

# Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma\*

## Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma

Adilson Costa<sup>1</sup>

Tatiana Cordero<sup>3</sup>

Juliana Marmirori<sup>5</sup>

Thaís Abdalla Moisés<sup>2</sup>

Caroline Romanelli Tiburcio Alves<sup>4</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS: Melasma é uma melanodermia comum, cuja terapêutica representa um desafio clínico. OBJETIVOS: Avaliar a eficácia e segurança clínicas do complexo despigmentante emblica, licorice e belides, em comparação à hidroquinona 2%, na abordagem do melasma.

MÉTODOS: Após 60 dias de uso exclusivo de fotoprotetor FPS35, 56 mulheres com idades entre 18 e 60 anos, fotótipos I a IV, com melasma epidérmico ou misto, foram divididas em dois grupos de um estudo clínico mono-cego: A) creme contendo complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%, usado duas vezes ao dia; B) creme de hidroquinona 2%, usado à noite. O estudo durou 60 dias consecutivos e avaliações médica, das voluntárias (auto-avaliação) e fotográfica (Visia®) foram realizadas quinzenalmente.

RESULTADOS: 89% das voluntárias (50/56), 23 do Grupo A e 27 do Grupo B, concluíram o estudo. Duas voluntárias do Grupo A contra sete do Grupo B apresentaram eventos adversos leves transitórios. Houve despigmentação do melasma pelas avaliações médica (Grupo A: 78,3%; Grupo B: 88,9%) e auto-avaliação (Grupo A: 91,3%; Grupo B: 92,6%), todos estatisticamente significantes ( $p < 0,001$ ), sem diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ). O mesmo padrão foi observado pelo Visia®, tanto no número ( $p = 0,001$ ) quanto no tamanho e no tom ( $p < 0,001$ ), para ambos os grupos, e sem diferenças entre eles ( $p > 0,05$ ) nas manchas UV.

CONCLUSÕES: Não houve diferença estatística na melhora do melasma nos dois grupos; o Grupo A apresentou menor incidência de eventos adversos. Logo, o complexo despigmentante emblica, licorice e belides é uma alternativa segura e eficaz na abordagem do melasma.

Palavras-chave: Hidroquinona; Melanose; Phyllanthus emblica

**Abstract:** BACKGROUND: Melasma is a common skin pigment disorder with a difficult clinical response to treatment. OBJECTIVES: To evaluate the clinical efficacy and safety of the association of Belides, Emblica and Licorice 7%, compared to Hydroquinone 2%, in the treatment of melasma.

METHODS: After 60 days of exclusive use of an SPF35 sunscreen, 56 women, 18 to 60 years of age, phototypes I to IV, with epidermal or mixed melasma, were divided into two different groups in a mono-blind clinical study: A) cream with Belides, Emblica and Licorice, applied twice a day; B) cream with Hydroquinone 2%, used at night. They were observed in a 60-day study; every 15 days, they were submitted to medical evaluation, self-evaluation, and photographic registration (Visia®).

RESULTS: 50 volunteers (89%), 23 in Group A and 27 in Group B, concluded the study. Two volunteers in Group A and 7 in Group B had mild skin adverse events. Depigmentation was observed through medical evaluation (Group A: 78.3%; Group B: 88.9%) and volunteers' self-evaluation (Group A: 91.3%; Group B: 92.6%); these results were statistically significant ( $p < 0.001$ ), with no differences between groups ( $p > 0.05$ ). This pattern of results was observed by Visia® in the number ( $p = 0.001$ ) and size and tone ( $p < 0.001$ ) of the UV stains, for both groups, with no differences between them ( $p > 0.05$ ).

CONCLUSION: There were no statistic differences between groups in the improvement of melasma. Group A showed less skin adverse events. Therefore, the association of Emblica, Licorice and Belides is a safe and efficient alternative for the treatment of melasma.

Keywords: Hydroquinones; Melanosis; Phyllanthus emblica

Recebido em 19.08.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.04.2010.

\* Trabalho realizado na KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. - Campinas (SP), Brasil

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro / *Financial funding*: Os produtos Clariderm Clear®, Clariderm® e SpectraBAN T® FPS35 e os gastos referentes a transporte e alimentação das voluntárias foram assumidos por Laboratórios Stiefel Ltda., Guarulhos (SP), Brasil, para a realização deste estudo de Interesse do Investigador.

