UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULIANA LOURENÇO DE SOUZA SÁ

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DESPIGMENTANTES ALTERNATIVOS À HIDROQUINONA: uma revisão de literatura.

Maceió, AL
2020

JULIANA LOURENÇO DE SOUZA SÁ

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DESPIGMENTANTES ALTERNATIVOS À HIDROQUINONA: uma revisão de literatura.

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Círia Vieira Barbosa

Maceió, AL

2020

Catalogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Valter dos Santos Andrade

S111a Sá, Juliana Lourenço de Souza.
Avaliação da eficácia de despigmentantes alternativos à Hidroquinona: uma revisão de literatura / Juliana Lourenço de Souza Sá, Maceió – 2020
69 f. : il.

Orientadora: Círia Vieira Barbosa.
Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 64-69.

1. Hidroquinona. 2. Despigmentantes. 3. Alternativa à hidroquinona. I. Título.

CDU: 615.262

...

JULIANA LOURENÇO DE SOUZA SÁ

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DESPIGMENTANTES ALTERNATIVOSÀ HIDROQUINONA: uma revisão de literatura.

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia. 18 de fevereiro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Círia Vieira Barbosa
Universidade Federal de Alagoas

Profª. Drª. Maria Aline Barros Fidelis de Moura
Universidade Federal de Alagoas

Msc. Gabriele Fernanda da Conceição Santos
Universidade Federal de Alagoas

Dedico este trabalho aos meus pais e a Rayane que sempre me incentivaram e se fizeram presente. As minhas sobrinhas, que sempre me deram a força necessária, mesmo de longe.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, que me ajudou a alcançar os meus objetivos durante todos esses anos de estudos, porterpermitido que eu tivesse a determinação necessária para não desanimar durante a realização deste trabalho.

Em segundo, gostaria de agradecer a minha família, meus pais Márcia e João, que sempre estiveram presentes na minha vida e me apoiaram ao longo de toda minha trajetória. À minha irmã, pelo tempo que dedicou tirando todas as minhas dúvidas. Às minhas sobrinhas Luiza e Helena por existirem na minha vida. À minha segunda mãe, Maria, que esteve presente em boa parte de minha vida, que sempre me cuidou e teve o maior carinho por e mim e pela minha família; hoje infelizmente não está mais comigo, mas tenho certeza que estará orgulhosa de onde estiver.

A todos os meus amigos do curso de graduação que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos. Iara e Pedro, sem vocês eu não teria conseguido terminar essa graduação, obrigada por todas as horas gastas pra ouvir minhas lamentações. Joyanne, Gabi, Uriel, Nadja, Laísa e Mimo obrigada por todas as horas de estudo pré-prova, todos os estresses e risadas compartilhados. À Camila, Marianna, Késia e Rafa obrigada por terem compartilhado momentos comigo, mesmo que não tenha sido por muito tempo.

Agradeço também a alguns professores que foram profissionais éticose empáticos por compartilharam seus conhecimentos: Eurica, Eliane, Rui, Aline, Tamires, Roldan, Adriana, Camila Camerino, Mônica, Valter, Rosa, Lúcia, Cláudia vocês serão sempre lembrados por mim. Aos preceptores que não mediram esforços na tarefa de me ensinar: Vel, Lygia, Mariinha, Silvana, Isabel e Lívia, Victor, Dani e Lane; as farmacêuticas:Thaimine, Sabrina e Jacyana serei eternamente grata, vocês também serão sempre lembradas por mim.

Deixo um agradecimento especial a minha querida orientadora pelo incentivo e dedicação do seu escasso tempo, e por acreditar que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou.

"Custou-me muito deixar-te ir. Por favor, não volte jamais." (Frida Kahlo)

RESUMO

A hidroquinona é o tratamento padrão para a maioria das hipercromias, porém é tóxica e pode causar vários eventos adversos, alguns graves, como a ocronose exógena. Dessa forma, o tratamento para esses distúrbios hiperpigmentaresé uma problemática e muitas formulações vêm sendo testadas com o objetivo de trata-los, sem ter a toxicidade da hidroquinona. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é buscar na literatura ativos ou composições que demonstrem eficácia como despigmentante, entretanto, com menos efeitos tóxicos. Foi elaborada uma revisão narrativa a partir dos artigos encontrados nas bases dedados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, Periódicos CAPES e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em inglês e em português publicadas nos últimos 10 anos.Não foram considerados os artigos parcialmente disponíveis, livros, e artigos que não abordassem a temática do assunto. Dentre o material selecionado, as substâncias contidas foram associação do ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®; associação de emblica, licorice e belides;ácido tioglicólico 2.5%;haloxyl 2%;peeling de ácido glicólico 10%;niacinamida 4%;ácido tranexâmico; e flutamida. Dentre esses, os que melhor se destacaram foram a associação do ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® por demonstra-se equiparável a hidroquinona 2% com menor número de eventos adversos; a associação de emblica, licorice e belides que também apresentou resultados semelhantes a hidroquinona 2%, com reações adversas mais brandas e em menor número de pacientes; e a niacinamida 4% que demonstrou-se eficaz contra o tratamento destesdistúrbios pigmentares. Sendo assim, é possível fazer a substituição da hidroquinona por substâncias ou combinação de substâncias mais seguras.

Palavras-chave: Hidroquinona. Despigmentantes. Alternativa à hidroquinona.

ABSTRACT

Hydroquinone is the standard treatment for most hyperchromias, however it is toxic and can cause several adverse events, some serious, like exogenous ochronosis. Thus, the treatment for these hyperpigmentary disorders is a problem and many formulations have been tested in order to treat them, with out having the toxicity of hydroquinone. Therefore, the objective of the present work is to search the literature for assets or compositions that demonstrate efficacy as a depigmentant, however, with less toxic effects. A narrative review was prepared based on the articles found in thePubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scholar Google, Periódicos CAPES e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) databases in Englis hand Portuguese published over the past 10 years. Partially available articles, books, and articles that didnot address the subject matter were not considered. Among the selected material, the substances contained were na association of kojicacid, arbutin, sepiwhite® andachromaxyl®; association of emblica, licorice and belides; thioglycolic acid 2.5%; haloxyl 2%; peeling of 10% glycolic acid; niacinamide 4%; tranexamicacid; and flutamide. Among these, the ones that stood out the most were the association of kojic acid, arbutin, sepiwhite® andachromaxyl® because it is comparable to 2% hydroquinone with a lower number of adverse events; the association of emblica, licoricenadbelides, which also presented results similar to 2% hydroquinone, with milderside effects and fewer patients; and niacinamide 4% which has been shown to be effective against the treatment of these pigmentary disorders.Therefore, it is possible to replace the hydroquinone with safer substances or a combination of substances.

Keywords: Hydroquinone. Depigmenting. Comparation to hydroquinone.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Camadas da pele e anexos cutâneos 15
Figura 2 - Camadas da Epiderme. 16
Figura 3 - Representação esquemática das vias transepidérmica e da via anexial. 18
Tabela 1 - Escala Fitxpatrick de classificação da pele. 19
Figura 4 - Estrutura do melanócito 20
Figura 5 - Paciente com melasma epidérmico. 23
Figura 6 - Paciente com melasma de nível dérmico. 23
Figura 7 - Paciente com melasma misto (epidérmico e dérmico). 24
Tabela 2 - Área afetada 24
Tabela 3 - Grau de Escurecimento 25
Figura 8 - Melasma Area and Severity Index (MASI). 25
Tabela 4 - Despigmentantes disponíveis no mercado nacional. 27
Quadro 1 - Agente despigmentantes e seus respectivos mecanismos despigmentantes. 31
Figura 9 - Estrutura química da Hidroquinona 33
Figura 10 - Paciente com diagnóstico de ocronose exógena. 36
Tabela 5 - Publicações utilizadas para realização dessa Revisão Narrativa. 44
Figura 11 - Antes e depois da paciente que fez uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®. 47
Gráfico 1 - Progressão do índice MASI. 48
Gráfico 2 - Avaliação de segurança dos produtos dos grupos A, B e C, respectivamente. 49
Figura 12 - Antes e depois da paciente que fez uso da associação de emblica, licorice e belides. 51
Gráfico 3 - Satisfação media do médico aplicador, paciente e avaliador cegado. 52
Figura 13 - Antes e depois de paciente do grupo 2, que fez uso do creme de hidroquinona a 2%. 53
Figura 14 - Antes e depois de paciente do grupo 1 que fez uso de bastão de ácido tioglicólico 2,5% 53
Figura 15 - Antes e depois de paciente do grupo 3 que fez uso de gel de haloxyl 2%. 54
Figura 16 - Antes e depois de paciente tratada do lado esquerdo com niacinamida. 56
Figura 17 - Antes e depois da paciente com o lado direito tratado com hidroquinona 4%. 57
Gráfico 4 - Nível de satisfação dos pacientes quanto ao uso da ácido tranexâmico 5% e hidroquinona 2%, repectivamente. 58
Figura 18 - Antes e depois de voluntária do grupo A, que fez uso do ácido tranexâmico. 59
Gráfico 5 - Progresso do clareamento da pele ao decorrer do tempo de tratamento. 60

Quadro 2 - Considerações sobre as publicações utilizadas para realização desse trabalho. 61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área Afetada
a.C	Antes de Cristo
ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
ACTH	Adrenocorticotróficos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
c	Queixo
C	Celsius
D	Grau de Hiperpigmentação
DHI	5-6-dihidroxiindol
DHICA	5-6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico
f	Frontal
HQ	Hidroquinona
Inc	Incorporação
kg	Quilograma
LPH	lipotrofinas
Ltda	Limitada
MASI	Melasma AreaandSeverity Index
mg	Miligrama
ml	Malar Esquerda
MMP-1	Metaloproteinase-1
mr	Malar Direito
PAR-2	Receptor ativado por protease 2
pH	Potencial Hidrogeniônico
TRP1	5,6-dihidroxiindol oxidase
TRP2	Dopacromotaumerase
TXA	Ácido Tranexâmico
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
α-MSH	Hormônio alfa-estimulante dos melanócitos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 REFERENCIAL TEORICO 15

2.1 Pele 15

2.2 Escala Fitzpatrick 18

2.3 Melanogênese 19

2.4 Hipercromias 21

2.5 Lâmpada de Wood 22

2.6 MASI (Melasma Area and Severity Index) 24

2.7 Despigmentantes 26

2.7.1 Inibição da enzima Tirosinase 27

2.7.2 Inibição da transferência da melanina à superfície cutânea 29

2.7.3 Descamação da pele 29

2.7.4 Antioxidantes 29

2.7.5 Outros despigmentantes relevantes ao presente estudo 30

2.8 Hidroquinona 33

3 OBJETIVOS 37

3.1 Objetivo geral 37

3.2 Objetivos específicos 37

4 METODOLOGIA 38

5 RESULTADOS 39

5.1 Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4% 39

5.2 Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma 40

5.3 Comparação entre ácido tioglicólico 2.5%, hidroquinona 2%, haloxyl 2% e peeling de ácido glicólico 10% no tratamento da hiperpigmentação periorbital 41

5.4 Ensaio clínico randomizado, duplo-cego de niacinamida 4% versus hidroquinona 4% no tratamento de melasma 41

5.5 Efeitos terapêuticos do ácido tranexâmico tópico em comparação com a hidroquinona no tratamento de mulheres com melasma 42

5.6 A primeira experiência clínica sobre a eficácia da flutamida tópica no melasma em comparação com a hidroquinona tópica: um ensaio clínico randomizado 43

6 DISCUSSÃO 46

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 63

REFERÊNCIAS 64

1 INTRODUÇÃO

A cosmetologia é a ciência que estuda os cosméticos, a começar da pesquisa, fabricação, desde a matéria prima, testes de qualidade até a aplicação. Essa ciência tem como objetivo melhorar as características da pele e seus anexos, considerando a ação, aplicação e efeito desses cosméticos (BRASIL, 2018)

De acordo com a RDC nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cosméticos são preparações que em sua composição possuem substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo, nas diversas partes do corpo como objetivo de limpar, perfumar, alterar a aparência, corrigir odores corporais ou mantê-los em bom estado (BRASIL, 2015).

Na sociedade atual uma busca pelo envelhecimento saudável pôde ser notada pelo crescimento na indústria cosmética nos últimos tempos, segundo a ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) em 2010 o Brasil ocupou o terceiro lugar nesse mercado faturando um total de 27,5 bilhões (BRENNER, 2011).

Apesar da crise e da queda do PIB brasileiro, ainda de acordo com a ABIHPEC, houve um crescimento de 1,7% de 2018 em relação a 2017, representando 6,2% de todo o consumo mundial e ocupando o quarto lugar mundial no ramo de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos, e o segundo lugar em consumo de cosméticos masculinos, perfumes e desodorantes. No Brasil são encontradas aproximadamente 2.794 de empresas que atuam nessa área e em 2018 foram criados 125,7 mil empregos nessa área (FEIRAS DO BRASIL, 2019).

Estima-se que aproximadamente 10% da população possua alguma queixa dermatológica como manchas, cicatrizes ou deformidades, essa estatística é uma justificativa para o crescimento do mercado cosmético e a pesquisa nessa área (CHÁVEZ; DOREA; PINHEIRO, 2018). Um estudo feito no ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em 2016, mostra as discromias como a quarta queixa dermatológica mais abordada nos pacientes; sendo as mulheres as mais acometidas (AZEVEDO, 2018).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a hiperpigmentação é uma queixa muito comum dos pacientes. Esse escurecimento pode surgir por vários mecanismos como exposição ao sol, trauma, genética, uso de medicamentos

e cosméticos, doenças endocrinológicas etc., e causa impactos na qualidade de vida dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, [2019?]).

O tratamento dessas alterações é feito com agentes despigmentantes aplicados topicamente, são exemplo o ácido kójico, que atua inibindo a tirosinase, o ácido retinóico que provoca a descamação da pele e a hidroquinona que é utilizada como padrão convencional (GILLBRO; OLSSON, 2011).

No Brasil, existem apenas medicamentos registrados com a hidroquinona em sua formulação, não sendo possível registrar produtos cosméticos, e em alguns países o seu uso foi proibido tanto em cosméticos quanto em medicamentos. Como o tratamento é demorado e suasreações adversas graves, entre eles, câncer, a utilização da hidroquinona é uma preocupação mundial o que gera uma gama de novos estudos que visam formulações eficazes e de menor toxicidade (BODO; RODRIGUES; RABITO-MELO, 2018).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo recorrer a literatura em busca de alternativa(s) à hidroquinona, com menor capacidade de promover eventos adversos no tratamento das hipercromias.

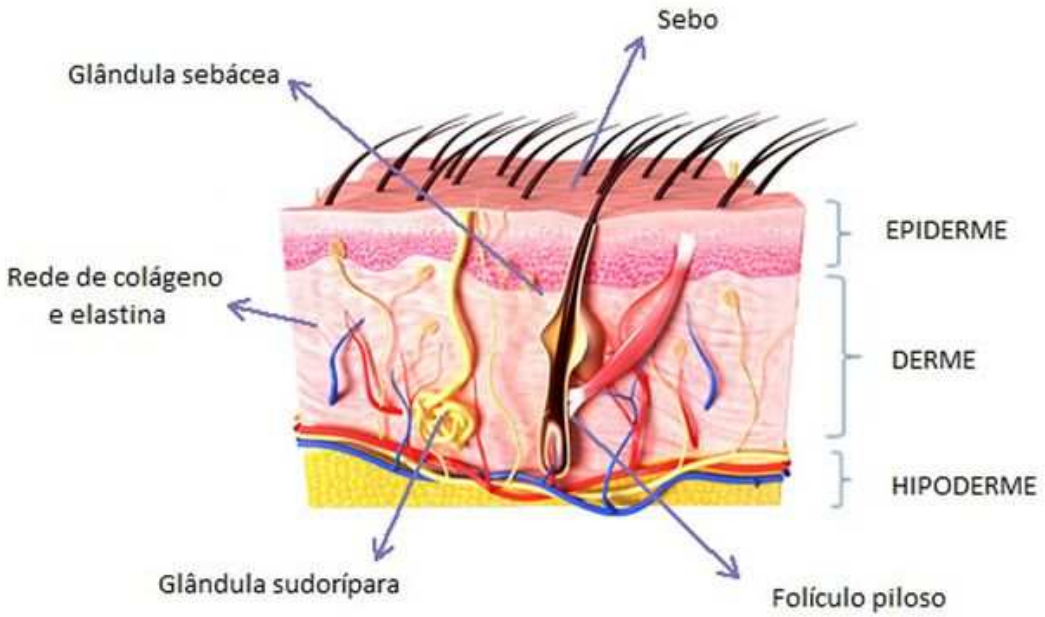
2 REFERENCIAL TEORICO

2.1 PELE

É o maior órgão do corpo humano e possui as funções de proteção contra radiações e microrganismos, revestimento, regulação da temperatura corpórea, sensorial, síntese de vitamina D e absorção e eliminação de substâncias. A pele apresenta-se em duas camadas principais (Figura 1), a epiderme que é a camada mais superficial, formada por tecido epitelial, onde são produzidos os melanócitos e queratinócitos, e a derme logo abaixo, constituída por tecido conjuntivo, possuindo vascularização e células do tipo fibroblastos, encarregadas da síntese de elastina e colágeno (AGUIAR *et al.*, 2017).

