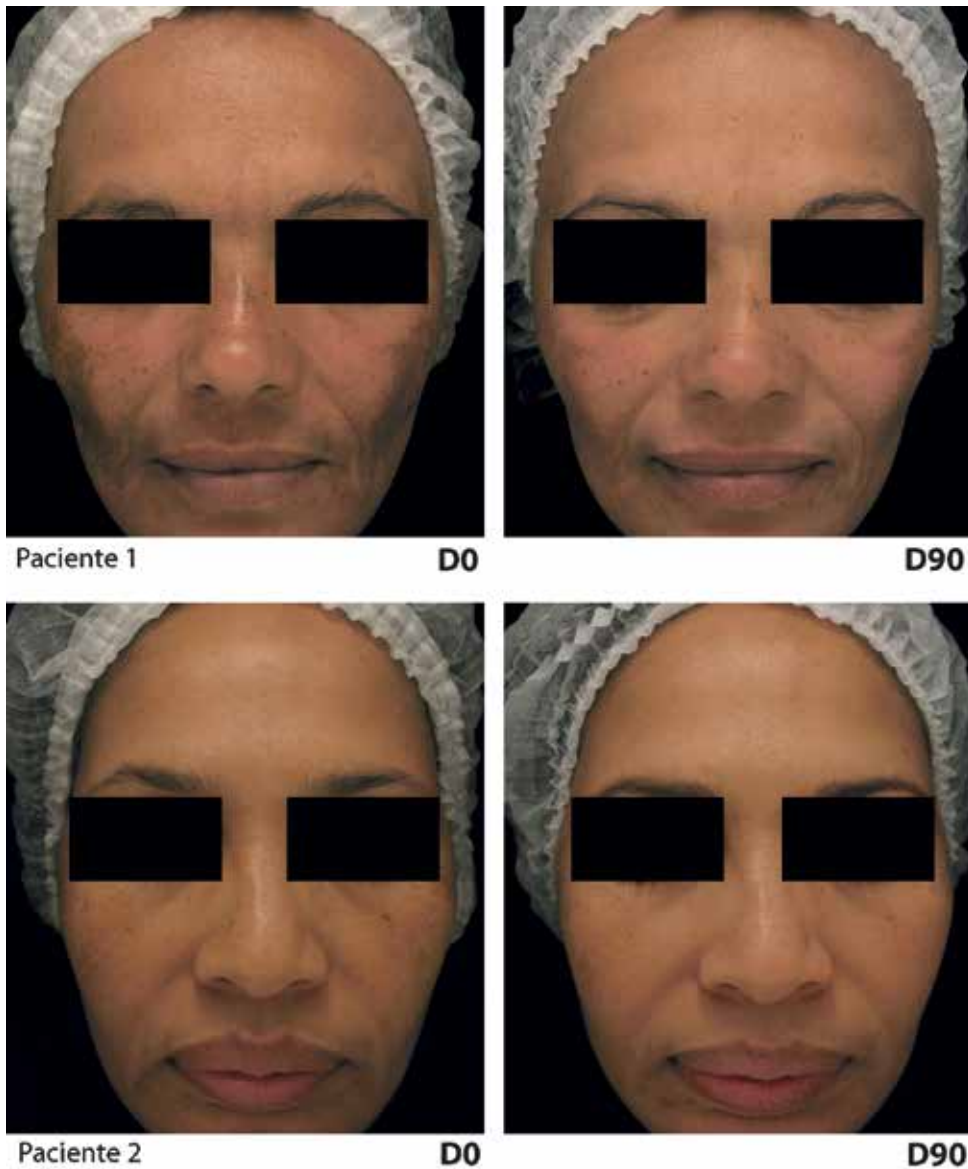


GRÁFICO 1: Valores do Masi para todos os tempos de estudo

Houve diminuição significativa e gradativa em todos os tempos de medida ( $P < 0,0001$  em todos os pontos). No final dos 90 dias de estudo, houve diminuição de 43% na escala Masi de melasma versus a linha de base ( $P < 0,0001$ ).



