

Ana Miguel da Silva Rodrigues

# Hiperpigmentação — Moléculas De Tratamento Inovadoras

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Manuel Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A tutora,

---

(Professora Doutora Maria Manuel Silva)

A aluna,

---

(Ana Miguel da Silva Rodrigues)

Eu, Ana Miguel da Silva Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2008004050, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

---

(Ana Miguel Da Silva Rodrigues)

## **Agradecimentos**

Chegou ao fim esta longa epata. Seis anos que passaram, cheios de novas e boas experiências. Chegar até aqui foi, não só um desafio, como também foi uma luta para vencer todas as dificuldades e adversidades que foram surgindo. Devo tudo isto aos meus pais, à ajuda e amor incondicional da minha mãe, bem como a força do meu pai. Ao carinho da minha querida irmã e companheira. A toda a minha família. Sem eles nada disto seria possível. Devo ainda um forte agradecimento a todas as minhas amigas e amigos, que sempre me acompanharam, apesar das longas ausências e silêncios, mas ainda assim nunca deixei de os sentir presentes. A todos os professores, pela partilha fundamental de conhecimentos. E por fim, e não menos importante, devo um especial agradecimento à professora Maria Manuel Silva, por toda a disponibilidade, ajuda e preocupação que me dispensou.

## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Pele e suas funções.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Evolução da dermocosmética.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Pigmentação .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1. A melanina e a cor da pele .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2. Fitzpatrick e o esquema de classificação numérica da cor da pele... I I</b>	
<b>4.3. Hiperpigmentação .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4. Prevenir a hiperpigmentação .....</b>	<b>12</b>
<b>4.5. Desordens hiperpigmentárias .....</b>	<b>13</b>
a) Melasma .....	13
b) Efélides .....	13
c) Lentigos.....	14
d) Hiperpigmentação pós-inflamatória .....	14
e) Xeroderma pigmentoso.....	14
f) Hiperpigmentação periorbital.....	14
g) Dermatite de contato pigmentada.....	15
h) Ocronose .....	15
i) Acantose Nigricans.....	16
<b>5. Fármacos que potenciam a hiperpigmentação .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Alterações hormonais e hiperpigmentação.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Hiperpigmentação e envelhecimento .....</b>	<b>18</b>
<b>8. Tratamento e prevenção da hiperpigmentação .....</b>	<b>19</b>
<b>8.1. Protetores Solares.....</b>	<b>20</b>
<b>8.2. Cosméticos .....</b>	<b>20</b>
<b>8.3. Agentes Despigmmentantes Tópicos .....</b>	<b>20</b>
a) Ácido kójico .....	21
b) Ácido glicólico .....	21
c) Ácido retinóico .....	22
d) Hidroquinona .....	22
e) Ácido azeláico.....	22

f) Ácido ascórbico .....	22
g) Extrato de licorice .....	23
h) Nicotinamida .....	23
<b>8.4. Terapias Físicas .....</b>	<b>23</b>
a) Peelings químicos .....	23
b) Dermoabrasão .....	24
c) Laser .....	24
<b>9. Novas moléculas .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Conclusão .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>28</b>
<b>12. Anexos .....</b>	<b>31</b>

## **Resumo**

As diferenças estruturais e funcionais da pele, bem como a influência das práticas culturais, produzem variações nas doenças de pele e na sua apresentação. As hiperpigmentações cutâneas são causa de frequentes queixas, motivando uma grande fatia de todas as consultas dermatológicas. Estas podem ser congênitas, como é o caso dos diferentes padrões de herança hereditária, ou adquiridas, em consequência de problemas de pele, doenças sistêmicas ou secundárias a fatores ambientais.

A grande maioria dos casos de hiperpigmentação devem-se ao fato de ocorrerem alterações na quantidade de melanina, induzidas por diferentes mecanismos de ação.

Esta monografia vai incidir sobre os principais tipos de hiperpigmentação adquiridas, associadas ao aumento de melanina e as medidas atuais de prevenção e tratamento.

Uma boa compreensão da etiologia e estratégias de gestão de hiperpigmentação é de grande importância, tendo como objetivo, proporcionar uma abordagem farmacêutica adequada a pessoas atingidas por este tipo de problemas, bem como o desenvolvimento de novas terapias.

Palavras-chave: hiperpigmentação, diagnóstico, tratamento

## **Abstract**

Skin's structural and functional differences, as well as the influence of cultural practices, produce variations in skin diseases and in their presentation. The appearance of cutaneous hyperpigmentation is the cause of frequent complaints, prompting a large segment of all dermatological medical appointments. These can be congenital, such as in the case of the different patterns of hereditary inheritance, or acquired, as a result of skin problems, systemic or secondary diseases or environmental influences. The great majority of hyperpigmentation cases are due to the fact that usually occur changes in the amount of melanin, induced by different mechanisms of action.

This essay will focus on the main types of acquired hyperpigmentation, associated with the increase of melanin, will review their mechanisms of action and also their possible prevention and treatment procedures.

A good understanding of the etiology and managing strategies of hyperpigmentation is very important, aiming not only treating people affected by this kind of problems, but also developing new therapies.

Keywords: hyperpigmentation, diagnosis, treatment

## **I. Introdução**

Em tempos onde a comunicação é baseada na imagem, torna-se difícil não perceber a importância que ela exerce sobre o bem-estar das pessoas. A aplicação de fármacos sobre a pele pode ter o intuito de preservar as suas características naturais, através de uma ação curativa ou, então, a modificação da mesma, com o objetivo de atender a apelos estéticos.

As discromias constituem um fator de preocupação por produzirem um resultado estético desagradável. Estas são responsáveis por manchas hipopigmentadas (mais claras) ou hiperpigmentadas (mais escuras).<sup>(3)</sup>

A hiperpigmentação consiste num desarranjo de pigmentação, que tem origem numa produção exagerada de melanina. Estas manchas podem ocorrer devido a inúmeros fatores, como é o caso do envelhecimento, alterações hormonais, inflamações, alergias, exposição solar, entre outros.<sup>(3)</sup> Diversas substâncias podem ser utilizadas no tratamento da hiperpigmentação, tanto sozinhas como em combinação com outras moléculas. Destacam-se, a título de exemplo, a hidroquinona, o ácido kójico, o ácido glicólico e o ácido retinóico como agentes despigmentantes de relevância, possuindo ação despigmentante.<sup>(2)</sup>

Uma compreensão da etiologia e das estratégias de gestão da hiperpigmentação, é de extrema importância de modo a tratar pessoas possuidoras desta alteração, e também no desenvolvimento de novas terapias.

## **2. Pele e suas funções**

Considerado o maior órgão do corpo humano, a pele é alvo de constante renovação, uma vez que funciona como uma capa que o protege do exterior, sendo responsável pelo controlo da perda dos fluidos corporais, e da penetração de substâncias estranhas e nocivas para o organismo, funcionando assim como uma barreira impermeável.<sup>(2)</sup>

As suas três principais funções consistem em proteção, transmissão e troca. Proteção, uma vez que protege o corpo de ataques mecânicos, físicos e químicos do ambiente exterior, entre muitos, através da imunidade e de mecanismos celulares de impermeabilidade, força e flexibilidade. Transmissão, dado que a pele é usada para transmitir informação entre o corpo e o exterior através das suas terminações nervosas, que recebem estímulos tácteis, térmicos e de dor. Troca, porque é um local de inúmeras transmissões entre o corpo e o meio externo.<sup>(2)</sup>

A pele é composta por três camadas distintas, a epiderme, a derme e a hipoderme. A epiderme é o estrato superior da pele, constituindo um tecido composto essencialmente por queratinócitos. A sua constituição, inclui ainda melanócitos, células que proporcionam uma proteção natural contra os raios solares sendo responsáveis pela pigmentação da pele.<sup>(2)</sup>



A derme constitui um tecido conjunto, de espessura variável que contém vasos sanguíneos, células imunitárias, glândulas sudoríparas, folículos pilo-sebáceos e receptores sensoriais que reagem à pressão ou temperatura, e terminações nervosas sensíveis à dor. A derme é principalmente constituída por fibras de colagénio e elastina, o que garante que a pele se mantenha forte, proporcionando-lhe flexibilidade, suporte e elasticidade. <sup>(2)</sup>

A hipoderme, camada mais profunda da pele, consiste numa estrutura adiposa, mais ou menos abundante, de acordo com os indivíduos. Fundamentalmente, desempenha funções de reservatório nutritivo, conservação da temperatura corporal e proteção mecânica do organismo contra pressões e traumatismos externos.

