

AVALIAÇÃO DOS AGENTES DESPIGMENTANTES MAIS COMERCIALIZADOS EM UMA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE CURVELO/MG

*Janaína Corrêa de Oliveira

**Camila Filizzola de Andrade Sena

RESUMO

O tratamento das hiperpigmentações cutâneas representa um desafio para a dermatologia, devido às recidivas e reações adversas causadas pelas opções terapêuticas disponíveis. As hiperchromias são alterações frequentes na população e, embora sejam afecções do ponto de vista estético, podem causar grande impacto na vida social e na autoestima dos indivíduos. Este trabalho foi realizado com o objetivo de fornecer subsídios para adoção de uma abordagem terapêutica mais eficaz no tratamento das hiperchromias. Para isso, foram realizadas uma revisão da literatura e uma pesquisa de campo em uma farmácia de manipulação da cidade de Curvelo-MG. A questão norteadora foi: quais os agentes despigmentantes mais comercializados em uma farmácia de manipulação na cidade de Curvelo-MG? Os dados da pesquisa foram obtidos através da avaliação da composição das formulações tópicas e orais utilizadas para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas, presentes na ordem de manipulação, aviadas pela farmácia estudada. Os resultados demonstraram que os ativos mais empregados nas formulações tópicas foram a hidroquinona, presente, em 59% dessas, seguida pelo ácido glicólico com 15% e a vitamina C tópica com 13%. Observou-se também que 77% das formulações tópicas apresentavam associação de dois ou mais agentes despigmentantes. O *Pinus pinaster* (56%) foi o agente despigmentante de uso oral mais comercializado na farmácia de manipulação, seguido pelo hidroxitiroso com 25% e do *Polypodium leucotomos* com 19%. Sendo assim, mesmo com uma ampla gama de substâncias disponíveis, é de suma importância a realização de novos estudos que busquem alternativas mais seguras e eficazes para o tratamento das hiperchromias.

Palavras-chave: Hiperpigmentações Cutâneas, Agentes Despigmentantes, Hiperchromias, Melasma.

ABSTRACT

The treatment of cutaneous hyperpigmentations presents a challenge for dermatology due to relapses and adverse reactions caused by the available therapeutic options. Hyperchromias are frequent in the population and, although it's a disease from the aesthetic point of view, can cause a great impact on the social life and the self-esteem of the individuals. This work was carried out with the objective of providing subsidies for adopting a more effective therapeutic approach in the treatment of hyperchromias. For this, a review of the literature and a field research were carried out at a compounding pharmacy in the city of Curvelo-MG. The guiding question: was which were the most commercialized depigmenting agents in a pharmacy in the city of Curvelo-MG? The research data were obtained through the evaluation of the composition of the topical and oral formulations used for the treatment of cutaneous hyperpigmentations, present in the order of the manipulation by the pharmacy studied. The results demonstrated that the most used active in the topical formulations were hydroquinone, present, in 59%, followed by glycolic acid with 15% and topical vitamin C with 13%. It was also observed that 77% of the topical formulations had an association of two or more depigmenting agents. Pinuspinaster (56%) was the most commercialized oral depigmenting agent in the compounding pharmacy, followed by hydroxytyrosol with 25% and Polypodium leucotomos with 19%. Being thus, even with a wide range of substances available, it is of utmost importance to carry out new studies that seek safer and more effective alternatives for the treatment of hyperchromias.

Key words: Cutaneous Hyperpigmentations, Depigmenting Agents, Hyperchromias, Melasma.

*Discente do curso de Farmácia, Faculdade Ciências da Vida (FCV). E-mail: janainacorrea2009@hotmail.com.

**Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFMG), Professora do curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Ciências da Vida (FCV). E-mail: camilafilizzola@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

As hiperpigmentações cutâneas são alterações melanocíticas presentes na população, as quais afetam a autoimagem e a autoestima dos indivíduos, caracterizadas por apresentarem difícil tratamento (AYRES *et al.*, 2015). As hiperchromias manifestam-se como manchas escuras na pele, sendo a exposição à radiação ultravioleta (UV) o fator mais preponderante para o surgimento destas alterações (MIERS, 2015). O melasma é a alteração mais frequente entre as hiperpigmentações cutâneas, caracterizada como uma patologia adquirida, sua causa não está muito bem esclarecida, mas está estreitamente correlacionada a um aumento no processo da melanogênese (BRIANEZI, 2016).

O tratamento das hiperpigmentações cutâneas constitui um grande desafio para a área dermatológica, atualmente existem várias opções terapêuticas para o tratamento das hiperchromias, algumas com o intuito da despigmentação local, outras podem ser utilizadas como adjuvantes no tratamento, ou simplesmente para prevenir sua recidiva. A primeira linha de tratamento envolve a combinação entre filtros solares de amplo espectro, camuflagem e despigmentantes de uso tópico (LE MOS, 2017). O curso e o resultado dos tratamentos das alterações melanocíticas são imprevisíveis e as recidivas são frequentes, podendo provocar desestimulação por parte do paciente e resistência a adesão quanto à terapia (MARCATO, 2017). A eficácia do tratamento pode estar aliada à associação de agentes despigmentantes com o objetivo de alterar a melanogênese em suas diversas etapas. Por isso, torna-se importante adotar terapias mais eficazes para o tratamento, com menos efeitos adversos e resultados mais satisfatórios (SCHAEFER, 2018).

O presente estudo parte do seguinte problema de pesquisa: Quais os agentes despigmentantes mais comercializados em uma farmácia de manipulação da cidade de Curvelo-MG? Com a finalidade de responder a essa questão norteadora levantaram-se as seguintes hipóteses: a hidroquinona é o agente despigmentante mais comercializado em formulações tópicas magistrais no tratamento das hiperpigmentações cutâneas e, perante problemas com a sua tolerabilidade, outros agentes despigmentantes como o ácido glicólico, o ácido kójico e a vitamina C tópica são comercializados como alternativas terapêuticas com eficácia equivalente, bem como agentes de uso oral com função antioxidante como o hidroxitirosol, *Polypodium leucotomos* e o *Pinus pinaster*.

Em função da frequência dessas alterações na população, esse estudo justifica-se pela necessidade de fornecer subsídios para adoção de uma abordagem terapêutica mais eficaz e segura no tratamento das hiperpigmentações cutâneas e, assim garantir uma melhora na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Portanto, esta pesquisa poderá contribuir para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento das hiperpigmentações, que garantam resultados mais satisfatórios, com menos efeitos adversos e com uma maior adesão ao tratamento pelo paciente.

De acordo com o exposto, o estudo tem como objetivo geral estudar as formas de tratamento, disponíveis no mercado, das hiperpigmentações por meio de uma pesquisa de campo em uma farmácia de manipulação da cidade de Curvelo-MG. Os objetivos específicos da pesquisa são: analisar quais as fórmulas farmacêuticas mais utilizadas, bem como as concentrações de cada agente despigmentante; abordar os ativos de uso oral para o tratamento das hiperpigmentações e avaliar quais os agentes despigmentantes mais comercializados em uma farmácia de manipulação da cidade de Curvelo-MG.

