

Melasma: Proposta de Tratamento com Tretinoína e Medidas de Prevenção: Uma Revisão Bibliográfica

Melasma: Proposal of Tretinoine Treatment and Prevention Measures: A Bibliographic Review

Recebido: 30/05/2022 | Revisado: 08/06/2022 | Aceito: 08/06/2022 | Publicado: 09/06/2022

Janete Martins de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2814-8616>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: Janet.lima@hotmail.com

Wanderley Gomes Milhomem

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9791-7637>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: wanderley.milhomem@gmail.com

Náiguel Castelo Branco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7457-1154>
Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil
E-mail: naiguelcastelobranco@gmail.com

Resumo

O melasma é uma desordem frequente caracterizada por hiperchromia da pele em áreas foto expostas, principalmente na face. Acomete mais o sexo feminino, e todos os grupos raciais, principalmente os fototipos de Fitzpatrick mais altos. É uma doença benigna, porém, é causa de desconforto para as portadoras e melasma, trazendo um impacto na qualidade de vida das pacientes que possuem o distúrbio. Atualmente o tratamento normalmente requer a combinação de diferentes modalidades terapêuticas, como agentes de fotoproteção, clareadores de peles tópicos e orais e procedimentos que auxiliam no controle do quadro clínico. O tratamento do melasma é geralmente insatisfatório, pela grande recorrência das lesões e pela ausência de uma alternativa de clareamento definitivo, e esse fato tem incentivado a busca por tratamentos inovadores. O artigo aborda evidências levantadas em literatura que buscam encontrar eficácia da tretinoína como um tratamento para Melasma e demonstrou melhorar os sinais de fotoenvelhecimento.

Palavras-chave: Melasma; Tretinoína; Tratamento.

Abstract

Melasma is a frequent disorder characterized by hyperchromia of the skin in photoexposed areas, mainly on the face. It affects more females, and all racial groups, especially the higher Fitzpatrick phototypes. It is a benign disease, however, it is a cause of discomfort for the carriers and melasma, bringing an impact on the quality of life of patients who have the disorder. Currently, treatment usually requires a combination of different therapeutic modalities, such as photoprotection agents, topical and oral skin lighteners and procedures that help control the clinical picture. The treatment of melasma is generally unsatisfactory, due to the great recurrence of lesions and the absence of an alternative for definitive whitening, and this fact has encouraged the search for innovative treatments. The article addresses evidence gathered in the literature that seeks to find the effectiveness of tretinoin as a treatment for Melasma and has been shown to improve the signs of photoaging.

Keywords: Melasma; Tretinoin; Treatment.

1. Introdução

O melasma é uma desordem frequente caracterizada por hiperchromia da pele em áreas foto expostas, principalmente na face (Sheu et al., 2018; Grimes et al., 2019; Berardesca et al., 2020). Acomete mais o sexo feminino, e todos os grupos raciais, principalmente os fototipos de Fitzpatrick mais altos (Fitzpatrick et al., 2005). É uma doença benigna, porém, é causa de desconforto para as portadoras e melasma, trazendo um impacto na qualidade de vida das pacientes que possuem o distúrbio (Ball Arefiev; Hantash, 2012). A etiologia ainda permanece desconhecida, porém fatores de risco são conhecidos como exposição à radiação ultravioleta, fatores hormonais, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal.

A terapêutica do melasma é desafiadora e de longa duração, pois o quadro pode ser refratário e os pacientes

frequentemente apresentam recidivas, o que pode acarretar problemas de autoestima (Diosi et al., 2012). Atualmente o tratamento normalmente requer a combinação de diferentes modalidades terapêuticas, como agentes de fotoproteção, clareadores de peles tópicos e orais e procedimentos que auxiliam no controle do quadro clínico (Costa et al., 2020).

Os melanócitos são células dendríticas produtoras de pigmento e são derivados da crista neural. São responsáveis pela produção de melanina estão na camada basal da epiderme, quando há a sua disfunção pode gerar manchas acastanhadas na pele chamadas de melasma (Scotti; Gomes, 2017).