Um funcionamento eficiente e em harmonia entre as estruturas que compõem a pele garante a saúde do órgão e permite que esta possa desempenhar as suas inúmeras funções de forma adequada, proporcionando uma boa aparência ao indivíduo. <sup>(2)</sup>

### **3. Evolução da dermocosmética**

Com o evoluir dos tempos, os cuidados com a pele têm sido considerados como um enorme elogio à beleza e higiene pessoal. Desde os tempos do Egito e Grécia antigas, já se utilizavam cosméticos, no seio das suas próprias culturas, como forma de melhorar e aumentar a beleza. <sup>(25)</sup> Cosmético, (do grego *kosmeticos* = embelezar) são um grupo de produtos ou substâncias que se aplicam na pele com a função de a limpar, modificar o seu aspecto, proteger e manter em bom estado, não alterando a sua estrutura ou funções. <sup>(25)</sup> Essa cultura e atenção dos Egípcios com a beleza e limpeza da pele tem atraído, desde à vários anos, a atenção, principalmente das mulheres. <sup>(10)</sup>

Cleópatra ficou conhecida pelos seus métodos anti-envelhecimento e cuidados com a pele. Entre eles, tomar banho em leite azedo, rico em ácido láctico, favorecendo deste modo a esfoliação da pele. Os Egípcios ficaram distinguidos pela sua autoconsciência sobre os seus próprios odores corporais, e acreditavam que, de modo a serem mais saudáveis e atraentes, deveriam manter sempre o corpo limpo. Durante a Grécia Antiga, alguns atletas tomavam banho em azeite, que era considerado um bom regulador da temperatura do corpo, de modo a se poderem tornar mais resistentes ao calor, impedindo assim o aparecimento de queimaduras e ajudando a retardar o processo de envelhecimento. Usavam ainda o mel, de modo a manter a pele hidratada, juntamente com o azeite, para proteger a sua saúde e aparência. <sup>(26)</sup>

Nos últimos anos, os produtos farmacêuticos na área da dermocosmética têm sofrido uma veloz evolução, de modo a tentar acompanhar as crescentes exigências do mercado.

A preocupação com o bem-estar tem aumentado nas últimas décadas. Os cuidados acrescidos não dizem apenas respeito à saúde e conforto, mas também engloba a aparência, sendo cada vez mais relevante mencionar que beleza, saúde e bem-estar estão, cada vez mais, interligados.

A dermocosmética tem evoluído muito ao longo dos anos, e tem-se tornado cada vez mais eficaz, sobretudo se os tratamentos forem iniciados antes de os danos cutâneos se terem instalado. Um dermocosmético é considerado um cosmético com formulação avançada. Atualmente está muito para além da estética e da beleza, atuando na saúde e bem-estar do indivíduo, uma vez que quando em contato com a pele, influenciará a sua estrutura e funções, através das suas propriedades terapêuticas. Este conjuga a ação cosmética com a ação dermatológica e a sua aplicação destina-se, de forma localizada, para a pele, couro cabeludo e cabelos. <sup>(27)</sup>

Com o mercado de cosméticos em crescente expansão, é perfeitamente normal que surjam, a cada dia que passa, mais produtos e linhas de tratamento de modo a corresponder às expectativas da população, que cada vez mais procura novas alternativas, com o objetivo, muitas vezes, de recuperar a imagem e por conseguinte, aumentar a sua autoestima.

#### **4. Pigmentação**

Mesmo sem qualquer exposição solar, a pele possui de uma cor natural, denominada como pigmentação da pele. A pigmentação da pele é um fator de grande relevância na procura de uma aparência saudável e consiste na combinação de vários fatores que vão desde a condição da epiderme até à quantidade de pigmentos existentes. <sup>(28)</sup>

A pigmentação está associada a algumas células da pele, nomeadamente, os melanócitos. Estes são responsáveis pela produção de um pigmento habitualmente denominado por melanina, que confere à pele uma proteção natural contra as radiações ultravioleta emitidas pelo sol.

##### **4.1. A melanina e a cor da pele**

A melanina é um pigmento endógeno constituído por um polímero proteico, que tem origem na oxidação da tirosina pela enzima tirosinase. A enzima tirosinase, é uma metaloenzima, dado que contém cobre, responsável pela catálise da reação de oxidação de fenóis, quer em animais quer em plantas. <sup>(2)</sup>

A tirosina, por sua vez irá transformar-se em dihidroxifenilalanina (DOPA), dentro dos melanócitos presentes na camada basal da epiderme. Os melanócitos, juntamente com os queratinócitos e as células de Langerhans formam uma unidade melanocitária, onde ocorre a

melanogénese. Esta, por sua vez, é controlada pela hormona melanócito-estimulante (MSH), além do estradiol e da progesterona. A tirosina polimerizada deposita-se em vesículas conhecidas por melanossomas, que se deslocam através dos prolongamentos citoplasmáticos dos melanócitos, sendo transferidos para os queratinócitos através de um processo de secreção. <sup>(2)</sup>

Inúmeros fatores interferem na síntese da melanina, sendo eles de origem genética e hormonal e a ação dos raios ultravioleta. <sup>(2)</sup> Durante este processo são formados dois tipos de melanina. A eumelanina e a feomelanina. A primeira, é constituída por um grupo de pigmentos de cor acastanhada ou preta, que resultam da polimerização oxidativa de compostos indólicos derivados da DOPA. São características de pessoas com a pele mais escura e conferem proteção ultravioleta. A segunda, corresponde a um grupo de pigmentos avermelhados ou amarelados. Estão presentes nos indivíduos de pele mais clara e com cabelo ruivo e não conferem proteção ultravioleta. A proporção destes dois tipos de melanina determina a cor natural da pele e o bronzeado produzido pela exposição solar. <sup>(2)</sup>

A rota biossintética da melanina, no interior dos melanossomas, inicia-se com a tirosina, um aminoácido que serve como substrato para a enzima tirosinase, que primeiramente, a oxida e converte em 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) seguindo-se a desidrogenação da DOPA em dopaquinona. A conversão da dopaquinona em eumelanina, implica uma série de reações de oxidação e ciclização sucessivas que originam o indol-5-6-quinona, precursor mais próximo deste pigmento. <sup>(2)</sup> (Anexo I) Desta forma, a pigmentação da pele depende da natureza química da melanina, da atividade da tirosinase nos melanócitos e da transferência da melanina aos queratinócitos vizinhos.

Tanto Fitzpatrick & Mosher como Wilkinson & Moore, classificam a cor natural da pele como constitutiva, ou seja, controlada por fatores genéticos que atuam em todas as etapas da melanogénese e fornecem características específicas aos melanossomas através dos genes de pigmentação, ou então, facultativa, a qual depende da exposição ao sol, processo de envelhecimento e influências hormonais. <sup>(2)</sup> <sup>(29)</sup>

#### **4.2. Fitzpatrick e o esquema de classificação numérica da cor da pele**

A escala de Fitzpatrick foi desenvolvida em 1975 por Thomas B. Fitzpatrick, com o principal objetivo de classificar numericamente a cor da pele, de forma a identificar a resposta dos diferentes tipos de pele ao efeito da radiação ultravioleta.