Alguns autores ainda consideram uma camada mais interior, a hipoderme (Figura 1), que serve de suporte para a agregação da derme com os tecidos seguintes, outros classificam-na como tela subcutânea, não fazendo parte da estrutura da pele (AUDI *et al.*, 2017). Se constitui de células adipócitas, e por isso, tem função de isolante térmico e amortecedor (SOUZA; REIS, 2017).

Figura 1 - Camadas da pele e anexos cutâneos



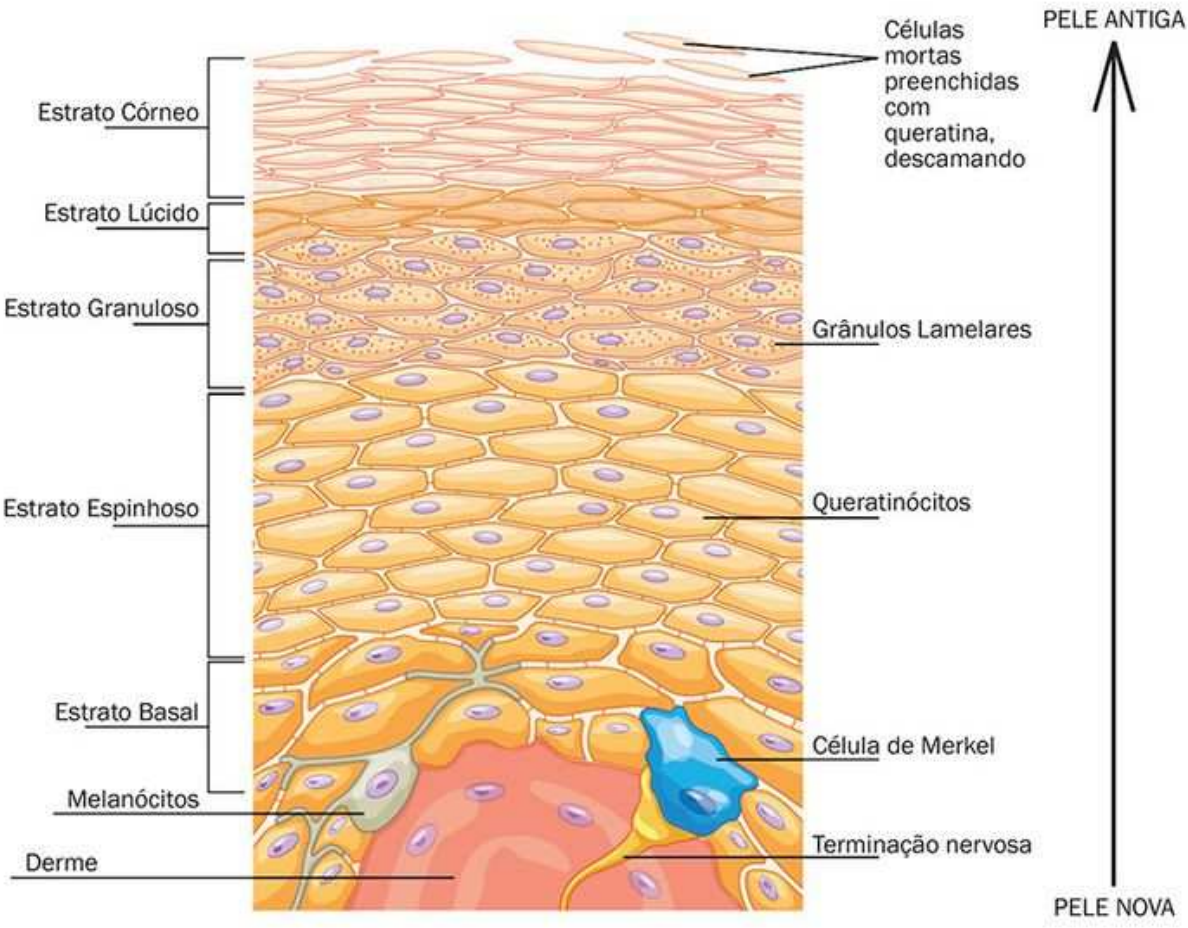
Fonte: MaximusOdontolodia e Estética, [2019?].

A epiderme, por sua vez (Figura 2), é subdividida em camada basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato córneo e o estrato lúcido, esse último, que só

está presente nas partes mais espessas da pele (SIMON; MORAES, 2017). Por não possuir vascularização a epiderme depende da derme para receber nutrientes (CHAVÉZ; DOREA; PINHEIRO, 2018).

Como a camada mais interna da epiderme temos a camada basal, onde encontram-se os melanócitos e queratinócitos, envolvidos na produção de melanina e queratina, respectivamente. No estrato espinhoso, a terceira camada, podemos encontrar células de Langerhans e melanócitos. Como a segunda camada, a camada granulosa é constituída de grânulos de queratina, que possuem a função de impermeabilização da pele. A camada mais superficial da pele é o estrato córneo constituído de um revestimento de células mortas (AUDI *et al.,* 2017) que apresentam descamação contínua (CHAVÉZ; DOREA; PINHEIRO, 2018).

Figura 2 - Camadas da Epiderme.



Fonte: Felipe (2015)

Constituída por duas camadas, a derme promove a sustentação da pele, sendo composta de elastina, colágeno, vasos sanguíneos, nervos e glândulas sebáceas e sudoríparas e os anexos cutâneos. A camada papilar é formada por tecido conjuntivo frouxo de fibroblastos e fibras de colágeno que tem como função o suporte e a troca de nutrientes com a epiderme. A camada mais inferior é a reticular que possui o tecido conjuntivo denso, formado por fibras bem tramadas com menor número de capilares e fibroblastos (AGUIAR *et al.*, 2017; AUDI *et al.*, 2017).

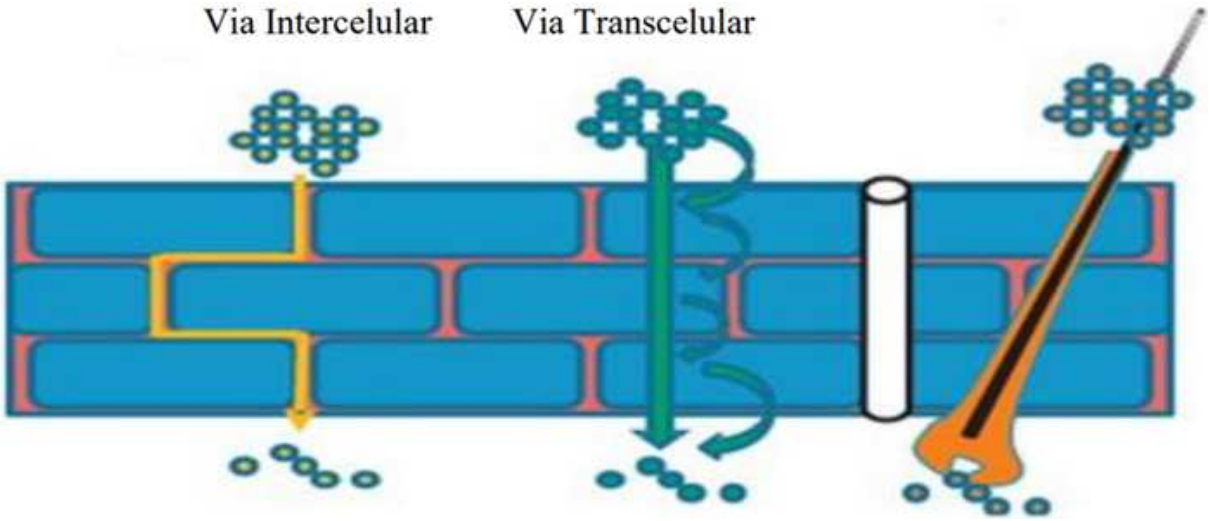
São encontradas diferenças funcionais e estruturais na pele de acordo com a raça. A quantidade de melanócitos independe da raça, a diferença está nos melanossomas que são mais numerosos nas pessoas de pele mais escura. Em indivíduos de pele clara, a função do melanócito é diminuída, sobretudo quando a exposição ao sol é menor ou não há, fazendo com que se produzam melanossomas de tamanho pequeno e agrupados que são degradados antes de chegaram à superfície cutânea. Diferentemente dos de pele clara, os indivíduos de pele mais escura, independente da exposição ao sol, os melanossomas são duas vezes maiores e ficam de forma dispersa, chegando na camada córnea intactos (PAULO; SANTOS, 2009).

Outra diferença é que em peles mais escuras o extrato córneo, apesar de apresentar a mesma espessura, possui maior número de camadas, maior conteúdo lipídico, mais coesão entre as células, e por tanto, maior resistência. A velocidade de descamação do estrato córneo também é maior em peles mais escuras, além de apresentar menor permeabilidade, por tanto, menor adsorção de algumas moléculas e maior perda de água. Os efeitos deletérios causados pelo sol na pele de pessoas negras são menores do que quando comparados com indivíduos de pele clara, isso devido à fotoproteção da melanina (PAULO; SANTOS, 2009).

A eficácia de produtos tópicos está diretamente ligada as propriedades físico-químicas, e o tipo de formulação, já que o processo de absorção do estrato córneo da pele é complexo e dependente (SOARES; MORAES; GELFUSO; GRATIERI, 2015). Essa absorção acontece por meio de um processo de difusão passiva, de algumas formas diferentes: pela via anexial e a via transepidérmica, que ainda pode ser nas vias intracelular ou transcelular e intercelular (Figura 3), sendo o coeficiente de partilha óleo/água o fator de controle (VIERA, 2013).

A principal via de absorção é a transepidérmica, como já mencionado anteriormente, essa via pode ocorrer de forma intracelular, isso é, através das células ou através da matriz lipoproteica presente entre as células, a via intercelular. Por essas vias, o fármaco depende da polaridade, os compostos polares penetram pela via intracelular e os apolares se difundem pela via intercelular. A via anexial é aquela que substâncias de maior peso molecular e íons penetram através das glândulas sudoríparas e sebáceas, e folículos pilosos (VIERA, 2013).

Figura 3 - Representação esquemática das vias transepidérmica e da via anexial.



Fonte: VIERA (2013).

2.2 ESCALA FITZPATRICK

Com a finalidade de classificar os tipos de pele e identificar os diferentes efeitos da radiação sobre a pele, em 1976 o médico norte-americano Thomas B. Fitzpatrick desenvolveu a escala que leva seu nome, Fitzpatrick (RODRIGUES, 2014). A escala, que é a mais famosa e utilizada até hoje, possui seis diferentes tipos de pele de acordo com a capacidade de se bronzear, a sensibilidade e a vermelhidão causada quando exposta ao sol de acordo com a Tabela 1, abaixo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, [2019?]).

Tabela 1 - Escala Fitzpatrick de classificação da pele.

Grupo	Cor da pele	Eritema	Capacidade de se bronzear	Sensibilidade ao sol
I	Branca	Sempre	Nunca	Muito
II	Branca	Sempre	Muito pouco	Sensível
III	Morena Clara	Moderadamente	Moderadamente	Normal
IV	Morena Moderada	Pouco	Sempre	Normal
V	Morena Escura	Raramente	Sempre	Pouco
VI	Negra	Nunca	Pigmentada	Insensível

Fonte: O autor (2020) adaptado deFitzpatrick(1975).

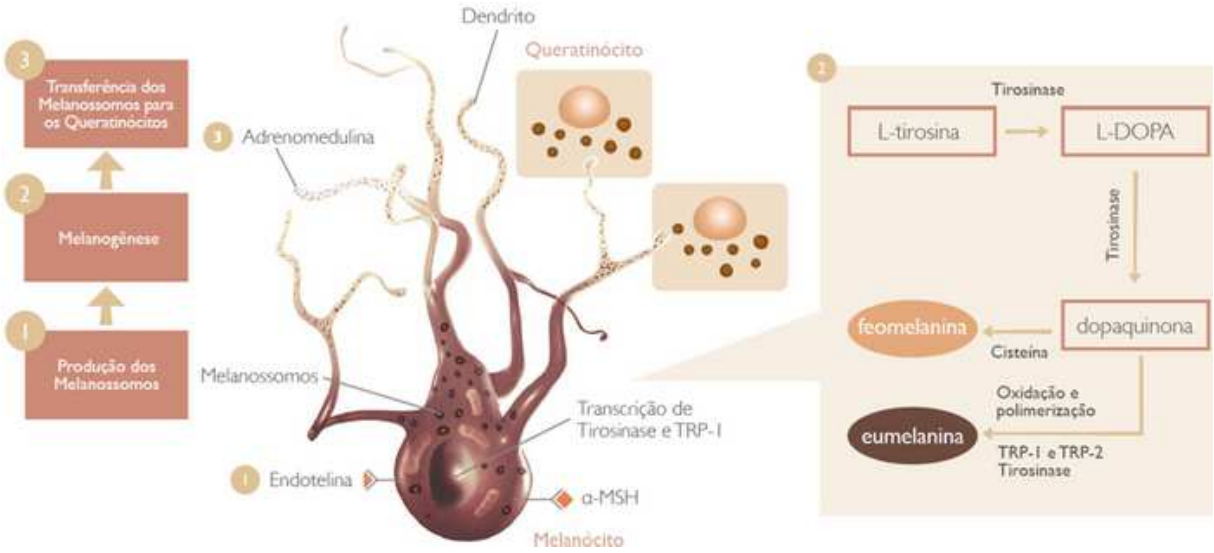
Dentre os fototipos acima demonstrados, estão a pele mais clara (grupo I e II) que estão mais propensos às hipocromias e as peles mais escuras (V e VI), mais propensas às hipercromias (PAULO; SANTOS, 2009).

2.3 MELANOGÊNESE

A cor da pele é resultado, primordialmente, da quantidade, qualidade (HEXSEL *et al.*, 2013), tamanho e do tipo da melanina produzida nos melanócitos (SUFI, 2013).

Os melanócitos são células dendríticas (Figura 4) localizados na camada basal epidérmica e que projetam seus dendritos através da camada espinhosa. Os melanossomos, por sua vez, são organelas responsáveis pela formação e armazenamento da melanina que podem variar em número e tamanho (SOUZA; REIS, 2017; COSTA *et al.*, 2012).

Figura 4 - Estrutura do melanócito



Fonte: SILVA; FERNANDES [2019?]

No começo da melanogênese, o hormônio hipofisário estimulado do melanócito estimula L-tirosina (SUFI, 2013) que sob ação da enzima tirosinase, necessitando do cobre como co-fator, é convertida em 3,4-diidroxifenilalanina (L-DOPA). A L- DOPA, ainda por ação da tirosinase, é oxigenada a dopaquinona, um intermediário entre ambas melaninas. Em uma rota metabólica, a dopaquinona na presença de cisteína e glutationa reage até cisteinildopa e glutationildopa, respectivamente, e por fim, à feomelanina (SILVA; FERNANDES, 2019; OLIVEIRA, 2010; CAMPOS, 2010).

Por uma outra via metabólica, a dopaquinona se converte a leucodopacromo, e por reações de oxi-redução há a produção dos intermediários 5-6-dihidroxiindol (DHI) e 5-6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico (DHICA) pela ação das enzimas 5,6-dihidroxiindol oxidase (TRP1) e dopacromotaumerase (TRP2), respectivamente, e por fim, à eumelanina (CESÁRIO, 2015).

Com as melaninas formadas, há a transferência dessas aos queratinócitos por meio dos filamentos melanócitos, denominados dendritos. Ao passo que ocorre a diferenciação dos queratinócitos, esses são transferidos para a superfície cutânea juntamente com a melanina neles contida (SUFI, 2013).