Com a finalidade de atingir os objetivos desta pesquisa, foi realizada uma pesquisa de campo, utilizando o método dedutivo e de abordagem quantitativa. Os dados foram obtidos através da avaliação da ordem de manipulação, presente no banco de dados do sistema da farmácia, na qual estão descritas a composição das formulações tópicas e orais utilizadas para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas utilizadas entre o período de julho de 2017 a dezembro de 2017. Os dados obtidos foram apresentados na forma de tabelas e gráficos, ilustrando as conclusões e análises estatísticas dessa pesquisa.

Os resultados demonstraram que os ativos mais empregados nas formulações tópicas magistrais para o tratamento das hiperpigmentações foram a hidroquinona, presente, em 59% dessas, seguida pelo ácido glicólico com 15%, a vitamina C tópica com 13% e o ácido kojico com 11%. Observou-se também que 77% das formulações tópicas apresentavam associação de dois ou mais agentes despigmentantes. O agente despigmentante de uso oral mais comercializado na farmácia de manipulação foi o *Pinus pinaster* com 56%, seguido pelo hidroxitirosol com 25% e do *Polypodium leucotomos* com 19%.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPERPIGMENTAÇÕES CUTÂNEAS

As modificações na aparência da pele podem provocar considerável impacto psicossocial, e tem, portanto estreita ligação com a qualidade de vida do paciente (HANDEL; MIOT; BARTOLI, 2014). As hiperpigmentações cutâneas surgem devido a uma exacerbada produção de melanina (MIERS, 2015). As hiperchromias podem estar associadas a fatores externos e internos, as decorrentes de estímulos internos, devido a problemas cutâneos sistêmicos, provocam pigmentação generalizada. Já as hiperchromias provocadas por fatores externos, como a fotoexposição à radiação UV, atingem dimensões locais. As alterações locais apresentam sob a forma de máculas pigmentares, que vão desde tons amarelados a castanhos escuros com pigmentos azulados ou pretos (MEDEIROS *et al.*, 2016).

As hiperchromias mais comuns são: as hiperpigmentações periorbitais, os lentigos solares, as efélides ou sardas, as hiperpigmentações pós-inflamatórias e o melasma (PERETTI *et al.*, 2015). A hiperpigmentação periorbital (HPO) ou hiperchromia cutânea idiopática da região orbital (HCIR), comumente chamada de olheiras, é uma alteração bilateral e simétrica, e sua etiologia clínica pode variar de acordo com sua gravidade, sendo a causa mais comum a ocorrência de depósitos de melanina na derme. A HPO apesar de acometer ambos os sexos, ocorre com maior frequência no sexo feminino, interferindo em sua aparência, conferindo um aspecto de cansaço ou tristeza (OLIVEIRA; PAIVA, 2016).

Os lentigos solares ou melanoses actínicas (MA) são caracterizados como alterações pigmentares ocasionadas pela ação acumulativa da luz solar, com tendência a progressão de acordo com a idade do paciente e fotoexposição solar (REBELLATO *et al.*, 2015). As MA apesar de também se apresentarem como máculas hiperpigmentadas, ocorrem em regiões fotoexpostas como dorso das mãos e antebraços. As efélides ou sardas são alterações comuns em indivíduos com pele clara, ocorrem sob a forma de pequenas máculas marrons sobre a face, podendo ocorrer alterações de tamanho conforme a fotoexposição à radiação UV (GUPTA; MAHAJAN, 2017).

Para a classificação dos diferentes tipos de pele tornou-se necessária a criação de uma padronização: a classificação segundo Fitzpatrick. Na classificação de Fitzpatrick os

tipos de pele são divididos em seis fototipos, baseada na sensibilidade cutânea à radiação UV e pela quantidade de melanina na pele, que vai da pele mais clara, fototipo tipo I, à pele mais escura, fototipo tipo VI (PINTO, 2014). As hiperpigmentações pós-inflamatórias (HPI) são discromias secundárias, que ocorrem frequentemente em pessoas com os fototipos mais altos (V e VI), desencadeadas por processos inflamatórios (NESTOR *et al.*, 2014).

O mecanismo das HPI ainda não está totalmente compreensível, mas está intimamente relacionado ao aumento da melanogênese. O distúrbio na distribuição ou produção da melanina, provavelmente decorrente da ação de citocinas envolvidas no processo inflamatório, pode ocasionar as HPI e sua intensidade se torna maior devido à cronicidade ou recorrência do processo inflamatório (REINEHR; BOZA; HORN, 2015). As alterações de pigmentação podem ocorrer em qualquer lesão com inflamação da pele, as principais causas para o desenvolvimento das HPI são a acne, eczema e as dermatites de contato (TAGLIOLATTO; MAZON, 2017).

O melasma é a alteração mais comum entre as hiperpigmentações cutâneas, é descrito como uma hiperpigmentação adquirida, que surge principalmente em áreas fotoexpostas, como face, pescoço e antebraço (MIERS, 2015). A causa precisa do melasma ainda não está totalmente elucidada, possivelmente a ocorrência desta alteração está ligada a uma elevação no número de melanócitos, como também pelo aumento da atividade das enzimas melanogênicas provocado pela radiação UV (MEDEIROS *et al.*, 2016). Outros fatores estão envolvidos na patogênese desta doença como fatores genéticos, gestação, terapias hormonais, disfunção da tireóide, cosméticos e medicamentos fototóxicos (MAZON, 2017). Em um estudo realizado com 324 mulheres com melasma, 50% das pacientes apresentou histórico de melasma em pelo menos um membro da família (SARKAR *et al.*, 2017).

No decorrer do período gestacional, 90% das gestantes podem desenvolver algum tipo de alteração pigmentar (LAZZARIN; BLANCO, 2016). O melasma acomete 75% das gestantes, ocorrendo principalmente no segundo trimestre da gestação. A região mais comprometida pelo melasma é a face, com 63% dos casos, desenvolvendo, prioritariamente, na região malar e mandibular (NASCIMENTO *et al.*, 2016). A pele da gestante sofre importantes alterações fisiológicas durante este período, acarretando em uma importante queda na autoestima, por isso torna-se necessária a orientação quanto ao surgimento e prevenção desta patologia (MILDNER; SCOTTI; BLANCO, 2016). As manchas podem desaparecer até um ano após o parto, mas em uma pequena parcela de pacientes pode ocorrer piora no quadro dessa alteração (MARTINS *et al.*, 2017).

Dentre as hiperpigmentações, o melasma mostra ser a alteração com mais queixa em consultórios dermatológicos (SCHALKA *et al.*, 2014). Ainda que 90% dos indivíduos acometidos por esta alteração sejam do sexo feminino, as características clínicas e histológicas são as mesmas em ambos os sexos (IKINO *et al.*, 2014). No Brasil, a maior ocorrência de casos de melasma é em mulheres entre 20 a 35 anos de idade, com fototipos II e III, nos quais essas alterações manifestam-se precocemente, em comparação com as de fototipos IV e V (SANDIN *et al.*, 2014). A cronicidade do quadro clínico do melasma é determinado pela sua persistência e recorrência, apesar do tratamento e resposta individual de cada paciente diante à diversas terapias disponíveis (IKINO *et al.*, 2014). Embora seja uma patologia assintomática, o melasma representa uma alta prevalência, resultando em um impacto significativo na vida social dos indivíduos acometidos (MARANZATTO *et al.*, 2016).