Apesar de já ter sofrido bastantes alterações, com o evoluir dos tempos, ainda é uma ferramenta bastante utilizadas pelos dermatologistas. Esta divide-se em seis tipos:

O tipo I diz respeito às peles brancas pálidas com presença de sardas, cabelos loiros ou ruivos, olhos azuis. É um tipo de pele que queima e não bronzeia. <sup>(29)</sup>

O tipo II corresponde à pele branca, cabelos loiros ou ruivos, olhos azuis, verdes ou acastanhados, que normalmente queima e se bronzear é em quantidades muito pequenas. <sup>(29)</sup>

O tipo III diz respeito a uma tonalidade de pele branca ou creme. É o tipo de pele mais comum podendo sofrer algumas queimaduras leves. <sup>(29)</sup>

O tipo IV equivale a um tipo de pele levemente acastanhado, típico tom de pele Mediterrâneo. Bronzeia bem e raramente sofre queimaduras. <sup>(29)</sup>

O tipo V é um tipo de pele castanho mais escuro, característico dos tons de pele do Médio Oriente, que bronzeia muito facilmente e quase nunca sofre queimaduras. <sup>(29)</sup>

O tipo VI é um tipo de pele profundamente pigmentado de castanho escuro ou até mesmo preto, nunca sofre queimaduras e bronzeia muito facilmente. <sup>(29)</sup>

### **4.3. Hiperpigmentação**

A hiperpigmentação corresponde ao aumento da pigmentação de um tecido, particularmente da pele, devido à acumulação de um pigmento normal, de origem endógena ou exógena.<sup>(3)</sup> A estimulação do melanócito por fatores internos ou externos leva à produção excessiva de melanina epidérmica ou dérmica, que vai originar manchas hiperpigmentadas. <sup>(3)</sup>

As manchas apresentam-se numa tonalidade acastanhada e aparecem quando os mecanismos de pigmentação estão debilitados, mais especificamente, quando existe um aumento da produção de melanina. Se a melanina em excesso se acumula, já não é distribuída uniformemente na superfície da pele, o que faz com que se acumule em alguns locais, levando à formação de manchas desagradáveis e inestéticas. <sup>(3)(6)</sup>

### **4.4. Prevenir a hiperpigmentação**

De modo a combater a hiperpigmentação, devem ser adotados um conjunto de comportamentos para resguardar o aparecimento de manchas e reencontrar uma tez luminosa e homogénea.

Existem certas zonas de alto risco, que devemos proteger com maior cuidado, durante a exposição solar. São elas, o rosto, principalmente a zona das maçãs, o contorno dos olhos, os lábios, o nariz, o peito, os ombros e as costas.<sup>(13)</sup> Proteger o rosto das radiações ultravioleta, atrasa significativamente o processo de envelhecimento produzido pelos raios solares.

Como cuidados primários, deve ter-se em conta que é imprescindível proteger a pele dos raios solares com protetor solar UVA e UVB, com índice elevado em caso de exposições solares mais prolongadas. <sup>(13)</sup>

#### **4.5. Desordens hiperpigmentárias**

##### **a) Melasma**

Também conhecido como cloasma ou “máscara da gravidez”, afeta predominantemente peles de fotótipos tipo III e IV da escala de Fitzpatrick, e, cerca de 90% das pessoas afetadas são mulheres. <sup>(24)</sup>

Clinicamente apresenta-se como uma mancha lisa e uniformemente pigmentada num tom acastanhado. Não apresenta sintomatologia e surge mais comumente em áreas bastante expostas ao sol, uma vez que após a exposição à radiação ultravioleta, os melanócitos produzem maiores quantidades de melanina, em comparação com a pele não exposta à mesma radiação. Normalmente surge na face, especialmente nas áreas das maçãs do rosto, testa, lábios, nariz e queixo. <sup>(24)</sup>

As causas deste aumento de melanina na pele podem ser genéticas, ou, decorrerem de alterações hormonais, como gravidez ou uso de contraceptivos orais e exposição solar excessiva. O melasma ocorre frequentemente quando os níveis hormonais femininos estão aumentados. Os melanócitos possuem receptores estrogénicos que, quando estimulados, resultam em hiperatividade. Tanto o estrogénio como a progesterona estimulam a produção de melanina. <sup>(1)</sup>

##### **b) Efélides**

Vulgarmente conhecidas como sardas, as efélides são pequenas máculas, de cor castanho-amarelado que se encontram distribuídas irregularmente pela pele, geralmente nas áreas mais expostas ao sol, em maior parte no rosto, mãos e dorso do tronco superior. <sup>(15)</sup>

São o resultado do aumento da melanogénese foto-induzida e transporte de um maior número de melanossomas totalmente melanizados dos melanócitos para os queratinócitos. <sup>(24)</sup>

Estas podem aumentar em número e distribuição, tornando-se mais escuras com o aumento da exposição solar. Contudo, podem perder coloração ou até desaparecer ao longo do tempo, com o envelhecimento ou com a descontinuação da exposição solar. <sup>(15)</sup>

### **c) Lentigos**

São encontrados em cerca de 90% da população branca, geralmente com idade superior a 60 anos. É sabido que a sua incidência aumenta com o avançar da idade e são muito comuns em pessoas que apresentam grande número de efélides. <sup>(24)</sup>

Apresentam-se como múltiplas lesões aproximadamente com 2 a 3 mm de diâmetro, bem circunscritos, máculas redondas, ovais ou de forma irregular, em áreas fortemente expostas ao sol. A sua cor varia entre diferentes tonalidades de castanho, podendo mesmo ficar pretas. <sup>(24)</sup>

Aparecem mais frequentemente em áreas expostas ao sol, uma vez que quando há uma exposição solar crónica, ocorre proliferação dos melanócitos, aumentando assim a quantidade de melanina na área dos lentigos. <sup>(24)</sup>

### **d) Hiperpigmentação pós-inflamatória**

É considerada como uma resposta normal do organismo, após regressão de algum tipo de doença de pele, deixando no lugar, uma mancha escura. Não se conhece o mecanismo fisiopatológico, mas deverá envolver certas substâncias libertadas devido à inflamação, capazes de estimular os melanócitos. <sup>(24)</sup>

As alterações na hiperpigmentação pós-inflamatória podem ocorrer tanto ao nível da epiderme como ao nível da derme. Na forma de hiperpigmentação epidérmica há um aumento da produção e transferência da melanina para os queratinócitos. Na hiperpigmentação dérmica, a membrana basal é danificada e a melanina entra na derme, onde é posteriormente fagocitada por macrófagos dérmicos, também conhecidos como melanófagos. A melanina pode persistir dentro dos melanófagos durante anos. <sup>(2) (24)</sup>

### **e) Xeroderma pigmentoso**

Consiste numa desordem genética de reparação do DNA, no qual há uma incapacidade do organismo para remover os danos causados pela radiação ultravioleta.

Devido à deficiência deste mecanismo de correção, os pacientes com xeroderma pigmentoso desenvolvem lesões degenerativas na pele rapidamente, tais como sardas, manchas e diferentes cancros de pele, num processo acelerado de fotoenvelhecimento. <sup>(42)</sup>

### **f) Hiperpigmentação periorbital**

Também conhecida como hiperchromia cutânea idiopática da região orbital, é comumente designado por “olheira”. <sup>(31)</sup>

É caracterizada pelo escurecimento da pele bilateral, orbital e pálpebra. Não só os depósitos de melanina, mas também a estagnação da circulação sanguínea podem desempenhar um papel muito importante na patogênese da hiperpigmentação periorbital. <sup>(24)</sup>

Existem poucos estudos acerca da etiologia desta alteração. Contudo, é sabido que as olheiras de etiologia vascular têm padrão de herança familiar autossômica dominante, e aparecem precocemente. Por sua vez, olheiras que possuem origem do excesso de melanina, ocorrem em pacientes com fotótipos mais elevados, como consequência da exposição solar excessiva e cumulativa. <sup>(10)</sup>

A hiperpigmentação periorbital parece apresentar múltiplas causas, envolvendo fatores intrínsecos, determinados pela genética do indivíduo, e fatores extrínsecos, tais como a exposição solar, tabagismo, alcoolismo, privação do sono, uso de contraceptivos orais, antipsicóticos, entre outros. <sup>(24)</sup>

### **g) Dermatite de contato pigmentada**

Também conhecida como melanose de *Riehl*, diz respeito a uma forma de dermatite de contato que se inicia com prurido, eritema e pigmentação, que se espalha gradualmente e, depois de atingir um determinado ponto, torna-se estacionária. <sup>(24)</sup>

Embora as causas possam ser diversas, este tipo de dermatite de contato resulta numa reação de sensibilização que é provocada pelo uso de alguns produtos químicos, particularmente, cremes, perfumes e fragrâncias encontradas em cosméticos, provocando danos na membrana basal, o que conduz a um risco de fuga da melanina, incitando assim o aparecimento das manchas características desta patologia. <sup>(5) (24)</sup>

### **h) Ocronose**

A ocronose diz respeito a uma doença de pele, pouco frequente, que se caracteriza por uma hiperpigmentação negro-azulada, referente à deposição de ácido homogentísico polimerizado nas estruturas de colagénio. <sup>(7) (24)</sup>

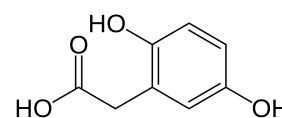


Fig. 1 – Estrutura química do ácido homogentísico

A ocronose pode ser classificada como endógena e exógena. A ocronose endógena é causada por uma alteração ao nível do metabolismo dos aminoácidos e purinas, de herança autossômica recessiva, que resulta da deficiência na enzima oxidase homogentísica, que, por sua vez, é responsável pela oxidação do ácido homogentísico. O déficit desta enzima gera a acumulação do ácido homogentísico em todas as estruturas que possuem colagénio na sua constituição, fazendo com que este se deposite na derme, formando pigmentos ocronóticos.