A melanina é um biopolímero heterogêneo do tipo polifenol de pigmentos naturais ou sintéticos com diversas propriedades químicas. Pode ser dividida em eumelanina, feomelanina, neuromelaninas e alomelaninas em conformidade com

sua estrutura química. Esses pigmentos podem ser encontrados em quase todos os organismos vivos (bactérias, plantas, fungos e em animais) (XAVIER, 2011; OLIVEIRA, 2010).

A eumelanina é um pigmento caracterizado pela sua coloração escura que possui função protetora sendo detectado em pelos, cabelos, olhos e pele. A feomelanina por sua vez é uma coloração avermelhada encontrada em ruivos. A neuromelanina apresenta-se como uma molécula híbrida da eumelanina e feomelanina sendo identificada no cérebro de mamíferos e está ligada ao transporte de impulsos elétricos do neurônio. Por fim, as alomelaninas que são vistas em fungos (XAVIER, 2011).

2.4 HIPERCROMIAS

A hiperpigmentação cutânea, também chamada de hipercromia ou discromiahiperpigmentante é uma das queixas mais comuns entre pacientes dermatológicos e, se configura como manchas escuras que sobressaltam da cor natural da pele. Afetam mais indivíduos de pele escura e, em indivíduos de pele clara se tornam mais comuns devido à maior propensão destes ao fotoenvelhecimento (SHAH; CHEW, 2017).

O aumento da produção de melanina tem influência, de forma intrínseca, de hormônios, atividades enzimáticas e proteicas da tirosinase, acúmulo de substâncias pelo uso do cigarro, má alimentação e algumas doenças. As influências extrínsecas se dão pelo uso de alguns medicamentos e cosméticos, exposição à luz UV e outras radiações, porém nenhum desses fatores isoladamente é responsável pelo desenvolvimento dessas discromias hiperpigmentantes (COSTA *et al*., 2012; PONTES; LEVIN, 2019)

Como já citado anteriormente, hormônios como os adrenocorticotróficos (ACTH), lipotrofinas (LPH), α-MSH, estrogênio e progesterona podem aumentar a produção de melanócitos, e esses dois últimos hormônios podem provocar a hiperpigmentação facial, genital e na aureola mamária pelo aumento do número de melanócitos ativos. Outro fator que também influencia é a radiação ultravioleta, a tipo A (UVA) promovendo a oxidação dos precursores incolores da melanina e a do tipo B (UVB), indiretamente pelo aumento do número de melanócitos ativos, e diretamente estimulando a ação da tirosinase. Essa estimulação causada pela foto

exposição é uma resposta de defesa da pele para proteger o material genético da célula (MOTA; BARJA, 2019).

Efélides, lentigos, melasmas, hipercromias pós-inflamatórias e hiperpigmentação periorbital são exemplos de hiperpigmentações que podem ocorrer tanto por fatores extrínsecos quanto por fatores intrínsecos, sendo causadas ou exacerbadas pela exposição ao sol (CHÁVEZ; DOREA; PINHEIRO, 2018). Os distúrbios hiperpigmentares mais comuns que afetam milhões de pessoas, especialmente na América Latina e no sul da Ásia, são o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória (SCHALKA, 2017).

As máculas hipercrômicas apresentam-se de forma local ou generalizada podendo ser classificadas como natural, quando se referem a raça, primária que ocorrem por causas genéticas, idiopáticas ou adquiridas, e secundárias que são associadas a inflamações (SOUZA; REIS, 2017).

Várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas visando a descoberta de novos ativos para o tratamento dessas desordens pigmentares. O uso concomitante dessas com equipamento de alta tecnologia como Laser, Ultrassom, Luz Intensa Pulsada e Microdermoabrasão também veem sendo indicado (BERNARDES *et al*., 2018).

2.5 TÉCNICA DE IDENTIFICAÇÃO DO MELASMA: LÂMPADA DE WOOD

A lâmpada de Wood é utilizada para definir a extensão e o grau da mancha hipercrômica e consiste em uma lâmpada de mercúrio com vidro de silicato de bário e 9% de óxido de níquel o que permite que ondas de 340 a 450 nanômetros (radiação ultravioleta) passe. Esse método consiste em emitir uma radiação luminosa que incide sobre a pele e é absorvida pela melanina; quando a luz de Wood fica mais escura significa que a hiperpigmentação é de nível epidérmico, já as de nível dérmico não apresentam alteração ao exame (PAULO; SANTOS, 2009).

Na Figura 5, é possível observar uma paciente com melasma de nível epidérmico, isso se reflete na coloração escura quando o exame foi executado. A Figura 6 demonstra uma paciente com melasma de nível dérmico, isso porque em seu exame as manchas hipercrômicas se mostraram claras. Por último, na Figura 7, vemos manchar hiperpigmentadas de níveis epidérmico e dérmico.

Figura 5 - Paciente com melasma epidérmico.

Fonte: Hammerschmidt et al.

Figura 6 - Paciente com melasma de nível dérmico.

Fonte: Hammerschmidt et al.

Figura 7 - Paciente com melasma misto (epidérmico e dérmico).

Fonte: Hammerschmidt et al.

2.6 MASI (MELASMA AREA AND SEVERITY INDEX)

Criada em 1994 por Kimbrough-Green e colaboradores, o índice MASI é uma variável capaz de quantificar clinicamente a gravidade do melasma (HANDEL, 2013) e suas alterações durante o tratamento (PANDYA, 2011).

A obtenção dessa variação é possível através da avaliação clínica da face, que é dividida em quatro regiões, a região frontal (f, 30% do total da face), região malar direita (mr, 30% do total da face), malar esquerda (ml, 30% do total da face) e queixo (c, 10% do total da face), e indicando-se três fatores importantes: a área afetada (A), o grau de hiperpigmentação (D) e a homogeneidade da pigmentação (PANDYA, 2011).

A área afetada (A) de cada uma das regiões é quantificada em uma escala que varia de 0 a 6, de acordo com a Tabela 2. Por sua vez, o grau de escurecimento (D) é classificado em uma escala de 0 a 4, levando em consideração as informações da Tabela 3 (ATEFI *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Área afetada

Escala	Porcentagem acometida
0	Ausente
1	Menos de 10%
2	10% a 29%
3	30 a 49%
4	50 a 69%
5	70 a 89%

6	90 a 100%

Fonte: O autor (2020) adaptado de ATEFI *et al*. (2017).

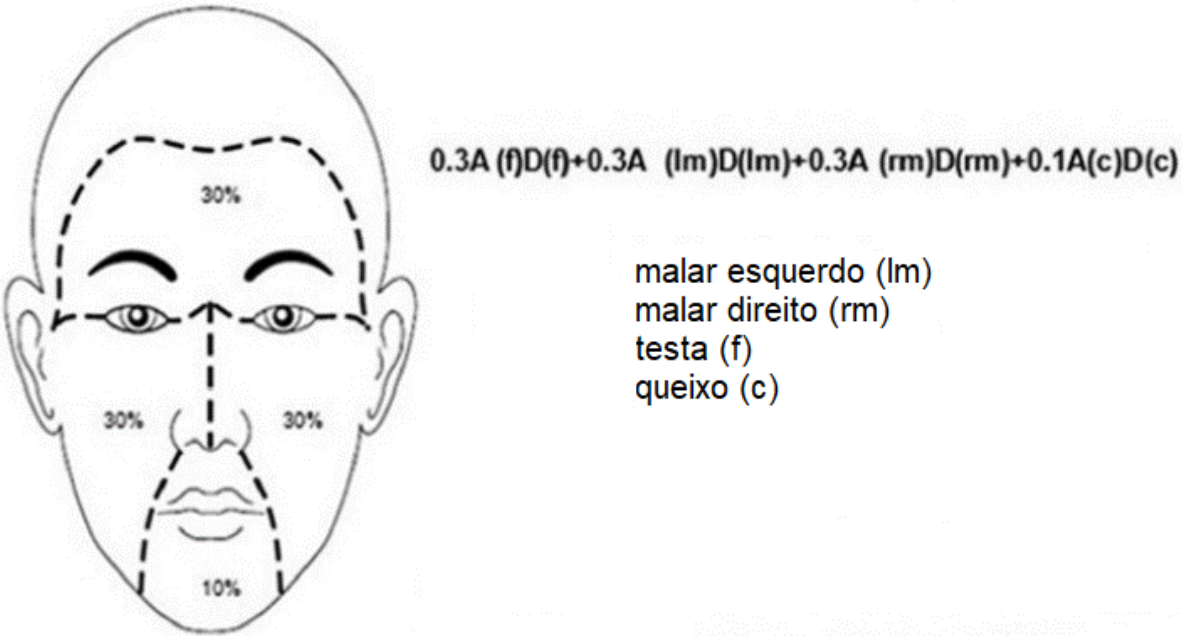
Tabela 3 - Grau de Escurecimento

Escala	Grau de Escurecimento
0	Ausente
1	Leve
2	Leve
3	Marcado
4	Máximo

Fonte: O autor (2020) adaptado de ATEFI *et al*. (2017).

MASI é calculado de acordo com a formula da Figura 8, e todas as variantes acima.

Figura 8 - Melasma AreaandSeverity Index (MASI).



Fonte: Adaptado de (Yew; Ramasamy; Amini, 2015).

O valor de MASI pode chegar até 48, que é a maior gravidade possível da doença. Esse índice é muito utilizado em ensaios clínicos que documentam as lesões do melasma (HANDEL, 2013).

Quando os valores de MASI são utilizados em ensaios clínicos, é comum se referir ao valor-p, que nada mais é do que a probabilidade de ser observado um valor, estatístico, maior ou igual ao encontrado. Por exemplo, quando p=0,031, existe a probabilidade de ser observada uma diferença de 3% do resultado encontrado. Normalmente, o valor de corte de p é 0,05, isso é 5% (FERREIRA; PATINO, 2015).

2.7 DESPIGMENTANTES

Essa classe de agentes é empregada para o tratamento de lesões hipercrômicas atuando topicamente por mecanismos diversos ligados à transferência ou produção da melanina. Entre esses mecanismos estão a destruição seletiva dos melanócitos, inibição da síntese da tirosina, degradação de melanossomas e de queratinócitos etc. (RODRIGUES, 2014).

Os despigmentantes são utilizados também como clareadores de pele por pacientes que desejam mudar a cor natural da pele como prática comum em países da África, essa prática é devida a cultura de acreditar que a pele mais clara dá privilégios como bons empregos e casamentos (DADZIE, 2009).

Para escolher o agente despigmentante faz-se necessária a avaliação de vários fatores específicos de cada paciente, e são eles, fototipo da pele, foto envelhecimento, fatores hormonais, idade, o tipo e a disseminação da(s) lesão(ões) hipergmentar(es) nas camadas da pele (SPADAFORA, 2019), podendo ser feita com o método da lâmpada de Wood. A terapia é difícil e prolongada, podendo levar meses para que haja apenas uma melhora parcial das machas hipercrômicas (CESÁRIO, 2015).

Uma variedade desses agentes está disponível no mercado em forma de cremes, loções, géis, pomada, entre outros, podendo ser classificados como produto cosmético ou medicamento. Muitas dessas preparações apresentam adjuvantes como vitaminas, mais de um agente despigmentante com mecanismos diferentes ou ainda possuem esfoliantes químicos para melhorar a eficácia (CHÁVEZ; DOREA; PINHEIRO, 2018; RAMOS; FOPPA; SANTOS, 2009; SHIN; PARK, 2014).

De acordo com o levantamento feito por Tedesco, Adriano e Silva [2019?], existem no mercado brasileiro com fabricação nacional 32 produtos cosméticos com despigmentantes, sendo 28 tipos de agentes diferentes com diferentes mecanismos

de ação, alguns em associações. A Tabela 4 mostras os produtos identificados nesse estudo e a frequência com que foram usados.

Tabela 4 - Despigmentantes disponíveis no mercado nacional.

Descrição	Freqüência	%
Ácido Fítico	2	7,0
Ácido Glicólico	9	32,0
Ácido Kójico (Bio Fermentado de Arpéjilus) .	5	18,0
Ácido Lático	6	21,0
Ácido Málico	2	7,0
Ácido Mandélico	3	10,7
Ácido Tartárico	2	7,0
Adenin® (N-6furfuril-adenina)	2	7,0
AHA's(Alpha Hidroxi Ácidos)	5	18,0
Alfa-Arbutin	4	14,3
Alphawhite Complex® (Combinação de ativos à base de derivados de arroz e óleos de amêndoas)	2	7,0
Antipollon HT® (Silicato de Alumínio Sintético)	1	3,5
Azeloglicina® (Ácido Azeláico e Glicina)	1	3,5
Biowhite® (*Saxifragra stolonífera, Vitis-vinífera, Morus-nigra, Scutellaria-baicalensis*)	3	10,7
Melfade® (Extrato da Uva-Ursi)	7	25,0
Extrato de Asafetida	1	3,5
Extrato de Fruto de Sambacus Nigra	1	3,5
Extrato de Morus Alba	1	3,5
Melaslow® (Extrato de Tangerina Japonesa)	1	3,5
Extrato de Vitis Vinífera	1	3,5
Fosfato de Ascorbil Magnésio/ VC-PMG	1	3,5
Hidroquinona	8	28,0
Idebenona Lipossomada	2	7,0
Oxiresveratrol	1	3,5
Sepiwhite® MSH (Undecilenoil fenilalanina)	1	3,5
Skin Whitening Complex® (Extrato de Uva-ursi, Biofermentado de Aspérgillus, Extrato de Arroz, Extrato de Grapefruit)	1	3,5
UniformSkin® (ÁcidoDióico)	2	7,0
Vitamina C / Ácido ascórbico	10	35,0

Fonte: Tedesco; Adriano; Silva [2020?].

Os mecanismos de ação dessas substâncias pode ser por:

2.7.1 **Inibição da enzima Tirosinase**

Como já mencionado anteriormente, um dos mecanismos de despigmentação é a inibição da enzima tirosinase. As substâncias capazes de inibir essa enzima são

os compostos relacionados com a quinona, como arbutin e a hidroquinona, o ácido kójico, o ácido azeláico e alguns flavonoides como resveratrol e glabiridina (GILLBRO; OLSSOM, 2011), ácido fítico, ácido tranexâmico, (RABELLO, 2017) e o ácido mandélico (PONTES; LEVIN, 2019).

O ácido kójico, conhecido quimicamente como 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona (COSTA *et al*., 2012) é produzido a partir da fermentação de fungos e bactérias como *Aspergillus*, *Penicillium*, *Acetobacter*etc, que possui ação antimicrobiana e quelante do cobre. Como possui a capacidade de quelar o cobre, o ácido kójico inibe indiretamente a enzima tirosinase. É encontrado em concentração máxima de 5%, pois quando em excesso causa reações adversas que vão desde a dermatite e eritema a hiperpigmentação (TASSINARY, 2018).

O ácido azeláico é utilizado também para o peeling químico, pois é capaz de produzir a descamação da pele. Também é muito utilizado para o tratamento de acnes por sua atividade sebostática (RABELLO, 2017). O mecanismo de ação é baseado na inibição competitiva e reversível da tirosinase, porém também possui efeito na síntese de DNA, inibindo-a, e atua na regulação dos fatores de crescimento, diferenciação e ativação dos queratinócitos (CESÁRIO, 2015).

O ácido mandélico é um alfa-hidroxiácido que além de inibir a tirosinase, ainda diminui a ação dos corneócitos, promove renovação celular, controla produção sebácea, age nos folículos pilosos e possui ação antisséptica (PONTES; LEVIN, 2019).

O ácido tranexâmico consiste em uma substância semelhante à lisina que atua controlando a produção de melanina (RABELLO, 2017). É um agente antifibrinolítico, hidrofílico que atua inibindo a conversão de plasminogênio em plasmina, substância que funciona ativando a secreção de precursores da produção do ácido araquidônico, esse por sua vez é um precursor de fatores melanogênicos, e provocam a liberação de fator de crescimento de fibroblasto, que é um fator de crescimento dos melanócitos (STEINER, 2009). Estudos in vivo comprovam a eficácia dessa substância como agente despigmentante (ATEFI *et al*., 2017). .

O resveratrol, substância encontrada no vinho, possui propriedades antioxidantes, como também a característica de inibir a tirosinase de forma não competitiva. Devido à falta de estudos quanto a permeabilidade dessa substância na

pele, o resveratrol pode ser encontrado na forma de nano suspensão, resolvendo assim o possível problema de permeação cutânea dos polifenóis (PERETTI, 2015).