**FIGURA 1:** Fotos das pacientes #007 e #022 do estudo na linha de base e após 90 dias de tratamento com o cosmecêutico. Observa-se diminuição tanto na intensidade quanto no tamanho das manchas na pele. Existe ainda melhora na uniformidade do tom da pele e luminosidade

visual (ITA), obtendo aumento estatisticamente significativo logo após 60 dias de tratamento ( $P < 0,0001$  vs. linha de base) e após 90 dias de tratamento ( $P < 0,0001$  vs. linha de base). Os gráficos 2 e 3 resumem os valores de luminosidade e ITA para todos os tempos de avaliação.

#### **Visia®**

A pontuação fornecida pelo aparelho Visia® oferece uma medida global arbitrária do impacto que a ocorrência de determinada característica tem na pele do participante, sendo levados em conta para essa medida, o tamanho, a área total e a intensidade da característica, que neste estudo foram as manchas marrons, manchas totais e manchas visualizadas sob radiação UV.

Para os resultados das manchas marrons, houve redução estatisticamente significativa da pontuação logo após 30 dias de tratamento ( $P < 0,0001$  vs. linha de base), 60 dias ( $P < 0,0001$  vs.

D30) e 90 ( $P < 0,0001$  vs. D30). Para os resultados das manchas totais, houve redução significativa da pontuação logo após 30 dias de tratamento ( $P < 0,012$  vs. linha de base), e 90 ( $P < 0,0252$  vs. linha de base). Os gráficos 4 e 5 resumem os valores das manchas marrons e totais obtidas com o Visia®.

Para as medidas das manchas visualizadas sob radiação UV, não houve diferença significativa dos resultados durante o período de estudo.

#### **Questionário de qualidade de vida para pacientes com melasma – MelasQoL-BP**

Após 90 dias de estudo, houve redução significativa de 23,1% ( $P < 0,0001$ ) no índice global do MelasQoL-BP, indicando (Gráfico 6).

que o produto investigacional proporcionou diminuição do impacto na qualidade de vida dos pacientes, sendo observada em 79,4% dos participantes.

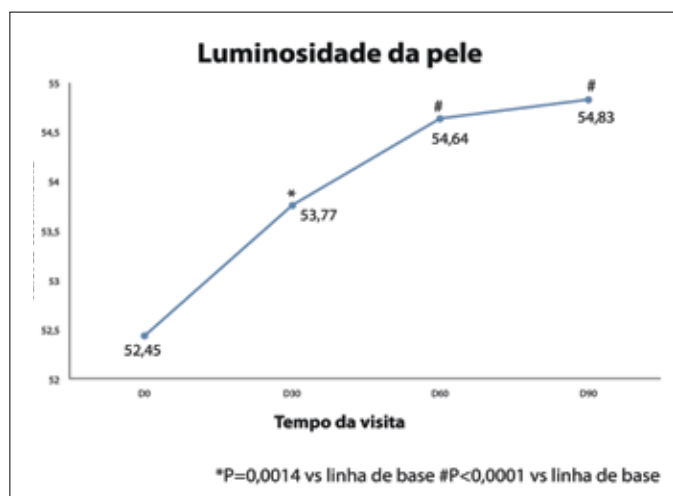


GRÁFICO 2: Valores de luminosidade (L) para todos os tempos de estudo

Após 30 dias de estudo já se pôde observar diferença significativa na luminosidade da pele. Após 90 dias de estudo, os resultados de luminosidade da pele aumentam significativamente comparado ao D0 ( $P < 0,0001$ )

