

USO DE DESPIGMENTANTES NO TRATAMENTO DE HIPERCROMIAS

LIGHTENERS USE IN TREATMENT HYPERCHROMIA

JANAINA NOGUEIRA DOS SANTOS¹, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ. Coordenadora do curso de Especialização em Manipulação Magistral da Faculdade INGÁ.

⁸ Rua Floriano Peixoto, 1307, apto 22, zona sete, CEP: 87030030, Maringá, Paraná, Brasil. magistraluninga@hotmail.com

Recebido em 13/08/2015. Aceito para publicação em 28/08/2015

RESUMO

As discromias são alterações na coloração normal da pele, resultantes de diferenças quantitativas do pigmento melanina, dividindo-se em hipocromias (manchas claras) e hiperpigmentações (manchas escuras). Dentre as hiperpigmentações, a mais comum é a formação do melasma, caracterizado por máculas castanhas, contornos irregulares, comum em áreas fotoexpostas como face, pálpebras e membros superiores. Pode acometer ambos os sexos e todas as raças, porém é mais comum em mulheres adultas em idade fértil. Para prescrever o tratamento, os profissionais envolvidos devem utilizar com segurança os compostos que irão ser empregados em preparações de uso tópico. Para combater e reverter estas alterações estéticas são utilizados agentes despigmentantes. Seu tratamento farmacológico é feito basicamente por via tópica com agentes despigmentantes como: ácido kójico, ácido retinóico, hidroquinona, ácido glicólico e ácido azelaico.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento, hiperpigmentações, despigmentantes.

ABSTRACT

Dyschromias are changes in the normal color of the skin, resulting from quantitative differences of melanin pigment, dividing into hypochromias (light spots) and hyperpigmentation (dark spots). Among the hyperpigmentation, the most common is the formation of melasma, characterized by brown stains, irregular outlines common in sun-exposed areas like the face, eyelids and upper limbs. It affects both sexes and all races, but is most common in adult women of childbearing age. To prescribe treatment, the professionals involved should safely use the compounds that will be used in topical preparations. To combat and reverse these cosmetic changes are used depigmenting agents, its pharmacological treatment is basically done topically with depigmenting agents such as kojic acid, retinoic acid, hydroquinone, glycolic acid and azelaic acid.

KEYWORDS: Treatment, hyperpigmentation, depigmenting.

1. INTRODUÇÃO

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, considerando-se superfície e peso, podendo atingir 16% do peso corporal¹. Ela é constituída por três camadas: epiderme (camada superficial); derme e hipoderme (camada mais profunda). Possui diferentes funções como: proteção contra agentes físicos, químicos e biológicos, termorregulação, excreção, sensibilidade tátil e produção de colicálciferol (vitamina D). Sua aparência depende de vários fatores, entre eles: sexo, idade, clima, emocional, alimentar e estado de saúde do indivíduo².

Discromias são alterações na coloração normal da pele, resultantes de diferenças quantitativas do pigmento melanina, dividindo-se em hipocromias (manchas claras) e hiperpigmentações (manchas escuras)³.

O desenvolvimento de hiperpigmentações está relacionado a inúmeros fatores como: exposição à radiação ultravioleta, predisposição genética, gravidez, terapias hormonais, fatores emocionais, entre outros. Porém a exposição à radiação ultravioleta e predisposição genética são os fatores mais importantes e frequentemente associados ao aparecimento do mesmo⁴.

Dentre as hiperpigmentações, a mais comum é a formação do melasma, um distúrbio adquirido pigmentar comum, caracterizado por máculas castanhas, contornos irregulares, comum em áreas fotoexpostas como face, pálpebras e membros superiores. Podendo acometer ambos os sexos e todas as raças, porém é mais comum em mulheres adultas em idade fértil⁵.

Para combater e reverter estas alterações estéticas são utilizados agentes despigmentantes tópicos e seu controle com o uso de fotoprotetores⁶. Seu tratamento farmacológico é feito basicamente por via tópica com agentes despigmentantes como: ácido kójico, ácido retinóico, hidroquinona, ácido glicólico, ácido azelaico, ácido ascórbico entre outros⁷.

O presente trabalho teve como objetivo relacionar as substâncias ativas despigmentantes mais utilizadas no

tratamento das hiperpigmentações.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com base em uma revisão de literatura, através do levantamento e consultas em sites científicos como: Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando palavras chaves como: Tratamento, Hiperpigmentações, Despigmentantes.

Na busca do material foram levados em consideração os artigos que continham uma abordagem ampla sobre o uso de despigmentantes no tratamento de hiperpigmentações.