2.7.2 **Inibição da transferência da melanina à superfície cutânea**

Uma substância que pode reduzir a transferência da melanina é a niacinamida, forma ativa da vitamina B3, que atua sendo um precursor do NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). Além de inibir essa transferência, a niacinamida também tem ação sebostática (GILLBRO; OLSSOM, 2011), estimula a síntese de colágeno (RABELLO, 2017), de ceraminas e outros lipídeos do estrato córneo que possuem a função de permeabilizar a epiderme (NAVARRETE-SOLÍS *et al.*, 2011).

As lectinas também têm demonstrado ação na transferência da melanina às células da superfície, mas o mecanismo exato ainda não foi elucidado (GILLBRO; OLSSOM, 2011).

2.7.3 **Descamação da pele**

A depender do grau do tecido afetado, uma possível solução é o uso de produtos que causam a descamação da pele, e indiretamente, promovem a renovação celular. Os agentes esfoliantes mais comuns são o ácido salicílico, ácido linoleico, ácido glicólico e ácido retinóico, alguns desses ácidos ainda demostram efeitos sob a tirosinase (GILLBRO; OLSSOM, 2011). A maioria desses ácidos são utilizados como adjuvantes em combinação com outras substâncias com mecanismos de ação diferentes (RABELLO, 2017), para aumentar a permeabilidade da pele (PONTES; LEVIN, 2019).

O ácido salicílico além de ação esfoliativa também detém de ação queratolítica, comedolítica e anti-inflamatória (ROGERI; SINIGAGLIA, 2018).

2.7.4 **Antioxidantes**

O mecanismo de ação dos antioxidantes como despigmentantes tem como base o efeito oxidativo causado pela radiação UV que produz na pele espécies reativas de oxigênio que ativam a tirosinase, induzindo o aumento da melanogênese. Ademais, os antioxidantes também podem interagir com o cobre.

São exemplos de antioxidantes comumente utilizados, a Vitamina E, Vitamina C (pró-oxidante) e a Vitamina B (GILLBRO; OLSSOM, 2011). Assim como os agentes que promovem a descamação da pele, os antioxidantes são utilizados como coadjuvantes, pois possuem pouco efeito quando isolados (PONTES; LEVIN, 2019).

2.7.5 **Outros despigmentantes relevantes ao presente estudo**

O ácido tioglicólico, ou ainda ácido mercapto, é um ácido orgânico, alfa-hidroxiácido, da classe dos tioglicotado, substâncias muito utilizadas em depilatórios corporais, alisantes e colorantes capilares que de dispõe de ação quelante do ferro. Possui eficácia comprovada para o clareamento de hipercromia periorbital vascular, em *pellings*com concentração que varia de 10% ou 12%, podendo chegar até 15,4%, aplicado quinzenalmente, pois atua no fator sanguíneo. Trata-se de uma substância capaz de irritar e sensibilizar a pele, porém, quando falamos em toxicidade, apesar de ser um produto com toxicidade ocular, alguns estudos feitos em ratos observaram que não tem perfil mutagênico, carcinogênico ou embriogênico em doses de até 100mg/kg/dia (COSTA *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2013; OLIVEIRA; PAIVA, 2016).

O alfa-arbutin, quimicamente 4-hidroxifenil-α-D-glicopiranosideo age inibindo a tirosinase. Já foram realizados testes de segurança que indicam que o seu uso associado a aplicações de laser também pode ser feito em substituição à hidroquinona (COSTA *et al.*, 2012).

O Sepiwhite® é a nundecila-10-enoil-l-fenilalanina, um inibidor ou ativador do α-MSH. Estudos anteriores comprovaram a eficácia e a segurança dessa substância no tratamento de lentigos solares. O Achromaxyl®, por sua vez, é composto por proteínas fermentadas e hidrolisadas da planta da família *Brassicaceae* e diminui a quantidade de melanina por inibição da atividade da tirosinase.

A combinação dos extratos de emblica, licorice e belides vem sendo utilizados por sua ação clareadora. A emblica, extrato da *Phyllanthusemblica*, possui ação antioxidante e quela o cobre, tendo assim, efeito sobre a tirosinase (COSTA *et al.*, 2011).

Alguns estudos demonstraram que belides, substância obtida através de flores *Bellisperennis*, popularmente conhecida como margarida, possui um forte efeito antioxidante, isso se deve pela sua capacidade de captar radicais de hidroxila

e óxido nítrico além de melhorar a cicatrização e estimular a síntese de colágeno tipo 1 (TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE HIPERCROMIAS, 2020), também possui ação inibitória da endotelina-1, reduz a ligação do α-MHS a seus receptores e diminui a transferência dos melanossomos (COSTA *et al.*, 2011).

O licorice é proveniente da *Glycyrhiza glabra*, popularmente conhecido como alcaçuz e tem a capacidade de inibir a tirosinase, sem alterar no DNA, pela presença do componente glabridina. Além da glabridina, o licorice também possui saponinas e flavonóides que possuem ação anti-inflamatória, e a liquirtina que possui a capacidade de dispersar a melanina (COSTA *et al.*, 2011).

A flutamida é um fármaco oralantiandrógeno originalmente utilizado no tratamento de tumores hormônio-dependentes, como exemplo o câncer avançado de próstata; também é utilizado no tratamento *off-label*em hirsurtismo e acne (MARQUE, 2019), e recentemente no melasma (ADALATKHAH; SADEGHI-BAZARGANI, 2015).

O haloxyl é composto por peptídeos liberados por proteólise, crisina, N-hidroxisuccinimida e matrikinas, que estimulam a síntese dos componentes da matriz extracelular, reforçando o tônus. Além da crisina e a N-hidroxisuccinimida agir como quelante de bilirrubina e ferro (SOUZA *et al*, 2013).

Os mecanismos citados, bem como as substancias, podem ser observadas no Quadro 1.

Quadro 1 –Exemplos de agente despigmentantes e seus respectivos mecanismos despigmentantes.

SUBSTÂNCIA	AÇÃO DESPIGMENTANTE	REFERENCIA
Arbutin	Inibe a enzima tirosinase (derivado estável da hidroquinona, com menor toxicidade, e que não causa irritação).	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Hidroquinona	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Ácido kójico	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Revesratrol	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Glabiridina	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Ácido fítico	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição	RABELLO, 2017

	da melanogênese.	
Ácido tranexâmico	Inibe a conversão de plasminogênio-plasmina.	STEINER, 2009
Ácido mandélico	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	PONTES; LEVIN, [2019?]
Niacinamida	Redução da transferência da melanina à superfície da pele.	NAVARRETE-SOLÍS *et al.*, 2011
Lectinas	Redução da transferência da melanina à superfície da pele.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Ácido salicílico	Ação esfoliativa, queratolítica, comedolítica e anti-inflamatória.	ROGERI; SINIGAGLIA, 2018
Ácido linoleico	Provocam a descamação da pele.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Ácido glicólico	Provocam a descamação da pele.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Ácidos retinóicos	Provocam a descamação da pele.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Vitamina E	Antioxidantes.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Vitamina C	Antioxidantes.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Vitamina B	Antioxidantes.	GILLBRO; OLSSOM, 2011
Belides	Inibe a Endotelina 1, promove redução da ligação do α-MSH aos seus receptores, age como antioxidante e reduz a transferência dos melanossomos.	COSTA et al., 2011
Emblica	Antioxidante, inibe moderadamente a peroxidase e fortemente a reação do Fe+ com o peróxido, aumenta a produção de colágeno e diminui a MMP-1 (enzima responsável pela degradação do colágeno).	COSTA *et al.*, 2011; TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE HIPERCROMIAS, 2020.
Licorice	Inibir a tirosinase sem afetar a síntese de DNA (glabridina), ação anti-inflamatória, dispersa a melanina (liquiritina).	COSTA *et al.*, 2011
Sepiwhite	Inibidor ou ativador do α-MSH.	COSTA *et al.*, 2012
Achromaxyl	Inibição da enzima tirosinase, e consequente inibição da melanogênese.	COSTA *et al.*, 2012
Haloxyl	Estimula a síntese dos componentes da matriz extracelular, reforçando o tônus (crisina, N-hidroxisuccinimida e matrikinas) e agir como quelante de bilirrubina e ferro (risina e a N-hidroxisuccinimida).	SOUZA *et al*, 2013

Fonte: O autor (2020)

2.8 HIDROQUINONA

A classe tida como a mais eficaz é a dos derivados fenólicos, a hidroquinona, mequinol, arbutin, entre outros. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição, reversível, da tirosinase que reduz em até 90% a produção de melanina, mas age também provocando mudanças na estrutura da membrana do melanócito, o que faz com que haja aceleração de sua degradação e convertendo a tirosina em metabólicos tóxicos que causam a morte dos melanócitos (CESÁRIO, 2015).

Conhecida quimicamente como 1,4-benzenodiol ou 1,4-dihidroxibenzeno (Figura 9), a hidroquinona pode ser encontrada em madeira, chá, fumo de tabaco, alcatrão, frutas, vegetais, vinho branco, café etc. (FRIZON, 2010) e possui peso molecular de 110,11 g/mol, caracterizada como um cristal acicular branco e cristalino. Seu ponto de fusão se encontra entre 170°C e 171°C e de ebulição entre 187°C e 285°C. É solúvel em água, etanol e éter etílico e praticamente insolúvel em benzeno e incompatível com álcalis, sais férricos e agentes oxidantes (SANTOS, 2017). O pH mais adequado para uma preparação com hidroquinona deve ser entre 4,5 e 5 (KATO; SOUZA; GOMES, 2010).

Figura 9 - Estrutura química da Hidroquinona

Fonte: O autor (2020) adaptado de

Por via oral sua absorção ocorre de maneira rápida pelo trato gastrintestinal, possuindo metabolização pelo fígado e eliminação pela urina. A absorção via dérmica também é rápida, sendo detectado no plasma sanguíneo após uma hora e meia, e é eliminada na urina (FRIZON, 2010).

Em 1936 Oettel descreveu pela primeira vez os efeitos despigmentantes da hidroquinona, e desde então a mesma tem disso utilizada como tratamento de primeira linha (COSTA *et al.*, 2012). Trata-se de um composto fenólico e aromático e

além de clareador possui vasta utilização, como antioxidante, em tinturas de cabelo e agente redutor em fotografias (METSAVAHT, 2017).

Como já citado anteriormente, a hidroquinona é a substância despigmentante mais utilizada, sozinha ou em associação. As concentrações encontradas variam de 2 a 10%, sendo as de aplicação facial de 2 a 5% e para aplicação no tronco e extremidades de 6 a 10%. Deve ser veiculada na forma de emulsões aniônicas em concentrações superiores a 3%, pois não é compatível com bases não-iônicas nessas concentrações (FRIZON, 2010). Sua eficácia está diretamente ligada à concentração, sendo assim, a 4% é mais eficaz, porém também é mais tóxica. No Brasil, as formulações acima de 2% estão disponíveis apenas com prescrição médica (MENDONÇA, 2014).

Seus efeitos não aparecem de forma imediata demorando cerca de um mês para que o efeito clareador possa ser percebido, seu uso não deve passar de três meses (SANTOS, 2017), pois há grande possiblidade de gerar reações adversas como dermatites de contato, hiperpigmentação pós-inflamatória, despigmentação permanente e ocronose exógena (COSTA, 2012).

Por tratar-se de composto de fácil oxidação, em meio básico é oxidada espontaneamente, geralmente são utilizados antioxidantes nas formulações contendo hidroquinona. Sua oxidação é perceptível a olho nu, pois como resultado é possível visualizar um composto amarelo escuro (MENDONÇA, 2014).

Em primeiro momento, quando oxida a hidroquinona se transforma em quinona, que possui uma cor amarelada. Ocorre então uma nova oxidação formando a hidroxiquinona, uma forma instável. Por fim, há uma polimerização que dá origem a um composto de cor escurecida. Nessa última etapa, todo o material foi degradado de forma irreversível, sendo a ação dele reduzida ou nula, podendo apresentar toxicidade (MANZOTTI; FELIPE, 2013).

Essas formulações precisam de cuidados especiais para evitar a oxidação, devem ser armazenadas em geladeira, pois a baixa temperatura pode diminuir a velocidade da oxidação (CESÁRIO, 2015) e devem ser protegidas da luz, da umidade e do ar, para que a oxidação só ocorra quando em contato com a pele. Agentes quelantes também podem ser utilizados para evitar a oxidação através de íons metálicos (KATO; SOUZA; GOMES, 2010).

A hidroquinona é considerada tóxica porque quando oxidada pela tirosinase a hidroquinona é transformada em 1,4-benzoquinona, um metabólito tóxico, principalmente, para os melanócitos, mas também para outras células (MALEK *et al.*, 2013). Além disso, após uso prolongado da hidroquinona podem aparecer máculas azul-enegrecidas hiperpigmentares, chamadas de ocronose exógena que acontecem devido a inibição da enzima que oxida o ácido homogentísico, o que resulta no acúmulo do mesmo, que se polimeriza e forma pigmentos ocronóticos (CESÁRIO, 2015).

A ocronose exógena (Figura 10), é um transtorno mais comum em pacientes de fototipo IV, V e VI segundo a escala de Fitzpatrick e ocorre após o uso de alguns agentes despigmentantes tópicos, como a hidroquinona, e outros medicamentos. Sua ocorrência é devida, principalmente, ao uso descriminado e não supervisionada desse agente despigmentante em altas doses por tempo prolongado. As lesões podem ser classificadas em três estágios: estágio I - quando há eritema e leve hiperpigmentação; estágio II - quando há progressão da hiperpigmentação; e estágio III - surgimento de lesões papulonodulares. O diagnóstico clínico é complicado, tendo em vista que muitas vezes que são associadas com outros distúrbios hiperpigmentares (ROMERO *et al*., 2011).

Figura 10 - Paciente com diagnóstico de ocronose exógena.

Fonte: ROMERO et al., 2011.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão bibliográfica em busca de ativos e/ou composições que possuam eficácia despigmentante semelhante à da hidroquinona, entretanto com menos efeitos tóxicos, que possam ser utilizados no tratamento das hipercromias.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a problemática do tratamento com a hidroquinona;
- Identificar possível tratamento que sirva como alternativa à hidroquinona;
- Analisar os possíveis mecanismos de ação do ativo ou composição proposto;
- Avaliar a possibilidade de eventos adversos do ativo ou composição proposto.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado a partir de revisão narrativa de literatura utilizando os termos “*despigmenting*”, “*hydroquinone*” e “*comparationtohydroquinone*” e suas traduções para o português "despigmentantes", "hidroquinona" e comparação com a hidroquinona" nas bases de dados PubMed, *ScientificElectronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, Periódicos CAPES e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os dados foram coletados dos meses de novembro de 2019 a janeiro de 2020.

Também chamada de tradicional ou exploratória esse tipo de revisão retrata determinado assunto sob perspectiva teórica ampla com interpretação crítica pessoal, sem critérios sistemáticos pré-estabelecidos e pouco abrangentes para a busca de informações (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

Os critérios de inclusão neste estudo foram artigos de pesquisa e revisão bibliográfica nas versões português e inglês disponíveis nas bases descritas no período de 2009 a 2019. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos parcialmente disponíveis, livros, e artigos que não abordassem a temática do assunto.

Posterior a leitura analítica do material, foram selecionados os artigos e dados que melhor se enquadraram nos critérios estabelecidos. As informações relevantes, então, foram sintetizadas e organizadas de forma a compor o trabalho proposto.

5 RESULTADOS

Como mencionado anteriormente, a presente revisão narrativa foi elaborada com artigos publicados de 2009 a 2019, dentre os achados, todos os artigos foram provenientes de revistas do meio científico, dois deles da revista *Surgical&CosmeticDermatology* da Sociedade Brasileira de Dermatologia, um da revista *DermatologyandTherapy*, um da revista DermatologyResearchandPractice, um da revista Anais Brasileiros de Dermatologia, e por fim, um da revista *Drug Design, DevelopmentandTherapy*.

Em todos os estudos coletados o uso de fotoprotetor foi imprescindível para o sucesso terapêutico, uma vez que um dos fatores que aumentam a melanogênese é exposição ao sol.