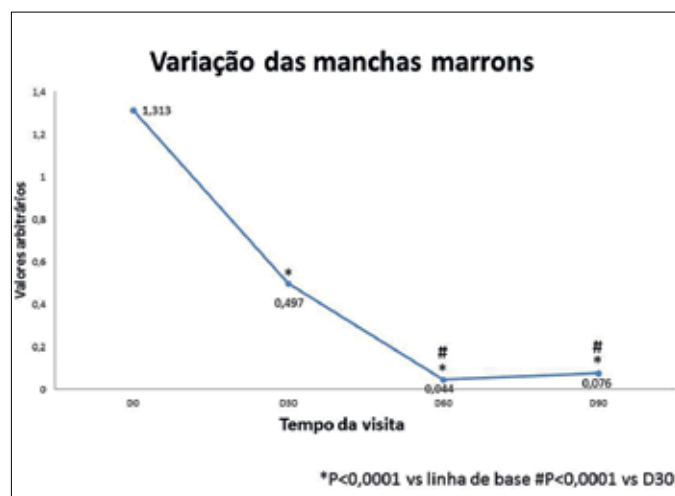


GRÁFICO 4: Valores das manchas marrons obtidos com o Visia® para todos os tempos de estudo

Após 30 dias de estudo pudemos observar diminuição significativa nas manchas marrons. Após 90 dias de estudo, houve diminuição significativa das manchas marrons em comparação ao D30 ( $P < 0,0001$ ).

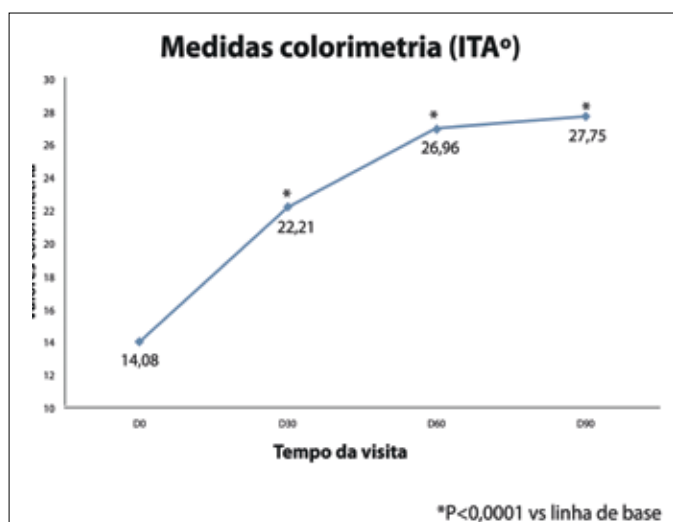


GRÁFICO 3: Medidas de colorimetria (ITA) para todos os tempos de estudo

Em todos os tempos avaliados pôde-se observar diferença significativa na medida colorimétrica ITA° ( $P < 0,0001$ )

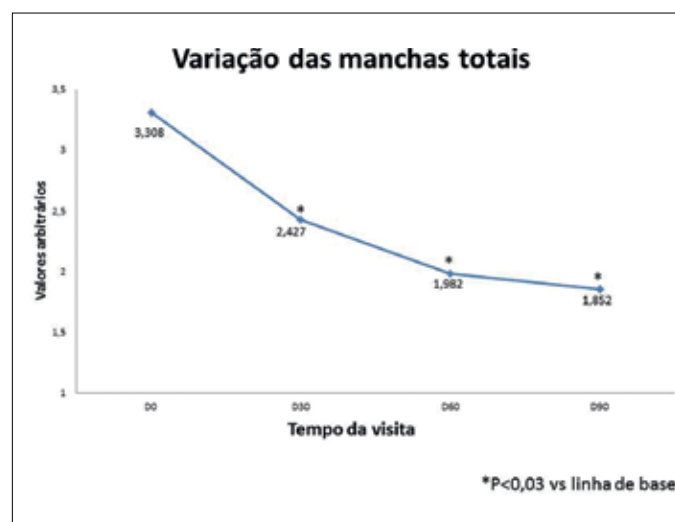


GRÁFICO 5: Valores das manchas totais obtidos com o Visia® para todos os tempos de estudo

Após 30 dias de estudo pudemos observar diminuição significativa tanto nas manchas totais. Após 90 dias de estudo, houve diminuição significativa das manchas marrons em comparação ao D30 ( $P < 0,0001$ ).