2.2 PRINCIPAIS AGENTES DESPIGMENTANTES TÓPICOS PARA O TRATAMENTO DAS HIPERPIGMENTAÇÕES CUTÂNEAS

Nos tratamentos para as hiperpigmentações são utilizados agentes despigmentantes com o intuito de interromper a produção ou distribuição da melanina. A enzima tirosinase, que é responsável pela conversão de L-Dopa em melanina, é o principal alvo de atuação da maioria das substâncias clareadoras da pele (SANDIN *et al.*, 2014). O tratamento das hiperpigmentações contribui para o aumento no número de novos agentes despigmentantes capazes de exercerem atividade clareadora (AYRES *et al.*, 2016).

Atualmente, a hidroquinona é o agente mais utilizado para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas, estima-se que há mais de cinco décadas ela vem sendo prescrita (SANDIN *et al.*, 2014). A hidroquinona mostra ser o agente mais eficaz para o clareamento das manchas, apesar de haver estudos sobre alternativas terapêuticas com eficácia equivalente, devido a problemas de tolerabilidade e eventos adversos apresentados durante o seu uso (SILVA *et al.*, 2016). A hidroquinona (1,4 dihidroxibenzeno) é um derivado fenólico que exerce a inibição da biossíntese da tirosinase, impedindo a conversão da L-Dopa em melanina, levando a degradação dos melanossomos e destruição de melanócitos (METSAVAHT, 2017). É um despigmentante que pode ser utilizado em concentrações de até

4% em monoterapias ou em associação com outros agentes clareadores, aumentando assim sua eficácia (SARKAR *et al.*, 2017).

O ácido glicólico ou ácido hidroxiacético ainda não possui seu mecanismo de ação totalmente elucidado, mas uma das teorias seria a redução dos níveis de cálcio na epiderme, através da quelação, removendo assim os íons de aderência das células, ocorrendo sua descamação (PINTO, 2014). É um alfa-hidroxiácido (AHA) de baixo peso molecular, com boa capacidade de permeação e descamação do estrato córneo (NETO *et al.*, 2015). O ácido glicólico promove a esfoliação e assim confere melhora na hiperpigmentação da pele, podendo ser utilizado em formulações únicas ou combinado, nas concentrações de 2% a 10%, atuando também como hidratante e na síntese de colágeno (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2015).

O ácido kójico é utilizado como segunda linha de tratamento para as hiperchromias, sendo aconselhável quando outras terapias não são toleradas, devido sua segurança e estabilidade, quando comparado com a hidroquinona (CHATTERJEE; VASUDEVAN, 2014). Entre os agentes despigmentantes, o ácido kójico se destaca devido suas características antioxidantes e fotoprotetoras, através da quelação de íons metálicos, como Cu^{2+} e Fe^{3+} . A atividade despigmentante do ácido kójico ocorre por quelação do íon cobre presente no local ativo da tirosinase, que interfere na formação de melanina a partir da tirosina, sendo utilizado em formulações cosmecêuticas até 4% (GONÇALEZ *et al.*, 2015).

O ácido azeláico conhecido como ácido 1,7-heptanedicarboxílico, possui propriedades antioxidantes e despigmentantes, pois inibi a tirosinase e assim a produção de melanina, sendo comercializado nas concentrações de 10% a 20% (MIERS, 2015). Vale mencionar que o ácido azeláico possui efeito seletivo nos melanócitos anormais, ou seja, não causa efeito despigmentante na pele normal. Estudos realizados comprovaram a não ação teratogênica em humanos, sendo classificado como categoria B, pelo *Foodand Drug Administration* (FDA), podendo ser utilizado durante a gravidez (BERLITZ, 2017).

A vitamina C tópica atua na redução da produção da melanina convertendo Dopamina em Dopa, sua forma reduzida, atua também na quelação de íons de cobre, causando o bloqueio da atividade da tirosinase (CHATTERJEE; VASUDEVAN, 2014). Ela é considerada um excelente antioxidante, atua inibindo a peroxidação dos lípidos provocados pela exposição à radiação UV, diminuindo assim os efeitos dos radicais livres nas células (SILVA; ANDREATA, 2017). A utilização da vitamina C torna-se relevante em formulações cosmecêuticas que contenham de 3% a 10% do ativo, exercendo efeito regenerador, participa

no processo de síntese de colágeno e elastina, além de possuir propriedades clareadoras para o tratamento das hiperpigmentações (DIAS, 2017).

A associação do uso de protetores solares aos agentes despigmentantes se torna indispensável no tratamento das discromias (CHATTERJEE; VASUDEVAN, 2014). Aconselha-se o uso de protetores solares UVA e UVB com Fator de Proteção Solar (FPS) superior a 30, não só para evitar a ocorrência destas alterações, mas também sua recidiva após clareamento, considerando que estas alterações podem se agravar pela ação da radiação UV (SHANKAR *et al.*, 2014). A exposição solar é considerada um fator importantíssimo para o desencadeamento das hiperpigmentações, sendo que estas lesões ocorrem principalmente em regiões fotoexpostas (SONTHALIA; SARKAR, 2015).

2.3 TRATAMENTOS DE USO ORAL PARA AS HIPERPIGMENTAÇÕES CUTÂNEAS

Além dos protetores solares tópicos, recentemente foram descobertos, agentes de uso oral com ação fotoprotetora como o *Pinus pinaster* do grupo dos polifenóis possui ação antioxidante e apresenta capacidade fotoprotetora. A sua atividade consiste na adoção de hidrogênio e quelação de íons metálicos, bem como na inibição da biossíntese da tirosinase, causando a interferência na formação da melanina (PINTO *et al.*, 2015). Atualmente vem sendo muito utilizado na cosmetologia pelo seu efeito inibitório na pigmentação, com o intuito de melhorar a aparência da pele e agir na redução progressiva da área e na intensidade das hiperpigmentações. Estudos comprovam que o *Pinus pinaster* se mostra mais potente que as vitaminas E e C, com capacidade de aumentar o sistema antioxidante endógeno, podendo ser comercializado nas concentrações de 75 mg a 100 mg diária do seu extrato padronizado (AYRES *et al.*, 2015).

O extrato de *Polypodium leucotomos* (PL) caracteriza-se por ser rico em derivados fenólicos e possuir propriedades fotoimunomoduladoras, reduzindo o dano actínico agudo e crônico nas células (SCHALKA *et al.*, 2014). A ação do PL está ligada à atividade antioxidante e anti-inflamatória, amenizando a resposta eritematogênica produzida pela RUV. Estudos recentes comprovam o uso PL como adjuvante no tratamento das hiperpigmentações cutâneas, sendo prescrito nas concentrações de 500 mg diária para fotoproteção (AKABANE; ALMEIDA; SIMÃO, 2017).