3. DESENVOLVIMENTO

Exames Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano. Funcionalmente age como um envoltório de proteção ao meio externo controlando a perda de fluidos corporais, evitando a penetração de substâncias estranhas e nocivas ao organismo, atuando assim como uma capa protetora e uma barreira impermeável a muitas substâncias³.

A pele se divide em três camadas com funções distintas: epiderme (superficial) mais externa e principal barreira de defesa, derme (intermediária) com tecido vascularizado e hipoderme (mais profunda) constituída de tecido gorduroso^{3,8}.

A camada mais externa da pele, a epiderme, é completamente celular, tipicamente composta de um epitélio escamoso estratificado que contém cinco tipos de células histologicamente distintas. Essas células são organizadas em camadas, que da superfície para a profundidade são: estrato córneo, estrato lúcido (camada clara transicional), estrato granular, estrato espinhoso, e a camada basal⁹.

Melanina

A produção de melanina envolve uma extensa e complexa rede de reações químicas e o processo de formação chama-se melanogênese. O processo é influenciado por fatores genéticos, hormonais e ação dos raios UV, ocorre nos melanócitos que são células dendríticas localizadas na camada basal da epiderme e derme. A função da melanina é proteger as células basais presentes na epiderme dos efeitos nocivos da radiação UV e esta envolvida também na termorregulação e no controle da síntese de vitamina D3. Sua proporção e concentração são diferentes em algumas áreas do corpo¹⁰.

A melanina é constituída por um polímero protéico originado da oxidação da tirosina pela enzima tirosinase para a diidrofenantina. A tirosinase, enzima que controla a melanogênese inicialmente é sintetizada na superfície do retículo endoplasmático rugoso e depois transferida para o complexo de Golgi, associada ao lisossomo e dessa forma, ativada pela adição de uma cadeia de açú-

cares antes de ser secretada para dentro de uma vesícula para formar o melanossoma, que são partículas citoplasmáticas pigmentadas que contêm melanina e são produzidas por melanócitos que transferem estas partículas para dentro dos queratinócitos. Dentro dos queratinócitos os melanossomas são degradados e a melanina é removida com o estrato córneo¹¹.

Existem dois tipos de melanina: a eumelanina e a feomelanina. A eumelanina apresenta tonalidades do marrom ao preto e tem maior concentração em indivíduos de pele mais escura com cabelos pretos e castanhos. Já a feomelanina com tonalidades que vão do amarelo ao vermelho, encontra-se em indivíduos loiros ou ruivos¹⁰.

A pigmentação da pele é dividida em dois tipos de cores: cor constitutiva que é geneticamente determinada e cor induzida ou facultativa que é o resultado de exposição solar ou de doenças pigmentantes. As modificações patológicas da cor da pele são chamadas de discromias^{10,11}.

Discromias

A alteração na coloração normal da pele é denominada discromia, formando máculas de tonalidade variada e resultados de diferenças quantitativas de pigmentos melanina. São patologias comuns e dependentes de fatores genéticos e ambientais. Apresentam-se de forma localizada, difusa, regional ou circunscrita no corpo. As distúrbios pigmentares, locais ou generalizados, são classificadas de acordo com a distribuição anômala de melanina em: hipocromias, leucomelanodermias e hiperpigmentações¹². As hiperpigmentações serão objeto de nossa atenção, pois os despigmentantes agirão neste tipo de lesão.

Hiperpigmentações

As hiperpigmentações surgem devido a fatores exógenos ou endógenos que levam à produção excessiva de melanina dérmica¹³. As afecções hiperpigmentárias de origem epidérmica apresentam-se como manchas castanhas, que resultam do aumento da atividade e número de melanócitos secretores e também pela elevação do número e do tamanho dos melanossomas. A presença de melanina em melanócitos, ou em macrófagos dérmicos com coloração ardósia, azul ou cinza originam manchas de coloração azul, azul-acinzentado ou cinzento, caracterizando as manifestações hiperpigmentárias. Esse tom azul também pode ser fornecido à pele por fontes não-melanínicas, ou seja, ocrinose, tatuagens e deposição de outros materiais estranhos na derme^{14,15}.

O surgimento de manchas hiperpigmentárias na pele pode estar relacionado a diversos fatores como: gravidez, envelhecimento, hormônios sexuais, queimaduras de sol entre outros. A radiação solar parece ser o maior responsável por estas alterações, seguida pelos hormônios. Quando há exposição solar, ocorrem várias reações que

intensificam a transferência de pigmento melânico para o interior dos queratinócitos¹⁶.