5.1 ESTUDO CLÍNICO PARA A AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES CLAREADORAS DA ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO KÓJICO, ARBUTIN, SEPIWHITE® E ACHROMAXYL® NA ABORDAGEM DO MELASMA, COMPARADA À HIDROQUINONA 2% E 4%

Em estudo clínico, mono-cego, comparativo, monocêntrico, com 120 voluntárias, fototipos I a IV de Fitzpatrick, entre 18 e 50 anos de idade, Costa *et al*. (2012), dividiu as voluntárias em três grupo. Esses foram o grupo A com 40 voluntárias, que utilizaram Blancy® um composto à base de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®, 2 vezes ao dia; grupo B com 40 voluntárias que utilizaram hidroquinona a 2% (Clariderm®, Laboratório Stiefel) topicamente apenas à noite e grupo C também com 40 voluntárias que utilizaram hidroquinona a 4% (Solaquin®, Valeant Farmacêutica Ltda.) com aplicação uma vez ao dia, à noite. Todos os três grupos fizeram o tratamento durante um período de 90 dias e associaram o uso de fotoprotetor solar fator 30 (Tipisol® Color, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda.).

Inicialmente, as voluntárias foram submetidas ao exame da lâmpada de Wood para a classificação do melasma e realização de fotografias. A cada trinta dias as voluntárias retornaram para serem avaliadas novamente. Na última visita foram avaliados aspectos como eficácia, tolerabilidade e a melhora do quadro.

Foram avaliados e classificados depois de noventa dias os seguintes parâmetros: eficácia que foi classificada em excelente, muito boa, boa, regular, nula; tolerabilidade que foi classificada em excelente (quando não houve eventos adversos), boa (quando houve o aparecimento de eventos adversos, mas esses foram facilmente tolerados e não levaram a interrupção do tratamento) e ruim (quando houve o aparecimento de eventos adversos, e esse levou a interrupção do tratamento); e atuação global do tratamento classificada em zero (melasma claro), 1 (quase claro, melhora de 90%), 2 (melhora de 75%), 3 (melhora de 50%), 4 (melhora de 25%), 5 (nenhuma melhora) e 6 (piora do melasma).

5.2 ASSOCIAÇÃO DE EMBLICA, LICORICE E BELIDES COMO ALTERNATIVA À HIDROQUINONA NO TRATAMENTO CLÍNICO DO MELASMA

Costa et al. (2010) realizou um estudo clínico monocêntrico, fase IV, prospectivo, comparativo, randomizado, monocego com 56 mulheres entre 18 e 60 anos de idade, fototipo I a IV de acordo com a escala de Fitzpatrick, portadoras de melasma epidérmico ou misto.

Em uma triagem os voluntários passaram 60 dias fazendo uso de fotoproteção, sendo reaplicada de 2 em 2 horas. Em seguida, as 56 voluntárias foram divididas em dois grupos, sendo esses, grupo A com 28 voluntárias que fizeram uso de um creme à base de emblica, licorice e belides a 7% (ClaridermClear®, Laboratórios Stiefel Ltda - Guarulhos, SP, Brasil), usado duas vezes ao dia; e o grupo B também com 28 voluntárias, que fizeram uso de creme à base de hidroquinona 2% (Clariderm® creme, Laboratórios Stiefel Ltda.), à noite. Os dois grupos fizeram o tratamento durante 60 dias consecutivos, juntamente com o fotoprotetor utilizado na triagem.

A cada 15 dias as voluntárias passaram por avaliação médica para análise da evolução do tratamento que foi classificado como piorou, estável, melhorou, melhorou; e aa cada 30 dias foram fotografadas utilizando um sistema de imagem digital com luz polarizada (Visia®, CanfieldImaging System) em incidência fronta, 45° a direita e 45° a esquerda, com a finalidade de captar as manchas cutâneas.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE ÁCIDO TIOGLICÓLICO 2.5%, HIDROQUINONA 2%, HALOXYL 2% E *PEELING* DE ÁCIDO GLICÓLICO 10% NO TRATAMENTO DA HIPERPIGMENTAÇÃO PERIORBITAL

Um ensaio clínico, aberto, não pareado, monocêntrico, não randomizado, com 80 pacientes, entre 13 e 66 anos, fototipo II a VI de acordo com a escala de Fitzpatrick, de ambos os sexos, com hiperpigmentação periorbital foi realizado por Souza *et al*. (2012). Os voluntários foram divididos em quatro grupos de 20 pessoas cada, sendo eles o grupo 1 (G1) que fez uso de bastão de ácido tioglicólico 2,5%, o grupo 2 (G2) que fez uso do creme de hidroquinona 2%, o grupo 3 (G3) que fez uso de gel de haloxyl 2% e o grupo 4 (G4) que fez *peeling* de gel de ácido tioglicólico 10%.

Os pacientes dos grupos 1, 2 e 3 fizeram o uso das respectivas formulações durante três meses com aplicação mínima de três vezes por semana e foram avaliados quinzenalmente.

Os pacientes do grupo 4 foram submetidos a cinco sessões de *peeling* de ácido tioglicólico 10% com intervalo de duas semanas cada. Na primeira aplicação o ácido foi aplicado por um período de três minutos e a cada sessão foi acrescidos 3 minutos no tempo se exposição, resultando em uma última sessão de 15 minutos de duração.

Durante o tratamento todos os pacientes de todos os quatro grupos fizeram uso de fotoprotetor fator 30 com reaplicação de 4 em 4 horas e foram fotografados em posições e condições de luz idênticas antes e após o tratamento. Os pacientes foram avaliados quanto os eventos adversos e o grau de satisfação médica (avaliador cegado) e do paciente.

Os pacientes dos 4 grupos foram fotografados em posições e condições de luz idênticas antes e após o tratamento, foram avaliados as reações adversas e o grau de satisfação médica (avaliador cegado) e do paciente.

5.4 ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO DE NIACINAMIDA 4% *VERSUS* HIDROQUINONA 4% NO TRATAMENTO DE MELASMA

Navarrete-Solís*et al*. (2011) fez um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, esquerda-direita (um tratamento do lado esquerdo e outro do lado direito) com 27

mulheres com idade entre 25 e 53 anos, portadoras de melasma; 12 do fototipo IV da pele e 13 do tipo V, de acordo com a escala Fitzpatrick e . Foram utilizados creme de niacinamida a 4% (DUSA Pharmaceuticals Inc.) e hidroquinona a 4% (Eldoquin 4%, ValeantPharmaceuticals).

Todos os pacientes fizeram uso de fotoprotetor fator 50+, com reaplicaram a cada 3 horas. O tratamento durou 8 semanas em ambos lados e durante esse tempo os voluntários não puderam fizeram uso de nenhuma outra substância além das descritas. Foram feitas avaliações basais do pigmento da pele por cromaômetro (CR-300, Minolta), área do melasma e índice de gravidade (MASI), avaliação de um médico cegado, fotografia, termografia por infravermelho (Flexcam S, InfraredSolutions) e avaliação doas reações adversas com 4 e 8 semanas.

Os resultados foram obtidos através do cálculo de MASI, da análise das fotografias tiradas, através de espectrofotometria e exame histopatológico. Para análise estatística foi utilizado o teste *Student* com o valor de 0,05 considerado significativo.

O exame histopatológico foi feito por meio da análise digital das imagens tirada das 11 amostras do lado da niacinamida colhidas após oito semanas do tratamento, coradas com hematoxilina e eosina, Wright-Giemsa e Fontana-Masson para análise da histologia geral, dos mastócitos e grânulos metacromáticos e do pigmento de melanina, repetitivamente, comparadas com as características histopatológicas da epiderme e derme obtidas através das amostras de pele lesionada e de pele não exposta a radiação solar coradas com hematoxilina e eosina obtidas antes do tratamento. O infiltrado inflamatório foi contado manualmente por dois pesquisadores cegos.

5.5 EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO TÓPICO EM COMPARAÇÃO COM A HIDROQUINONA NO TRATAMENTO DE MULHERES COM MELASMA

Atefi*et al*. (2017) realizou um estudo clínico randomizado, duplo-cego com 60 mulheres portadoras de melasma. As voluntárias foram divididas em dois grupos com 30 pacientes cada que foram randomizados por computador, o grupo A que fez uso tópico do ácido tranexâmico a 5% duas vezes ao dia e o grupo B que fez uso da hidroquinona a 2% também duas vezes ao dia.

O tratamento durou 12 semanas nos dois grupos, e concomitante ao uso dos respectivos despigmentantes foi feito o uso de fotoprotetor fator 30. Avaliações do antes e depois das pacientes foram feitas, avaliando a intensidade e extensão do melasma com base no índice de MASI.

5.6 A PRIMEIRA EXPERIÊNCIA CLÍNICA SOBRE A EFICÁCIA DA FLUTAMIDA TÓPICA NO MELASMA EM COMPARAÇÃO COM A HIDROQUINONA TÓPICA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Adalatkhah e Sadeghi-Bazargani (2015) conduziram um estudo clínico randomizado com 74 mulheres com variação de 20 a 52 anos de idade, diagnosticadas com melasma com auxílio do exame da Lâmpada de Wood. As pacientes foram divididas em dois grupos randomizados por programa de computador (pacote de software estatístico Stata versão 11, StataCorp LP): um que recebeu uma creme à base de hidroquinona a 4% (SobhanDaruDrug Industries) que fez o uso uma vez ao dia, à noite após a pele limpa; e outro grupo que recebeu creme de flutamida a 1% (produzido pela Faculdade de Farmácia Tabriz) uma vez ao dia, à noite após a pele limpa. Durante o dia, os dois grupos fizeram uso de fotoprotetor de fator 30 (Ardene, ParsHaiat Industries) três vezes ao dia 1g de cada vez (9, 12 e 15 horas). O tratamento teve duração de 4 meses, e no final de cada mês o status do melasma foi analisado.

O grau de satisfação foi analisado de acordo com 5 itens, de acordo com a escala Likert. Foram avaliadas variantes como a melhora clínica, o aspecto da pele e o aparecimento de eventos adversos.

As publicações incluídas nesta revisão e sua metodologia estão sumarizadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Publicações utilizadas para realização dessa Revisão Narrativa.

Título da publicação	Autores	Metodologia
Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%	Costa *et al.*, 2012	Monocego; com 120 voluntárias alocadas em 3 grupos: A (associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®), B (hidroquinona 2%) e C (hidroquinona 4%) que fizeram tratamento durante 90 dias.
Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma	Costa *et al.,* 2010	Fase IV; randomizado; monocego; com 56 mulheres alocadas em dois grupos: A (associação de emblica, licorice e belides) e B (hidroquinona 2%) que fizeram tratamento durante 60 dias.
Comparação entre ácido tioglicólico 2.5%, hidroquinona 2%, haloxyl 2% e peeling de ácido glicólico 10% no tratamento da hiperpigmentação periorbital	Souza *et al.*, 2013	Não randomizado; com 80 pacientes alocados em 4 grupos, G1 (ácido tioglicólico 2,5%), G2 (hidroquinona 2%), G3 (haloxyl 2%) e G4 (peeling de ácido tioglicólico 10%) que fizeram tratamento durante 3 meses.
A Double-Blind, RandomizedClinicalTrialofNiacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in theTreatmentof Melasma	Navarrete-Solís*et al.*, 2011	Randomizado; duplocego; esquerda-direita; com 27 mulheres que fizeram tratamento durante 8 semanas.
TherapeuticEffectsof Topical TranexamicAcid in ComparisonwithHydroquinone in TreatmentofWomenwith Melasma	Atefi*et al.,* 2017	Randomizado; duplocego; com 60 mulheres alocadas em 2 grupos, A (ácido tranexâmico 5%) e B (hidroquinona 2%) que

		fizeram tratamento durante 20 semanas.
The firstclinicalexperienceonefficacyof topical flutamideonmelasmacomparedwith topical hydroquinone: a randomizedclinicaltrial	Adalatkhah e Sadeghi-Bazargani, 2015	Randomizado; duplocego; com 74 mulheres alocadas em 2 grupos, um que fez uso da flutamida 1% e outro que fez uso da hidroquinona 4%, que fizeram tratamento durante 4 meses.

Fonte: O autor (2020)

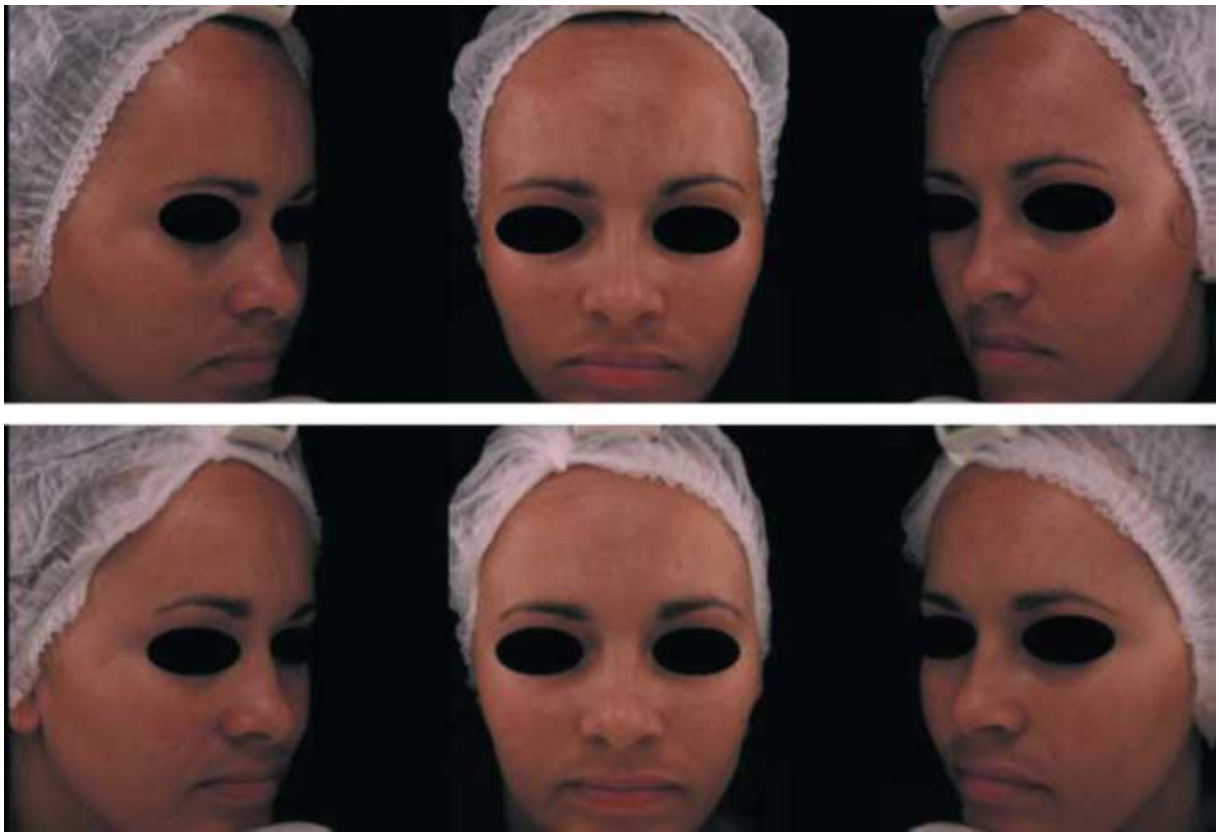
6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos indicam que a substituição da hidroquinona por formulações ou substâncias mais seguras com resultados semelhantes já é uma realidade. Sua capacidade de gerar eventos adversos é a maior problemática na terapia de hipercromias, e algumas alternativas são propostas no presente trabalho.

Pode ser notado que a utilização de fotoproteção é um fator indispensável no tratamento das hipercromias, uma vez que, de acordo com Atefi et al.(2017), a exposição à radiação solar induz a síntese do plasminogênio, que se converte em plasmina e é capaz de estimular a liberação do ácido araquidônico que estimula a melanogênese através da prostaglandina A2.

Como pode ser notado em Costa *et al*. (2012), o sucesso terapêutico da formulação se dá pelos mecanismos de ação diversos, que agem desde a inibição da tirosinase, na inibição da dendricidade dos melanócitos e da transferência da melanina para os queratinócitos até o aumento da proliferação celular. A tolerabilidade e a segurança da formulação também foram avaliadas nesse estudo. Sendo assim, a associação desses 4 componentes mostrou-se eficaz (Figura 11) e segura para o tratamento do melasma, obtendo resultado na melhora da intensidade de cor e tamanho das lesões.

Figura 11 - Antes e depois da paciente que fez uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®.



