

# COMBINAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DO MELASMA

## COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF MELASMA

### TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO MELASMA

Janielle Kelly Guimarães Medeiros\*, Wendell Wons Neves\*\*, Nashuã Morais de Moura\*\*\*, Wanessa Silva Garcia Medina\*\*\*\*

#### Resumo

**Introdução:** Melasma é uma discromia comum crônica, localizada, simétrica e adquirida, que acomete áreas fotoexpostas, preferencialmente a face. Mais frequente entre mulheres adultas, causa por cicatriz inestética, estresse emocional e impacto social, interferindo na autoestima e qualidade de vida pessoal. De patogênese não totalmente compreendida, tem alguns fatores de risco conhecidos, como a história familiar, exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes e evidente predisposição genética. A inibição eficiente da tirosinase humana, principal enzima envolvida na produção de melanina, direta e indiretamente promovida por ativos despigmentantes, como também o uso de diversos tipos de *laser*, fitoterápicos de uso oral como o *Polypodium leucotomos*, moléculas antioxidantes e indutores de reparação celular, usados de forma combinada, associados à adequada proteção aos raios ultravioletas têm proporcionado avanços no tratamento, contribuindo para restabelecer a qualidade de vida. **Objetivo:** Apresentar os resultados de um caso clínico em que se utilizou tratamento combinado a uma paciente com melasma e relatar a eficácia das combinações terapêuticas em comparação à monoterapia no tratamento dessa dermatose. **Material e Método:** Estudo descritivo desenvolvido por meio do relato de um experimento clínico no qual foi empregado *peeling* oral em associação com antioxidantes por 60 dias e uso de protetor solar tópico e oral no tratamento do melasma. **Resultado:** Obteve-se notável melhora no clareamento do melasma ao exame da pele e na autoestima, segundo o relato da paciente. **Conclusão:** O tratamento do melasma é prolongado, porém, às vezes, obtêm-se respostas adequadas. Tratamentos combinados potencializam os efeitos clareadores. Uso de substâncias antioxidantes e adequada fotoproteção tópica e oral culminam em resultados satisfatórios. Conhecimento, conscientização e a contribuição pessoal são essenciais para bons resultados.

**Palavras-chave:** Melasma. Antioxidante. *Polypodium leucotomos*. Envelhecimento da pele. Radiação UV.

#### Abstract

**Introduction:** Melasma is a chronic, localized, symmetrical and acquired common dyschromia that affects photo exposed areas, preferably the face. More frequent among adult women, it causes, due to esthetic cicatrix problems, emotional stress and social impact by interfering in self-esteem and personal quality of life. Its pathogenesis is not fully understood but there are some known risk factors, such as family history, sun exposure, pregnancy, sex hormones, cosmetics, photosensitizing drugs and an obvious genetic predisposition. The efficient inhibition of human tyrosinase, the key enzyme involved in melanin production, directly and indirectly promoted by active lighteners, as well as the use of various types of laser, oral herbal medicines, such as *Polypodium Leucotomos*, antioxidant molecules and cellular repair inducers, used in a combined way, associated with adequate protection from ultraviolet rays, have provided advances in the treatment, helping to restore the quality of life. **Objective:** To present the results of a clinical case in which we used combined treatment in a female patient with melasma and to report the effectiveness of therapeutic combinations compared to monotherapy in the treatment of this disease. **Material and Method:** It is a descriptive study developed through the report of a clinical trial in which we used for the treatment of melasma an oral peeling in association with antioxidants for 60 days, as well as a topic and oral sunscreen. **Result:** There was a remarkable improvement in melasma lightening on skin examination, as well as in self-esteem, according to patient's report. **Conclusion:** The treatment of melasma is extended, however, sometimes, adequate results are obtained. Combined treatments potentiate the bleaching effects. Use of antioxidant and adequate topical and oral photo protection culminate in satisfactory results. Knowledge, awareness and personal contribution are essential in order to get good results.

