



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CAMPUS URUGUAIANA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ALICE RIBEIRO MAYDANA FAGUNDES

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ASPECTOS GERAIS DAS HIPERCROMIAS CUTÂNEAS E
UTILIZAÇÃO DE FORMULAÇÕES DESPIGMENTANTES**

Uruguaiana/ RS

2016

ALICE RIBEIRO MAYDANA FAGUNDES

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ASPECTOS GERAIS DAS HIPERCROMIAS CUTÂNEAS E UTILIZAÇÃO DE
FORMULAÇÕES DESPIGMENTANTES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial de avaliação da disciplina do Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Letícia Marques Colomé

Uruguaiana/ RS

2016

Alice Ribeiro Maydana Fagundes

ASPECTOS GERAIS DAS HIPERCROMIAS CUTÂNEAS E UTILIZAÇÃO DE
FORMULAÇÕES DESPIGMENTANTES

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Letícia Marques Colomé

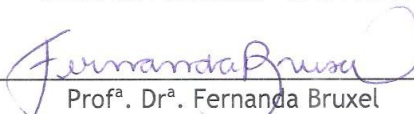
Área de concentração: Farmácia

Trabalho de conclusão de curso defendido e aprovado em: 10 / 06 / 2016

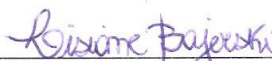
Banca examinadora:



Prof^a. Dr^a. Letícia Marques Colomé
Orientadora
Curso de Farmácia - UNIPAMPA



Prof^a. Dr^a. Fernanda Bruxel
Curso de Farmácia - UNIPAMPA



Prof^a. Dr^a. Lisiane Bajerski
Curso de Farmácia - UNIPAMPA

Dedico este trabalho a minha amiga Laura Rios (*in memoriam*).

“A dor na vida de uma pessoa não muda. Mas o sabor da dor depende onde a colocamos.”

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar saúde psicológica e física.

Aos meus pais, por me concederem a oportunidade de estudar, me dando todo o suporte. Não é todos que tem a sorte de poder estudar sem precisar se preocupar com nada mais, então agradeço a eles por me proporcionarem isso.

As minhas tias, Sinara e Simara Fagundes, meus avós, Marlene e Elci e a minha irmã, Aline, pelo apoio e ajuda nessa trajetória.

A Kátia, que me acolheu na sua casa quando mudei para Uruguaina, permitindo que a minha adaptação na cidade ocorresse da melhor forma possível, me ajudando em tudo, sendo uma amiga, irmã, mãe, tia... um pouco de cada.

Ao Willian, por ter me apoiado, auxiliado e por ter tido paciência. Sem a tua ajuda teria sido mais difícil.

A minha orientadora, professora Dr^a Letícia Colomé, pela paciência e ajuda nos momentos de indecisão, pela atenção e por ser essa pessoa sempre disposta com seus alunos.

A todos que de alguma forma colaboraram para o meu crescimento intelectual, pessoal, espiritual e profissional.

RESUMO

A hiperpigmentação cutânea está ligada a vários fatores, sejam externos, como exposição demasiada a raios UV, ou metabólicos, como alterações hormonais. Com a preocupação da estética facial presente na sociedade, surgiram vários tratamentos para o combate dessa desordem. Assim, este trabalho apresenta uma explanação sobre o funcionamento e estrutura da pele, considerando especialmente a pigmentação fisiológica e patológica. A seguir, são apresentadas as formas de tratamento das hiperpigmentações, incluindo os *peelings* físicos e químicos e as substâncias despigmentantes.

Palavra chave: hiperpigmentação, hiperpigmentação, despigmentantes cutâneos, *peelings*.

ABSTRACT

The cutaneous hyperpigmentation is attributed to many factors, that can be either external, like the overexposure to UV rays, or metabolic, as hormonal changes. With the concern of society about facial esthetics, many treatments emerged in order to combat this disorder. Thereby, this work shows an explanation about the physiology and structure of skin, specially considering the physiological and pathological pigmentation. Next, the ways of treatment of the hyperchromias are presented, including the physical and chemical peelings, and the depigmentation substances.