<sup>1</sup> Dermatologista; mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); doutorando em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); coordenador dos setores de Acne, Cosmiatria e Pesquisa Clínica em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médica; primeiranista de especialização em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Dermatologista - Campinas (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Médica; segundanista de especialização em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Médica; primeiranista de residência em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Melasma é uma melanodermia comum, caracterizada por máculas acastanhadas em áreas fotoexpostas, com pigmentação de diferentes intensidades, que acomete, usualmente, mulheres em idade fértil.<sup>1</sup> Apresenta maior incidência em habitantes de regiões tropicais e equatoriais e em indivíduos de pele castanha e parda. Estima-se que cinco a seis milhões de pessoas sejam afetadas nos Estados Unidos por essa doença.<sup>1</sup>

A etiopatogenia não está completamente elucidada, porém diversos fatores estão implicados na exacerbação ou no surgimento do melasma. São observados períodos de remissão parcial durante o inverno e períodos de exacerbação durante o verão, sendo que as lesões podem surgir abruptamente em decorrência da exposição solar intensa ou de forma gradual, pela exposição constante. Uma das teorias mais aceitas é de que a radiação ultravioleta cause a peroxidação dos lipídios da membrana celular, com consequente formação de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a produzir melanina excessivamente, promovendo, assim, hiperpigmentação cutânea.<sup>1,2</sup> A influência hormonal na etiopatogenia do melasma é subsidiada pela elevada frequência da afecção em gestantes, em usuárias de anticoncepcional oral e nas mulheres que fazem terapia de reposição hormonal.<sup>2,3</sup>

Outros fatores contribuintes para o desenvolvimento do melasma incluem cosméticos derivados do petróleo, psoralênicos e outras drogas fotossensibilizantes,<sup>2,4</sup> além da predisposição hereditária, já que a maioria dos pacientes com tal afecção possui familiares afetados pela mesma doença.<sup>5</sup>

Existem três padrões de distribuição ao exame clínico: centro-facial (63%), malar (21%) e mandibular (16%). O exame pela luz de Wood permite a classificação do melasma em quatro tipos: epidérmico, dérmico, misto e inaparente.<sup>6</sup>

Hidroquinona é a opção terapêutica mais utilizada no tratamento do melasma há mais de 50 anos.<sup>7-9</sup> Possui capacidade de inibir a tirosinase, reduzindo a conversão de Dopa em melanina. Alguns dos outros mecanismos de ação possíveis da droga são destruição dos melanócitos, degradação dos melanossomos e inibição da síntese de DNA e RNA. Quando combinada com tretinoína e corticoide, apresenta sua potência aumentada e irritação diminuída. Entretanto, a diversidade de eventos adversos por ela ocasionados, como dermatite de contato irritativa e alérgica, hiperpigmentação pós-inflamatória, catarata, ocronose, entre outros, incentivou a busca por novos princípios clareadores.<sup>10,11</sup>

Muitos extratos vegetais possuem propriedades clareadoras. Belides é um novo ingrediente botânico, obtido das flores de *Bellis perennis*, que atua em praticamente todas as etapas do processo de síntese de melanina.<sup>12</sup>

Quando há exposição cutânea aos raios UV, os queratinócitos liberam mediadores pró-inflamatórios, como a endotelina-1 (ET-1), que, em grandes proporções, estimula a síntese da enzima tirosinase, bem como a proliferação, migração e formação dos dendritos dos melanócitos. Belides é o único ativo que, comprovadamente, inibe a ET-1;<sup>12</sup> além disso, promove redução da ligação do  $\alpha$ -MSH (hormônio melanotrófico-alfa) aos seus receptores, com consequente diminuição da produção de eumelanina.<sup>12</sup> Estudos demonstram que, durante a melanogênese, belides promove a redução da formação de radicais livres (ROS); após a formação de melanina, exerce papel direto no clareamento cutâneo, pois reduz a transferência dos melanossomos formados no melanócito para as células epidérmicas, diminuindo a pigmentação cutânea.<sup>12</sup>

Outro extrato vegetal de importante papel despigmentante é o licorice, obtido da *Glycyrrhiza glabra*. Conhecido como alcaçuz, ele contém diversos compostos, sendo que as saponinas e os flavonoides são os princípios ativos de maior ação antiflogística.<sup>13</sup>

Em cultura de células de camundongo, detectou-se que o licorice possui a glabridina, principal componente da fração hidrofóbica do extrato, com reais capacidades de inibir a tirosinase sem afetar a síntese de DNA. Os resultados *in vivo* foram compatíveis com os *in vitro* e a análise imunistoquímica evidenciou decréscimo dos melanócitos Dopa-positivos.<sup>14</sup> Além disso, o ativo exerce ação anti-inflamatória ao inibir algumas enzimas da cascata do ácido araquidônico, especialmente, a ciclooxigenase, liberadas após a exposição aos raios UV.<sup>13,15</sup> Devido a tais propriedades, a glabridina é considerada importante componente despigmentante do extrato. Todavia, o licorice possui outros componentes com função despigmentante, como a liquiritina, a qual dispersa a melanina.<sup>11</sup>