**Keywords:** Melanosis. Antioxidants. *Polypodium leucotomos*. Skin aging. Radiation.

#### Resumen

**Introducción:** El melasma es un dischromia crónica común situada, simétrica y adquirida que afecta a las áreas foto expuestas, preferentemente la cara. Más común entre las mujeres adultas, debido a que el esfuerzo de impacto cicatriz antiestético, emocional y social, que afecta a la autoestima y la calidad de vida personal. La patogénesis no se entiende completamente y tiene algunos factores de riesgo conocidos como los antecedentes familiares, la exposición al sol, el embarazo, las hormonas sexuales, cosméticos, fármacos fotosensibilizantes y la predisposición genética obvia. La inhibición eficiente de la tirosinasa humana, la principal enzima implicada en la producción de melanina, directa e indirectamente promovido por aclaradores activos, así como el uso de varios tipos de láser, uso oral a base de hierbas como *Polypodium leucotomos*, moléculas antioxidantes e indutores de reparación celular utilizados en combinación, asociados a una adecuada protección a los rayos ultravioleta han proporcionado avances en el tratamiento, ayudando a restaurar la calidad de vida. **Objetivo:** Presentar los resultados de un caso clínico, que usa el tratamiento combinado a un paciente con el melasma y el informe de la eficacia de las terapias de combinación en comparación con la monoterapia en el tratamiento de esta condición. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo desarrollado por el informe de un ensayo clínico en el que se empleó descamación oral en combinación con antioxidantes durante 60 días y uso de protección solar tópica y oral en el tratamiento del melasma. **Resultado:** Se obtiene una mejora notable en el melasma para blanquear el examen de la piel y de la autoestima, de acuerdo con el relato de la paciente. **Conclusión:** El tratamiento del melasma se prolonga, sin embargo y a veces se obtienen respuestas adecuadas. Los tratamientos de combinación potencian los efectos de blanqueo. El uso de antioxidantes y sustancias tópicas foto adecuados y protección bucal culminan en resultados satisfactorios. El conocimiento, la conciencia y la contribución personal son esenciales para obtener buenos resultados.

**Palabras clave:** Melasma. Antioxidantes. *Polypodium leucotomos*. Envejecimiento de la piel. Radiación UV.

\* Mestre em Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

\*\* Graduado em Biomedicina, Faculdade Integrada de Patos (FIP).

\*\*\* Especialista em Ciências Físicas e Biológicas, Universidade de Pernambuco (UPE).

\*\*\*\* Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão-FCFRP-USP; dois pós-doutorados em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão-FCFRP-USP. Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A pele é o mais visível aspecto do fenótipo humano e sua cor é um de seus fatores variáveis. A cor da pele humana normal é principalmente influenciada pela produção de melanina, um pigmento castanho denso, de alto peso molecular, o qual assume aspecto enegrecido, quanto mais concentrado<sup>1</sup>.

Hipermelanose ou melasma é uma discromia comum, caracterizada pela hiperpigmentação facial adquirida, cujos fatores predisponentes são a genética, a exposição à radiação solar, gravidez, terapias hormonais, dentre outros. Provocada por estímulos endógenos ou exógenos acarreta um aumento na produção de melanina ou o depósito de outro tipo de pigmento. Entretanto, a hiperpigmentação poderá estar associada a outras doenças. Geralmente, as manchas decorrentes de estímulos externos são limitadas ou locais, enquanto que as de estímulos internos provocam pigmentação generalizada. As lesões características se apresentam sob a forma de máculas pigmentares, de cor variada, podendo ser amareladas, castanho claras ou escuras, azuladas ou pretas<sup>2</sup>.

A grande miscigenação populacional do Brasil e a situação geográfica preferencialmente tropical favorecem o desenvolvimento da doença no país. De natureza recorrente e refratária, o melasma é uma dermatose crônica adquirida que afeta áreas fotoexpostas da pele; de etiopatogenia ainda não bem definida, caracteriza-se pelo surgimento de máculas acastanhadas mais ou menos escuras, de contornos irregulares e limites nítidos na pele. Afeta todos os grupos raciais e predomina em mulheres. A constituição da pigmentação da pele depende da quantidade de melanina e sua distribuição no tecido<sup>3</sup>; os princípios da terapia incluem proteção contra a radiação ultravioleta (UV), inibição da atividade dos melanócitos e síntese de melanina<sup>3,4</sup>.

A pele fotoexposta da face contém um número significativamente maior de melanócitos epidérmicos que o restante do corpo; quando afetada pelo melasma se caracteriza por coloração diferente da pele adjacente, embora submetida aos mesmos fatores ambientais<sup>5</sup>. A coloração de Fontana-Masson, específica para detecção de melanina, evidencia aumento da quantidade de melanina no melasma que, em alguns casos, pode ter aumento de até três vezes em relação à pele normal, sugerindo aumento na síntese de melanossomas nos melanócitos<sup>6</sup>.