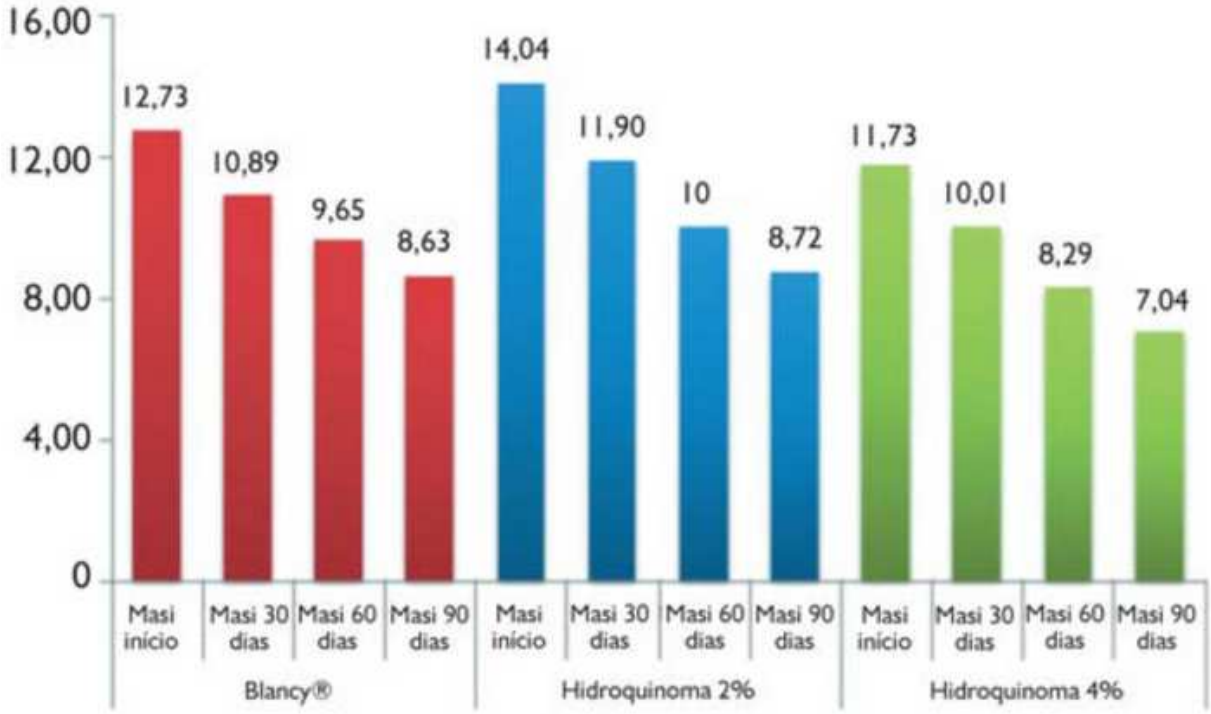
Fonte: COSTA et al. (2012).

Através do Gráfico 1 podemos analisar e comparar a melhora das voluntárias quando comparado o índice de MASI. Quando comparado o grupo A (associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®) com o grupo B (hidroquinona 2%) após 90 dias do ponto de vista clínico na redução da gravidade, intensidade e coloração das lesões foi verificado que houve diferença estatística (p-valor=0,233), quando comparado A com C (hidroquinona 4%) observou-se que houve diferença estatisticamente significante (p<000,1), sendo a hipótese não-nula.

Há uma melhora significante nos pacientes que fizeram uso da associação ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® com o decréscimo de 4,1 pontos de MASI, contra 4,69 pontos de decréscimo nos pacientes que fizeram uso da hidroquinona 4% no decorrer dos 90 dias. Nos primeiros 30 dias, os pacientes que fizeram uso da associação, pareceram ter uma melhora pouco melhor do que os pacientes que fizeram uso da hidroquinona a 4%; isso pode ser devido ao

mecanismo de ação da hidroquinona, que demora para aparecer efeitos já que age apenas na produção de novas melanina.

Gráfico 1 - Progressão do índice MASI.



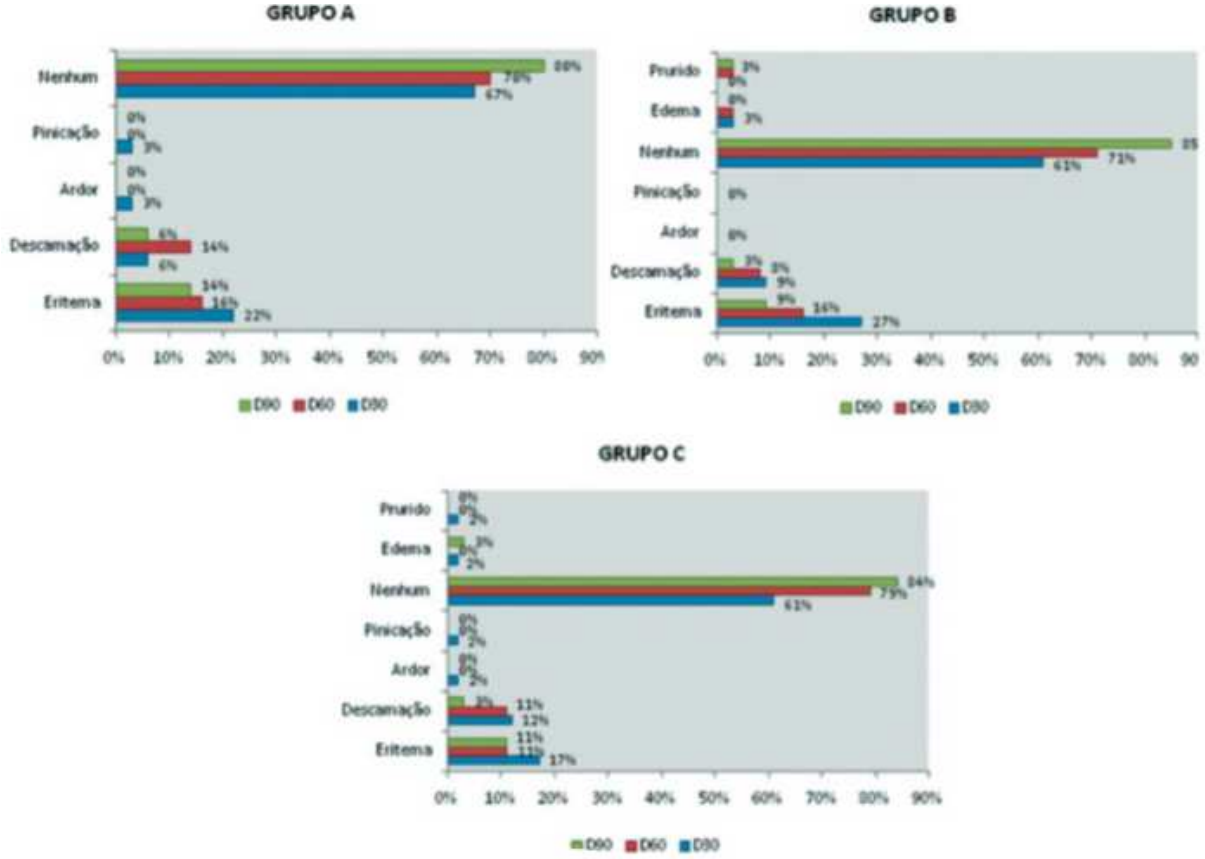
Fonte: COSTA et al. (2012).

Nesse estudo apenas os sintomas comuns aos agentes despigmentantes foram verificados em todos os pacientes que fizeram uso das 3 formulações. Após 30 dias, no grupo A, 67% das voluntárias não apresentaram nenhum sintoma, 22% apresentaram eritema, 6% descamação, 3% pinicação e 3% ardor; após 60 dias a quantidade pacientes que apresentou eritema diminui para 16%, já as voluntárias que apresentaram descamação aumentou para 14%; no fim do tratamento, após 90 dias, o número de pacientes que estavam com descamação diminuiu para 6%.

Nos grupos B e C o número de pacientes que não apresentaram nenhum evento adverso foi de 61% nos dois grupos nos primeiros 30 dias, no grupo B dos 39% apresentaram sintomas foram eles eritema (27%), descamação (9%) e edema (3%), esse valor diminuí, após 60 dias, para 30% (eritema 16%, descamação 8% e edema 3% e prurido 3%) e após 90 dias para 15% (eritema 9%, descamação 3% e prurido 3%). No grupo C das 39% voluntárias que relataram eventos adversos foram eles eritema (17%), descamação (12%), prurido (2%), edema (2%), pinicação (2%) e

ardor (2%); após 60 dias as voluntária que apresentaram eventos adversos diminuiu para 11% as que sentiram descamação e 11% as que relataram eritema; após 90 dias a quantidade voluntárias que apresentação eritema permaneceu o mesmo e 3% relataram edema e mais 3% relataram descamação. Esses dados podem ser observados no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Avaliação de segurança dos produtos dos grupos A, B e C, respectivamente.



Fonte: COSTA et al. (2012).

Os 3 grupos demonstraram-se estatisticamente diferentes quando comparados a observação de eventos adversos; quando comparados o grupo A (associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®) com o grupo B (hidroquinona 2%) obteve-se um p-valor de 0,523, A com C (hidroquinona 4%) obteve-se p-valor de 0,463, quando comparados os grupos que fizeram o uso da hidroquinona em concentrações diferentes B e C obteve-se um p-valor de 0,929.

Quanto a tolerabilidade, no grupo A, 47% foram excelentes, 47% muito boas e 6% regulares. No grupo B, 58% foram excelentes, 39% muito boas e 3% regulares, por fim, no grupo C, 6% foram excelentes, 34% muito boas e 37% regulares e 17%

ruins. Quando comparado A com B não houve diferença estatística (p=0,57) e entre os outros grupos, houve diferença estatística (p<0,001). Sendo assim, a tolerabilidade da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® é melhor do que a de hidroquinona 4%, sendo as duas formulações semelhantes quando comparadas o índice de MASI.

Houve a melhora na qualidade de vida das pacientes tanto quando feita a associação quanto quando feito o uso da hidroquinona, sendo os dois eficientes nesse quesito.

Em Costa *et al.* (2010), quando comparados o primeiro dia de tratamento e o último em avaliação médica, o grupo A, que fez uso da combinação de emblica, licorice e belides 7% e o grupo B, que fez uso da hidroquinona 2%, a melhora foi de 78,3% e 88,9% respectivamente, estatisticamente significante (p<0,001). Quando comparado o grupo A com o grupo B não houve diferença estatística (p>0,05). Em ambos grupos não houve resultado de piora do quadro do melasma, apesar de uma voluntária do grupo B relatar a piora do quadro nos primeiros quinze dias de tratamento.

Quando feita a autoavaliação comparando o início com o fim do tratamento, a melhora clínica foi de 91,3% e 92,6% para os grupos A e B, respectivamente (p<0,001), sem diferença estatística quando comparado os dois grupos (p>0,05). No geral, a melhora foi maior de 50% nos dois grupos em todos os momentos do estudo.

Na avaliação fotográfica feita pelos autores, a evolução do tratamento foi satisfatória para ambos os grupos quando comparados o início e o fim do tratamento (Figura 12), havendo diminuição estatisticamente significante no tamanho e tom das manchas.Os resultados instrumentais obtidos também colaboram com esse resultado.

Figura 12 - Antes e depois da paciente que fez uso da associação de emblica, licorice e belides.

Fonte: COSTA et al. (2010).

Esse resultado indica que o combinado emblica, licorice e belides a 7% é tão eficiente quanto a hidroquinona a 2%, estatisticamente é possível ver a semelhança. Sendo assim, o combinado de emblica, licorice e belides 7%,por ter demonstradoresultados bem próximos ao da hidroquinona 2%, se qualificando como uma alternativa.

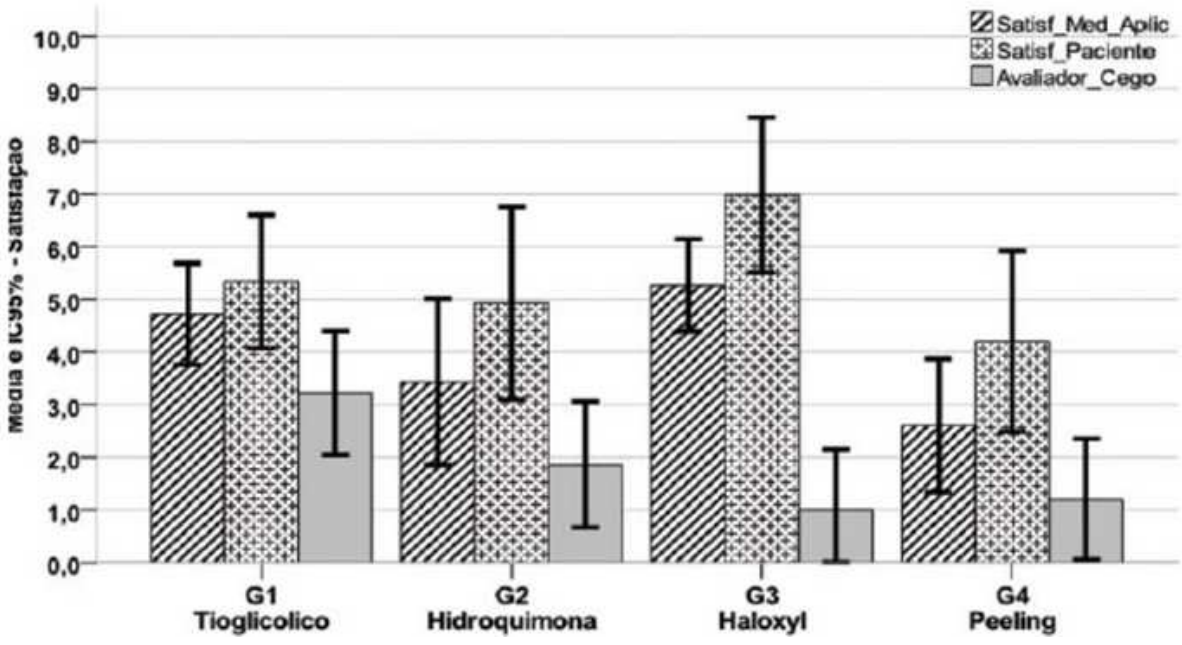
A segurança da composição não foi o foco do estudo, mas foram relatados dois pacientes que apresentaram reações adversas quando fizeram o uso dessa associação, entre tanto, ardência e aumento de lesões acneicas prévias são comuns a agentes despigmentantes. Quanto a hidroquinona, sete pacientes se queixaram de eritema, ardência e pápulas eritematosas na região perioral. Esse dado sugere uma

maior segurança da associação de emblica, licorice e belides 7% quando comparadas com a hidroquinona 2%.

Em Souza *et al.* (2013), os melhores resultados obtidos foram dos grupos 1 e 2, que fizeram uso do ácido tioglicólico 2,5% e gel de haloxyl 2%, respectivamente. O resultado do grupo 4, que fez pelling com ácido tioglicólico 10%, foi um tanto quanto desanimador, os autores justificaram que a idade média dos voluntários foi maior do que nos outros grupos, apresentando um diferença estatística ($p<0,001$), o que pode ter afetado no resultado do estudo desse grupo, isso porque a flacidez facial vai aumentando com o passar da idade.

No que se diz respeito ao nível de satisfação do médico aplicador, os grupos 1 e 3 apresentaram uma média maior, G1 com 4,7 e G3 com 5,3, G4 foi apenas 2,6. Quando comparados o nível de satisfação dos pacientes, o maior foi G3 com 7. Os médicos avaliadores cegados elegeram o grupo 1 com a maior média de satisfação entres os quatro grupos, com 3,2. O estudo revelou que as médias dos avaliadores cegados e a média dos voluntários, foi estatisticamente significativamente ($p<0,05$) e as avaliações dos médicos aplicados e cegados não diferiram significativamente, o Gráfico 3 demostra essas diferenças.

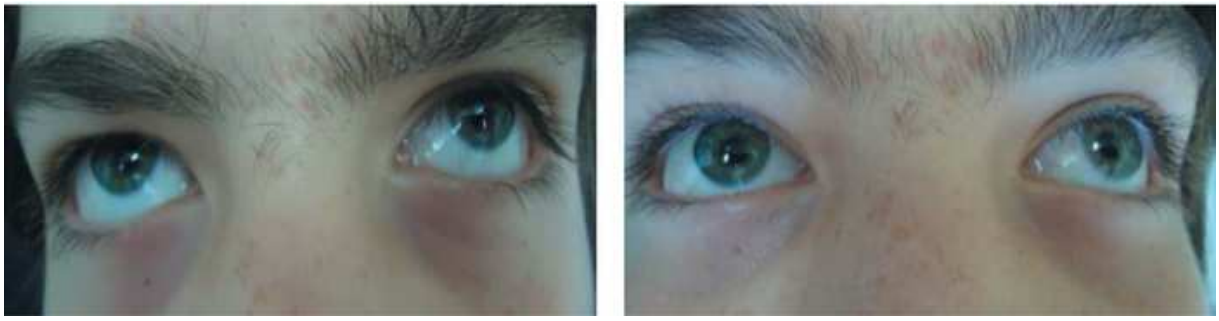
Gráfico 3 - Satisfação media do médico aplicador, paciente e avaliador cegado.