Emblica é um ativo retirado da fruta *Phyllanthus emblica*, conhecida na medicina ayurvédica indiana há milhares de anos e atualmente utilizada na fabricação de produtos anti-idade e clareadores cutâneos.<sup>16</sup> Seu papel cosmético é atribuído ao seu amplo espectro de atividade antioxidante.<sup>17,18</sup>

A radiação ultravioleta na pele leva à formação de peróxidos que induzem a formação de radicais livres.<sup>19</sup> Emblica, que, na sua composição, apresenta polifenóis, inibe moderadamente a peroxidase e fortemente a reação do  $\text{Fe}^+$  com o peróxido, impedindo, portanto, a formação de radicais livres e protegendo os fibroblastos. Além disso, aumenta a produção de colágeno e diminui a MMP-1. Tal enzima, responsável pela degradação do colágeno, é dependente de zinco e inibida pelo emblica, já que ele quela esse íon.<sup>20</sup> Em associação com essas funções, ele possui a capacidade

de inibir a tirosinase, promovendo clareamento cutâneo. A eficácia e a segurança desse agente despigmentante o tornam uma excelente opção para formulações cosméticas.<sup>17</sup>

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico monocêntrico, fase IV, prospectivo, comparativo, randomizado, monocego (as voluntárias sabiam o nome do produto testado, mas o investigador não o sabia, já que os produtos eram dispensados por um membro da equipe que não participava das análises clínica e fotográfica das voluntárias), de Interesse do Investigador, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas. Nele, 56 mulheres entre 18 e 60 anos de idade, fotótipo I a IV, portadoras de melasma epidérmico ou misto foram recrutadas a partir de cadastro de voluntárias da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda., de Campinas (SP), sendo incluídas no estudo após terem lido, concordado (inclusive, com a posterior publicação de suas fotografias em veículos científicos) e assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nos 60 dias pré-estudo, as voluntárias fizeram uso exclusivo de fotoprotetor (SpectraBAN T<sup>®</sup> FPS 35, Laboratórios Stiefel Ltda. – Guarulhos, SP, Brasil), retocado de 2/2 horas. As voluntárias não tinham antes nem apresentaram durante o estudo qualquer dermatose, doença sistêmica ou necessidade de uso de medicamentos e/ou produtos que atrapalhassem a avaliação clínica dos tratamentos em questão, como anticoncepcionais hormonais e terapia de reposição hormonal.

Após os procedimentos de triagem, 28 voluntárias foram alocadas em cada um dos grupos de tratamento: Grupo A, uso de creme à base de complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% (Clariderm Clear<sup>®</sup>, Laboratórios Stiefel Ltda. – Guarulhos, SP, Brasil), usado duas vezes ao dia; Grupo B, uso de creme de hidroquinona 2% (Clariderm<sup>®</sup> creme, Laboratórios Stiefel Ltda.), à noite. Os modos de uso estavam de acordo com a rotina prescritiva habitual dos produtos, bem como para minimizar os riscos de fototoxicidade ou fotoirritação da hidroquinona. As voluntárias fizeram uso dos mesmos por 60 dias consecutivos, sem eliminar o uso nem alterar o regime diário do mesmo fotoprotetor que usou, exclusivamente, nos 60 dias pré-estudo.

A cada 15 dias, realizaram-se avaliações médica e voluntária para a análise da evolução do tratamento, cujos padrões de resposta clínica para ambas foram: 0) piorou; 1) estável; 2) melhorou; 3) melhorou muito. Nas visitas D0, D30 e D60, a face da voluntária foi fotografada, utilizando-se um sistema de análise de

imagem digital com luz polarizada (Visia<sup>®</sup>, Canfield Imaging System - Fairfield, EUA). No intuito de se captarem as manchas cutâneas acastanhadas (pigmentação melanocítica), objetivo deste estudo, utilizou-se a imagem fotográfica obtida com o uso da lâmpada ultravioleta do aparelho; estas, por convenção do aparelho, recebem o nome de “manchas UV”. As voluntárias podiam faltar em apenas uma visita, com exceção das D0 e D60.

As fotografias foram tiradas em incidência frontal, 45° à direita e 45° à esquerda, somando-se todas as regiões faciais analisadas para a apresentação dos resultados. As variáveis estudadas foram contagem (número) e pontuação (tamanho e tom) das manchas UV (caracterizadas pelo acúmulo de melanina abaixo da superfície da pele, geradas pela exposição à luz solar), assim determinadas pelo equipamento.

Durante o estudo, as voluntárias poderiam faltar em até uma visita, desde que não fosse a D0 ou a D60. As que respeitavam esse critério tinham, então, seus dados analisados do ponto de vista da percepção do médico (avaliação médica), bem como de sua autopercepção (avaliação voluntária). Para a análise fotográfica, porém, somente as que compareciam às visitas D0, D30 e D60 é que tinham as suas imagens analisadas por esse método fotográfico-digital, sem que seus dados fossem excluídos das avaliações médica e voluntária.