A ocronose exógena resulta do aparecimento de hiperpigmentação em consequência do uso de alguns fármacos, nomeadamente, a hidroquinona. <sup>(24)</sup>

### **i) Acantose Nigricans**

A Acantose Nigricans caracteriza-se pela presença de placas aveludadas, com disposição simétrica, que embora se distribuam maioritariamente na zona das axilas, virilhas e pescoço, podem ainda surgir em qualquer parte do corpo, incluindo o rosto. <sup>(24)(8)</sup> As endocrinopatias são as principais causadoras de Acantose Nigricans, sendo a obesidade o distúrbio que mais comumente se apresenta, quase sempre associado ao excesso de insulina, à Diabetes Mellitus e à resistência à insulina. <sup>(24)</sup>

Outros distúrbios endócrinos podem estar associados à Acantose Nigricans, como por exemplo, a Doença de Cushing, ovários policísticos, tireoidopatias, hirsutismo, doença de Addison, acromegália, entre outras. <sup>(8)</sup>

## **5. Fármacos que potenciam a hiperpigmentação**

A combinação perigosa de alguns medicamentos, nomeadamente os anticoncepcionais orais, antibióticos, hormonas de gravidez, podem deixar a pele mais sensível à luz solar e provocar, desta forma, uma produção descontrolada de melanina. Com estes estímulos, começam a surgir manchas acastanhadas, de contorno indefinido, no rosto, especialmente, nas maçãs do rosto, testa, queixo e na região do buço. <sup>(11)</sup>

A pele responde a uma quantidade enorme de estímulos, através de um número limitado de padrões de reatividade cutâneos e na maioria das vezes é bastante difícil especificar qual o fármaco envolvido, tendo por base, apenas o seu aspeto clínico. <sup>(11)</sup>

A pele é o órgão mais frequentemente afetado por reações adversas medicamentosas (RAM). Ainda assim, a identificação das mesmas torna-se um processo bastante complexo, uma vez que quase todos os fármacos podem causar reações cutâneas. <sup>(11)</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos mais comumente envolvidos na reação adversa medicamentosa cutânea têm uma base imunológica ou não imunológica, sendo esta mais comum. As RAM não imunológicas, dependem geralmente da dose administrada e tendem a desaparecer com a suspensão do medicamento em causa. Estas RAM podem ser devidas à ativação de vias metabólicas, sobredosagem, toxicidade, efeitos colaterais, interações medicamentosas, alterações metabólicas ou exacerbação de doenças cutâneas pré-existentes. <sup>(11)</sup>



As RAM imunológicas, geralmente não são dependentes da dose, podem persistir durante bastante tempo após a suspensão do medicamento, e no caso da reintrodução do mesmo, a RAM, vai manifestar-se de forma mais rápida e grave. <sup>(11)</sup>

São inúmeros os fatores que condicionam a capacidade que o fármaco tem para desencadear uma resposta imune. Entre eles, estão incluídas as suas características moleculares, condicionantes individuais e influências ambientais.

As fenotiazinas, usadas no tratamento de longa duração de algumas psicoses, podem depositar-se na pele, e nos casos de terapêutica prolongada, pode surgir uma coloração cinzenta escura. <sup>(11)</sup>

Os antimaláricos, como é o caso do difosfato de cloroquina, têm sido usados amplamente no tratamento de doenças reumatológicas, como é o caso do lúpus eritematoso sistêmico e da artrite reumatoide. Quando usados cronicamente, e em consequência do acumular de melanócitos, podem causar hiperpigmentação cutânea em forma de manchas de coloração cinzenta ou amarelada. <sup>(11)</sup>

O uso prolongado de derivados da hidantoína, anti-convulsivante, pode produzir uma pigmentação “tipo melasma” na mulher. <sup>(11)</sup>

Os contraceptivos orais podem causar melasma. <sup>(11)</sup>

No que diz respeito aos corticosteróides, tanto os que são usados a nível sistêmico como a nível tópico causam várias reações cutâneas que tornam a pele mais fina e frágil. <sup>(11)</sup>

Alguns fármacos fazem com que a pele se torne particularmente mais sensível aos efeitos da luz solar. Este acontecimento é conhecido como fotossensibilidade. Entre eles, figuram alguns fármacos antipsicóticos, tetraciclina, sulfamidas, clorotiazida, entre outros. A primeira toma de um destes fármacos não desencadeia imediatamente nenhum tipo de erupção cutânea, contudo, uma posterior exposição solar, faz com que a pele fique avermelhada, podendo ainda surgir comichão ou até mesmo um tipo de pigmentação azul-acinzentada. <sup>(11)</sup>

## **6. Alterações hormonais e hiperpigmentação**

As modificações cutâneas fisiológicas decorrem geralmente, da maior atividade glandular, e, de forma particular, pela maior produção de hormonas esteróides como os estrogénios e progesterona. <sup>(32)</sup>

As hormonas são substâncias que, quando são libertadas na circulação sanguínea a partir de uma glândula ou órgão, regulam a atividade das células noutras zonas do organismo. <sup>(32)</sup>

Quando as glândulas endócrinas funcionam mal, as concentrações das diferentes hormonas no sangue são superiores ou inferiores às normais e, por conseguinte, alteram-se as funções dos órgãos. Para controlar as funções endócrinas, a secreção de cada hormona deve ser regulada dentro de certos limites precisos. <sup>(32)</sup>

O hipotálamo e a hipófise segregam as suas hormonas quando detetam que a concentração no sangue de alguma outra hormona que eles controlam é demasiado alta ou demasiado baixa. Então as hormonas hipofisárias são lançadas na circulação sanguínea para estimular a atividade nas glândulas que dirigem. Quando a concentração no sangue da hormona controlada é a adequada, o hipotálamo e a hipófise deixam de produzir hormonas, já que detetaram que não é necessária mais estimulação. <sup>(32)</sup>

Certas hormonas que se encontram sob o controlo hipofisário variam a sua concentração segundo programas previstos. Por exemplo, o ciclo menstrual de uma mulher implica flutuações mensais por parte da hipófise na secreção da hormona luteinizante e foliculoestimulante. Também flutuam de um mês para o outro as concentrações das hormonas produzidas no ovário (estrogénios e progesterona). <sup>(32)</sup>

A hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a lipotrofina (LPH) e em especial, a hormona melanócito-estimulante (MSH), possuem grande influência na pigmentação cutânea. Esta última é uma hormona hipofisária que induz a melanização devido ao aumento do número de melanócitos e de queratinócitos, estimula a produção de melanossomas e, conseqüentemente, a sua migração e transferência para os queratinócitos. <sup>(32)</sup>

As alterações hormonais prejudicam a pele, uma vez que diminuem a informação orgânica desta se renovar, fazendo com que diminua a concentração de células, fibras de colagénio e elastina. <sup>(32)</sup>

## **7. Hiperpigmentação e envelhecimento**

A pele é o órgão responsável por regular a temperatura do corpo e protegê-lo. Com o passar dos anos ela torna-se frágil, sujeita às agressões do meio ambiente.