Considerando o maior órgão do corpo humano, a pele é responsável por assegurar grande parte das relações entre o meio interior e exterior, conferindo proteção. A pele ou cútis é o manto de revestimento do organismo, indispensável à vida e que isola os componentes orgânicos do meio exterior. Constitui-se em complexa estrutura de tecidos de várias naturezas, dispostos e inter-relacionados de modo a adequar-se, harmonicamente, ao desempenho de suas funções. É responsável por funções cruciais a vida como termo regulação, percepção, vigilância imunológica, secreção e proteção do indivíduo contra agressões exógenas, de natureza química, física ou biológica, e contra a perda de água e de proteínas para o exterior (Bernardo et al., 2019).

É composta por três camadas interdependentes: epiderme, derme e tecido subcutâneo (panículo adiposo). A epiderme, mais externa, é formada por uma disposição ordenada de células denominadas queratinócitos, cuja função básica é sintetizar queratina, uma proteína filamentar que tem função protetora; a derme é a camada intermediária, cujo principal constituinte é a proteína colágeno de estrutura fibrilar; a derme localiza-se sobre o panículo adiposo, que é composta por lóbulos de lipócitos (Bernardo et al., 2019).

Dois componentes de pigmentação da pele contribuem com coloração que a pele irá adquirir. Inicialmente, a cor constitutiva da pele é a melanina básica herdada geneticamente, sem nenhum efeito de radiação solar. A síntese desse tipo de pigmentação é controlada pelas proteínas do gene da tirosinase que regulam o tipo de melanina sintetizada. Em segundo lugar, a cor facultativa da pele é aquela que se pode induzir e resulta da exposição solar e inclui o bronzeamento imediato e o bronzeamento tardio. Essa cor facultativa é reversível e diminui até o nível da cor constitutiva da pele (Barros; Meija, 2014).

O tratamento do melasma é geralmente insatisfatório, pela grande recorrência das lesões e pela ausência de uma alternativa de clareamento definitivo e esse fato tem incentivado a busca por tratamentos inovadores. As indagações que norteia a pesquisa, consiste em como se define o melasma e se para cada patologia, existe cura. Considerando que nem toda mancha é tratada da mesma forma, é preciso uma boa anamnese para descobrir a causa, o agente causador e, em seguida, escolher o tratamento adequado que proporcione sucesso no tratamento (Almeida et al., 2020).

A terapia do melasma pode ser até frustrante para os pacientes, levando a estresses emocionais, como também gera a preocupação para os médicos, devido a certa dificuldade no clareamento das manchas com aplicações de diversos ativos dermatológicos e métodos, tendo apenas uma pequena melhora no clareamento das manchas hiperpigmentada na maioria das vezes (Macedo, 2019).

Neste viés, por ser uma doença sem uma etiologia bem esclarecida e por gerar grande incômodo nos pacientes, há diversos tipos de tratamentos indicados para o controle do melasma, sendo a tretinoína – ácido retinóico (AR) - uma opção de escolha. O objetivo do trabalho foi compreender os benefícios estéticos da tretinoína, substância ativa do ácido retinóico, para o tratamento do melasma.

2. Metodologia

Não houve necessidade de aprovação do comitê de ética, pois o trabalho não possui envolvimento com humanos ou animais. Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio da base de dados do Scielo e Google acadêmico. Os trabalhos foram selecionados conforme os seguintes critérios de inclusão: a) estar nas bases de dados consultada; b) nacionais e internacionais;