## RESULTADOS

Em todo o trabalho, empregaram-se testes estatísticos não paramétricos, haja vista que as variáveis não tinham uma distribuição normal padrão (Curva de Gauss), segundo o teste de Anderson-Darling. Estabeleceu-se para este estudo nível de significância de 0,05 (5%), com intervalos de confiança de 95%.

Das 56 portadoras de melasma (28 em cada grupo, A e B), 50 chegaram até o final do estudo (89%), sendo 23 do Grupo A e 26 do Grupo B. As seis voluntárias excluídas deixaram o estudo por não aderirem ao protocolo (motivos pessoais), não por evento adverso incapacitante. No período interconsultas, algumas voluntárias relataram manifestações cutâneas com o uso de ambos os produtos: duas no Grupo A (ardência e aumento do número de lesões acneicas prévias); sete no Grupo B (eritema, ardência e pápulas eritematosas na região perioral). Entretanto, as manifestações regrediram espontaneamente, antes mesmo da visita médica, e não implicaram suspensão do uso dos produtos.

De acordo com a avaliação médica realizada, destaca-se que não houve resposta médica “piorou” em qualquer momento do estudo, para ambos os grupos (Tabela 1; Gráficos 1 e 2). Com o teste estatístico de McNemar, verificou-se que ambos os produtos apresentaram melhora despigmentante das lesões no

D60 (Grupo A: 78,3%; Grupo B: 88,9%), estatisticamente significativa em relação ao D0 ( $p < 0,001$ ); não houve diferenças estatísticas entre os Grupos A e B ( $p > 0,05$ ), verificado pelo teste de igualdade de duas proporções. Nota-se que, já nos primeiros dias de uso de ambos os produtos, tal melhora foi significativa.

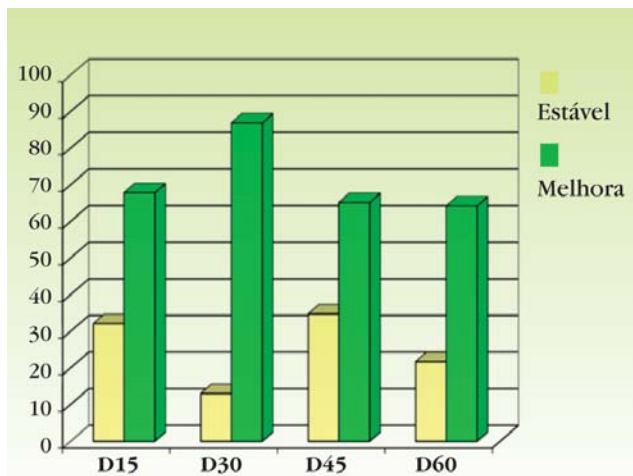
Na avaliação das voluntárias, percebe-se que houve melhora significativa na despigmentação das lesões no D60 ( $p < 0,001$ ) para os Grupos A e B (respectivamente, 91,3% e 92,6%), quando aplicado o teste estatístico de McNemar (Tabela 2; Gráficos 3 e 4), também já detectada nos primeiros dias de uso dos produtos, sem diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ ), pelo teste de igualdade de duas proporções. O Grupo B foi o único que apresentou piora do quadro clínico em uma voluntária em um dos tempos do estudo.

Das 48 voluntárias que se submeteram à avaliação fotográfica (22 do Grupo A e 26 do Grupo B), ou seja, que compareceram impreterivelmente às visitas D0, D30 e D60, todas mostraram evolução clínica despigmentante (manchas UV) satisfatória, pela fotografia, em comparação ao D0.

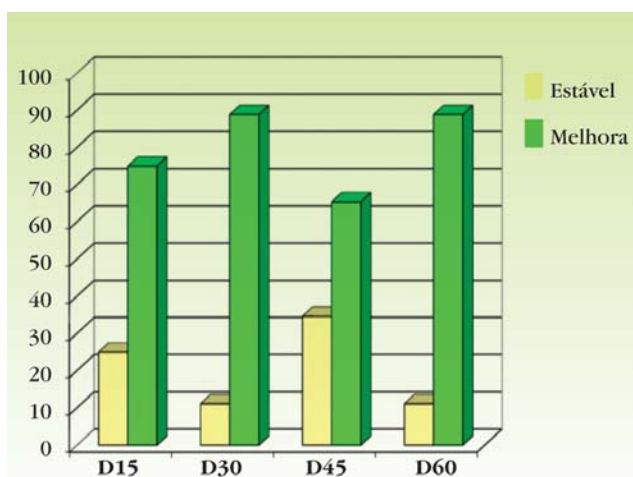
Pelos testes estatísticos de Friedman e Wilcoxon, nota-se que tanto no Grupo A quanto no Grupo B houve diminuição estatisticamente significativa do número ( $p = 0,001$ ) (Tabela 3), tamanho e tom ( $p < 0,001$ ) das manchas UV (Tabela 4) das voluntárias. Vale a pena ressaltar, contudo, que tal benefício clínico foi obtido não somente para as voluntárias de fotótipos mais claros (Figura 1), mas também para as mais melanodérmicas (Figura 2) tratadas com a tripla combinação de ativos vegetais (complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%).