O hidroxitirosol, comercializado com o nome de marca Oli-Ola[®], é um polifenol natural encontrado no azeite de oliva, com propriedades antioxidantes superiores as vitaminas C e E (RUIZ *et al.*, 2014). O hidroxitirosol apresenta efeitos quimiopreventivos aos danos causados pela radiação UV, estendendo o tempo de vida dos fibroblastos, aumentando a produção de colágeno e elastina. Sendo assim, é comercializado como *peeling* oral nas concentrações de 300 mg diária em terapias únicas ou em conjunto com outros agentes clareadores, com o intuito de diminuir a hiperqueratinização e a hiperpigmentação cutânea (MEDEIROS *et al.*, 2016).

3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa de abordagem quantitativa e quanto aos objetivos se classifica como descritiva, a qual busca identificar os agentes despigmentantes mais comercializados atualmente, bem como as formulações farmacêuticas mais aviadas para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas, de uma farmácia do interior de Minas Gerais. Em um primeiro momento, foi realizado um levantamento bibliográfico referente ao tema em questão em sites científicos, periódicos e livros. Para a concretização do estudo foi realizada uma pesquisa de campo em uma farmácia de manipulação na cidade de Curvelo, no estado de Minas Gerais, onde foi previamente solicitado, ao gestor da farmácia, autorização para a realização da pesquisa, mediante carta de apresentação e Termo de Consentimento (Anexo A). Nesse termo estão discorridos com clareza os motivos da pesquisa, importância social, relevância pessoal e contribuição dos resultados para área da saúde.

Objetivando a coleta de dados, foi avaliada a composição de todas as formulações tópicas e orais para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas, aviadas pela farmácia de manipulação pesquisada, no período de julho de 2017 a dezembro de 2017. As informações da composição de cada formulação foram obtidas através dos registros presentes na ordem de manipulação, documento no qual estão descritos, individualmente, os ativos presentes nas formulações. Todas as ordens de manipulação neste período foram separadas e analisadas, através do banco de dados do sistema da farmácia, identificando-se os agentes despigmentantes mais comercializados, analisando as concentrações usuais, associações e possíveis incompatibilidades entre os componentes.

Os dados obtidos foram organizados em um banco de dados com o uso do software Microsoft Excel® versão 2010 para Windows®, utilizando-se de ferramentas estatísticas, tais como distribuição, frequência e média. Os resultados foram apresentados na forma descritiva por meio de tabelas e gráficos, para facilitar a análise, interpretação e compreensão dos mesmos. A análise dos resultados baseou-se na avaliação de cada um dos objetivos propostos, os parâmetros investigados foram confrontados com a literatura específica para formulações magistrais tópicas e orais para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise dos dados, foram contabilizadas 1.157 formulações tópicas e 334 formulações orais, num total de 1.491 formulações magistrais avaliadas no período de julho de 2017 a dezembro de 2017. Observou-se uma frequência maior no número de formulações tópicas em comparação com as formulações orais avaliadas pela farmácia de manipulação, indicando a preferência entre os prescritores pelas formulações tópicas. Entretanto, foi observado um número expressivo de associações 18% (n=268) entre formulações tópicas e orais para o mesmo paciente, mostrando que terapias combinadas são também indicadas para o tratamento das hiperpigmentações (Gráfico 1). Esses dados corroboram com Medeiros *et al.* (2016), que demonstraram melhores resultados em terapias nas quais há associação de agentes tópicos e orais, quando comparadas as monoterapias tradicionais.

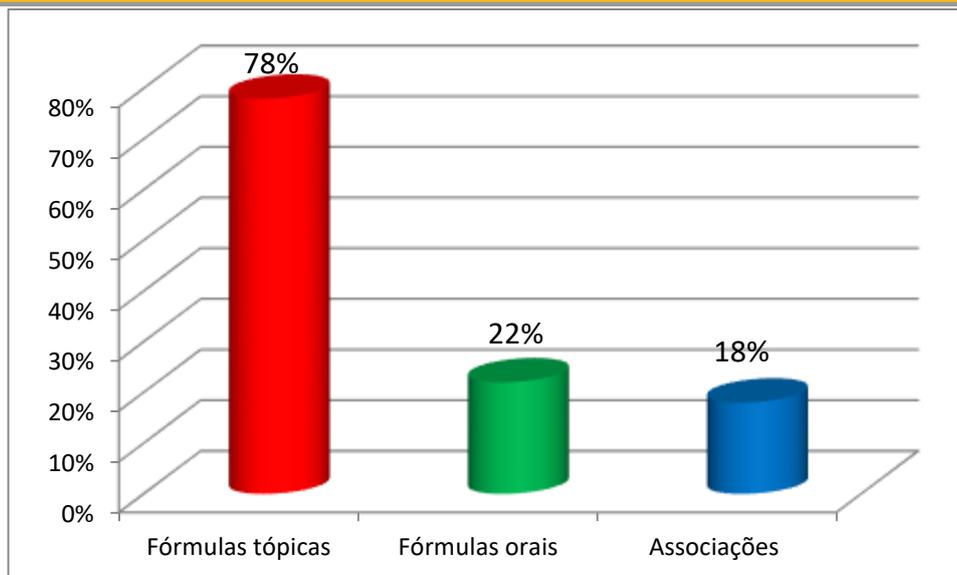


Gráfico 1 - Perfil das formulações tópicas, orais e associações.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Na análise dos dados (Gráfico 2), foram verificados os agentes despigmentantes mais utilizados nas formulações tópicas magistrais, sendo a hidroquinona o ativo mais utilizado, presente em 59% (n=686) das formulações, seguido pelo ácido glicólico com 15% (n=177), a vitamina C tópica com 13% (n=150) e o ácido kójico com 11% (n=121). Esses dados revelam que a hidroquinona é a substância mais comercializada em formulações para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas na farmácia de manipulação estudada. Lemos e colaboradores (2017), realizaram um estudo duplo-cego com 48 indivíduos portadores de melasma, 24 deles fizeram uso de hidroquinona a 4% e fotoproteção FPS 30 três vezes ao dia, durante 12 semanas, e o restante dos indivíduos utilizaram um creme inerte sem propriedades clareadoras pelo mesmo período. Após o período de tratamento, 40% dos indivíduos que fizeram o tratamento com hidroquinona demonstraram desaparecimento completo das hiperpigmentações. Já no grupo controle, apenas 10% tiveram melhora nas lesões.

Segundo Chatterjee e Vasudevan (2014), a hidroquinona é o agente despigmentante mais prescrito globalmente, sendo o mais comercializado atualmente, considerada padrão ouro para o tratamento das hiperpigmentações. Um estudo realizado em 70 pacientes com hiperpigmentação, sob o uso de hidroquinona a 4% associado ao uso de protetor solar FPS 30 três vezes ao dia, demonstrou uma melhora significativa em 89,5% dos pacientes (METSAVAHT, 2017). Esse estudo representa a eficácia clínica da hidroquinona no tratamento das hiperpigmentações, evidenciando que, em relação à utilização e comercialização dos agentes despigmentantes, os tratamentos mais eficazes são mais comercializados.