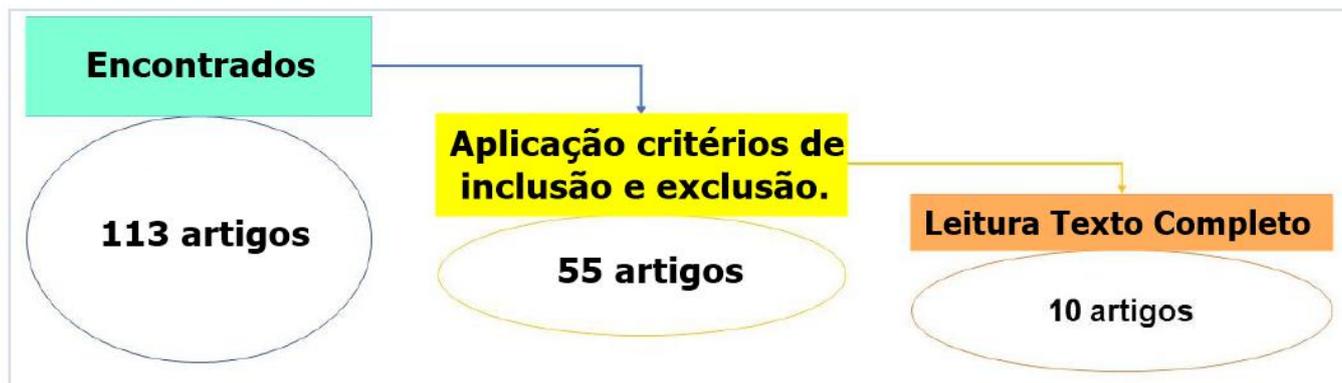
c) escritos em português e inglês; d) estudos relacionados com a fisiopatologia do melasma, os possíveis tratamentos para o melasma, o uso e os benefícios da tretinoína. Através, dessa seleção foram lidos cerca de 10 artigos científicos.

Por meio dos seguintes descritores: Melasma; Tratamento; tretinoína; Gastrite; foram incluídas pesquisas nacionais e internacionais, disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas. O trabalho é uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, que é definida por um método de revisão mais amplo, permitindo inclusão de literatura teórica e empírica, bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativa e qualitativa) (Pompeo DA; Rossi LA; Galvão CM, 2009). Foi construído um banco de dados alimentado por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual foram organizados em programa Microsoft Word 2016 que posteriormente foram categorizadas e apresentadas em tabelas.

3. Resultados e Discussão

No Quadro 1, estão presentes os 10 artigos selecionados após busca orientada pela metodologia desta pesquisa. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2015 a 2021. Ao final do processo de seleção foram encontrados 113 artigos relacionados com a temática. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 55 artigos. Logo após a leitura dos textos completos foram selecionados 10 artigos os quais se enquadravam no tema de estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Autores.

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados por autor e ano de publicação, objetivos, resultado e conclusão.