**TABELA 1:** Comparação em porcentagem para avaliação médica nos Grupos A e B

		Grupo A		Grupo B		P-valor
		N	%	N	%	
D10	Estável	28	100,0	28	100,0	- x -
	Melhora	0	0,0	0	0,0	- x -
D15	Estável	9	32,1	7	25,0	0,554
	Melhora	19	67,9	21	75,0	0,554
D30	Estável	3	13,0	3	11,1	0,834
	Melhora	20	87,0	24	88,9	0,834
D45	Estável	8	34,8	9	34,6	0,990
	Melhora	15	65,2	17	65,4	0,990
D60	Estável	5	21,7	3	11,1	0,307
	Melhora	18	78,3	24	88,9	0,307



**GRÁFICO 1:** Evolução do quadro clínico do Grupo A pela avaliação médica



**GRÁFICO 2:** Evolução do quadro clínico do Grupo B pela avaliação médica

As diferenças clínicas obtidas pela análise fotográfico-digital, para ambos os grupos, não foram estatisticamente significativas quando os grupos foram comparados entre si ( $p < 0,001$ ) pelo teste estatístico de Mann-Whitney.

## DISCUSSÃO

Antes de se abordar clinicamente o melasma, o conhecimento da localização do depósito de melanina permite prever a resposta ao tratamento. Um bom método para tentar fazer essa avaliação é o uso da lâmpada de Wood, já que melasmas epidérmicos são mais responsivos a tratamentos tópicos, ao passo que melasmas dérmicos necessitam de maior tempo de tratamento para se obter um resultado semelhante, pois este depende da eliminação da melanina pelos macrófagos.<sup>6</sup>



TABELA 2: Comparação em porcentagem para avaliação voluntária

		Grupo A		Grupo B		P-valor
		N	%	N	%	
D0	Estável	28	100,0	28	100,0	- x -
	Melhora	0	0,0	0	0,0	- x -
D15	Piorou	0	0,0	1	3,6	0,313
	Estável	10	35,7	4	14,3	0,064
	Melhora	18	64,3	23	82,1	0,131
D30	Estável	3	13,0	2	7,4	0,508
	Melhora	20	87,0	25	92,6	0,508
D45	Estável	3	13,0	2	7,7	0,537
	Melhora	20	87,0	24	92,3	0,537
D60	Estável	2	8,7	2	7,4	0,867
	Melhora	21	91,3	25	92,6	0,867

O tratamento independe do tipo do melasma. Deve incluir o uso diário de filtro solar de amplo espectro, que contenha agentes físicos opacos, como o dióxido de titânio ou óxido de zinco, além dos agentes químicos.<sup>21</sup> *Peelings* superficiais e médios, dermabrasão e tratamentos com *laser* são opções terapêuticas, porém com algum risco de hiperpigmentação ou hipopigmentação pós-inflamatória, cicatrizes e até formação de quelóide.<sup>22, 23</sup>

Classicamente, o uso de substâncias tópicas despigmentantes é, sem dúvida alguma, a melhor opção terapêutica para a abordagem clínica do melasma. A hidroquinona, embora possuidora de contrapontos, é a opção terapêutica mais utilizada;<sup>8-11</sup> entretanto, muitas outras substâncias, sendo a maioria de origem vegetal, vêm ganhando espaço na terapêutica dermatológica.<sup>11</sup>

Neste estudo, avaliou-se a combinação de um complexo despigmentante composto por três agentes vegetais (complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%) em comparação com a hidroquinona 2%, por 60 dias, na abordagem de melasmas epidérmico e misto. Por se tratar de uma dermatose altamente reativa à ação das radiações UV, o acréscimo de um creme fotoprotetor (FPS 35) foi instituído nos 60 dias anteriores ao estudo, bem como durante todo o mesmo.

A hidroquinona apresenta um padrão despigmentante que, geralmente, é superior ao de outras substâncias com essa mesma indicação.<sup>24</sup> No presente estudo, no entanto, o complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% mostrou capacidade despigmentante (Figuras 1 e 2), sem diferença estatística em comparação com a hidroquinona 2%.