A melanina é classificada pelas características clínicas e histológicas, e em relação à localização do pigmento, este pode ser epidérmico, dérmico, misto ou indeterminado. Esta classificação tem especial importância para definir a escolha terapêutica e o prognóstico<sup>1</sup>.

Bem documentado na literatura é fato que o melasma causa privação do convívio social e menor produtividade, impacto na qualidade de vida e no aspecto psicossocial das pessoas e tem sido estudado por vários autores<sup>7</sup>. O número de manchas hiperpigmentadas pode variar de uma única lesão a várias manchas localizadas, em geral, simetricamente na face e, ocasionalmente, no nariz e testa, queixo e pescoço, eminências malares, lábio superior<sup>4</sup>.

No surgimento do melasma, há inúmeros fatores envolvidos, como influências genéticas, exposição à UV, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, uso de substâncias fotossensibilizantes associadas a alguns *lasers*, drogas fototóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais, medicações anticonvulsivantes e até mesmo estresse. No entanto, a predisposição genética e a exposição ao sol desempenham papel importante, considerando-se que as lesões de melasma são mais evidentes, durante ou logo após períodos de exposição solar, embora nenhum deles possa ser responsabilizado isoladamente pelo seu desenvolvimento<sup>8</sup>.

Estudos relacionados à fisiopatologia do melasma indicam que a imunomarcagem com Melan-A permitiu identificar melanócitos maiores, intensamente marcados e com maior número de dendritos na pele com melasma<sup>4</sup>. A imuno-histoquímica para melanócitos revela aumento do número de melanócitos, mas, na maioria dos estudos, há concordância de que se tratam de melanócitos hiperfuncionais, embora sem o aumento dos mesmos<sup>5,6</sup>.

Possivelmente, o melasma é causado tanto por um aumento do número de melanócitos, como pelo aumento da atividade das enzimas melanogênicas sobrejacentes a alterações dérmicas causadas pela radiação solar<sup>5</sup>. A Lâmpada de Wood é utilizada como método de diagnóstico nas desordens de pigmentação e pode ser empregada para determinar a profundidade da pigmentação melânica da pele. Histologicamente, a dermatoscopia é realizada pelo emprego de luz ultravioleta A de longo comprimento de onda<sup>6</sup>. Porém, embora seja um método amplamente empregado na classificação do melasma, tem sido

questionada em alguns estudos<sup>9</sup>.

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico. De difícil tratamento, o melasma pode ser recorrente e recidivante<sup>10</sup>, o principal objetivo do tratamento é o clareamento das lesões, a prevenção e a redução das áreas afetadas, com o menor efeito colateral possível<sup>11,12</sup>.

Comercialmente, há produtos de clareamento da pele, clinicamente usados no tratamento de distúrbios com hiperpigmentação excessiva que inibem a produção de melanina, sendo muitos deles conhecidos como inibidores competitivos da tirosinase, uma das enzimas chave na melanogênese<sup>13</sup>. Estudos clínicos controlados indicam que a fotoproteção e o uso de substâncias clareadoras são medidas de primeira linha no tratamento do melasma<sup>6</sup>.

Os agentes clareadores mais usados são o ácido retinóico, ácido azelaico e o ácido kojico<sup>1</sup>. A terapia de combinação é mais eficaz quando se considera a despigmentação geral, bem como o tempo de tratamento necessário para alcançar uma melhora clínica<sup>14</sup>. Combinações terapêuticas aumentam a eficácia em comparação à monoterapia. *Peelings* químicos e físicos e tratamentos com *laser* e luz intensa pulsada constituem modalidades complementares utilizadas<sup>1</sup>. No tratamento do melasma, estudos com *laser* de CO<sub>2</sub> oferecem benefício pelo uso de pulsos curtos com baixa densidade de energia. Associação de cremes despigmentantes no período pós-tratamento se mostrou necessária e efetiva na manutenção de resultados em longo prazo<sup>14</sup>.

A hidroquinona tópica é geralmente o tratamento mais comum para o melasma; é uma substância ativa, comumente usada pelo seu efeito clareador na pele. Os principais efeitos adversos pelo seu uso crônico são: despigmentação tipo confete, ocronose exógena, dermatites, pigmentação da esclera e unhas, carcinoma de células escamosas no sítio de ocronose exógena, diminuição da capacidade de cicatrização da pele e catarata<sup>15</sup>. As terapias de combinação, tais como a hidroquinona, a tretinoína, e corticosteróides têm sido bastante usadas, aumentando a eficácia no tratamento, quando comparadas à monoterapia<sup>11</sup>.