A pele jovem, característica de pessoas em torno dos vinte anos de idade, apresenta, frequentemente uma cor uniforme, bem como a sua textura e firmeza. Nesta idade estão ausentes as rugas e as diferenças de pigmentação. Com o envelhecimento, nomeadamente a partir dos quarenta anos de idade, há uma diminuição dos níveis de estrogénio que é acompanhada por uma comum diminuição das fibras de colagénio, o que torna a pele muito mais sensível, com presença de algumas manchas, levando assim ao aparecimento de rugas e de células mortas que se vão acumulando na superfície da pele, diminuindo assim a elasticidade e firmeza do rosto. <sup>(12)</sup>

Existem dois tipos de envelhecimento da pele: o intrínseco ou crono-envelhecimento, que consiste na degeneração natural do organismo, e o extrínseco ou fotoenvelhecimento, provocado principalmente pela exposição ao sol e pelos hábitos tabágicos. O envelhecimento intrínseco tem início a partir dos 25 anos. É caracterizado por perda de colagénio e elastina, proteínas que dão firmeza e elasticidade a pele, redução de tecido gorduroso e da retenção hídrica, fatores que causam *secura* da pele bem como a diminuição da estrutura óssea, normal com o avançar da idade, que ocasiona a formação de fissuras e contribui para a sua flacidez, podendo ainda tornar-se dura e áspera. No envelhecimento extrínseco, entre os fatores que atuam como aceleradores do envelhecimento da pele, o principal interveniente é o sol. As partes do corpo que normalmente ficam expostas, como o rosto e mãos, são mais enrugadas e manchadas do que as protegidas pela roupa. <sup>(32)</sup>

O processo de envelhecimento varia conforme a raça e o sexo. Por terem menos melanina, as pessoas mais claras apresentam os sinais do tempo com maior rapidez em relação aos negros e orientais. Em relação aos sexos, a mulher é mais propensa ao envelhecimento, principalmente no período da menopausa. O declínio da produção de estrógeno é a principal causa de perda de colagénio e de massa óssea. <sup>(12)</sup>

As alterações ao nível do tecido conjuntivo, que atua como alicerce da epiderme, vão delinear essas mudanças na aparência externa, que se refletem no estrato córneo. <sup>(12)</sup>

É normal que, com a idade, os tecidos passem por mudanças, sendo que, na pele, estas alterações sejam mais facilmente reconhecíveis. Na pele envelhecida é observável uma *secura* associada a uma sensação táctil de rugosidade, atrofia, perda de firmeza, pigmentação desigual e lesões proliferativas, sendo este quadro clínico fortemente acelerado pela exposição solar. <sup>(12)</sup>

## **8. Tratamento e prevenção da hiperpigmentação**

De maneira geral, a alteração da tonalidade da pele das pessoas, simplesmente por finalidade estética, está relacionada com fatores socioculturais. Esse fato é evidenciado pelos padrões de beleza estabelecidos que variam nas diferentes regiões do mundo.

As diferentes raças apresentam características próprias em relação à cor da pele. Considerando cada pessoa, individualmente, é bastante perceptível que não apresentam a mesma cor em todas as partes do corpo. Por esta razão, as pesquisas que têm sido feitas para o desenvolvimento de despigmentantes focam, principalmente, a redução da produção de melanina nos melanócitos. <sup>(19)</sup>

No geral, o tratamento da hiperpigmentação inclui a remoção dos fatores causadores

da patologia. No entanto, o uso de protetores solares pode consistir ainda numa forma de redução de pigmento ativo, tanto com formulações tópicas como com modalidades físicas.

### **8.1. Protetores solares**

As radiações ultravioleta que atingem a superfície terrestre são responsáveis pelo surgimento de cancros cutâneos, cuja incidência tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Assim, a importância do uso de protetores solares é cada vez mais indiscutível na produção da saúde. <sup>(13)</sup>

A radiação ultravioleta é responsável por grande parte dos danos que ocorrem ao nível do DNA e do material genético, uma vez que oxida os lípidos e é responsável pela produção de radicais livres, o que leva ao aparecimento de inflamação, interrompendo a comunicação celular, o que leva à modificação da expressão dos genes em resposta ao stress oxidativo, enfraquecendo assim a resposta imune da pele. Além disso, a radiação ultravioleta é responsável pelo aparecimento de queimaduras, pelo envelhecimento precoce e cancro da pele. <sup>(13)</sup>

O uso de protetores solares tem como principal objetivo reduzir a quantidade de radiação ultravioleta que é absorvida através da pele, servindo deste modo, como uma barreira protetora. Funcionam assim como um elemento profilático e terapêutico frente aos efeitos danosos da radiação ultravioleta. <sup>(14)</sup>

### **8.2. Cosméticos**

Algumas patologias da pele não são tratáveis pelos métodos comuns da medicina dermatológica ou por cirurgias plásticas. É por isso que a camuflagem feita pela maquilhagem torna-se de extrema importância para a promoção do bem-estar. <sup>(24)</sup>

Alguns cosméticos são desenvolvidos exclusivamente com a finalidade de disfarçar os problemas de pele. Os seus princípios ativos podem, ou não, ser os mesmos da maquilhagem normal, contudo, com concentrações diferentes. Devem portanto, ser mais consistentes do que os cosméticos normais. Parte desta consistência deve-se à presença do dióxido de titânio, de modo a dar uma cobertura completa ao defeito implícito, devido ao seu alto índice de refração e à sua grande capacidade de absorver a luz ultravioleta. <sup>(24)</sup>

### **8.3. Agentes despigmentantes tópicos**

A realização do tratamento de alterações hiperpigmentares pode ser feito com base em substâncias despigmentantes. Como o próprio nome indica, são produtos que ajudam a reduzir a hiperpigmentação da pele, de acordo com cada caso. Estes produtos atuam em

regiões específicas do corpo, por mecanismos distintos, sendo apresentados sob diferentes formas farmacêuticas. <sup>(2)</sup>

Os agentes despigmentantes podem atuar por diferentes mecanismos de ação. Contudo, todos eles estão ligados à produção ou transferência de pigmentos, entre eles, a destruição seletiva dos melanócitos, inibição da formação de melanossomas e alteração da sua estrutura, inibição da síntese da tirosina, inibição da formação de melanina, interferência no transporte dos grânulos de melanina, alteração química da melanina, degradação de melanossomas e de queratinócitos. Cada agente despigmentante tem características próprias que interferem na efetividade da sua ação. <sup>(2)</sup>

De um modo geral, o tratamento da pele hiperpigmentada não é tarefa fácil. Muitos compostos efetivos para este propósito apresentam-se como substâncias irritantes e podem promover a descamação, além de que o resultado nem sempre é imediato, mas sim, gradual.

Dependendo do tipo de manchas, é possível fazer com que estas desapareçam, ou pelo menos, que sejam atenuadas. Quanto mais cedo for adotado um mecanismo contra o seu surgimento, melhores serão os resultados obtidos, daí a prevenção consistir no fenómeno mais importante. <sup>(24) (2) (20)</sup>

### a) Ácido kójico

O ácido kójico (5-hidroxi-2-hidroxi-4H-piran-4-ona), é um metabolito fúngico obtido através da fermentação do arroz pela espécie *Aspergillus orizae*, *Flavus tamaris* e outras bactérias *Aspergillus sporulantes*. Funciona como um potente despigmentante e não é citotóxico uma vez que age inibindo a tirosinase através da quelação do íon cobre nos sítios ativos da enzima, inibindo a formação correspondente da melanina. <sup>(2) (24)</sup>

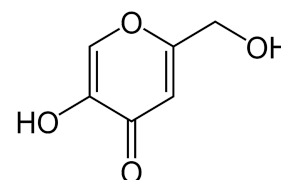


Fig. 2 – Estrutura química do ácido kójico

### b) Ácido glicólico

Também conhecido como ácido hidroxiacético, pode ser encontrado na cana do açúcar, beterraba, uva, alcachofra e abacaxi.