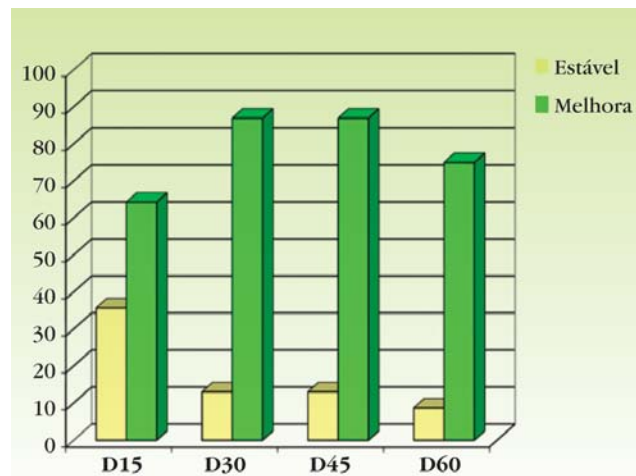


GRÁFICO 3: Evolução do quadro clínico do Grupo A pela avaliação voluntária

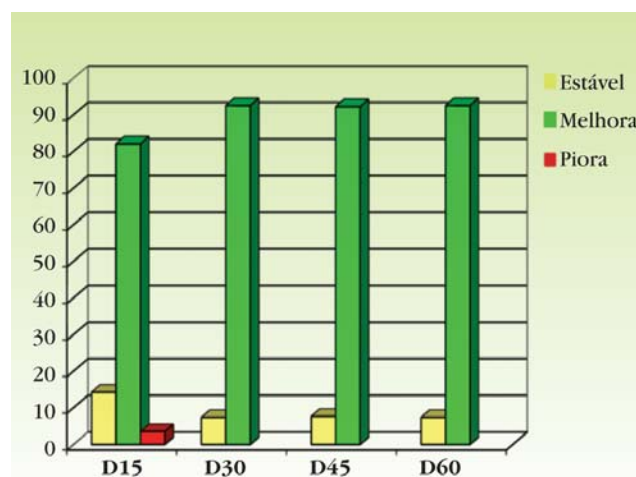


GRÁFICO 4: Evolução do quadro clínico do Grupo B pela avaliação voluntária

Pela avaliação médica, ao final do estudo, 78,3% das voluntárias do Grupo A (complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%) e 88,9% das do Grupo B (hidroquinona 2%) (Tabela 1; Gráficos 1 e 2) mostraram melhora clínica significativa e não houve piora das lesões em ambos os grupos. Pela autoavaliação das voluntárias, 91,3% do Grupo A e 92,6% do Grupo B apresentaram melhora clínica (Tabela 2; Gráficos 3 e 4). Esses resultados mostraram semelhança estatística entre si ( $p > 0,05$ ), indicando que o complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% é tão eficiente quanto a hidroquinona 2% na despigmentação do melasma.

É possível verificar, para ambos os grupos, que, no intervalo entre o D30 e o D45, houve diminuição da percepção de melhora na avaliação médica. Isso, no entanto, não significou uma piora do quadro, mas,

**TABELA 3:** Evolução dos Grupos A e B, em Contagem (número de manchas) para manchas UV dos parâmetros de Visia®

Contagem (Grupo A)		Média	Mediana	Desvio padrão	Q1	N	IC	p-valor
Manchas UV	D0	216,1	203	141,6	111	22	59,2	0,001
	D30	220,5	191	160,1	103	22	66,9	
	D60	150,9	163	132,9	14	22	55,5	
Contagem (Grupo B)		Média	Mediana	Desvio padrão	Q1	N	IC	p-valor
Manchas UV	D0	215,3	170	135,9	115	26	52,2	0,001
	D30	203,3	138	140,2	106	26	53,9	
	D60	161,2	109	122,3	80	26	47,0	

**TABELA 4:** Evolução do Grupos A e B, em Pontuação (tamanho e tom das manchas) para manchas UV dos parâmetros de Visia®

Pontuação (Grupo A)		Média	Mediana	Desvio padrão	Q1	Q3	N	IC	p-valor
Manchas UV	D0	7,187	5,63	6,98	2,62	7,40	22	2,916	<0,001
	D30	7,755	4,75	7,36	2,21	9,80	22	3,077	
	D60	4,334	4,03	4,37	0,32	6,86	22	1,827	
Pontuação (Grupo B)		Média	Mediana	Desvio padrão	Q1	Q3	N	IC	p-valor
Manchas UV	D0	6,829	4,99	5,91	2,93	7,25	26	2,271	<0,001
	D30	5,924	4,15	5,41	2,35	7,94	26	2,081	
	D60	4,454	2,74	4,52	1,35	6,09	26	1,736	

sim, estabilidade do tratamento para ambos os clareadores em relação à evolução despigmentante atingida até o D30. A partir do D45, contudo, houve retomada da melhoria clínica e diminuição da estabilidade despigmentante, já demonstradas como características de ambos os produtos.