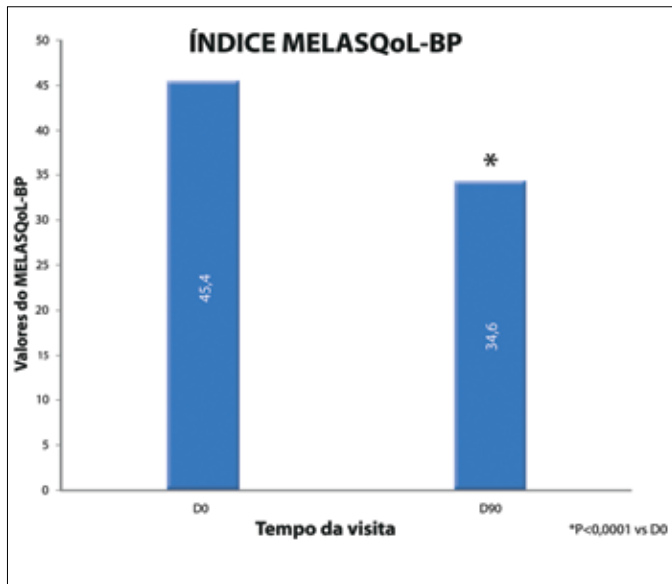
### Avaliação clínica subjetiva

Após 90 dias de uso do produto investigacional, houve melhora estatisticamente significativa na hiperpigmentação ( $P = 0,0237$ ), intensidade das manchas ( $P < 0,0003$ ), homogeneidade do tom da pele ( $P = 0,0005$ ), imperfeições ( $P = 0,0004$ ), aparência geral ( $P = 0,0006$ ), luminosidade ( $P = 0,0003$ ), viço ( $P < 0,0001$ ), textura ( $P < 0,0001$ ), maciez ( $P < 0,0001$ ) e hidratação ( $P = 0,0016$ ). Na tabela 2 abaixo consta o resultado do teste de múltiplas comparações de Dunn nos tempos intermediários. Houve melhora significativa logo após 30 dias na

textura da pele, viço e maciez, e após 60 dias na intensidade das manchas, homogeneidade do tom, imperfeições, luminosidade e hidratação.

### Eficácia percebida pelos participantes

Após 90 dias de uso do produto, os pacientes relataram melhora estatisticamente significativa na intensidade das manchas ( $P = 0,0001$ ), imperfeições ( $P = 0,0016$ ), aparência geral ( $P = 0,0025$ ) e textura da pele ( $P < 0,0001$ ). Esses resultados foram estatisticamente significativos.



**GRÁFICO 6:** Valores globais obtidos com o questionário MelasQoL-BP após 90 dias de tratamento e na linha de base

Após 90 dias foi observada diminuição significativa ( $P < 0,0001$ ) de 23,1% no MelasQoL-BP, o que indica que o produto investigacional diminui o impacto na qualidade de vida causado pelo melasma no paciente.

**Tolerabilidade**

A avaliação da tolerabilidade ao cosmecêutico do estudo apresentou para a totalidade dos participantes, em todas as visitas, a classificação excelente. Não foi observado nenhum tipo de eritema, edema, ressecamento ou descamação durante o tratamento com o cosmecêutico e, além disso, durante os 90 dias de estudo não ocorreram relatos de ardência, formigamento, coceira ou queimação.

**DISCUSSÃO**

Das diversas opções terapêuticas para o tratamento do melasma, a hidroquinona ainda é o tratamento-padrão. No entanto, são diversos os eventos adversos relacionados a seu uso, como vermelhidão, ressecamento da pele e fotossensibilidade. Sua citotoxicidade está relacionada com a inibição da síntese de DNA e RNA, alteração da formação do melanossoma e supressão metabólica do melanócito.<sup>22</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e o perfil de tolerabilidade de formulação cosmecêutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico (Advanced Pigment Corrector, SkinCeuticals, Nova York, Estados Unidos) no tratamento de pacientes apresentando melasma leve a moderado.