Os *peelings* químicos e terapias a *laser* e luz pulsada utilizadas no tratamento do melasma podem produzir resultados mistos, com aumento do risco de irritação e hiperpigmentação subsequente, particularmente em indivíduos de pele mais escura, sugerindo que tratamentos

mais agressivos como estes não são os mais apropriados para essa dermatose. Já as terapias combinadas tópicas são mais efetivas do que a monoterapia, porém em 40% dos casos, os pacientes desenvolvem hiperemia na pele<sup>11</sup>.

O uso do ácido tranexâmico intradérmico tem se mostrado seguro e eficaz e largamente estudado como alternativa para o tratamento do melasma. Estudos recentes revelaram que seu uso tópico previne a pigmentação induzida por UV em cobaias e que seu uso intradérmico e intralesional produz clareamento rápido<sup>16</sup>. Esse tipo de ácido tem sido administrado como *peeling* oral, na dosagem de 250 mg/ml com bons resultados sistêmicos<sup>17</sup>, inclusive em combinação com *laser* de baixa fluência 1064 nm e luz pulsada<sup>18</sup>, sem maiores efeitos colaterais.

O extrato de *Polypodium leucotomos* (PL) tem propriedades entre ação imunomoduladora e antioxidante à fotoprotetora, e por esses efeitos, diversos estudos comprovam o seu uso como adjuvante para várias doenças dermatológicas, incluindo o melasma<sup>19</sup>. O hidroxitiroso, principal composto antioxidante presente no azeite, também tem sido utilizado como *peeling* oral, pelo efeito quimiopreventivo frente aos danos celulares induzidos por UVA<sup>20</sup>. Agentes antioxidantes como  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno, ácido ascórbico, vitamina E, selênio<sup>12</sup> inibem a peroxidação de lípidos induzida por radiação UV, exercendo efeito fotoprotetor por diminuir os efeitos dos radicais livres nas células<sup>11</sup>.

O melasma é uma dermatose recidivante, porém evitável, restringindo-se à exposição solar excessiva com educação ambiental e uso de filtros solares de amplo espectro (UV A e B) e de alta potência, com a não exposição excessiva à luz solar, calor, câmaras de bronzeamento ou estrógeno exógeno, bem como o uso de produtos irritativos para a pele pela esfoliação e produtos fotossensibilizantes<sup>10</sup>. Há inúmeros fatores envolvidos na etiologia da doença, porém nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo seu desenvolvimento<sup>21</sup>.

Este estudo tem como propósito apresentar os resultados de um tratamento combinado a uma pessoa portadora de melasma, reafirmando o clareamento das lesões sem efeitos adversos como hiperpigmentação pós-inflamatória, hipopigmentação das áreas subjacentes e cicatrizes.

## OBJETIVO

Apresentar os resultados de um caso clínico em que se utilizou tratamento combinado a uma paciente com melasma e relatar a eficácia das combinações terapêuticas em comparação à monoterapia no tratamento dessa dermatose.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, baseado no relato de um caso clínico com tratamento combinado para o melasma. A princípio realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos cujos assuntos/temas fossem melasma e seus respectivos tratamentos dermatológicos, nos bancos de dados do SciELO e PubMed, guiado pelos descritores: tratamento antioxidante, *Polypodium leucotomos*, fotoenvelhecimento e radiação UV. Os critérios utilizados para seleção dos artigos foram: idiomas português e inglês; priorizando-se estudos dos últimos cinco anos.

O estudo retrata um experimento realizado a uma portadora de melasma, no qual foi utilizado *peeling* oral à base de ácido tranexâmico (250 mg), acrescido de antioxidantes, fitoterápicos e minerais orais e tópicos para potencializar o tratamento, como também promover a quimioproteção oral, ante a importância do tratamento combinado.

A paciente foi classificada como sendo foto tipo III (Figura 1A), era portadora de melasma bilateral na região do rosto proveniente de reação pós-inflamatória a procedimentos realizados anteriormente. Foi utilizada uma terapia combinada, tendo como princípio o *peeling* oral à base de ácido tranexâmico, para evitar uma nova reação pós-inflamatória, antioxidantes e nutricosméticos clareadores tendo em vista a promover um sinergismo em suas funções e potencializar o tratamento. Também se utilizou protetor solar tópico FPS 30 e quimiofotoproteção oral à base de *Polypodium leucotomos* e vitamina C, observando-se melhora progressiva no clareamento da mancha.