Esse achado de aumento da estabilidade clínica para ambos os grupos, no meio do tratamento despigmentante, permite que se levantem as hipóteses de que: 1) talvez, até o D30, as portadoras de melasma epidérmico exclusivo tenham tido uma melhora clínica acentuada, enquanto que as que apresentavam melasma dérmico também tiveram tal *clearance* pigmentar epidérmico, restando, porém, um componente dérmico muito acentuado a ser despigmentado, aumentando o número de voluntários estáveis, em prol dos melhorados; ou 2) foi um período de maior incidência de radiação UV na região e, mesmo com o uso de agentes despigmentantes e de fotoprotetores, voluntários de ambos os grupos estabilizaram a velocidade despigmentante cutânea de seus respectivos tratamentos.

Um ponto que nos surpreendeu foi a percepção de uma voluntária do Grupo B, entre o D0 e o D15, de que houve piora do quadro do melasma.

Embora esse achado não seja estatisticamente relevante, o Grupo A não apresentou essa característica. Acredita-se que tal conceito talvez tenha sido percebido pela voluntária: 1) por uma capacidade hiperromiante transitória pela hidroquinona, já que esta pode apresentar tal característica;<sup>10,11</sup> ou 2) por uma tentativa de resposta do melanócito à ação agressora citotóxica própria da hidroquinona, respondendo como melanogênese de rebote;<sup>10,11</sup> ou 3) por uma percepção subjetiva de piora do quadro decorrente dos sinais e sintomas clínicos próprios dos eventos adversos, já que ela foi uma das sete voluntárias que apresentaram esses eventos nesse grupo.

Como se sabe, a falta de critérios objetivos de captação da resposta clínica a vários tratamentos, para diversas dermatoses, é um grande desafio em Dermatologia. Isso limita, muitas vezes, o registro verdadeiro do padrão clínico avaliado, secundário a uma determinada terapêutica.<sup>25</sup>

O Visia® é um equipamento de captação de imagens utilizado em metodologias de estudos sobre temas relacionados à Dermatologia estética, pois permite um mapeamento minucioso da pele.<sup>26-28</sup> Com tecnologia de luz polarizada, útil na investigação dermatológica de alterações tanto epidérmicas quanto dérmicas.



FIGURA 1: Voluntária com melasma de predomínio epidérmico e fotótipo III



FIGURA 2: Voluntária com melasma de predomínio dérmico e fotótipo IV

micar,<sup>29</sup> chamada de *RBX<sup>®</sup> Technology*, esse aparelho fornece fotografias digitais, realizadas com várias lâmpadas, uma das quais é a de luz ultravioleta.<sup>30</sup> Com essa lâmpada, é possível flagrar manchas invisíveis a olho nu, manchas causadas pela radiação ultravioleta (pigmentação melanocítica reativa), acentuando-as; no aparelho, as manchas evidenciadas por essa lâmpada são chamadas de “manchas UV”.<sup>30</sup> Desse modo, pode-se, por exemplo, monitorar a evolução de um dado tratamento despigmentante não somente quanto ao seu número (Contagem), mas, também, quanto ao tamanho e tom (Pontuação).<sup>30</sup>

Pela involução clínica das manchas UV apresentada igualmente por ambos os grupos do estudo, vê-se uma igualdade de eficácia para ambos os produtos empregados no tratamento de melasma.

Os achados clínico e instrumental obtidos para o Grupo A corroboram as informações técnicas de que o complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% tem funções despigmentantes, analogamente às da hidroquinona 2%. Este estudo é mais um dado de literatura que reforça os benefícios clínicos de tais substâncias, por suas atuações dependentes de melanina (inibindo a tirosinase, depletando ou impedindo a migração dos melanossomas) e/ou de radicais livres (inibição melanogênica por impedimento da ação radicalar sobre o melanócito).

Tanto o Grupo A (complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%) quanto o Grupo B (hidroquinona 2%) apresentaram diminuição no número absoluto de lesões, como mostram os resultados obtidos pela imagem fotográfica digital, sem diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Os eventos adversos observados em ambos os grupos foram bem tolerados, envolvendo espontaneamente com o uso dos produtos. Nota-se, no entanto,

que foram menos notados no Grupo A (complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%), no qual se relataram dois eventos (ardência e aumento do número de lesões acneicas prévias), do que no B (hidroquinona 2%), que apresentou sete eventos (eritema, ardência e pápulas eritematosas na região perioral). Tais dados sugerem o perfil de segurança superior do produto do Grupo A em relação à hidroquinona, a qual já tem o grau de tolerância questionado na literatura.<sup>10,11</sup>

A superioridade dessa maior tendência despigmentante poderia ser mais bem avaliada em um estudo clínico futuro com um número maior de voluntários.