Os processos inflamatórios ocorridos no tecido cutâneo geralmente levam a hiperpigmentação, sendo que esta se apresenta com maior frequência em fototipos mais altos e está relacionada com a natureza da inflamação e não com a intensidade da mesma¹⁷.

As hiperpigmentações pós-inflamatórias, que surgem após doenças inflamatórias como líquen plano ou acne. Existem ainda as hiperpigmentações exógenas, ocorridas pela absorção de pigmento no caso da tatuagem, ou de pós de metais entre outros¹⁸.

Nevo de Ota é uma mancha hiperocrômica intensa, que atinge a pele da face unilateralmente, a área da escápula e adjacências. Obtem-se bons resultados no clareamento desta mancha com os tratamentos a laser¹⁹.

Eférides ou sardas apresentam-se geralmente em áreas expostas ao sol, disseminadas, caracterizam-se por pequenas manchas amarronzadas que aumentam à exposição solar. Apresentam-se mais localizadas no rosto, nariz, colo e costas, geralmente em peles claras¹⁸.

Melasma são manchas acastanhadas, irregulares, presentes geralmente na face, em região frontal, temporal, malar, supralabial e centro facial. A exposição solar é fator desencadeador e agravante do quadro¹⁹.

Muitos pigmentos endógenos e exógenos podem produzir hiperpigmentações, a identificação do tipo de pigmento é importante para a escolha do tratamento apropriado, porém nem sempre a distinção é simples e, em muitas ocasiões, há associação de mais de um tipo de pigmento²⁰.

O principal fator de prevenção e tratamento das discromias está no uso diário de um fotoprotetor com fator de proteção superior a 30, tendo em sua composição filtros químicos (UVA e UVB) e filtros físicos como o dióxido de titânio e óxido de zinco. Quando as desordens hiperpigmentares estão estabelecidas o tratamento é realizado a base de substâncias despigmentantes¹⁰.

Tratamento

O tratamento das hiperpigmentações tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução das áreas afetadas, com o menor efeito colateral possível. Estudos clínicos controlados indicam a fotoproteção e o uso de clareadores, como medidas de primeira linha no tratamento de hiperpigmentações²¹.

Os agentes despigmentantes são produtos destinados a alterar a pigmentação da pele, atuando sobre os melanócitos, sobre a melanogênese em suas diversas etapas e/ou na transferência de melanina para os queratinócitos²².

Os despigmentantes possuem mecanismos de ação que atuam de formas diferentes, estes estão ligados à interferência na produção de melanina ou na transferên-

cia da mesma. Podem atuar inibindo a sua formação, no transporte de grânulos, alterando quimicamente a melanina, inibindo a biossíntese de tirosina e podem destruir alguns melanócitos, além de inibir a formação de melanossomas²³.

Atualmente existe uma grande variedade de agentes despigmentantes no mercado, sendo estes utilizados isoladamente ou associados com outras substâncias ativas²⁴.

Principais despigmentantes de uso tópico

Ácido kójico

É um despigmentante obtido através da fermentação do arroz, bastante efetivo e não tóxico, que inibe a ação da tirosinase por atuação quelante dos íons precursores da formação da melanina. Quimicamente pode ser associado ao ácido glicólico, que diminui a capa córnea e amolece o cimento celular, facilitando a penetração do agente despigmentante⁸. A vantagem do ácido kójico está na suavidade de ação sobre a pele uma vez que não causa irritação nem fotossensibilização, possibilitando o seu uso durante o dia. Sua concentração usual é de 1% a 3% em cremes, emulsões, géis e loções. A observação do seu efeito ocorrerá após duas a quatro semanas de uso, podendo demorar mais em peles espessas ou oleosas. Os resultados melhores são notados com uso contínuo por até 06 meses²⁵.

A atividade inibitória da tirosinase, enzima limitante na biossíntese do pigmento melanina, o efeito inibidor da melanogênese e a capacidade de alterar os melanócitos em não-dendríticos, desencadeou o uso do ácido kójico como agente clareador da pele⁷.

Pode ser associado a outros clareadores como o ácido glicólico e outros ativos capazes de prolongar a vida útil do produto evitando a oxidação e retardando tanto a degradação química como a microbiana²⁶.

Hidroquinona

A hidroquinona é o agente clareador mais conhecido e atua na inibição da tirosinase, impedindo esta de realizar a conversão da tirosina em DOPA (diidrofenilalanina) e DOPA em dopaquinona. Outros mecanismos envolvidos são a diminuição da atividade proliferativa dos melanócitos a partir da inibição da síntese de DNA e RNA, a interferência na formação, degradação de melanossomas e a destruição de melanócitos^{27, 28}.