Fonte: SOUZA et al. (2013).

O grupo que fez uso da hidroquinona 2% (Figura 13) ficou com a média menor em relação aos grupos que fizeram uso do ácido tioglicólico 2,5% e o grupo que fez uso do gel de haloxyl 2%, tanto nos avaliadores cegados quanto nos voluntários e médicos aplicadores. A hidroquinona é um potente inibidor da melanogênese e esse resultado é explicado pelo autor pela baixa concentração da hidroquinona, os resultados poderiam ter sido melhores se a concentração fosse maior, além de que o armazenamento inadequado tem efeitos sob a formulação, o que é fator importante para o sucesso terapêutico.

Figura 13 - Antes e depois de paciente do grupo 2, que fez uso do creme de hidroquinona a 2%.



Fonte: SOUZA et al. (2013).

O sucesso terapêutico de G1 (Figura 14) e G3 (Figura 15) pode ser justificado pela presença de pigmentação hemossiderótica e melânica associada nas olheiras, esse resultado condiz com a avaliação do nível médio de satisfação dos médicos aplicadores no G1 que foi maior nas olheiras pigmentares (6,8) do que nas vasculares (3,6).

Figura 14 - Antes e depois de paciente do grupo 1 que fez uso de bastão de ácido tioglicólico 2,5%.

Fonte: SOUZA et al. (2013).

Figura 15 - Antes e depois de paciente do grupo 3 que fez uso de gel de haloxyl 2%.

Fonte: SOUZA et al. (2013).

Apesar de ter resultados conflitantes em relação a eficácia da hidroquinona, e o fato de não ter sido randomizado, o que afetou o resultado final, a proposta do estudo foi alcançada. Os tratamentos tópicos com bastão de ácido tioglicólico 2,5% e com gel de haloxyl 2% se mostram eficazes e seguros.

Apesar da segurança das substâncias não serem especificamente analisadas nesse estudo, Costa et. al. (2010) relata que estudo feito em camundongos afirma a segurança dessa substância, por não apresentar perfil mutagênico, carcinogênico, embriogênico e tóxico em dose de até 100mg/kg/dia.

Em Navarrete-Solís*et al.* (2011) houve a melhora clínica em ambos os lados tratados que foi facilmente percebida pelos valores médios de MASI quando comparados no começo e no final do tratamento, houve um decréscimo de 4 para 1,2 no lado da hidroquinona e 3,7 para 1,4 no lado da niacinamida, ambos casos $p<0,001$. A hidroquinona teve um decréscimo de 2,8 pontos em comparação com 2,3 pontos da niacinamida, é possível perceber que a diferença é muito pequena e visivelmente imperceptível.

O médico avaliador cegado classificou a melhora do lado tratado com a niacinamida como: excelente em 3 pacientes, bom em 9 pacientes, moderada em 7 pacientes e leve em 8 pacientes, com significância estatística de $p=0,005$. O lado que obteve o tratamento com a hidroquinona foi classifica como: excelente em 7 pacientes, bom em 8 pacientes, moderada em 6 pacientes e leve em 6 paciente, com significância estatística de $p=0,003$.

De acordo com a colorimetria não houveram diferenças estatísticas relevantes entre os dois lados tratados. O lado tratado com a hidroquinona demostrou-se com eritema mais intensificado, porém não foi estatisticamente relevante. A termografia

teve como resultado uma diminuição de 0,8°C nos dois lados, não havendo diferença estatística.

Por meio das imagens retiradas do exame histopatológico foi possível observar que a quantidade de melanina corada reduziu significativamente, o infiltrado inflamatório e a elastose solar também reduziram.

Mediante a espectrofotometria foi observado que a estrutura da molécula da melanina permaneceu inalterada após o tratamento com a niacinamida, diferente da hidroquinona. Os pacientes com diferenças estruturais da melanina respondem de forma diferente ao tratamento, o que muitas vezes, é o motivo do tratamento com a hidroquinona ser variável.

A melhora média atribuída à hidroquinona foi de 70% enquanto à niacinamida foi de 62%, visivelmente não houve mudança perceptível dos dois lados da face, como pode ser visto nas Figuras 16, que mostra o lado tratado com a niacinamida e Figura 17, do lado tratado com hidroquinona 4%.

A segurança das duas substâncias foi analisada mediante o aparecimento de reações adversas, o eritema foi mais intenso no lado da hidroquinona. No lado da niacinamida 7% dos pacientes relataram sintomas leves sendo eles eritema, prurido ou queimação, enquanto que o lado da hidroquinona 18% dos pacientes relataram sintomas moderados.

Figura 16 - Antes e depois de paciente tratada do lado esquerdo com niacinamida.

Fonte: NAVARRETE-SOLÍS et al. (2011).

Figura 17 - Antes e depois da paciente com o lado direito tratado com hidroquinona 4%.

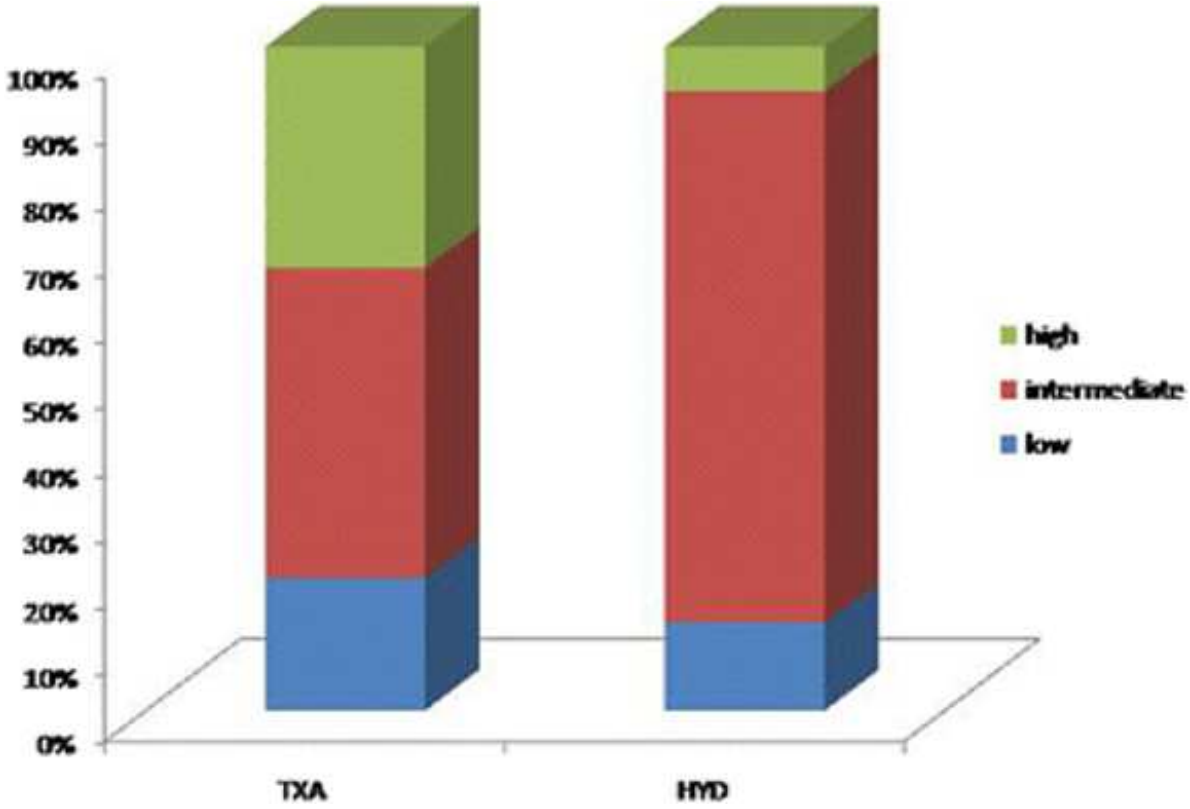
Fonte: NAVARRETE-SOLÍS et al. (2011).

Atefi*et al.* (2017) afirma que o uso oral do ácido tranexâmico é comprovadamente eficaz, e executou um estudo para avaliar a eficácia desse ácido no uso tópico.

No início, os índices MASI médios do tratamento foram de 4,80 para o grupo A (que fez uso do ácido tranexâmico 5%) e 4,37 para o grupo B (que fez uso da hidroquinona 2%), sem diferença estatística entre os dois grupos (p=0,098); ao fim do tratamento esses valores caíram para 2,33 e 2,30 respectivamente, sem diferença estatística entre os dois grupos (p=0,850). Quando comparada entre si, levando-se em consideração o início e o final do tratamento de cada grupo a diminuição da pontuação foi significativa (p<0,001).

O nível de satisfação das pacientes que fizeram o uso do ácido tranexâmico foi de 33,3%, consideravelmente maior dos que as que fizeram uso da hidroquinona 6,7% (p=0,015), como pode-se observar no Gráfico 4. A diferença entre os dois grupos quando comparados sob o resultado do exame da lâmpada de Wood foi de 40% dos casos positivos no grupo A, e apenas 30% no grupo B (p=0,464).

Gráfico 4 - Nível de satisfação dos pacientes quanto ao uso da ácido tranexâmico 5% e hidroquinona 2%, repectivamente.



Fonte: ATEFI et al. (2017).

Quanto à segurança, nenhum paciente do grupo A, que fez uso do ácido tranexâmico relataram eventos adversos ao uso da substância; dos pacientes do grupo B, que fizeram uso da hidroquinona 2%, 18% apresentaram algum evento adverso relacionado ao uso dessa substância, sendo eles eritema e irritação local.

Sendo assim, o uso do ácido tranexâmico tópico pode ser utilizado como uma alternativa a hidroquinona, sendo ele eficaz em reduzir significativamente os níveis de melanina e as manchar escurecidas por ela deixada (Figura 18).

Figura 18 - Antes e depois de voluntária do grupo A, que fez uso do ácido tranexâmico.

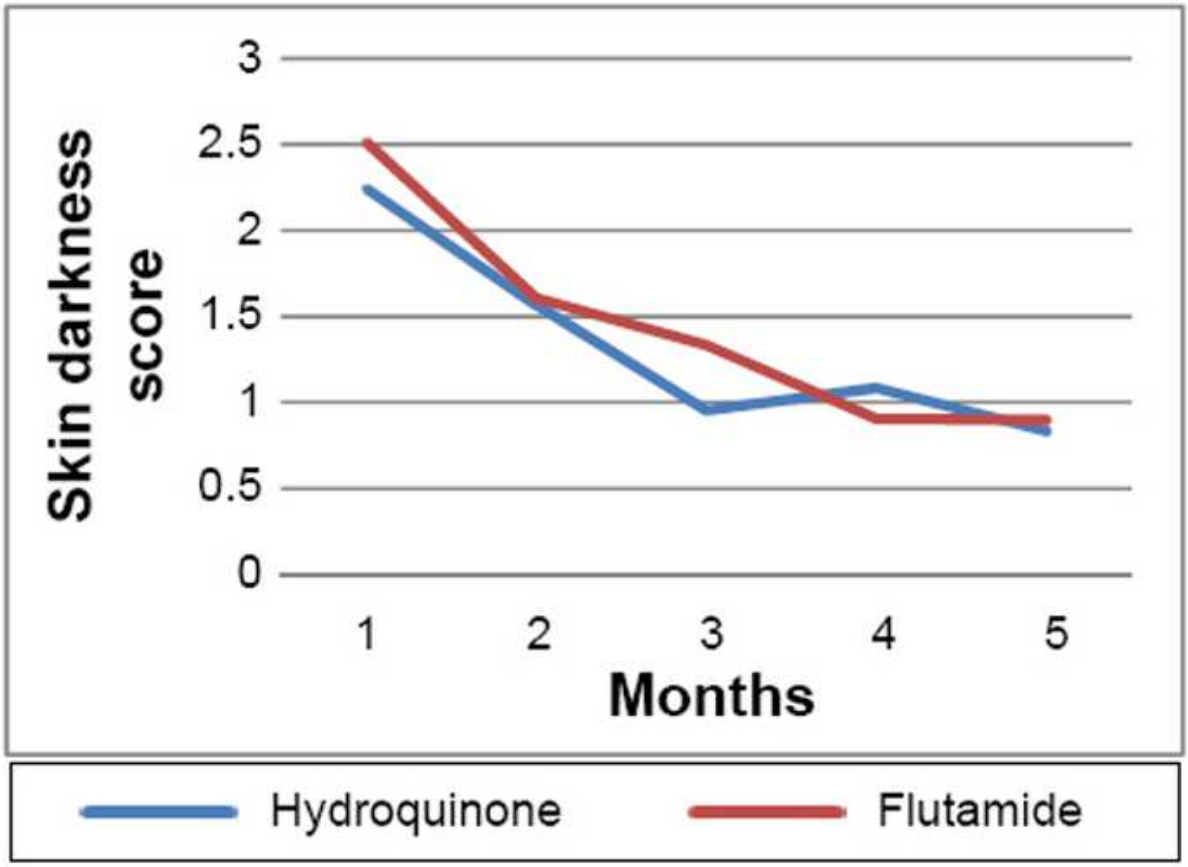
Fonte: ATEFI et al. (2017).

Em Adalatkhah e Sadeghi-Bazargani (2015), tanto a hidroquinona quanto a flutamida apresentarem sucesso no tratamento do melasma ($p<0,001$), porém a segunda obteve melhor resultado quanto à satisfação do paciente.

O grau de satisfação médio dos pacientes que fizeram usa da flutamina foi 28,8 enquanto que o hidroquinona foi de 18 ($p<0,01$). A insatisfação com a hidroquinona foi de 35% contra apenas 22% do grupo que fez uso da flutamida, porém esse dado não foi estatisticamente relevante.

A hiperpigmentação avaliada na pele foi reduzida ao longo do tratamento, como podemos observas no Gráfico 5, para ambas as substancias utilizadas. O índice de MASI também teve decréscimo com o passar tratamento.

Gráfico 5 - Progresso do clareamento da pele ao decorrer do tempo de tratamento.



Fonte: ADALATKHAH; SADEGHI-BAZARGANI (2015).

A flutamida demonstrou-se segura quando em comparação com a hidroquinona. Estudos anteriores em humanos e animais já demonstraram sua eficácia no uso, tanto oral quanto tópico, para o tratamento de acne, hirsutismo e perda de cabelo.

Todas as informações contidas nessa sessão estão sumarizadas no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2 - Considerações sobre as publicações utilizadas para realização desse trabalho.