## CONCLUSÃO

Analisando-se em conjunto os dados expostos, conclui-se que a avaliação clínica de percepção médica e voluntária de melhora do melasma foi maior do que 50% em todos os momentos do estudo (D15, D30, D45 e D60), tanto para o complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% quanto para a hidroquinona 2%, sem diferença estatística entre ambos.

Os resultados instrumentais de Contagem e Pontuação das manchas UV (melanogênese secundária à radiação UV), obtidos por meio do *Visia<sup>®</sup>*, evidenciaram redução desses parâmetros com o uso de ambos os produtos. Isso demonstra que, dependendo das concentrações usadas, extratos vegetais podem ser tão eficazes quanto a hidroquinona na abordagem do melasma, o que confirma a viabilidade de futuros estudos clínicos competitivos para a real elucidação de uma possível superioridade clínica e ratificação de uma tendência maior de tolerabilidade dessa nova classe despigmentante. □

## REFERÊNCIAS

1. Willis I. Cutaneous heat: a potential environmental factor in the development of melasma. *Cosmet Dermatol.* 2004;17:387-90.
2. Katsambas AD, Statigos AJ, Lotti TM. Melasma. In: AD Katsambas, TM Lotti, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2003. p.336-41.
3. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-7.
4. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698-710.
5. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vukovi\_ A, Tuckar N, Herman R, Grubisi\_ G. Chloasma--the mask of pregnancy. *Coll Antropol.* 2008;32(Suppl 2):139-41.
6. Katsambas A, Antoniou Ch. Melasma. Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1995;4:217-23.
7. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5 Suppl 2):272-81.
8. Torok HM. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with triple combination cream. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:223-30.
9. Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:36-9.
10. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Euro Acad Dermatol Venerol.* 2006;20:781-7.
11. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007;20:308-13.
12. Helderma M. Skin lightening the natural way. *COSSMA.* 2005;8:31.
13. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res.* 1998;11:355-61.
14. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2008;13:20-4.
15. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol.* 1993;100:35S-41S.
16. Chaudhuri RK. Low molecular weight tannins as a new class of skin-lightening agent. *J Cosmet Sci.* 2002;53:305-6.
17. Chaudhuri R K. Emblica cascading antioxidant: a novel natural skin care ingredient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:374-80.
18. Sumitra M, Manikandan P, Gayathri VS, Mahendran P, Suguna L. Emblica officinalis exerts wound healing action through upregulation of collagen and extracellular signal-regulated kinases(ERK1/2). *Wound Repair Regen.* 2009;17:99-107.
19. Pytel RF, Silva LVN, Nunes AS, Gesztesi JL, Costa A. Estudo in vitro de atividade anti-radicalar por quantificação de peróxidos cutâneos. *An Bras Dermatol.* 2005;80(Supl 3):323-8.
20. Morganti P, Bruno C, Guarneri F, Cardillo A, Del Ciotto P, Valenzano F. Role of topical and nutritional supplement to modify the oxidative stress. *Int J Cosmet Sci.* 2002;24:331-9.
21. Benchikhi H, Razoli H, Lakhdar H. Sunscreens: use in pregnant women in Casablanca. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:387-90.
22. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg.* 2004;30:1196-200.
23. Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther.* 2009;11:1-5.
24. Baurin N, Arnoult E, Scior T, Do QT, Bernard P. Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. *J Etnopharmacol.* 2002;82:155-8.
25. Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An Bras Dermatol.* 2007;82:129-34.
26. Pootongkam S, Asawanonda P. Purpura-free treatment of lentigenes using a long-pulsed 595 nm pulsed dye laser with compression handpiece: a randomized, controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(11 Suppl):S18-24.
27. Yu CS, Yeung CK, Shek SY, Tse RK, Kono T, Chan HH. Combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med.* 2007;39:471-5.
28. Kulick MI, Gajjar NA. Analysis of histologic and clinical changes associated with Polaris WR treatment of facial wrinkles. *Aesthet Surg J.* 2007;27:32-46.
29. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5 Suppl 2):S282-90.
30. Canfieldsci.com [homepage]. Dermirli R, Otto P, Viswanathan R, Patwardhan S, Larkey J. RBX Technology Overview. [Acesso 19 Jul. 2009] Disponível em: <http://www.canfieldsci.com/FileLibrary/RBX%20tech%20overview-LoRz1.pdf>.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

*Adilson Costa*

*Rua Original, 219 Vila Madalena*

*05435-050 São Paulo - SP*

*Tel./fax: 11 3034 1170 / 11 3034 1932*

*E-mail: adilson\_costa@hotmail.com*

Como citar este artigo/How to cite this article: Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):613-20.