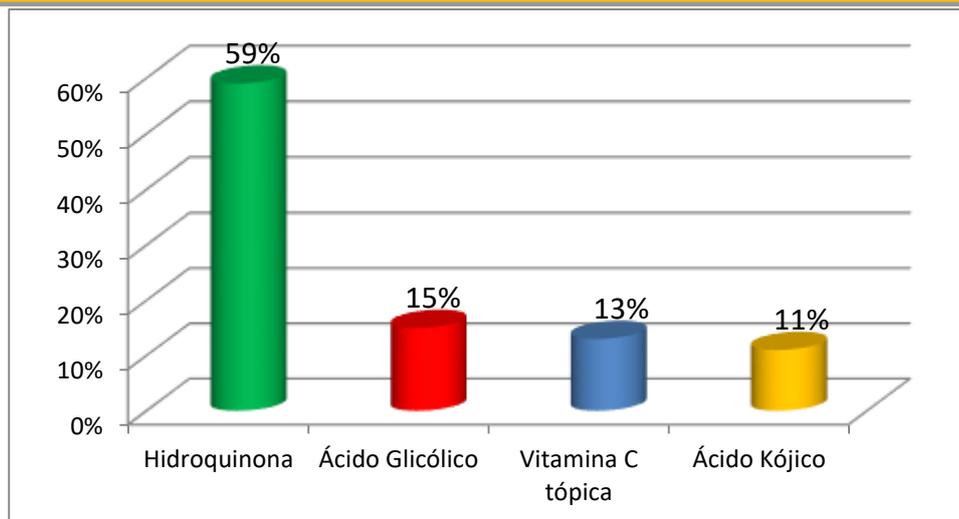


Gráfico 2 - Relação da frequência dos agentes despigmentantes tópicos.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Quando se relaciona a frequência da comercialização do ácido glicólico (Gráfico 2), é possível observar que ele foi menos prescrito que a hidroquinona, mas mais comercializado que os outros despigmentantes tópicos. Segundo Sandin *et al.* (2014), o ácido glicólico é o agente despigmentante mais empregado em terapias para o tratamento das alterações de hiperpigmentação cutânea quando a hidroquinona não é tolerada, devido a seu poder irritativo. Em um estudo realizado com 30 voluntários portadores de melasma, 50% desses foram tratados com hidroquinona a 4% e 50% com ácido glicólico a 10%, verificou-se uma melhor resposta em 76,9% dos pacientes tratados com a hidroquinona, mas 9 pacientes desses apresentaram reações adversas, como eritema e vermelhidão local (METSAVAHT, 2017).

De acordo com os resultados apresentados, a vitamina C tópica (Gráfico 2) foi menos comercializado que a hidroquinona e o ácido glicólico, mas muito utilizado para o tratamento das hiperpigmentações. Um estudo realizado com 16 pacientes portadoras de melasma, no qual utilizaram vitamina C a 5% em um lado da face e hidroquinona a 4% em outro lado, demonstrou que após 16 semanas de tratamento 93% dos pacientes relataram resultados excelentes na região tratada com hidroquinona. Já na região tratada com a vitamina C, 62,5% dos pacientes apresentaram o mesmo resultado comparado com o uso da hidroquinona, entretanto 11 pacientes relataram efeitos adversos com o uso da hidroquinona (LEMONS, 2017). Segundo Dias *et al.* (2017), a vitamina C tópica é um potente antioxidante, muito utilizada e comercializada como alternativa para o tratamento das hiperpigmentações, pois não apresenta nenhum efeito adverso nas concentrações usuais.

Em relação a utilização e comercialização do ácido kójico, este se mostrou o agente despigmentante menos frequente nas formulações comercializadas, demonstrando ser pouco

prescrito para as alterações pigmentares. O ácido kójico é utilizado como segunda linha de tratamento, principalmente quando outras terapias não são desejáveis ou para indivíduos que apresentam fototipos mais altos (CHATTERJEE; VASUDEVAN, 2014). Um relato de caso de um paciente com melasma, fototipo V de Fitzpatrick em tratamento com hidroquinona a 4% e fotoproteção três vezes ao dia, evidenciou piora progressiva das lesões. Pacientes fototipos V e VI de Fitzpatrick, com hiperchromias, não devem ser tratados com hidroquinona, devido ao risco de desenvolverem ocronose, uma patologia de difícil tratamento (SILVA *et al.*, 2016).

Avaliando cada uma das 1.157 formulações tópicas, observou-se que 77% (n = 887) das formulações apresentavam associação de dois ou mais agentes despigmentantes. O ácido retinóico, o ácido glicólico e o ácido kójico foram os três associados com maior frequência, sendo o ácido retinóico o agente mais presente nas associações com 79% (n=547). O ácido retinóico é um ativo proveniente da vitamina A, que possui a função de causar a dispersão da melanina presente nos queratinócitos (LEITE *et al.*, 2015). A hidroquinona possui efeito limitado quando a melanina se encontra depositada na derme, por isso em casos que a hiperchromia é resistente a monoterapia, se faz necessária à associação de outros agentes despigmentantes tópicos (Tabela 1) para que ocorra a potencialização dos resultados (REINEHR; BOZA; HORN, 2015).

Tabela 1-Relação da frequência das formulações contendo hidroquinona e suas associações.

Formulações contendo hidroquinona	TOTAL	%
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Hidrocortisona	224	33
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Fluocinolona	161	23
Hidroquinona	76	11
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Dexametasona	72	10
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Desonida	62	9
Hidroquinona + Ácido Glicólico	46	7
Hidroquinona + Ácido Kójico	11	2
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Ácido Glicirrhízico	8	1
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Hidrocortisona + Ácido Kojico	7	1
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Alfa bisabolol	5	1
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Clobetasol	3	0,4
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Desonida + Ácido Kójico	3	0,4
Hidroquinona + Ácido Fítico	2	0,3
Hidroquinona + Ácido Fítico + Ácido Kójico	2	0,3
Hidroquinona + Ácido Retinóico + Ácido Kójico + Fluocinolona	2	0,3
Hidroquinona + Ácido Glicólico + Ácido Kójico	2	0,3
TOTAL	686	100%

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A tabela 1 demonstra que a formulação mais comercializada na farmácia estudada é a associação hidroquinona + ácido retinóico + hidrocortisona com 33% (n=224). A terapia de primeira escolha para o tratamento das hiperpigmentações, em geral, envolve a associação da hidroquinona ao ácido retinóico e a um corticóide de uso tópico, conhecida como fórmula de Kligman. As formulações tríplexes são combinações que conferem uma maior permeação do agente despigmentante, com menor efeito adverso, devido ao emprego do corticosteroide na formulação (REINENR; BOZA; HORN, 2015). Na fórmula de Kligman é utilizado um corticosteroide tópico para diminuir a inflamação e evitar que ocorra irritação, devido à associação dos outros agentes. A hidroquinona realiza a despigmentação e, o ácido retinóico, além de também atuar como despigmentante, ajuda na permeação dos outros agentes (MARTINS *et al.*, 2017).