Autor/ano	Objetivos	Resultado	Conclusão
De Oliveira Soares et al. 2021	O objetivo do trabalho foi compreender os benefícios estéticos da tretinoína, substância ativa do ácido retinóico, para o tratamento do melasma.	A tretinoína estimula uma reparação por meio do aumento da síntese de colágeno, ocorrendo assim, uma nítida melhora do aspecto da pele com a diminuição das manchas acastanhadas, as quais são características do melasma. Isto posto, por não ter uma fisiopatologia bem definida e por manifestar uma cronicidade, além de recidivas habituais e refratariedade a alguns tratamentos, o paciente deve fazer um acompanhamento frequente com um dermatologista, pois, cada caso deve ser avaliado de modo individualizado.	É notório que não há um tratamento definitivo, mas as condutas de primeira escolha para o tratamento e a prevenção de piora do quadro são a fotoproteção com o uso de protetores solares, de preferência com uma base de cor e a utilização de ácidos clareadores, como a tretinoína, levando em consideração seus grandes benefícios para a pele de pessoas.
Nobre & Ribeiro, 2018	Esse trabalho busca, por meio de uma revisão de literatura, fazer uma investigação de quais tratamentos terapêuticos são mais eficientes para o melasma.	Analisa-se por meio dessa revisão de literatura que até o presente estudo, não há terapia com resultados totalmente pertinentes. Além disso, a Hidroquinona (HQ) permanece como responsável isolado de maior eficiência, mostrando-se segura e com poucos efeitos divergentes, tanto no tratamento como no preparo da pele para receber peelings químicos ou físicos. A HQ e o Ác. Retinóico têm seus efeitos otimizado quando somados à corticosteroides.	Pode-se concluir que os pilares do tratamento do melasma se dá pela combinação de Hidroquinonas, Tretinoína e um corticosteroide, associada à educação dos pacientes com relação ao uso regular de filtro solar e a exposição solar.
Cesário, 2015	O objetivo desse estudo foi verificar os ativos alternativos à hidroquinona que possam ser utilizados na potencialização ou substituição da ação despigmentante no tratamento do melasma, estudar a melanogênese, bem como, identificar a problemática do uso da hidroquinona.	O tratamento do melasma é difícil, fazendo-se necessária a prevenção e utilização de protetores solares de amplo espectro. A indicação dos dermatologistas para esse distúrbio pigmentar soma-se da aplicação de diversos agentes despigmentantes clareadores, sendo o principal e o mais comum a hidroquinona tópica, peelings químicos e tratamentos a lasers.	Conclui-se, que dos despigmentantes usados no tratamento do melasma, isolados ou em combinações, com diversas concentrações e diferentes formas farmacêuticas, ao ser comparados com a ação da hidroquinona, se destacam o ácido azeláico, ácido glicólico, ácido retinóico ou tretinoína, fosfato de ascorbil magnésio, ácido kójico, ácido mandélico, ácido ascórbico ou vitamina C, todos com ação semelhante à hidroquinona.
Amarante et al., 2021	O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura para reunir informações relevantes sobre o uso do ácido retinóico para tratar afecções estéticas.	A partir de estudos de casos, encontrados em revistas científicas online, foi feita uma revisão, de natureza exploratória, para reunir informações e tratamentos sobre a utilização do ácido retinóico.	A solução de ácido retinóico é eficaz e segura para o tratamento de afecções estéticas, obtendo um bom resultado, podendo, ou não, ter associações de outros métodos.
Marschall et al., 2021	O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura acerca dos estudos que demonstram a utilização do ácido retinóico em peles fotoenvelhecidas.	Através dos estudos analisados é possível observar que o ácido retinóico apresenta bons resultados no tratamento do fotoenvelhecimento em diferentes concentrações, devido ao seu mecanismo de ação. O peeling apresenta resultados mais rápidos comparados a cremes tópicos, que oferecem um resultado gradual conforme o tempo de uso.	Pode-se dizer que é um tratamento seguro devido sua esfoliação ser superficial e não apresentar muitos efeitos adversos, sendo estes relatados como temporários, como eritema e descamação.
Santos et al., 2021	O presente estudo tem como objetivo buscar as principais formas de prevenção e tratamento do melasma, a partir do uso de dermocosméticos e fotoprotetores.	Foram descritos em tabelas pontos importantes dos artigos: autores/ano, objetivo (s) e resultados/conclusão. A discussão foi realizada de forma descritiva, tendo os estudos selecionados em consonância com o objetivo proposto.	Destaca-se o uso dos ácidos glicólico, kójico e mandélico que apresentaram resultados positivos no clareamento da pele, conferindo melhora na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, é fundamental empregar o uso de fotoprotetores para prevenção, juntamente com o tratamento facial adequado.