A hidroquinona, por ser hidrossolúvel, é facilmente incorporada a formulações, mas quando estas entram em contato com o ar tornam-se marrons devido à oxidação, necessitando a adição de antioxidantes e ajuste no pH (4-6) para sua estabilização²⁹.

Os efeitos da despigmentação podem ser observados após poucas semanas ou meses e sua eficácia depende da concentração usada, da estabilidade e do veículo incorporado. É efetiva para o tratamento de hiperpigmentações e a 2% apresentando baixa incidência de efeitos adversos.

Podem ser utilizadas na forma de cremes (5-10%), loção (2%) e solução (3%)^{28,29}.

Por ser irritante deve-se evitar a aplicação em áreas lesionadas próximas aos olhos ou em crianças. Devido a sua toxicidade mutagênica e citotóxica pode causar irritações cutâneas, como queimação e vermelhidão, em altas concentrações o uso contínuo pode levar a ocronose, sendo sua utilização proibida nos Estados Unidos³⁰.

Ácido retinóico

O ácido retinóico também chamado de tretinoína é a forma ácida da vitamina A. Age sobre os melanossomos, acelerando a renovação celular e diminuindo a ação da collagenase. Geralmente é utilizado associado à hidroquinona, por ser isoladamente um agente despigmentante fraco. Sua concentração usual varia de 0,01 a 0,1 %, podendo apresentar efeito teratogênico³⁰.

Ácido glicólico

O ácido glicólico atua esfoliando a pele e melhorando os transtornos de pigmentação. Geralmente utilizado na concentração de 8 a 12%, quando isolado e de 5 a 10% quando associado com outro agente despigmentante³¹.

O ácido glicólico apresenta diversas funções, além da ação clareadora, atua como hidratante, antioxidante, estimula a renovação da camada córnea e a síntese de colágeno. Quando aplicado sobre a pele em concentrações elevadas, provoca a liberação de queratinócitos e a epidermólise. Já aplicado em concentrações baixas reduz a coesão entre os corneócitos e causa evidente descamação da camada córnea³².

Sua atividade está diretamente relacionada ao pH, devendo estar na forma ácida para ser eficaz na esfoliação e renovação celular. A redução do pH provoca a máxima ação de certas enzimas, resultando no aumento da proliferação e diferenciação celular³³.

Ácido azeláico

O ácido azeláico é um ácido graxo saturado de elevado peso molecular, atua inibindo competitivamente a tirosinase. Além do efeito despigmentante, atua como antibacteriano contra o *Staphylococcus epidermidis* e o *Propionibacterium acnes*; como antiinflamatório; reduz o nível de lipídeos da superfície da pele e controla o ciclo de renovação celular dentro do folículo piloso, evitando seu bloqueio por material queratinoso, possuindo também ação anticomedogênica³⁴.

O ácido azeláico tem efeito clareador nas hiperpigmentações residuais em concentrações de 15% a 20%. Quando usado em concentrações elevadas nos cremes e loções, pode ocasionar ardor, queimação, prurido e eritema. Não foram encontrados relatos dos efeitos adversos sistêmicos, podendo ser utilizado topicamente nos meses de maior insolação, na gravidez e lactação, e por

períodos prolongados³⁵.

Ácido ascórbico

O ácido ascórbico possui boa ação despigmentante, mas com estabilidade química reduzida em formulações para uso tópico. Sua ação deve-se a inibição da tirosinase e sua capacidade de reduzir a dopaquinona (DOPA), que também evita a formação da melanina. Apesar da proposta de vários derivados do ácido ascórbico, a preferência tem sido o uso do fosfato de ascorbil magnésio, por sua maior estabilidade. A concentração indicada fica entre 0,5% a 1%³⁶.

4. CONCLUSÃO

Existem inúmeros ativos despigmentantes no mercado. Os ativos demonstrados neste trabalho são muito utilizados na formulação de produtos cosméticos com vários estudos relativos à sua ação despigmentante e reações adversas. Para prescrever o tratamento, os profissionais envolvidos devem utilizar com segurança os compostos que irão ser empregados nas preparações de uso tópico. O conhecimento sobre as características próprias do ativo, assim como o mecanismo de ação da substância na pele será determinante tanto na indicação, como na manipulação correta dos produtos.