Uma revisão realizada com 20 estudos sobre formulações para o tratamento das hiperpigmentações, com o envolvimento de mais de 2.000 participantes em diferentes tratamentos, concluiu que as formulações tríplexes foram mais eficazes do que as monoterapias e as combinações duplas. As monoterapias e as combinações duplas são indicadas quando os pacientes demonstram tolerantes ao tratamento com formulações tríplexes (SHANKAR *et al.*, 2014). As terapias combinadas são prescritas, com maior frequência, devido à maior eficácia

e menor duração do tratamento, quando comparadas as monoterapias ou terapias duplas (MEDEIROS *et al.*, 2016).

Quanto aos despigmentantes de uso oral, analisando o gráfico 3 verifica-se a representatividade na comercialização do *Pinus pinaster* com 56% (n=188), seguido pelo hidroxitirosol com 25% (n=83) e *Polypodium leucotomos* com 19% (n=63). Os resultados demonstram o *Pinus pinaster* como agente clareador de uso oral mais comercializado e utilizado na farmácia de manipulação. Um estudo realizado por Ayres *et al.* (2015), com 30 pacientes com melasma que fizeram uso de 25 mg de *Pinus pinaster*, 3 vezes ao dia, por 30 dias, demonstrou intensa redução na área acometida pelo melasma. De acordo com Pinto *et al.* (2015), o *Pinus pinaster* representa uma opção terapêutica eficaz para pacientes que não obtiveram respostas nas terapias tópicas ou até mesmo para a manutenção da resposta, a fim de evitarem a recidiva da hiperpigmentação. A necessidade de alternativas mais eficazes para o tratamento das hiperpigmentações, com baixos ou nenhum efeito adverso, faz com que o mercado aumente a demanda em produtos e ativos direcionados a este fim (AYRES *et al.*, 2015).

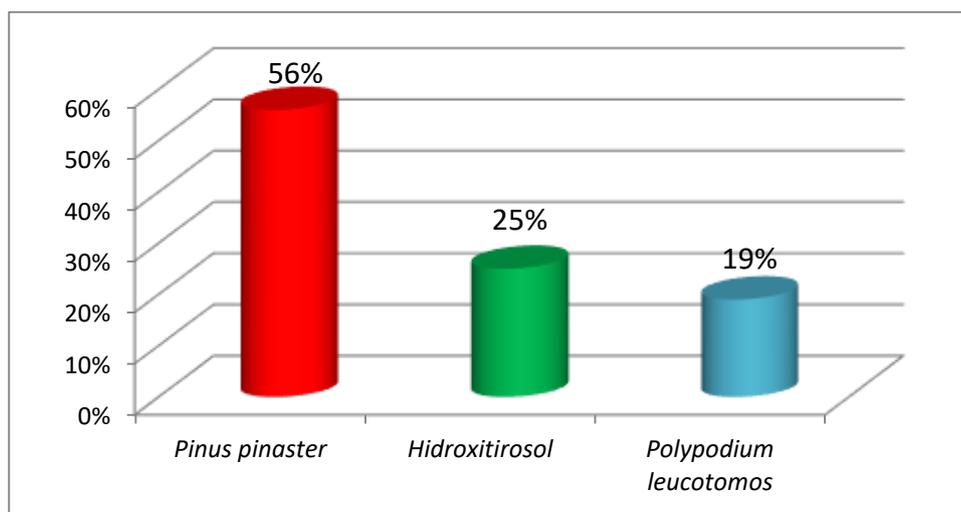


Gráfico 3 - Relação da frequência dos agentes despigmentantes orais.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Na presente pesquisa, o hidroxitirosol apresentou resultados de frequência de comercialização intermediários em relação às outras substâncias. A análise evidencia que o hidroxitirosol é mais comercializado que o *Polypodium leucotomos*, e esta comercialização pode estar relacionada à maior efetividade no tratamento das hiperpigmentações devido aos seus efeitos quimiopreventivos em relação à radiação UV. Medeiros *et al.* (2016) realizaram um estudo com uma paciente portadora de melasma, que utilizou *peeling* oral a base de hidroxitirosol 300mg/dia e fotoproteção solar tópico FPS 30, três vezes ao dia, associados ao *Polypodium leucotomos* 250 mg/dia. Foi demonstrado melhora significativa na alteração da

pigmentação cutânea, após 30 dias de tratamento. O *Polypodium leucotomos* além de possuir propriedade antioxidante, também exerce ação imunomoduladora, e devido a essas propriedades, é bastante comercializado em terapias como adjuvante para o tratamento de diversas alterações dermatológicas (AKABANE; ALMEIDA; SIMÃO, 2017).

Em relação à avaliação das concentrações dos agentes despigmentantes presentes nas formulações aviadas pela farmácia, observou-se que não houve incompatibilidades e concentrações acima das usuais, segundo literatura de referência, o Formulário Médico Farmacêutico, utilizado pelas farmácias magistrais. Caso ocorram tais formulações com concentrações acima das usuais ou incompatibilidades entre as associações, o farmacêutico deve entrar em contato com o prescritor e informá-lo da concentração usual ou da incompatibilidade e registrar no verso do receituário (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2015).

Concentrações acima do usual podem causar irritações cutâneas e até mesmo ocorrer absorção sistêmica do agente despigmentante, podendo acarretar grandes prejuízos à saúde do paciente. A associação de vários agentes despigmentantes em uma mesma fórmula pode provocar alterações, causar inativação dos componentes da formulação ou alterar o pH. Como exemplo, é possível citar a associação do arbutim com ácido retinóico, em que ocorre a perda da eficácia de um dos agentes despigmentantes, pois o pH de estabilidade do ácido retinóico é incompatível com o pH do arbutim (THOMPSON; DAVIDOW, 2016). As incompatibilidades de ativos podem ocasionar a modificação na finalidade das formulações, por isso se torna necessária a interação prescritor e farmacêutico, com o intuito de evitar possíveis equívocos nas formulações.

Incompatibilidades entre as bases utilizadas para veiculação e os ativos também não foram encontradas na avaliação, as incompatibilidades entre ativos e veículos podem acarretar falta de uniformidade e risco de dosificação na formulação final. Em formulações contendo hidroquinona, por exemplo, não devem ser utilizados cremes não iônicos, pois a hidroquinona pode causar desestabilização das emulsões não iônicas ocorrendo à quebra do sistema semissólido utilizado, o correto é utilizar sempre cremes ou loções aniônicas, como lanette (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após realização da presente pesquisa, verificou-se a grande variedade de agentes despigmentantes utilizados em formulações tópicas e orais para o tratamento das hiperpigmentações. Conclui-se que, das formulações magistrais avaliadas, a hidroquinona esteve presente na maioria das formulações tópicas e o *Pinus pinaster* nas formulações orais, sendo a hidroquinona o agente clareador mais comercializado pela farmácia estudada. A associação de dois ou mais agentes despigmentantes nas formulações avaliadas neste estudo representou grande relevância, quando comparada às formulações únicas. Os resultados mostram que as formulações tríplexes são mais comercializadas que as formulações únicas e duplas, evidenciando ser uma opção mais favorável para o tratamento das hiperpigmentações, pois potencializam o resultado do tratamento.