Este ácido glicólico atua no tratamento de hiperpigmentações, reduzindo a pigmentação excessiva na área tratada, sem afetar diretamente a melanina. <sup>(2) (24)</sup>

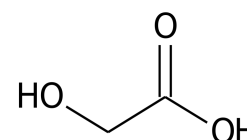


Fig. 3 – Estrutura química do ácido glicólico

Em baixas concentrações, apresenta um efeito de hidratação e plasticidade, já, em concentrações superiores, possui um efeito esfoliante. <sup>(2)</sup>

### c) Ácido retinóico

Ácido retinóico, vitamina A ou mais vulgarmente conhecido como tretinoína, diz respeito a uma substância lipossolúvel que necessita da presença de uma proteína específica (CRABP) para

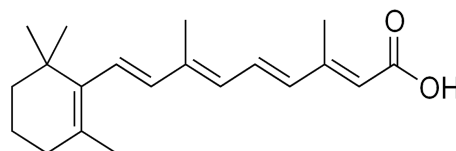


Fig. 4 – Estrutura química do ácido retinóico

ser transportado, cujos níveis são maiores ao nível da epiderme do que ao nível da derme.<sup>(24)</sup>

A tretinoína atua sobre a hiperpigmentação através de um efeito esfoliativo e por dispersão dos grânulos de melanina dentro dos queratinócitos, o que facilita a sua eliminação através do aumento do *turnover* das células epidérmicas, ou seja, diminui o tempo de contato entre os queratinócitos e os melanócitos, promovendo uma perda rápida do pigmento disperso. A tretinoína é muito utilizada como agente de prevenção da hiperpigmentação pós-inflamatória, garante uniformidade na aplicação do agente *peeling* e promove uma rápida reepitelização.<sup>(2) (24)</sup>

### d) Hidroquinona

A hidroquinona, quimicamente designada por 1-4-dihidroxibenzeno, é o agente despigmentante mais conhecido. Atua inibindo a tirosinase, impedindo que esta realize a conversão da tirosina em DOPA (diidrofenilalanina) e a DOPA

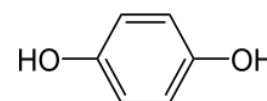


Fig. 5 – Estrutura química do hidroquinona

em dopaquinona. Atua ainda na diminuição da atividade proliferativa dos melanócitos a partir da inibição da síntese de DNA e RNA no seu interior e ainda interfere na formação e degradação de melanossomas e na destruição de melanócitos.<sup>(2) (24)</sup>

### e) Ácido azeláico

Derivado do *Pityrosporum ovale*, o ácido azeláico, é um ácido dicarboxílico com atividade anti-proliferativa e citotóxica para com os melanócitos.<sup>(24)</sup> É eficaz no

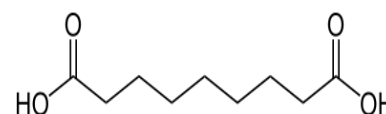


Fig. 6 – Estrutura química do ácido azeláico

tratamento do melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória, uma vez que atua como inibidor competitivo da tirosinase.<sup>(24)</sup>

### f) Ácido ascórbico

Vulgarmente designado por vitamina C, funciona como antioxidante e inibidor da melanogénese, uma vez que interage com o cobre para o local ativo da tirosinase, reduzindo a formação de dopaquinona.<sup>(24)</sup>

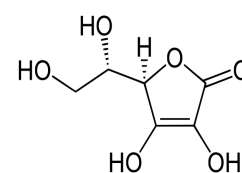


Fig. 7 – Estrutura química do hidroquinona

### g) Extrato de licorice

Um extrato vegetal com importante papel despigmentante é o extrato de licorice, obtido através da *Glycyrrhiza glabra*. Vulgarmente conhecido como alcaçuz, contém diversos compostos, como é o caso de saponinas e de flavonóides que são princípios ativos com reconhecida ação anti-inflamatória.<sup>(24)</sup> Na composição extrato de licorice figura a glabridina, um composto que possui uma fração hidrofóbica, com capacidade de inibir a tirosinase, sem afetar a síntese de DNA.

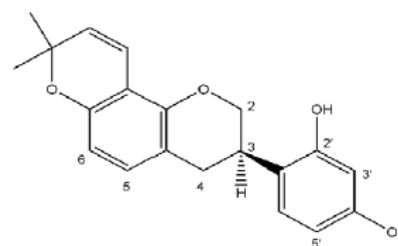


Fig. 8 – Estrutura química do glabridina

Além disso, o extrato de licorice possui uma ação anti-inflamatória uma vez que inibe algumas enzimas da cascata do ácido araquidônico, especialmente a ciclooxigenase, que é libertada após a exposição aos raios UV. Devido a estas propriedades, a glabridina é considerada como um extrato importante com funções despigmentantes.<sup>(17) (24)</sup>

### h) Nicotinamida

A nicotinamida diz respeito a uma vitamina do grupo B que é convertida em duas coenzimas envolvidas nas reações da cadeia respiratória, dinucleótido de adenina e nicotinamida (NAD) e fosfato de dinucleótido de adenina e nicotinamida (NADP).

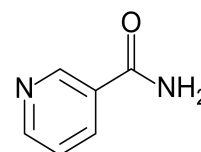


Fig. 9 – Estrutura química da nicotinamida

Hoje em dia, é muito utilizada por via tópica no tratamento de hiperpigmentações, uma vez que leva à inibição da transferência dos melanosomas dos melanócitos aos queratinócitos.<sup>(24)</sup>

## 8.4. Terapias Físicas

### a) Peelings químicos

Os peelings químicos são normalmente utilizados no tratamento da hiperpigmentação facial, tanto em combinação com outras modalidades de tratamento ou isolado. Dizem respeito a procedimentos médicos, onde são utilizados diversos produtos químicos, nomeadamente, ácidos, de acordo com o resultado que se deseja obter e com a profundidade que se pretende atingir.<sup>(24)</sup>

Geralmente, a melanina epidérmica responde melhor a este tipo de tratamento, e os pacientes que combinam este tratamento com a terapia tópica antes e depois, obtêm melhores resultados do que aqueles que não o fazem.<sup>(24)</sup>

São classificados como superficiais, profundos e médios. Sendo que os profundos não são recomendáveis devido ao alto risco de alterações pigmentares profundas ou até mesmo

permanentes.<sup>(16)</sup> Os peelings superficiais são aqueles que oferecem melhores resultados, quando realizados entre pequenos intervalos de tempo. Estes melhoram a textura da pele, despigmentam as manchas e atenuam as rugas finas, oferecendo uma maior firmeza à pele. Os peelings médios provocam uma descamação mais espessa e escura, e são mais indicados em peles que apresentem algumas asperezas e rugas mais comprometidas.<sup>(16)</sup>

### **b) Dermoabrasão**

Dermoabrasão consiste em "desgastar" mecanicamente a camada superior da epiderme, tendo como principal objetivo a renovação das células da superfície cutânea.<sup>(16)</sup>

É usado o método de abrasão contínua sobre a superfície da pele, produzindo uma esfoliação muito eficaz. É realizado sob o efeito de anestesia local, com o objetivo de remover cicatrizes, rugas de média profundidade, manchas de pigmentação ou rosácea.<sup>(16)</sup>

Associando um mecanismo de sucção-vácuo, aumenta-se o fluxo sanguíneo na zona tratada de forma uniforme e é estimulada a renovação celular. Visa a obtenção de uma pele regular, normal e saudável.<sup>(16)</sup>

É um método alternativo ao peeling químico, contudo é mais invasivo, uma vez que utiliza instrumentos cirúrgicos para melhorar a aparência da pele afetada. Contribui para aperfeiçoar a pele, por intermédio de uma raspagem cirúrgica, de modo a suavizar irregularidades da pele, conferindo-lhe uma aparência mais natural e luminosa.<sup>(16)</sup>

### **c) Laser**

Os aparelhos de laser têm sido cada vez mais utilizados, tanto para indicações em doenças de pele como em tratamentos estéticos.