A princípio, o tratamento de um mês foi realizado com ácido tranexâmico oral (250 mg) associado ao uso de um fotoprotetor por via oral (vitamina A/ $\beta$ -caroteno)

600 mcg, vitamina C (ácido ascórbico) 45 mg, vitamina E (acetato de  $\alpha$ -tocoferol) 10 mg, vitamina B6 (piridoxina) 1,3 mg, magnésio 65 mg, cobre 900 mcg, cromo 35 mcg, selênio 34 mcg, zinco 7 mg. Máscaras de argila negra e branca (uma a duas vezes por semana) também foram utilizadas durante o tratamento, como também fotoprotetor tópico FPS 30.

No período da noite, ao se deitar, a paciente foi orientada a utilizar solução creme manipulada, composta de ácido azeláico 20%, alfa arbutin 4%, aqualicorina 4%, belides 2%, hidroquinona 0,05%. Ao longo do dia, era aplicada sobre a pele, solução creme hidratante à base de dexpanтол. Além disso, uma vez pela manhã e uma vez à noite, o rosto era lavado com sabonete líquido manipulado à base de ácido salicílico 20 mg, gluconolactona 40 mg, PCA zinco 5 mg, extrato de *grapefruit* 50 mg.

Dois dias após o início do tratamento, a paciente passou a ingerir como coadjuvante ao tratamento, cápsulas manipuladas com *Polypodium leucotomos* 250 mg e vitamina C 250 mg meia hora após o almoço. Cápsulas para acne, uma de manhã e uma à noite, com componentes antioxidantes que potencializam o efeito clareador do tratamento também foram utilizadas. Essas cápsulas continham (vitamina A -  $\beta$ -caroteno) 600 mcg, vitamina C (ácido ascórbico) 45 mg, vitamina E (acetato de  $\alpha$ -tocoferol) 10 mg, niacina (nicotidamina) 16 mg, licopeno 5 mg, selênio 34 mcg, Nutribio da Pharmapele®. Após dez dias do início desse segundo protocolo, a paciente relatou melhora mostrando-se satisfeita com os resultados. No trigésimo dia de tratamento, foi acrescentado ao protocolo, *peeling* à base de hidroxitirosol oral (300 mg/ml), uma vez ao dia.

O estudo foi aprovado sob o CAAE 56315516.50000.5430, número do Parecer: 1.219.483, e o sujeito da pesquisa assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para uso das imagens.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta as fases do tratamento combinado para o melasma.

**Figura 1** - A) Rosto apresentando melasma zigomático antes do tratamento; B) Rosto indicando melhora após treze dias de tratamento com protocolo utilizando *Polypodium leucotomos* e ácido tranexâmico, ambos por via oral; C) Rosto com cerca de um mês de tratamento, apresentando melhora visível, tanto no clareamento do melasma, quanto na acne; D) Rosto com dois meses de tratamento.



Fonte: Nashuã Morais, 2014.

Melasma é um distúrbio bastante comum na população e, além de gerar impacto na qualidade de vida dos pacientes, movimenta grandes esforços da pesquisa clínica e farmacêutica no desenvolvimento de tratamentos adequados. O tratamento das hiperpigmentações tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução das áreas afetadas com o menor efeito colateral possível.

A exposição ao sol, além de estimular o aparecimento do melasma, causa outras complicações na pele. O resultado observado do efeito nocivo dos raios UV sobre a pele é consequência do acúmulo de lesões induzidas por todas as exposições que a pessoa sofreu ao longo do tempo. São mais perigosas as que ocorrem durante a infância e, sobretudo, as que ocorrem em situações de inflamação ou "queimadura" da pele<sup>22</sup>. Existe uma série de mecanismos bioquímicos envolvidos nas alterações produzidas por exposições a raios UV no corpo humano<sup>23</sup>.

A fotoproteção é essencial para o êxito de qualquer tratamento prescrito<sup>24</sup>. Atualmente, existem várias alternativas de protetor solar, variando de métodos físicos convencionais a mecanismos moleculares complexos de reparo celular e indutores, como *Polypodium leucotomos*. A principal vantagem da administração por via oral do quimio fotoprotetor, em comparação ao filtro solar tópico é que, por ter um efeito sistêmico, proporciona proteção uniforme em toda a pele. O extrato de folhas de *Polypodium leucotomos* oferece perfil quimio-fotoresistente relevante<sup>25</sup>.