O resultado desta pesquisa corrobora com a hipótese levantada nesse estudo, sendo a hidroquinona o agente despigmentante mais antigo e mais comercializado atualmente, com um poder clareador que supera outros agentes com o mesmo fim, em contrapartida existem seus efeitos adversos que não podem ser negligenciados. Dessa forma, há a necessidade de novos estudos em busca de ativos que apresentem menos efeitos adversos e com eficácia equivalente ou superior a hidroquinona. Ativos capazes de proporcionar resultados mais efetivos e satisfatórios, com o objetivo de amenizar o impacto que as hiperpigmentações cutâneas podem causar na vida social e autoestima dos indivíduos acometidos.

Esse estudo limitou-se a pesquisar os agentes despigmentantes mais comercializados em uma única farmácia de manipulação, apesar de ser uma farmácia que abrange o município de Curvelo-MG e região. Diante disso, torna-se necessário a expansão deste estudo, a realização de pesquisas semelhantes com um número maior de farmácias de manipulação, para que se tenha uma percepção mais expressiva dos ativos mais comercializados. Portanto, esses resultados poderão contribuir para estudos posteriores sobre os agentes despigmentantes de usos tópico e oral, caracterizando sua comercialização, utilização e eficácia para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas.

REFERÊNCIAS

- AKABANE, Andressa Lumi; ALMEIDA, Isabella Parente; SIMÃO, João Carlos L. Avaliação dos índices de qualidade de vida (MELASQoL e DLQI) e do MAIS em pacientes com melasma tratados com *Polypodium leucotomes*. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 214-217, Abr. 2017. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265553579003>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.
- AYRES, Eloisa Leis *et al.* Estudo ex vivo para avaliação da atividade clareadora do Pypnogenol® após exposição à radiação ultravioleta, infravermelho e luz visível. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 4, p. 303-307, Dez. 2015. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265544156007>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.
- _____. Estudo monocêntrico, prospectivo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de formulação cosmeceútica em pacientes com melasma. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 232-240, Ago. 2016. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265548017007>>. Acesso em: 21 Set. 2017.
- BATISTUZZO, J. A.O.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário Médico Farmacêutico** 5. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2015, p. 516-526.
- BERLITZ, Simone Jacobus. **Desenvolvimento tecnológico de nanoemulsão contendo ácido azelaico e avaliação da inibição da tirosinase, permeação cutânea e perfil sensorial**. 2017. f.93. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre.
- BRIANEZI, Gabrielli. **Avaliação da atividade da unidade epidermo-melânica e do dano dérmico no melasma**. 2016. Dissertação (Doutorado em Patologia) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2016.
- CHATTERJEE, Manas; VASUDEVAN, Biju. Avanços recentes em melasma. **Pigment Internacional**, v. 1, n. 2, p. 70-80, Dez. 2014. Disponível em: <<http://www.pigmentinternational.com/article.asp?issn=2349-5847;year=2014;volume=1;issue=2;spage=70;epage=80;aulast=Chatterjee>>. Acesso em: 11 Març. 2018.
- DIAS, Elaine S. *et al.* Microcorrente associada à vitamina C na hiperpigmentação periorbital: Um estudo de caso. **Revista Multidisciplinar e Psicologia**, v. 11, n. 35, Mai. 2017. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/744>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.
- GONÇALEZ, Maíra L. *et al.* Caracterização estrutural e atividade antioxidante *in vitro* de Dipalmitato Kójico carregado em emulsões múltiplas com A/O destinadas a distúrbios da

pele. **Revista BioMedResearchInternational**. São Paulo, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785265>>. Acesso em: 29 Out. 2017.

GUPTA, M.; MAHAJAN, V. K. Perfil clínico de 300 homens com hipermelanoma facial. **Revista Dermatol Case**, v. 11, n. 2. p. 20-24. Dez. 2017. Disponível em: <<http://www.jdcr.eu/index.php?journal=jdcr&page=search&op=results>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

HANDEL, Ana Carolina; MIOT, Luciane Donida B.; MIOT, Hélio A. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 89, n. 5, Set./Out. 2014. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102140/Melasma--uma-revisao-clinica-e-epidemiologica->>. Acesso em: 9 Out. 2017.

IKINO, Juliana K. *et al.* Melasma e avaliação da qualidade de vida em mulheres brasileiras. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 90, n. 2. Jan./Fev. 2014. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102208/Melasma-and-assessment-of-the-quality-of-life-in-Brazilian-women->>. Acesso em: 28 Out. 2017.

LAZZARIN, Júlia Z.; BLANCO, Luiz Felipe O. Perfil epidemiológico das alterações dermatológicas no segundo trimestre gestacional. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. Santa Catarina, v.45, n. 2, p. 25-32, Set. 2016. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/73>>. Acesso em: 24 Fev. 2018.

LEITE, Mateus F. *et al.* Prospecção tecnológica sobre o uso de retinóides em formulações despigmentantes. **Cadernos de prospecção**. Salvador, v. 8, n. 4, p. 681-687, Out./Dez. 2015. Disponível em: <http://portalseer.ufba.br/index.php/nit/article/view/11831/pdf_130>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

LEITE, Mateus F. *et al.* Prospecção tecnológica sobre o uso de retinóides em formulações despigmentantes. **Cadernos de prospecção**. Salvador, v. 8, n. 4, p. 681-687, Out./Dez. 2015. Disponível em: <http://portalseer.ufba.br/index.php/nit/article/view/11831/pdf_130>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

LEMOS; Ana Cláudia Cavalcante E. **Estudo Histomorfométrico, ultraestrutural e da expressão de Wnt1, WLF-1 e ASIP na pele com melasma em comparação com a pele sã perilesional e retroauricular**. 2017. f. 70. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.

MARANZATTO, Camila F. P. *et al.* Análise psicométrico e estrutura dimensional da versão brasileira da escala de qualidade de vida em melasma (MELASQoL-BP). **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, Jul /Ago. 2016. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102498/Analise-psicometrica-e-estrutura-dimensional-da-versao-brasileira-da-escala-de-qualidade-de-vida-em-melasma--MELASQoL-BP->>. Acesso em: 10 Out. 2017.