O laser é destinado à amplificação da luz através da estimulação de emissão de radiação. A luz pode ser absorvida ou difundida através da pele. Geralmente, os efeitos nos tecidos ocorrem apenas quando a luz é absorvida.<sup>(33)</sup>

Na epiderme normalmente pigmentada, a absorção é o processo dominante sobre a maioria do espectro óptico (200-1000nm). Na derme, pode ocorrer difusão através das fibras de colagénio. A penetração da luz na derme é largamente dominada pela difusão, que varia inversamente com o comprimento da onda. A profundidade de penetração está inversamente relacionada com o comprimento de onda entre 280-1300nm. Nesta região correspondente ao UVB, UVA, visível e próximo do infravermelho, quanto mais longo o comprimento de onda, mais profunda é a penetração. A luz dissipada é maior com comprimentos de ondas curtos. Num comprimento de onda abaixo de 300nm, há uma forte



absorção por proteínas, ácido urocânico e DNA. Acima de 1300nm, a penetração diminui devido a absorção da luz pela água. <sup>(33)</sup>

Nas aplicações dermatológicas, a maioria dos procedimentos que utilizam laser produzem calor. Conforme a temperatura sobe, muitas das estruturas essenciais dentro das células são desnaturadas: estas incluem DNA, RNA e a membrana das células. A desnaturação resulta na perda da função celular via coagulação das macromoléculas. A coagulação termal produz necrose na célula e, se difundida, uma queimadura. A cirurgia de pele a laser requer um controlo exigente sobre o local e a gravidade da lesão induzida pelo calor. <sup>(33)</sup>

Lasers, tais como de CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, e lasers de argónio, foram inicialmente usados para remover pigmentações cutâneas, mas devido ao seu efeito de tecido não-específico, podem causar efeitos adversos, como exemplo a formação de cicatrizes. O desenvolvimento de lasers de pigmento específico, de pulsos curtos, como é o caso dos lasers Q-switched, nas últimas duas décadas, tornou possível o tratamento da pigmentação cutânea com um alto grau de seletividade do tecido e um baixo risco de complicações pós-operatórias. Vários estudos experimentais mostraram que o alvo dos lasers Q-switched são os melanossomas, e que a sua destruição é o primeiro evento subcelular após irradiação com estes lasers. A ação termo-mecânica nos melanossomas e a geração de ondas acústicas resultam em dispersão de pigmento em queratinócitos e melanócitos à superfície da célula. <sup>(33)</sup>

A abordagem do tratamento de lesões pigmentares com lasers depende da localização anatómica do pigmento, do tipo de pigmento e de sua distribuição no tecido. Na maioria dos casos, o cromóforo é a melanina. Lesões pigmentadas da epiderme respondem bem a lasers de comprimentos de onda mais curtos (acima de 755nm), ao passo que, para lesões mais profundas de comprimento de onda mais longo, necessitam de lasers de pigmentação específica. <sup>(33)</sup>

## **9. Novas moléculas**

Preparações despigmentantes da pele são usadas por pessoas de todo o mundo. A hidroquinona ainda continua a ser a molécula mais conceituada para este tipo de tratamentos.<sup>(2)</sup> No entanto, há uma procura ininterrupta por novas alternativas de tratamento.

Compreender os mecanismos moleculares envolvidos na pigmentação resultou em várias fórmulas proprietárias que combinam agentes despigmentantes da pele agindo via mecanismo diferente na via melanina. <sup>(24)</sup>

Futuramente, a combinação de agentes tópicos, destinadas a afetar vários pontos no caminho da melanogênese e distribuição de melanina, pode fornecer opções adicionais de tratamento com eficácia clínica e menores índices de efeitos colaterais cutâneos.

Em 2005, surgem as preparações anti-manchas, com base na viniferina extraída da seiva da vinha.

A viniferina, segundo testes *in vitro* possui ação inibidora da viniferina na tirosinase <sup>(35)</sup>. Não sabendo ao certo o isômero de viniferina usado na produção destas formulações, é estruturalmente um dímero do resveratrol.

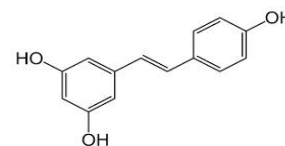


Fig. 10 – Estrutura química do isômero *trans*-resveratrol

O resveratrol é um antioxidante natural que pode ser encontrado nas uvas, bagas, amendoins e vinho tinto. Nomeadamente o isômero *trans*-resveratrol possui reconhecidas atividades biológicas, algumas das quais, de uso terapêutico, tais como ação anti-inflamatória, inibição da enzima lipoxigenase e ação anticarcinogênica *in vitro*. <sup>(35)</sup> Estudos têm mostrado efeitos protetores do resveratrol contra a radiação ultravioleta, mediada pelo stress oxidativo e danos cutâneos. <sup>(37)(38)</sup>

O oxyresveratrol é um análogo do resveratrol. Este possui efeitos de despigmentação, inibindo eficazmente a atividade da tirosinase, que catalisa o passo limitante da velocidade na síntese de pigmentos de melanina. É considerado até 32 vezes mais potente do que o ácido kójico. <sup>(38)</sup>

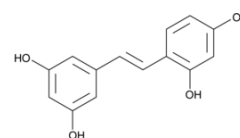


Fig. 11 – Estrutura química do oxyresveratrol

Considerado o líder de vendas dos produtos anti-manchas em farmácia<sup>1</sup>, o dermocosmético Caudalie Vinoperfect contém como ingredientes ativos a viniferina e o resveratrol, extraídos da seiva da vinha. <sup>(34)(35)</sup> O sérum luminosidade anti-manchas possui uma textura fluida oil-free. É indicado na redução das marcas provocadas pelo acne e manchas de pigmentação provocadas pela gravidez. Não é foto-sensibilizante, pelo que pode ser usado durante a exposição solar. Contém viniferina, que é 62 vezes mais eficaz que a vitamina C. Este composto reduz as manchas existentes ao regular a tirosinase, homogeneizando assim a produção de melanina, previne o aparecimento de novas manchas e unifica e ilumina a tez, favorecendo a microcirculação cutânea. <sup>(36)</sup>

<sup>1</sup>Dados IMS França, farmácia, desde 2008.

## 10. Conclusão

O conhecimento da biologia e dos processos subjacentes à síntese de melanina a partir dos melanócitos tem feito progressos notáveis nos últimos anos, abrindo novos caminhos na abordagem farmacológica para o tratamento da hiperpigmentação. Ao mesmo

tempo, o assunto tornou-se mais complexo e a classificação das moléculas ainda mais difícil. Além disso, os mecanismos patogénicos subjacentes ao aparecimento da hiperpigmentação não estão ainda completamente esclarecidos, e as abordagens terapêuticas estão focados no resultado do processo.

Numerosos são os agentes despigmentantes existentes, frequentemente têm sido feitos estudos mais profundos e ensaios clínicos, de modo a avaliar a sua constante segurança.

O uso de um protetor solar de amplo espectro, UVA e UVB, associado a preparações dermocosméticas despigmentantes, constituem a base fundamental no tratamento do melasma. A hidroquinona permanece como agente isolado de maior eficácia, mostrando-se segura e com poucos efeitos adversos, tanto no tratamento quanto na preparação da pele para peelings químicos ou físicos.

O uso isolado de ácido retinóico é capaz de reduzir situações de melasma, porém, em altas concentrações, podem implicar resultados indesejáveis. O efeito da hidroquinona e do ácido retinóico é potencializado quando ambos são utilizados em combinação com corticosteróides, demonstrando maior eficácia e menores custos. Além dessa combinação clássica bem estabelecida, outros agentes, como o ácido azelaico, ácido glicólico, ácido kójico e a vitamina C, demonstraram bons resultados, seja como ativos ou coadjuvantes de outros despigmentantes. Nenhum deles, no entanto, obteve clinicamente o mesmo poder despigmentante da hidroquinona, apesar de apresentarem menos efeitos adversos.

A utilização de sessões de peelings químicos podem contribuir para uma resposta mais rápida, sendo os peelings de ácido glicólico os mais estudados e com maior número de resultados positivos.

Podemos concluir que, combinar agentes tópicos como a hidroquinona, tretinoína e um corticosteróide e educar os utentes quanto à exposição solar e uso regular de um protetor solar continuam a ser os pilares do tratamento do melasma.

Apesar de a literatura ser extensa, constantemente atualizada e revista, as evidências de eficácia, especialmente para substâncias novas, são limitadas, e algumas controvérsias persistem pela heterogeneidade e a escassez de estudos bem delineados.