Bianco, 2021	O objetivo geral consiste em identificar os estudos mais recentes e relevantes que apresentam evidências pró e contra o uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. A partir disso foi feita uma avaliação da eficácia, doses e resultados desta conduta.	Foram selecionados um total de 31 artigos científicos. Constatamos evidências dos problemas com o tratamento até pouco tempo mais utilizado, com hidroquinona, e pontos positivos para ainda mais pesquisas que evidenciem o uso promissor do ácido tranexâmico no melasma.	O tratamento até então mais utilizado para o melasma com hidroquinona não é mais aceito como ideal ou seguro segundo as evidências recentes, assim como o ácido tranexâmico emerge como uma medicação com resultados preliminares positivos e poucos ou nenhum efeito adverso, ainda que careça de mais estudos clínicos.
Bagatin et al., 2015	O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da concentração do fármaco e dos veículos atualmente utilizados na penetração cutânea da tretinoína.	A dispersão hidroalcoólica foi o melhor veículo. Quantidades significativas de tretinoína foram encontradas mesmo em camadas profundas da epiderme. A formulação com 0,25% de tretinoína apresentou melhores resultados quando considerada a quantidade de tretinoína na pele em termos percentuais.	A penetração cutânea da tretinoína foi influenciada pelo veículo e concentração desta droga utilizada na formulação.
Mckesey; Tovar-Garza; Pandya, 2020	O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão baseada em evidências de todas as intervenções disponíveis para o melasma.	A busca eletrônica rendeu um total de 212 citações. No geral, 113 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão, com um total de 6.897 participantes. As intervenções incluíram agentes tópicos, peelings químicos, dispositivos à base de laser e luz e agentes orais. O creme de combinação tripla (hidroquinona, tretinoína e corticosteroide) continua sendo o tratamento mais eficaz para o melasma, assim como a hidroquinona isolada. Peelings químicos e dispositivos baseados em laser e luz têm resultados mistos. O ácido tranexâmico oral é um novo tratamento promissor para o melasma recorrente moderado e grave. Os eventos adversos de todos os tratamentos tendem a ser leves e consistem principalmente em irritação da pele, ressecamento, queimação, eritema e hiperpigmentação pós-inflamatória.	A monoterapia com hidroquinona e o creme de combinação tripla são os tratamentos mais eficazes e bem estudados para o melasma, enquanto os peelings químicos e as terapias à base de laser e luz são iguais ou inferiores aos tópicos, mas oferecem maior risco de efeitos adversos. O ácido tranexâmico oral pode ser um tratamento adjuvante sistêmico seguro para o melasma, mas são necessários mais estudos para determinar sua segurança e eficácia a longo prazo. As limitações das evidências atuais são a heterogeneidade do desenho do estudo, o pequeno tamanho da amostra e a falta de acompanhamento em longo prazo, destacando a necessidade de estudos maiores e mais rigorosos no tratamento desse transtorno recalcitrante.
Pekmezci, 2019	No ambulatório, tratou-se os pacientes com melasma com uma combinação tríplice não relatada anteriormente, formulada empiricamente com menor quantidade de componentes ativos, em relação ao equilíbrio entre uso prolongado e segurança.	Os efeitos adversos declarados pelos pacientes foram irritação transitória em três e hipertricose leve em dois. Ambos os valores de IM e PSAS foram extremamente significativos ao final do 6º mês, em comparação com os valores iniciais. Aproximadamente 62% da redução total do IM foi realizada nos primeiros 3 meses.	A combinação tríplice contendo princípios ativos com concentrações menores do que as propostas, e com adição de 2% de ácido salicílico, pode ser promissora como protocolo bastante eficaz e seguro no tratamento do melasma por mais tempo.

Fonte: Autores.

Fonte: Autores.

4. Considerações Finais

Através dos artigos estudados, é possível observar que o ácido retinóico apresenta resultados satisfatórios para o tratamento do melasma em diferentes concentrações, devido ao seu mecanismo de ação. O peeling apresenta resultados, em menores espaços de tempo, se comparados a cremes tópicos, que oferecem um resultado gradual conforme o tempo de uso. Pode-se dizer que é um tratamento seguro devido sua esfoliação ser superficial e não apresentar muitos efeitos adversos, sendo estes relatados como temporários, como eritema e descamação.

O peeling deve ser aplicado somente por um profissional capacitado, e os cremes e géis, são de uso em homecare, precisando do comprometimento do paciente para a aplicação da forma recomendada e uso de filtro solar. Concluindo que as duas maneiras trazem um resultado satisfatório, mesmo assim, a melhor escolha é o peeling de ácido retinóico.

Diversas pesquisas ainda são possíveis, no futuro, para o tratamento do melasma. Com a proposta, descobriu-se uma quantidade maior de trabalhos que propõe a Tretinoína para combate do Melasma. Conclui-se que o trabalho pode beneficiar equipes farmacêuticas e futuros estudos na área médica.

Agradecimentos

À Associação de Ensino Superior do Piauí.