MARCATO, Danieli Camilo *et al.* Avaliação da atividade despigmentante in vitro do ácido ferúlico como ativo cosmético. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 38, n. 1, Ago. 2017. Disponível em: <<http://seer.fcfa.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/730>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

MARTINS, Letícia T. *et al.* Melasma e sua importância no contexto médico. **Saber digital**. Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 20-26, 2017. Disponível em: <http://faa.edu.br/revistas/docs/saber_digital/clam/anais_clam_2017.pdf>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

MAZON, Vanulza Fátima P. Utilização do laser no tratamento do melasma. **Revista Maiêutica**, Rondonia, v. 1, n. 01, p. 75-84, 2017. Disponível em: <<http://publicacao.uniasselvi.com.br/index.php/EIP/article/view/1826>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

MEDEIROS, Janielle Kelly G. *et al.* Combinação terapêutica no tratamento do melasma. **Revista CuidArte Enfermagem**. Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, Jul/ Ago. 2016. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=BDNF&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=30349&indexSearch=ID>>. Acesso em: 28 Out. 2017.

METSAVAHT, Leandra D. Hidroquinona: vilã ou heroína? **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 232-240, Abr. 2017. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265553579001>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

MIERS, Gabriela. **Liberação de ácido fólico a partir de formas farmacêuticas semissólidas**. 2015. f. 101. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

MILDNER, Natália M.; SCOTTI, Gisleine B.; BLANCO, Luiz Felipe O. Perfil epidemiológico das alterações dermatológicas observadas em mulheres em período de puerpério atendidas no Hospital São José, em Criciúma, Santa Catarina, **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 1, n. 59, p. 20-23, Jan. 2016. Disponível em: <http://www.amrigs.org.br/revista/59-01/04_1403_Revista%20AMRIGS.pdf>. Acesso em: 23 Fev. 2018.

NASCIMENTO, Thainá C. *et al.* **Melasma durante o ciclo gravídico puerperal**, 2017. f. 5. Dissertação (Pós-Graduação em Estética Dermato Funcional) - Centro Universitário São Lucas, Porto Velho.

NETO, Edilson M. R. *et al.* Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. **Boletim Informativo Geum**, Piauí, v. 6, n. 3, p. 59-66, Jul./Set. 2015. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/viewFile/3885/2897>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

NESTOR, M. *et al.* *Polypodium leucotomos* como tratamento adjuvante de transtornos pigmentares, **O Jornal de Dermatologia Clínica e Estética**, v. 7, n. 3, p. 13-7, Mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688621>>. Acesso em: 22 Out. 2017.

OLIVEIRA, Glauber A.; PAIVA, Andres Raimundo. Causas e tratamento da hiperpigmentação periorbital, **Revista Ciências Médicas Sorocaba**, v. 18, n. 3, p. 133-139, 2016. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/23330>>. Acesso em: 24 Fev. 2018.

PERETTI, Solange C. *et al.* Resveratrol para cosméticos no clareamento da pele. **Revista InterfacEHS**, São Paulo, v. 10, n. 1, Jun. 2015. Disponível em: <https://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/.../128_InterfacEHS_ed-vol_10_n_1_2015.pdf>. Acesso em: 24 Fev. 2018.

PINTO, Camila A. S. *et al.* Uso do Pycnogenol no tratamento do melasma. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 218-222, 2015. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/417/Usodo-pycnogenol-no-tratamento-do-melasma>>. Acesso em: 28 Ago. 2017.

PINTO, Marina S. S. **Fotoenvelhecimento: Prevenção e tratamento**. 2014. f. 69. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Algarve.

REBELLATO, Priscila Regina O. *et al.* Peeling de ácido tricloroacético no tratamento de melanosesactínicas no dorso das mãos: estudo comparativo e randomizado entre dois veículos. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 4, p. 294-297, Dez. 2015. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265544156002>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

REINEHR, Clarissa P. H.; BOZA, Juliana C. ; HORN, Roberta. *Peeling* de Ácido Tioglicólido como terapêutica para hiperchromia pós-inflamatória. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 4, p. 250-252, 2015. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/455/Peeling-de-acido-tioglicolido-como-terapeutica-para-hipercromia-pos-inflamatoria>>. Acesso em: 22 Out. 2017.

RUIZ, Bruna Fernanda N. *et al.* Nutricosméticos: um conceito inovador. **Revista Visão Acadêmica**. São Paulo, v. 15, n. 2, P, Abr/Jun. 2014. Disponível em: <<http://revistas.ufpr.br/academica/article/view/36722/23392>>. Acesso em: 29 Out. 2017.

SANDIN, Juliana *et al.* Aplicação de *peeling* de Ácido Lático em pacientes com Melasma – um estudo comparativo. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 255-260, 2014. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/344/Aplicacao-de-peeling-de-acido-latico-em-pacientes-com-melasma---um-estudo-comparativo>>. Acesso em: 28 Out. 2017.

SARKAR, Rashmi *et al.* Gestão médica sobre melasma: Uma revisão com recomendações de consenso pelo *Indian Pigmentary Expert Group*. **Revista indiana de dermatologia**, v. 62, n. 6, p. 558-577, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263529>>. Acesso em: 02 Abr. 2018.

SCHALKA, Sergio *et al.* Benefícios do uso de um composto contendo extrato de *Polypodium loucotomos* na redução da pigmentação e do eritema decorrentes da radiação ultravioleta. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, São Paulo, v. 6, n. 4, 2014. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/359/Benef-iacute-cios-do-uso-de-um-composto-contendo-extrato-de-polypodium-loucotomos-na-redu-ccedil--atilde-o-da-pigmenta-ccedil--atilde-o-e-do-eritema-decorrentes-da-radia-ccedil--atilde-o-ultravioleta>>. Acesso em: 22 Out. 2017.

SHAEFER, Luiza V. **Estudo proteônico do melasma facial em mulheres**. 2018. f. 79. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.

SHANKAR, K. *et al.* Tratamento baseado em evidências para melasma: opinião de especialistas e uma revisão. **Revista indiana de dermatologia**, v. 4, n. 2, p. 165-186, Out. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269451>>. Acesso em: 11 Mar. 2018.

SILVA, Catarina G. *et al.* Ocronose exógena tratada com laser de CO₂. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 370-372, Nov. 2017. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265549460015>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

SILVA, Rosana Mara; ANDREATA, Maria Fernanda G. Rejuvenescimento facial: a eficácia da radiofrequência associada à vitamina C. **Revista Maiêutica**, Santa Catarina, v. 1, n. 1, p. 55-73, 2017. Disponível em: <<https://publicacao.uniasselvi.com.br/index.php/EIP/article/view/1825/913>>. Acesso em: 22 Fev. 2018.

SONTHALIA, S.; SARKAR, Rashmi. Etiopatogênese de melasma. **Revista PigmentInternational**. v. 2, n. 1, p. 21 - 27, Març. 2015. Disponível em: <<http://pigmentinternational.com/text.asp?2015/2/1/21/159389>>. Acesso em: 11 Març. 2018.

TAGLIOLATTO, Sandra; MAZON, Nancy Vanessa P. Uso da técnica de indicação percutânea de colágeno no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória. **Revista Surgical&CosmeticDermatology**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 160-164, Mai. 2017. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265551922010>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos**. 3 ed. São Paulo: Artmed, 2016, p. 687-692.