REFERÊNCIAS

- [1] Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 11º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.
- [2] Guirro ECO, Guirro RO. Fisioterapia Dermatofuncional: Fundamentos, Recursos, Patologias. 3º ed. São Paulo: Manole. 2004.
- [3] Gonchoroski DD, Correa GM. Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. Rev. Inframa. 2005; 17(3/4).
- [4] Ponzio HAS, Cruz MF. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. An Bras Dermatol. 1993.
- [5] Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 2006.
- [6] Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin, and a fluorinated steroid. Int. J. Dermatol. 2001.
- [7] Bentley, R. From miso, saké and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid. Nat Prod Rep. 2006; 1046-62.
- [8] Borges FS. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. 2. Ed. ,São Paulo: Phorte. 2010.
- [9] Obagi ZEMD. Restauração e rejuvenescimento da pele – Incluindo classificação básica dos tipos de pele. Rio de Janeiro: Revinter LTda, 2004.
- [10] Harris DC. Análise química quantitativa. 5 ed. Rio de Janeiro. 1999.
- [11] Nicoletti M, Orsine EMA, Duarte ACN, Buono GA. Hiperpigmentações: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. Cosmetics & Toiletries (Edição em Português), São Paulo. 2002; 14(3):46-53.

- [12] Fonseca A, Souza EM. Dermatologia Clínica. São Paulo: Guanabara Koogan. 1986.
- [13] Leite JRAC. Desenvolvimento de Bases Cosméticas. Revista Racine. São Paulo. 2000; 10.
- [14] Fitzpatrick TB, Moshier DB. Pigmentação Cutânea e distúrbios do Metabolismo da Melanina. In: ISSELbacher, Kurt J; Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. Medicina Interna. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1983; 1(9):276-84.
- [15] Rescigno G, Rubin J. Discromias. In: VIGLIOGLIA, P. A; RUBIN, J. Cosmiatria II. 2. ed. Buenos Aires: AP Americana, 1991; 203-13.
- [16] Castro AC, Pimentel CL, Dorande I. Tratamento da hiperpigmentação: Uva Ursina Versus Hidroquinona. Revista Cosmetics e Toiletries. São Paulo. 1997; 9(2):39-43.
- [17] Ramos MS, Castro MCR. Fundamentos de dermatologia. 1 ed. Vol. II. São Paulo: Atheneu. 2009.
- [18] Brauninger B. Dermatologia clinica. 2 ed. São Paulo: Manole. 1998.
- [19] Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999.
- [20] Notaberto P. Manejo das hiperpigmentações de maior interesse em angiologia. Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular. Rio de Janeiro. 2006; 5.
- [21] Miot L, Silva MG, Miot HÁ, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. An Bras Dermatol. 2009; 84.
- [22] Hermanns JF, Petit L, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE. Assessment of topical hypopigmenting agents on solar lentigines of Asian women. Dermatology. 2002; 204: 281-6.
- [23] Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas. 2007.
- [24] Bentley R. From miso, saké and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid. Nat.Prod.Rep. 2006; 1046-62.
- [25] Kede MPV, Cezimbra M. SERRA, Andréa. Guia de beleza e juventude: A arte de se cuidar e elevar a auto-estima. Rio de Janeiro. Editora Senac Rio. 2010.
- [26] Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário médico farmacêutico. 2 ed. São Paulo. 2002.
- [27] Icolett M, Orsine *et al.* Hiperpigmentações Aspectos Gerais e uso de despigmentantes cutâneos, São Paulo. 2002; 14(3):46-53.
- [28] Paixão AP, Dall'igna SH. Farmacoterapia Dermatológica. In: SILVA, Penildo Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 1261-7.
- [29] Ribeiro C, Ohara MT. Hiperpigmentação localizada da pele. Revista Racine, São Paulo. 2002; 67:62-6.
- [30] Petit L, Pierard GE. Skin-lightening products revisited. Inter J Cosmetic Sci, 2003; 25:169-81.
- [31] Archipre B. Os glicocitratos: sua utilização em estética. Up to Date, São Paulo. 1996; 2(8):36-7.
- [32] Campos, P.M.B.G.M.; Ricci, G; Semprini, M.; Lopes, R. Histopathological, morphometric, and stereologic studies of dermocosmetic skin formulations containing vitamin A and/or glycolic acid. J. Cosmet. Sci. 1999; 50:159-70.
- [33] CATEC. Câmara Técnica de Cosméticos. Parecer Técnico nº 7 de 28 de setembro de 2001. Utilização de alfa-hidroxiácidos em produtos cosméticos, 2001
- [34] Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. Drugs. 1991; 41(5):780- 98.
- [35] Dermage. Disponível em: <http://www.dermage.com.br/dermage/paginas/Estudo-Acido-Fitico.pdf>. Acessado em : 04/06/2015.
- [36] Bosquet FS. Cosmética: Substâncias despigmentantes. Ciências Farmacêuticas. Farmácia Prática. Julho/Agosto. 2002.