Referências

- Almeida, O. F., Soares, V. C. G., de Freitas, L. C. L., Leite, J. A. T. M., Oliveira, C. R., & Suzuki, V. Y. (2020). O *Polypodium leucotomos* no melasma: uma revisão. *Advances in Nutritional Sciences*, 1(1), 56-61.
- Amarante, M. B., Noschang, A. K., Castilhos, N. S., Lauermann, M. A., & Coelho, E. M. L. (2021, July). Ácido retinóico e sua funcionalidade nas desordens pigmentares: uma revisão de literatura¹. In *Congresso Internacional em Saúde* (No. 8).
- Bagatin, E., Wagemaker, T. A. L., Aguiar Júnior, N. D. R., Gianeti, M. D., Gonçalves, E. M. B., & Campos, P. M. B. G. M. (2015). Tretinoin-based formulations- influence of concentration and vehicles on skin penetration. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51, 85-90.
- Ball Arefiev, K. L., & Hantash, B. M. (2012). Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatologic surgery*, 38(7pt1), 971-984.
- Barros, I. F., Meija, D. P. M. (2014). Recursos eletrotermoterapêuticos utilizados na limpeza de pele facial. *Portal Bio Cursos*. 98.
- Berardesca, E., Rigoni, C., Cantù, A., Cameli, N., Tedeschi, A., Donne Dermatologhe Italia, ... & Russo, N. (2020). Effectiveness of a new cosmetic treatment for melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(7), 1684-1690.
- Bernardo, A. F. C., Santos, K. D., & Silva, D. P. D. (2019). Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. *Revista Saúde em foco*, 1(11), 1221-33.
- Bianco, T. C. (2021). Uso do Ácido Tranexâmico Oral para o Tratamento do Melasma. *BWS Journal*, 4, 1-12.
- Cesário, G. R. (2015). Principais ativos utilizados no tratamento do melasma. Monografia (Graduação) - Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), Palmas – TO.
- Nobre, R. C. W. (2018). Melasma, Os Pilares do seu Tratamento: Uma Revisão de Literatura. *SEMPESq-Semana de Pesquisa da Unit-Alagoas*, (6).
- de Oliveira Soares, I., de Figueiredo, J. O., Rodrigues, R. A. L., dos Santos, T. P., Figueiredo, M. C. R., & de Oliveira, L. L. R. (2021, August). O uso da tretinoína para o tratamento de melasma. In *Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar*.
- de Mattos Diosti, G., Mulinari-Brenner, F., Neto, J. F., Werner, B., do Nascimento, A., & Piva, F. M. (2012). Avaliação clínica e histológica de pacientes com melasma refratário tratadas com laser de érbio: Yag fracionado. *Surgical & cosmetic dermatology*, 4(2), 114-120.
- Fitzpatrick, T. B., Freedberg, I. M., Eisen, A. Z., Wolff, K., Austen, K. F., Goldsmith, L. A., & Katz, S. I. (2005). Tratado de dermatologia. In *Tratado de dermatologia* (pp. 3002-3002).
- Grimes, P. E., Ijaz, S., Nashawati, R., & Kwak, D. (2019). New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(1), 30-36.
- de Macedo, J. R. B. (2019) Fisiopatologia do Melasma. Monografia (Especialização) - Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga, São Paulo.
- Marschall, K. W., Scapini, A. R., Tremêa, G. T. F., & Coelho, E. M. L. (2021, July). Uso do Ácido Retinóico Em Peles Fotoenvelhecidas: Uma Revisão Bibliográfica. In *Congresso Internacional em Saúde* (No. 8).

McKese, J., Tovar-Garza, A., & Pandya, A. G. (2020). Melasma treatment: an evidence-based review. *American journal of clinical dermatology*, 21(2), 173-225.

Pekmezci, E. (2019). A novel triple combination in treatment of melasma: Significant outcome with far less actives. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(6), 1700-1704.

Santos, C. G., Bitencourt, D. S. R., de Brito, L. G., & de Araújo Neto, J. F. (2021). Os principais ativos usados na prevenção e tratamento do melasma. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(11), 943-963.

Scotti, A. P., & Gomes, S. P. (2017). Estudo da prevalência de melanose solar no dorso das mãos em adultos e idosos. *Tecnologia em Cosmetologia e Estética-Tubarão*.

Sheu, S. L. (2018). Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next. *Cutis*, 101(2), E7-E8.