Deste modo, podemos concluir que a identificação do agente despigmentante ideal é difícil e, para um uso clínico, uma formulação que inclua compostos que agem em diferentes etapas de pigmentação mostra-se vantajosa. Nas combinações, o possível efeito sinérgico dos compostos diferentes pode permitir a aplicação de concentrações mais baixas de cada agente, reduzindo possivelmente efeitos adversos e aumentando os resultados clínicos.

## **I I. Bibliografia**

- (1) URASAKI, Maristela Belletti Mutt “Alterações fisiológicas da pele percebidas por gestantes assistidas em serviços públicos de saúde.” *Acta Paul. Enferm.* 2010, 23(4): 519-25.
- (2) GONCHOROSKI, Danieli Durks e CÔRREA, Giani Márcia “Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras” *V.17, nº3/4, 2005.*
- (3) LINDER, Jennifer, “Hyperpigmentation and Skin of Color” August 23, 2010, from the September 2010 issue of *Skin Inc.* magazine. Page 3 of 4.
- (4) SOUZA, Daniela Moraes, LUDTKE, Cristiane, SOUZA, Emanuelle Rios de Moraes, SCANDURA, Karina Melchiades Pinheiro, WEBER, Magda Blessmann, “Periorbital hyperchromia”, *Surg Cosmet Dermatol* 2011;3(3):233-9.
- (5) NAGARAJ, Veena; JAFFAR, Huma; ANSARI Naseem; *DDerm, FRCPath* “Riehl Melanosis in a 27-Year-Old Bahraini Woman” - Vol. 21 No. 3 - March 2008, *Cosmetic Dermatology.*
- (6) GRIMES, Pearl E., “Management of Hyperpigmentation in Darker Racial Ethnic Groups” 2009.
- (7) RIBAS, Jonas; SCHETTINI, Antonio Pedro Mendes; CAVALCANTE, MELO, Melissa de Sousa, “Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos” 2010.
- (8) ARAÚJO, Leila Maria Batista; VIVEIROS, Adriano Moura Costa de; LOPES, Renata Cruz; PORTO, Marcus Vaz; VIANA, Aldenice de Carvalho; FUKUJ, Rosa T; URSICH, Mileni J M, “Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada - um marcador de distúrbios metabólicos” *An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 77(5): 537-543, Set./Out. 2002.*
- (9) MICCIANTUONO, Suzanne R.; CARDONA, Lina, PINZON-PLAZAS, Mariana, RENDON, Marta, “Erythema Dyschromicum Perstans: Successful Treatment With Clofazimine Under a Single-Patient Investigational New Drug Study” Vol. 22 No. 6, Junho de 2009 - *Cosmetic Dermatology.*
- (10) History of Skin Care – Disponível em: <http://jamiesesthetics.wordpress.com/2012/02/25/history-of-skin-care/>
- (11) FIGUEIREDO, Américo Manuel da Costa, “Reações adversas medicamentosas cutâneas” – 2008.
- (12) BATISTELA, Mônica Antunes; CHORILLI, Marlus; LEONARDI, Gislaine Ricci, “Abordagens no estudo do envelhecimento cutâneo em diferentes etnias” *Rev. Bras. Farm., 88(2): 59-62, 2007.*

- (13) FLOR, Juliana; DAVOLOS, Marian Rosaly; CORREA, Marcos Antonio, “Protetores Solares” Quim. Nova, Vol. 30, No. 1, 153-158, 2007.
- (14) BALOGH, Tatiana Santana; VELASCO, Maria Valéria Robles; PEDRIALI, Carla Aparecida; KANEKO, Telma Mary; BABY, André Rolim, “Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção” An Bras Dermatol. 2011;86(4):732-42.
- (15) ORTANNE, Jean-Paul; PANDYA, Amit G.; LUI, Harvey; HEXSET, Doris, “Tratamento de Sardas” The American Academy of Dermatology, 2006, 262-270.
- (16) Microdermabrasion & Chemical Peels. Disponível em:  
<http://www.dermatologyinc.com/about/services-procedures/microdermabrasion-chemical-peels/>
- (17) Embrafarma, Pharmaceutical Expertise – “Alcaçuz” - IT - Alcaçuz - 20/04/10.
- (18) RITTER, Clarice Gabardo, “Melasma Extra-Facial: Avaliação clínica, histológica e imunohistoquímica em Estudo Caso-Controlo” Dissertação de Mestrado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina – 2011.
- (19) Pearl E. Grimes, “Management of Hyperpigmentation in Darker Racial Ethnic Groups” 2009.
- (20) JUNIOR, Daniel Antunes, “Despigmentantes: Conhecimento, Automedicação Responsável e Visita ao Médico.”
- (21) SOUZA, Daniela Moraes; LUDTKE, Cristiane; SOUZA, Emanuelle Rios de Moraes; SCANDURA, Karina Melchiades Pinheiro; WEBER, Magda Blessmann, “Hiperpigmentação periorbital” Surg Cosmet Dermatol 2011; 3(3): 233-9.
- (22) BALOGH, Tatiana Santana; VELASCO, Maria Valéria Robles; PEDRIALI, Carla Aparecida; KANEKO, Telma Mary; BABY, André Rolim, “Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção” An Bras Dermatol. 2011;86(4):732-42.
- (23) MORAIS, Orlando Oliveira de; SANTOS, Márcia Carolline dos; COSTA, Izelda Maria Carvalho; LEMOS, Érica Freitas Lima; GOMES, Ciro Martins; PAULA, Carmen Déa Ribeiro de, “The use of ablative lasers in the treatment of facial melasma” An Bras Dermatol. 2013;88(2):238-42.
- (24) N.A. Vashi; R.V. Kundu, “Facial hyperpigmentation: causes and treatment” British Journal of Dermatology (2013)169 (Suppl. 3), pp41-56.

- (25) PINHEIRO, Luís Araújo; PINHEIRO, Ana Ehrhardt, “A pele da criança. A cosmética infantil será um mito?” - *Cosmética infantil, Acta Pediatr Port* 2007;38(5): 200-8.
- (26) “Cosmetologia: beleza e saúde.” Disponível em: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/017a027\\_cosmetologia.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/017a027_cosmetologia.pdf)
- (27) GALEMBECK, Fernando; CSORDAS, Yara – “Cosméticos: A química da beleza”
- (28) Bioderma, Laboratoire dermatologique- “Pele sensível hiperpigmentada.”
- (29) Portal da Sociedade Brasileira de Dermatologia – “Classificação dos fototipos de pele”
- (30) LEHMANNI, Alan R; MCGIBBON, David; STEFANINI, Miria, “Xeroderma pigmentosum” *Lehmann et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011,6:70.
- (31) *Surgical & Cosmetic Dermatology* - Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia Volume 5. Número 4. Outubro - Dezembro de 2013. Editora-Chefe Bogdana Victória Kadunc. P – 281-388.
- (32) Manual Merck para a família – Sistema endócrino e hormonas.
- (33) ANTÓNIO, Carlos Roberto, “Lasers – Princípios básicos e avançados” 2009.
- (34) Caudalie Paris. Disponível em: <http://pt.caudalie.com/patentes-e-ativos/as-nossas-patentes-e-ativos/a-viniferina-de-seiva-de-vinha.html#patent-yourskin-content>
- (35) Caudalie Paris, “Sérum luminosidade anti-manchas” – Disponível em: <http://pt.caudalie.com/serum-luminosidade-antimanchas.html>
- (36) Dermclick – Beauty and care. Disponível em: <http://dermclick.pt/rosto/2247-caudalie-vinoperfect-serum-luminosidade-anti-manchas-30.html>
- (37) FREITAS, Juliana Vescori de, Dissertação de mestrado: “Avaliação da fotossensibilidade e penetração cutânea de fotoprotetores contendo associações de filtros solares, trans-resveratrol e beta-caroteno” – Ribeirão Preto, 2013.
- (38) KIM, Yeon Mi, YUN, Jieun, LEE, Chong-Kil, LEE, Hwanghee, MIN, Kyung Rak, KIM, Youngsoo, “Enzyme catalysis and regulation: Action tyrosinase and mechanism of compounds: inhibitory effect on oxyresveratrol and hydroxystilbene”, *J. Biol. Chem.* 2002, 277:16340-16344. doi: 10.1074/jbc.M200678200 originally published online February 25, 2002.

## 12. Anexos

### Anexo I – Síntese da melanina