Há uma grande variedade de produtos para o melasma disponíveis no mercado indicados

segundo o grau da hiperpigmentação. Existem cremes cosméticos despigmentantes e diversos tipos de *lasers*. A hidroquinona, nos países de primeiro mundo, está proibida pelos efeitos colaterais devido ao uso excessivo, variando de alteração na pigmentação da pele à nefrotoxicidade e efeitos carcinogênicos<sup>26</sup>.

Dentre os cosméticos despigmentantes, um dos mais utilizados é o ácido glicólico, alfa hidroxiácido, pois tem boa penetração na pele<sup>27</sup>. A tretinoína 1% mostra-se tão eficiente quanto o *peeling* de ácido glicólico a 70% e com menos efeitos colaterais<sup>28</sup>. Dentre os betahidroxiácidos, destaca-se o ácido salicílico, e entre os polihidroxiácidos, a gluconolactona<sup>29</sup>. O uso do laser na terapia promove a remoção mecânica do pigmento acumulado através da fototermólise fracionada, um princípio atualmente bastante utilizado no tratamento dessa dermatose<sup>18</sup>, observada no estudo comparativo entre o *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado e o Q-switch 1064 nmNd:YAG. O baixo consumo de energia do *laser* CO<sub>2</sub> fracionado mostra-se seguro e eficaz e sua eficiência é bem maior do que o Q-switch 1064 nmNd:YAG<sup>30</sup>. A luz intensa pulsada (LIP) mostra-se uma boa opção de tratamento. O melasma epidérmico tratado com dois pulsos de luz intensa pulsada pode alcançar um clareamento de 76% do valor basal<sup>31</sup>.

O *laser Erbium* fracionado não ablativo de 1.540 nm mostrou-se promissor num estudo avaliativo do efeito da fototermólise sobre melasma, havendo melhora de 50 a 75% no primeiro mês de estudo<sup>32</sup>. O *laser Er:YAG (Erbium Doped Yttrium Aluminium Garnet)* e CO<sub>2</sub> fracionado apresentam perfil seguro no tratamento de pacientes, mesmo com fototipos altos<sup>33</sup>.

O *laser* de Er-Yag oferece melhores resultados

com o uso de pulsos de forma quadrada, os quais determinaram menores taxas de hiperpigmentação pós-inflamatória. Ademais, os estudos com *laser* de CO<sub>2</sub> também demonstram benefício no uso de pulsos curtos com baixa densidade de energia. Hiperpigmentação após o estímulo pelo *laser* e manutenção de resultados em longo prazo são uma das limitações atuais do uso no *laser*. O uso de despigmentantes no período pós-tratamento tem se mostrado uma boa opção<sup>34</sup>.

A microinjeção intradérmica do ácido tranexâmico mostra-se como uma terapia efetiva e promissora no tratamento de melasma, produzindo efeitos relativamente rápidos, sem efeitos adversos significativos, sendo facilmente realizada em clínicas<sup>11</sup>. O seu uso intradérmico (4 mg/ml) é mais eficiente do que o uso tópico 3%, 66,7% e 12,5%, respectivamente, com efeitos colaterais mínimos, durante doze semanas<sup>35</sup>.

A administração por via oral do ácido tranexâmico (250 mg/12/12hs) foi eficiente e com bons resultados em mais da metade dos pacientes que o utilizaram, além de efeitos colaterais mínimos<sup>36</sup>. A associação de AT oral (oito semanas) com *laser* baixa fluência 1064 nm (duas sessões) é indicada, pois a AT oral é uma opção de tratamento segura e eficiente para o melasma em combinação com a terapia de baixa fluência com *laser* QSNY<sup>17</sup>.

Atualmente, há uma tendência para o uso de fitoterápicos e vitaminas no tratamento do melasma. O *Polypodium leucotomos* é um ativo de uma planta da Costa Rica muito eficaz em proteger a pele dos raios UV. Suas propriedades variam de ação imunomoduladora e antioxidante à fotoprotetora e, além de ser um agente fotoprotetor natural é um adjuvante potencial para fototerapia em várias doenças da pele, incluindo o melasma. A administração oral de *Polypodium leucotomos* melhorou significativamente a gravidade do melasma<sup>33</sup>.