**TABELA 2:** Teste de múltiplas comparações de Dunn nos tempos intermediários – D30 e D60. Observa-se melhora significativa logo após 30 dias na textura da pele, viço e maciez e após 60 dias na intensidade das manchas, homogeneidade do tom, imperfeições, luminosidade e hidratação

Hiperpigmentação			Homogeneidade do tom		
	Significativo?	Sumário		Significativo?	Sumário
Do vs D30	não	ns	Do vs D30	não	ns
Do vs D60	não	ns	Do vs D60	sim	***
Do vs D90	sim	*	Do vs D90	sim	**
Intensidade das manchas	Luminosidade				
	Significativo?	Sumário		Significativo?	Sumário
Do vs D30	não	ns	Do vs D30	não	ns
Do vs D60	sim	*	Do vs D60	sim	*
Do vs D90	sim	****	Do vs D90	sim	**
Textura	Imperfeições				
	Significativo?	Sumário		Significativo?	Sumário
Do vs D30	sim	**	Do vs D30	não	ns
Do vs D60	sim	****	Do vs D60	sim	*
Do vs D90	sim	****	Do vs D90	sim	***
Hidratação	Aspecto geral				
	Significativo?	Sumário		Significativo?	Sumário
Do vs D30	não	ns	Do vs D30	não	ns
Do vs D60	sim	*	Do vs D60	não	ns
Do vs D90	sim	***	Do vs D90	sim	**
Viço	Maciez				
	Significativo?	Sumário		Significativo?	Sumário
Do vs D30	sim	**	Do vs D30	sim	*
Do vs D60	sim	****	Do vs D60	sim	****
Do vs D90	sim	****	Do vs D90	sim	****

A eficácia de um tratamento despigmentante demanda o uso de associação de ativos capaz de agir em diferentes etapas da melanogênese, incluindo o compartimento dérmico, posto que ele interfere na fisiologia da pigmentação por meio de fatores de crescimento e citocinas, conforme descrito por Kovacs e colaboradores.<sup>14</sup> A formulação cosmeceutica apresenta associação de ativos que vai atuar em diferentes etapas da melanogênese: inibição da tirosinase e transferência da melanina do melanócito para o queratinócito (ácidos elágico e hidroxifenoxi propiônico), estímulo da renovação celular e esfoliação do estrato córneo (ácido salicílico) e estímulo do fibroblasto na derme dando à pele resistência à reincidência da pigmentação (extrato de levedura).

No presente estudo observamos resultados expressivos nas avaliações clínicas, instrumentais e de eficácia percebida pelo paciente. No escore Masi, obteve-se diminuição estatisticamente significativa de 43% após 90 dias de tratamento, o que também pode ser observado nas fotografias padronizadas.

Os dados de colorimetria também mostraram interessantes resultados do cosmeceutico no aumento da luminosidade cutânea e no aumento do ângulo ITA, o que confirma instrumentalmente a diminuição da pigmentação cutânea. Estudos posteriores podem avaliar outros parâmetros como o  $a^*$ , que quantifica os tons avermelhados da pele referentes ao componente vascular do melasma, uma vez que em alguns pacientes pôde-se observar clinicamente diminuição da vermelhidão cutânea, o que é interessante para se considerar no tratamento de patologias pigmentares como o melasma. Previamente, um estudo conduzido por Kin e cols. evidenciou aumento tanto no número quanto no calibre dos vasos sanguíneos

e expressão aumentada do fator pró-angiogênico VEGF (*vascular endothelial growth factor*) nos locais acometidos pelo melasma, o que corrobora a pertinência de futuras investigações nesse campo.<sup>23</sup>

Os dados obtidos por meio do questionário MelasQoL-BP indicam diminuição significativa no impacto na qualidade de vida dos pacientes após 90 dias, o que implica melhor adesão ao tratamento diário com o produto investigacional. É interessante ressaltar também que a diminuição do impacto na qualidade de vida foi observada em quase 80% dos pacientes do estudo.