Título da publicação	Autores	Considerações
Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%.	Costa *et al*., 2012	A associação apresentou queixas de sintomas mais leves e em menos voluntárias quando comparadas com a hidroquinona 4%, quando comparadas com a hidroquinona 2% também houveram menos queixas das voluntárias. Porém quando comparadas pelo índice de MASI a hidroquinona 4% mostrou-se superior a associação, e a hidroquinona 2% demostrou-se equiparável.
Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma	Costa *et al*., 2010	Quando comparados os resultados, não apresentou diferença estatística. Os pacientes que fizeram uso da associação de emblica, licorice e belides apresentaram sintomas adversos mais leves, 7 pacientes do grupo B apresentaram sintomas contra 2 do grupo A.
Comparação entre ácido tioglicólico 2.5%, hidroquinona 2%, haloxyl 2% e peeling de ácido glicólico 10% no tratamento da hiperpigmentação periorbital	Souza *et al*., 2013	Os resultados do estudo foram melhores nos grupos que fizeram uso do bastão de ácido tioglicólico 2,5% (G1) e do grupo que fez uso do gel de haloxyl 2% (G3), os resultados dos grupos que fizeram uso da hidroquinona a 2% e pelling de gel de ácido tioglicólico não foram condizentes com a literatura. A segurança desses compostos não foi avaliada nesse estudo em específico, porém Costa *et al*., 2010 afirma que o ácido tioglicólico, em ratos, não apresenta perfil mutagênico, carcinogênico, embriogênico e tóxico até a dose 100mg/kg/dia.
A Double-Blind, RandomizedClinicalTrialofNiacinamide 4%	Navarrete-Solís *et al*.,	A niacinamida foi um tratamento eficaz contra o melasma, sendo comparada

versus Hydroquinone 4% in theTreatmentof Melasma	2011	na avaliação colorimétrica por demonstrar diferença estatística; apesar não ter sido suficiente para obter diferença estatística, com as biópsias foi possível observar que houve um decréscimo na quantidade de melanina, infiltrado inflamatório e elastose solar. Quanto a aparição de reações adversas, a niacinamida demostrou-se mais segura, com menos pacientes relatados e sintomas mais leves.
TherapeuticEffectsof Topical TranexamicAcid in ComparisonwithHydroquinone in TreatmentofWomenwith Melasma	Navarrete-Solís*et al.*, 2011	O uso do ácido tranexâmico reduziu consideravelmente os níveis de melanina presentes na pele, reduzindo a coloração; por sua menor capacidade de gerar reações adversas (0 *vs.* 18%), esse, teve um resultado melhor quanto ao nível de satisfação do paciente.
The firstclinicalexperienceonefficacyof topical flutamideonmelasmacomparedwith topical hydroquinone: a randomizedclinicaltrial	Adalatkhah e Sadeghi-Bazargani, 2015	O estudo demostrou de a flutamida e a hidroquinona 2% possuíram eficácia no tratamento do melasma, porém no quesito satisfação do paciente, a flutamida se saiu melhor. Mais estudos são necessários para detectar o mecanismo de despigmentação tópica da flutamida, assim como determinar a sua tolerabilidade e segurança na aplicação tópica.

Fonte: O autor (2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de extrema importância que se façam análises prévias do tipo e condição da hipercromia e do tipo de pele do paciente para se que possa adequar a composição.

Apesar da hidroquinona 4% ter se demonstrado com maior eficácia que os demais agentes despigmentantes presentes no estudo, a sua substituição por uma outra substância ou uma formulação mais segura é possível e viável. Tendo em vista que todas as composições apresentadas obtiveram sucesso terapêutico e com menor relato de eventos adversos, é possível também aumentar o tempo de tratamento com a composição proposta afim de aumentar a eficácia terapêutica contra as hipercromias.

Mais estudos conclusivos nessa área são necessários para que a hidroquinona seja substituída definitivamente das prescrições médicas para esses distúrbios hiperpigmentares.

REFERÊNCIAS

A pele e seus anexos. Clínica Maximus: Odontologia e Estética. Disponível em: <http://www.clinicamaximus.com.br/2018/06/06/a-pele-e-seus-anexos/>. Acesso em: 3 fev. 2020.

ADALATKHAH, H.; SADEGHI-BAZARGANI, H. The firstclinicalexperienceonefficacyof topical flutamideonmelasmacomparedwith topical hydroquinone: a randomizedclinicaltrial. **Drug Design, DevelopmentandTherapy**, 4 agosto 2015. Disponível em: <https://www.dovepress.com/the-first-clinical-experience-on-efficacy-of-topical-flutamide-on-mela-peer-reviewed-article-DDDT>. Acesso em: 16 jan. 2020.

AGUIAR, R.V.S.C. *et al*. Fotoenvelhecimento nos diferentes grupos étnicos. **Revista de Iniciação Científica, Saúde e Bem-estar**, v. 6, n. 5, p. 19-30, abril 2017. Disponível em: <http://www1.sp.senac.br/hotsites/blogs/revistainiciacao/wp-content/uploads/2017/04/198_IC_Artigo_Final.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.

ATEFI, N. *et al*. TherapeuticEffectsof Topical TranexamicAcid in ComparisonwithHydroquinone in TreatmentofWomenwith Melasma. **DermatologicTherapy**, v. 7, p. 417–424, 26 julho 2017.

AUDI, C. *et al*. Desenvolvimento e mecanismo de ação da calvície e queda capilar. **Revista de Iniciação Científica, Saúde e Bem-estar**, v. 6, n. 5, p. 2-18, abr. 2017. Disponível em:<http://www1.sp.senac.br/hotsites/blogs/revistainiciacao/wp-content/uploads/2017/04/187_IC_Artigo_Final.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.

AZEVEDO, L.M. **Análise do perfil epidemiológico das primeiras consultas atendidas no ambulatório de dermatologia do hospital de clínicas da UFPR**. Curitiba, 2018. Monografia (Medicina) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.

BERNARDES, P.G.S. *et al*. Lentigo Solar Senil: Alternativas de Tratamento Disponíveis no Mercado Estético. **Journalof Health Sciences**, v. 20, n. 4, p. 283-288, 9 out. 2018.

BRASIL. Agencia Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Disponível em:< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2020.

BRASIL. Instituto tecnológico do estado degoiás. **Cosmetologia**. Goiás, 2018. Disponível em:<http://www.ead.go.gov.br/cadernos/index.php/CDP/article/view/364/268>. Acesso em: 26 jan. 2020.

Brasil segue em crescimento no setor de saúde e beleza e recebe 14º Congresso Internacional Consulfarma. Feiras do Brasil. 2019. Disponível em:<http://www.feirasdobrasil.com.br/revista.asp?area=noticias&codigo=64836>. Acesso em: 23 jan. 2020.

BRENNER, Eliane. Cosmetologia: beleza e saúde. [Entrevista concedida a] Aloísio Brandão. Pharmacia Brasileira, nº 82, p. 17-22, jun./jul./ago., 2011

CAMPOS, P.M. **Avaliação da atividade inibitória de melanogênese do extrato hidroalcoólico da Garciniagardneriana (Planchon&Triana) Zappi**. Curitiba, 2010. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

CESÁRIO, G.R. **Principais ativos utilizados no tratamento do melasma**. Palmas, TO, 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) - Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, TO, 2015.

CHÁVEZ, C.X.B.; DOREA, J.S.; PINHEIRO, R.C.S.P. Utilização do peeling químico no tratamento de hipercromias ou hiperpigmentação facial. **JournalofSpecialistScientificJournal**, v. 4, n. 4, p. 1-22, 1 abril 2018.

COSTA, A. *et al*. Peeling de gel de ácido tioglicólico 10%: opção segura e eficiente na pigmentação infraorbicular constitucional. **Surgical&CosmeticDermatology**, v. 2, n. 1, p. 29-33, 20 fev. 2010.

COSTA, A. *et al*. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 613-620, 30 abril 2010.

COSTA, A *et al*. Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellisperennis, Glycyrrhiza glabra* e*Phyllanthusemblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. **Surgical&CosmeticDermatology**, v. 3, n. 3, p. 207-212, 22ago. 2011.

COSTA, A. *et al*. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. **Surgical&CosmeticDermatology**, v. 4, n. 1, p. 22-30, 1 março 2012.

DADZIE, O.E.; PETIT, A. Skinbleaching: highlightingthemisuseofcutaneousdepigmentingagents. **JournaloftheEuropeanAcademyofDermatologyandVenereology**, v. 23, p. 741-750, 2009.

Felipe. **A ciência por trás da esfoliação profissional**. Negócio Estética. 2015. Disponível em: https://negocioestetica.com.br/site/a-ciencia-por-tras-da-esfoliacao-profissional/. Acesso em: 17 dez. 2019.

FERENHOF, H.A.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB: Biblioteconomia em Santa Catarina**, Florianópolis, SC, v. 21, n. 3, p. 550-563, ago./nov. 2016.

FERREIRA, J.C.; PATINO, C.M. O que realmente significa o valor-p? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 5, p. 485.

FRIZON, T. **Comportamento molecular da hidroquinona em preparações farmacêuticas**. Goiânia,2010. Dissertação (Farmácia) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, Goiânia, GO, 2010.

HAMMERSCHMIDT, M. *et al*. Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. **SurgicalCosmeticDermatology**, v. 4, n. 2, p. 155-158, 22 maio 2012.

HANDEL, A.C. **Fatores de risco para melasmafav**: Um estudo caso-controle. Botucatu, 2013. Dissertação (Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP, 2013.

KATO, F.P.; SOUZA, M.S.; GOMES, A.J.P.S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p. 199-203, 23 jun 2010.

MALEK, J. *et al*. Successfultreatmentofhydroquinone-resistantmelasmausing topical methimazole. **DermatologicTherapy**, v. 26, p. 69-72, 2013.

MANZOTTI, L.R.; FELIPE, D.F. Avaliação da qualidade de formulações contendo hidroquinona manipuladas em farmácias de Maringá - PR. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 3, p. 379-385, 16 junho 2013.

MARQUES, L.P. **Nanocristais de Flutamida para o Tratamento de Carcinoma Prostático**. Campinas, 2019. Tese (Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2019.

MENDONÇA, C.M.S. **Estudo de compatibilidade e estabilidade térmica do ácido retinóico e hidroquinona por análise térmica**. Natal, RN, 2014. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2014.

MERCK MILLIPORE. **822333 Hidroquinona**: para síntese. Disponível em: https://www.farmacia.ufmg.br/wp-content/uploads/2018/10/FISPQ-Hidroquinona.pdf. Acesso em: 1 set. 2020.

METSAVAHT, L.O. Hidroquinona: vilã ou heroína? **Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 201-203, 30 jul 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20179301. Acesso em: 4 Dez. 2019.

MOTA, J.P.; BARJA, P.R. Classificação de fototipos de pele: análise fotoacústica vesus análise clínica*. In:* X ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E VI ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO. **Anais eletrônicos [...]**. 2561-2564 p.
NAVARRETE-SOLÍS, J. *et al*. A Double-Blind, RandomizedClinicalTrialofNiacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in theTreatmentof Melasma. **DermatologyResearchandPractice**, v. 2011, 2011.

OLIVEIRA, G.A.; PAIVA, A.R. Causas e tratamento da hipercromia periorbital. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Belo Horizonte, MG, v. 18, n. 3, p. 133-139, 17 ago. 2015.

PANDYA, A.G. *et al*. Reliability assessment andvalidationofthe Melasma AreaandSeverity Index (MASI) and a new modified MASI scoringmethod. **Journalofthe American AcademyofDermatology**, v. 64, n. 1, p. 78-83.

PAULO, E.P.A.; SANTOS, S.R.F. **A ação da microdermoabrasão no tratamento de hipercromias faciais em pessoas com fototipo cutâneo entre IV e V**. São Paulo, 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Estética e Cosmética) - Universidade Anhembi Morumbi.

PERETTI, S.C. *et al*. Resveratrol para cosméticos no clareamento da pele. **InterfacEHS – Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**, São Paulo, SP, v. 10, n. 1, p. 3-16, 26 fev. 2015.

PONTES, M.A.; LEVIN, R. **Hipercromia**: Revisão Bibliográfica. Disponível em: <https://issuu.com/famesp/docs/hipercromia>. Acesso em: 29 nov. 2019.

RABELO, T. **Guia de Produtos Cosméticos**. São Paulo, SP: Editora Senac, v. 11, 2017. Disponível em: <http://senaceditoradigital.ez9.periodicos.capes.gov.br/capes/#biblioteca/users/122461>. Acesso em: 25 Dez. 2019.

RAMOS, J.D.; FOPPA, T.; SANTOS, P. Avaliação da eficácia e estudo de estabilidade física de uma nova formulação cosmética para tratamento de hipercromias. **ÁGORA**: revista de divulgação científica. Disponível em: <http://www.periodicos.unc.br/index.php/agora/article/view/133>. Acesso em: 3 dez. 2019.

RODRIGUES, A.M.S. **Hiperpigmentação**: Moléculas De Tratamento Inovadoras. Coimbra, 2014. Dissertação (Farmácia) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

ROGERI, C.; SINIGAGLIA, G. *Peeling* de ácido salicílico no tratamento da acne. **Destaques Acadêmicos**, Lajedo, RS, v. 10, n. 3, p. 27-35, 2018. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v10i3a2018.1729>. Acesso em: 9 jan. 2020.

SANTOS, M.S.F. **Estabilidade preliminar de formas magistrais contendo hidroquinona**. Cuité, 2017. Monografia (Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, 2017.

SCHALKA, S. New data onhyperpigmentationdisorders. **JournaloftheEuropeanAcademyofDermatologyandVenereology**, v. 31, n. 5, p. 18-21, 9 jun. 2017.

SHAH, S.; CHEW, S. Efficacyandsafetyof topical depigmentingagent in healthyhuman fair skinfemalevolunteers: a single-armstudy. **JournalofCosmeticDermatology**, v. 17, p. 830-839, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ jocd.12435>. Acesso em: 5 Dez. 2019.

SHIN, J.W.; PARK, K.C. Currentclinical use ofdepigmentingagents. **DermatologicaSinica**, v. 32, p. 205-210, 2014. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.dsi.2014.07.003>. Acesso em: 5 Dez. 2019.

SILVA, J.P.C.; FERNANDES, F.P. **Mecanismos de ação de ativos dermocosméticos envolvidos no processo de clareamento de manchas na pele**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/331473471_Mechanisms_of_action_of_dermocosmetic_assets_involved_in_the_process_of_skin_stainless_clarification/link/5c7ad8af299bf1268d333971/download>. Acesso em: 5 Dez. 2019.

SIMON, J.S.; MORAES, C.A.P. Estudo da aplicação do (-)-α-bisabolol em um corretivo para a área dos olhos . **Revista de Iniciação Científica, Saúde e Bem-estar**, v. 6, n. 5, p. 44-57, abril 2017. Disponível em: <http://www1.sp.senac.br/hotsites/blogs/revistainiciacao/wp-content/uploads/2017/04/218_IC_Artigo_Revisado.pdf>. Acesso em: 13 Dez. 2019.

SOARES, K.C.C.S. *et al*. Bioequivalência de Fármacos Tópicos: o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária. **Ciências e Saúde Coletiva**, Brasília, p. 3599-3608, 1 maio 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v20n11/1413-8123-csc-20-11-3599.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Classificação dos fototipos de pele**. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/classificacao-dos-fototipos-de-pele/>. Acesso em: 26 Dez. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Hiperpigmentação**. Disponível em:<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/procedimentos/hiperpigmentacao/24/>. Acesso em: 22 nov. 2019.

SOUZA, D.C.M. *et al*. Comparação entre ácido tioglicólico 2.5%, hidroquinona 2%, haloxyl 2% e peeling de ácido glicólico 10% no tratamento da hiperpigmentação periorbital. **SurgicalAndCosmeticDermatology**, v. 5, n. 1, p. 46-51, 5 mar. 2013.

SOUZA, D.J.; REIS, N.N. **Experiências estéticas na redução da hiperpigmentação da pele**. Rio de Janeiro, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Estética) - Centro Universitário Hermínio da Silveira.
STEINER, D. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. **Surgical&CosmeticDermatology**, v. 1, n. 4, p. 173-177, 11 nov. 2009.

SPADAFORA, M.C.F.A. *et al*. Os benefícios dos despigmentantes para o tratamento do melasma e rejuvenescimento facial. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 599-608, 2019.

SUFI, B.S. **Utilização de cocultura de melanócitos e queratinócitos para avaliação do líquido da castanha de caju (LCC) na pigmentação epidérmica**. São Paulo, 2013. Dissertação (Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2013.

TASSINARY, J.A. Efeito do ultrassom terapêutico na liberação, permeação e retenção de ácido kójico em sistema de difusão vertical. **Acta Biomédica Brasiliensia**, Rio Grande do Sul, v. 9, n. 1, p. 8-16, abr. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18571/acbm>.152. Acesso em: 4 fev. 2020.

TEDESCO, I.R.; ADRIANO, J.; SILVA, D. **Produtos cosméticos despigmentantes nacionais disponíveis no mercado**. Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Ionice%20Remiao%20Tedesco.pdf>. Acesso em: 13 Dez. 2019.

Tratamento e Prevenção de Hipercromias, Belo Horizonte. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1Oe-IGpsy_bPogSxPHBq4BgCL0dCp-Ham/view>. Acesso em: 27 jan. 2020.

VIERA, S.P.P. **Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos**: Estado da Arte. Porto, 2013. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

XAVIER, P.H.P. **Estudo detalhado da síntese de melanina em DMSO**. Bauru, 2011. Dissertação (Ciência e Tecnologia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Bauru, SP, 2011.

YEW, C.H.; RAMASAMY, T.S.; AMINI, F. Response tointradermalautologousplateletrich plasma injection in refractorydermalmelasma: reportoftwo cases. **JournalofUniversityofMalaya Medical Center**, v. 18, n. 2, p. 1-6, 15 set. 2015.