O efeito benéfico em curto prazo do *Polypodium leucotomos* provavelmente se deve às propriedades antioxidantes e antiespécies reativas de oxigênio (anti-ROS). Em vez de a sua modulação da expressão de sistemas antioxidantes endógenos, foi demonstrado que o tratamento com o PL aumenta a proporção de glutatona reduzida a glutatona oxidada, diminui a glutatona oxidada e aumenta as células Langerhans<sup>37</sup>. O pré-tratamento com o PL exerce um efeito citoprotetor contra os danos solares, reduz a morte celular por fotoenvelhecimento e inibe a

expressão do fator de necrose tumoral, indução de óxido nítrico sintetase e a apoptose<sup>38</sup>.

A administração tópica ou oral de  $\alpha$ -tocoferol auxilia no combate de espécies reativas de oxigênio (ROS);  $\beta$ -caroteno e ácido ascórbico inibem a peroxidação de lipídeos induzidos por radiação UV. A modificação genética, eritema e inflamação da pele em animais experimentais sugere que muitos efeitos indiretos dos raios UV sobre a pele humana são uma consequência da formação de ROS<sup>11</sup>. Vitamina C, vitamina E e selênio são antioxidantes potentes utilizados como coadjuvantes no clareamento das manchas hiperpigmentadas<sup>39</sup>.

A vitamina C tópica é relevante em produtos cosméticos e nutricosméticos e cosmecêuticos em virtude de seus efeitos na pele. Age na superfície da pele formando uma película protetora da mesma. Além disso, a vitamina quando utilizada topicamente tem ação antioxidante, combatendo os radicais livres, diminuindo as rugas e as linhas de expressão. Também atua como um fotoprotetor por proteger a pele contra os raios ultravioleta<sup>40</sup>.

Diversos métodos terapêuticos estão disponíveis ao paciente com melasma, ainda assim apresentam eficácia variável e frequente recidiva das lesões, por estarem baseados no efeito (melanina) e não na causa da doença (controle da melanogênese). O tratamento do melasma é geralmente insatisfatório, pela grande recorrência das lesões e pela ausência de uma alternativa de clareamento definitivo. Estudos clínicos controlados indicam a fotoproteção e uso de clareadores como as medidas de primeira linha no seu tratamento<sup>6</sup>. Assim, uma melhor compreensão da fisiopatogênese pode levar à elaboração de estratégias que visem à supressão dos genes que concorrem para a pigmentação diferencial na pele<sup>41</sup>.

## CONCLUSÃO

Todos os tipos de pele podem ser afetados pelo melasma, porém é mais difícil tratar as peles mais escuras. Compõem o quadro etiológico: predisposição genética, exposição solar e estrogênios como fatores desencadeantes. As terapias combinadas e as associações medicamentosas tendem a ser mais eficazes no tratamento do melasma, quando comparadas a monoterapias.

Entretanto, sem proteção solar estritamente adequada, nenhum tratamento será eficaz, logo, o uso de

fotoprotetores está associado diretamente ao sucesso do tratamento no melasma.

Todos os protocolos de tratamento de melasma publicados reforçam o uso dos fotoprotetores para a manutenção do sucesso terapêutico, pois a quimiofotoproteção no melasma oferece maior margem de

segurança. O uso de nutricosméticos contendo fitoterápicos, antioxidantes e minerais auxilia no tratamento por potencializarem o efeito clareador nas hiperpigmentações, predispondo também ao rejuvenescimento da pele.