Outro importante fator que deve ser levado em consideração no tratamento das hipermelanoses é a tolerabilidade à formulação. O cosmeceutico apresentou-se seguro durante toda a duração do estudo e sem relatos de eventos adversos sendo, portanto, uma alternativa interessante para o uso durante o verão como monoterapia ou como manutenção.

## CONCLUSÃO

O tratamento do melasma permanece como um grande desafio na dermatologia, sendo elevado o número de novos ativos que surgem com possível atividade clareadora. Faz-se, assim, necessária a realização de estudos que demonstrem a efetividade terapêutica bem como o perfil de segurança desses produtos. De acordo com os dados instrumentais, clínicos e de percepção pelo paciente, a formulação cosmeceutica avaliada contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico se mostrou alternativa eficaz à hidroquinona para o tratamento do melasma com excelente perfil de tolerabilidade cutânea. ●

## REFERÊNCIAS

- Sarcar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma Update. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):426-35.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do Melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):87-94.
- Wanitphakdeedecha R, Manuskitti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of Melasma Using Variable Square Pulse Er:YAG Laser Resurfacing. *Dermatol Surg*. 2009;35(3):475-82.
- 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.
- Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):S272-81.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne J, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol*. 2007;156(suppl. 1):21-8.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
- Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440-4.
- Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional Photothermolysis: A New Concept for Cutaneous Remodeling Using Microscopic Patterns of Thermal Injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34(5):426-38.
- Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The Treatment of Melasma with Fractional Photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2005;31(12):1645-50.
- Naito SK. Fractional photothermolysis treatment for resistant melasma in Chinese females. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9(3):161-3.
- Lee HS, Won CH, Lee DH, An JS, Chang HK, Lee JH, et al. Treatment of Melasma in Asian Skin Using a Fractional 1,550-nm Laser: An Open Clinical Study. *Dermatol Surg*. 2009;35(10):1499-504.
- Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The Treatment of Melasma with Fractional Photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2005;31(12):1645-50.
- Kovacs D, Cardinali G, Aspite N, Cota C, Luzi F, Bellei B, Briganti S, Amantea A, Torrisi MR, Picardo M. Role of fibroblast-derived growth factors in regulating hyperpigmentation of solar lentigo. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1020-7.
- Imokawa G. Autocrine and Paracrine Regulation of Melanocytes in Human Skin and in Pigmentary Disorders. *Pigment Cell Res*. 2004;17(2):96-110.
- Dahl A, Yatskayer M, Raab S, Oresajo C. Tolerance and efficacy of a product containing ellagic and salicylic acid in reducing hyperpigmentation and dark spots in comparison with 4% hydroquinone. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(1):52-8.



17. Draelos Z, Dahl A, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. Dyspigmentation, skin physiology, and a novel approach to skin lightening. *J Cosmet Dermatol.* 2013; 12(4): 247-53.
18. Draelos Z, Raab S, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. A method for maintaining the clinical results of 4% hydroquinone and 0,025% tretinoin with a cosmeceutical formulation. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2015; 14(4): 386-30.
19. Cognis Patent US8247447 B2 Use of derivatives of 4-hydroxyphenoxy acetic acid.
20. Cestari TF, Balkrishann R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzzotti NG. 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.
21. Cestari TF, Hexasel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MELASQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol.* 2006 Dec;156 (Suppl 1):13-20.
22. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007; 20(5):308-13.
23. Kim EH, Kim YC, Lee E, Kang HY. The vascular characteristics of melisma. *J Dermatol Sci.* 2007; 46(2):111-6.