## REFERÊNCIAS

- Lin JY, Fisher DE. Melanocytebiology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445:843-50.
- Handel AC. fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle. [Dissertação]. Botucatu, SP: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
- Sterner DCF, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(2):87-94.
- Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res*. 2007; 20(1):2-13.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 korean patients. *Br J Dermatol*. 2002; 146(2):228-37.
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007 [citado em 13 nov. 2014]; 82(6):529-34. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962007000600005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000600005&lng=en)
- Urasaki MBM, Mandelbaum MHS, Gonçalves R. Impactos psicossociais associados às manchas gravídicas. *Cogitare Enferm*. 2013; 18(4):655-62.
- Miguel Jr A. Manchas faciais: melasma. [Internet] 2013 [citado em 13 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2013/02/17/manchas-faciais-melasma/>
- Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin Dermatol*. 2014; 32(1):66-72.
- Purim KSM, Avelar MFS. Fotoproteção, melasma e qualidade de vida em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34(5):228-34.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J. AM Acad Dermatol*. 2011 65(4): 689-97.
- Steiner D, Buzzoni CAB, Silva FAM, Pessanha ACAF, Boeno ES, Cunha TVR. Melasma e laser fracionado não abrasivo: um estudo prospectivo. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3(1):37-40.
- Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents-existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci*. 2011; 33(3):210-1.
- Morais OO, Sousa MCS, Costa IMC, Lemos EFL, Gomes CM, Paula CDR. O uso de laser ablativos no tratamento do melasma. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(2):240-5.
- Ribas J, Schettini APM, Cavalcante MSM. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(5):699-703.
- Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tranexamic acid in treatment of melasma. *Dermatol Ther*. 2016; 29(6):389-90.
- Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36(4):964-70.
- Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial. *Dermatol Surg*. 2013; 39(3 Pt 1):435-42.
- Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010; (1):31-47.
- Zwane RE, Parker A, Kudanga T, Davids LM, Burton SG. Novel, biocatalytically produced hydroxytyrosol dimer protects against ultraviolet-induced cell death in human immortalized keratinocytes. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(46):11509-17.
- Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445:843-50.
- Rodríguez E. Efectos del extracto de polypodium leucotomos sobre la tumorigénesis inducida por la radiación ultravioleta. [Tese]. España: Departamento de Ciências Médicas Básicas. Universitat Rovira I Virgili; 2010.
- Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2005; 1:17-34.
- Fitzpatrick TB, Arndt KA, El-Mofty AM, Pathak MA. Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch Dermatol*. 2008; 93:589-600.
- Hexsel D, Arellano I, Rendon M. Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and latin-americans patients with hyperpigmentation. *Br J Dermatol*. 2006;156 Suppl 1:7-12.
- Kooyers TJ, Westerhof W. Toxicological aspects and health risks associated with hydroquinone in skin bleaching formula. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148(16):768-71.
- Henrique BG, Sousa VP, Volpato NM, Garcia S. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. *Rev Bras Cienc Farm* [Internet]. 2007 [citado em 12 ago. 2016]; 43(1):39-45. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322007000100005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000100005&lng=en) <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322007000100005>
- Faghihi G, Shashingohar A, Siadat AH. Comparison between 1% tretinoin peeling versus 70% glycolic acid peeling in the treatment of female patients with melasma. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10(12):1439-42.
- Leonardi GR. *Cosmetologia aplicada*. São Paulo: Ed. Santa Isabel; 2008.
- Jalaly NY, Valizadeh N, Barikbin B, Yousefi M. Low-power fractional CO<sub>2</sub> laser versus low-fluence Q-switch 1,064 nm Nd:YAG laser for treatment of melasma: a randomized, controlled, split-face study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(4):357-63.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *pigmentation disorders academy*. *Br J Dermatol*. 2006; 156(Suppl 1):21-8.
- Morais OO, Sousa MCS, Costa IMC, Lemos EFL, Gomes CM, Paula CDR. The use of ablative lasers in the treatment of facial melasma. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 Apr [citado em 20 mar. 2016]; 88(2):238-42. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962013000200238&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000200238&lng=en)
- Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an adjunct treatment of pigmentary disorders. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7(3):13-7.

34. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAZ, et al. Study evaluation the efficacy of tropical and injected tranexamic acid in treatment of melasma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009b. 1(4):174-7.
35. Matos MGC, Cavalcanti IC. Melasma. In: Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia estética*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 357-62.
36. Karn DKC, Amathia A, Razouria EA, Timalisina MA. Oral tranexamic acid for treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(40):40-3.
37. González S, Gilaberte Y, Philips N, Juarranz A. Current trends in photoprotection: a new generation of oral photoprotectors. *Open Dermatol J*. 2011; 5:6-14.
38. Jannczik A, García M Y Fernández, P. El EPI inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, iNOS y apoptosis inducidos mediante simulador solar. *Experim Dermatol*. 2007; 16:526-84.
39. Vallejo EO. Perspectiva genética de los rayos UV y las nuevas alternativas de protección solar. *Rev Argent Dermatol*. 2013; 94(3).
40. Azulay MM, Borges J. Estudio-piloto: tratamiento de melasma com laser de erbium fracionado não ablativo. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3(4):313-8.
41. Handel AC. fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle. [Dissertação] Botucatu, SP: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.

Recebido em: 20/08/2016

Aceite em: 02/06/2016