Keywords: hyperchromia, hyperpigmentation, skin depigmentation, *peelings*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da estrutura da pele.....	15
Figura 2. Esquema demonstrando a síntese da melanina nos melanossomos.....	17
Figura 3. Esquema da biossíntese de melanina.....	18
Figura 4. Lentigos.....	20
Figura 5. Sardas.....	21
Figura 6. Melasma.....	22
Figura 7. Hiperpigmentação pós-inflamatória causada por acne.....	24
Figura 8. Fitofotodermatose causada por limão.....	25
Figura 9. Estrutura molecular da hidroquinona.....	26
Figura 10. Estrutura molecular do ácido kójico.....	28
Figura 11. Estrutura molecular da arbutina.....	30
Figura 12. Estrutura molecular do ácido azeláico.....	31
Figura 13. Níveis de <i>peeling</i>	33
Figura 14. Estrutura molecular dos ácido glicólico.....	34
Figura 15. Estrutura molecular do ATA.....	35
Figura 16. Estrutura molecular do ácido retinóico.....	36
Figura 17. Estrutura molecular do ácido salicílico.....	37
Figura 18. Estrutura molecular do fenol.....	38
Figura 19. Processo de esfoliação por microdermoabrasão.....	40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivos gerais.....	12
3.2 Objetivos específicos.....	12
4. METODOLOGIA	13
5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
5.1 Estrutura da pele.....	14
5.2 Melanogênese.....	18
5.3 Hiperpigmentação.....	19
5.3.1 Tipos de hiperpigmentação.....	20
5.3.1.1 Lentigo.....	20
5.3.1.2 Sardas.....	21
5.3.1.3 Melasma.....	22
5.3.1.4 Hiperpigmentação pós-inflamatória.....	23
5.3.1.5 Fitofotodermatose.....	24
5.4 Tratamentos disponíveis para a hiperpigmentação.....	25
5.4.1 Substâncias despigmentantes.....	25
5.4.1.1 Hidroquinona.....	26
5.4.1.2 Ácido kójico.....	28
5.4.1.3 Arbutina.....	29
5.4.1.4 Ácido azeláico.....	30
5.4.2 <i>Peeling</i> químicos.....	32
5.4.2.1 Alfavidroxiácidos (AHA).....	33
5.4.2.2 Ácido tricloroacético (ATA).....	34
5.4.2.3 Ácido retinóico (tretinoína).....	35
5.4.2.4 Ácido salicílico.....	36
5.4.2.5 Fenol.....	37
5.4.3 Microdermoabrasão.....	40
5.5 Segurança no uso dos clareadores de pele.....	41
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
7. BIBLIOGRAFIA	44

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo cerca de 10 a 15% do peso corporal e determinando seu limite com o meio externo. As funções da pele incluem proteção contra agressões físicas, químicas e biológicas; proteção contra radiação danosa ultravioleta (UV) dos raios do sol; formação da vitamina D; termorregulação e perda de água; secreção de ferormônios; percepção e sensibilidade; e defesa imunológica (DE MAIO, 2010).

Os cuidados com a pele vêm recebendo mais atenção pela população em razão do aumento da exposição aos raios UV. A preocupação com a saúde da pele por muito tempo foi vista como apenas algo estético, entretanto, por causa do aumento nos casos de doenças da pele, uma nova cultura de prevenção e cautela vem se instaurando.

Caracterizada pelo aumento de melanina, a hiperpigmentação pode ser descrita como o surgimento de manchas escuras sobre a pele (SMALL *et al.*, 2014) e, devido a sua característica inestética, as indústrias de cosméticos começaram a voltar a atenção para o desenvolvimento e a fabricação de despigmentantes cutâneos.

As manchas são umas das principais preocupações em qualquer fase da vida, e os produtos despigmentantes estão cada vez mais efetivos quando se trata em eliminar essas máculas que podem ter sido causadas pelo sol ou até mesmo por alterações hormonais. São diversos os fatores que podem induzir o aparecimento de manchas na face, colo e membros superiores, locais esses que estão mais expostos aos raios UV (NEVES, 2010).

Em razão do grande descuido da população em relação à pele, percebeu-se um aumento nos casos de hiperpigmentações. Posteriormente, percebeu-se também, um aumento na procura por tratamentos para esse tipo de discromia. Por essa razão, faz-se necessário um estudo dos principais métodos utilizados nestes casos, bem como uma atualização a cerca dos ativos e técnicas empregadas, o que será de grande valia para os profissionais da saúde envolvidos com estes tratamentos, bem como para os pacientes que se beneficiarão destas terapias.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando o exposto, este projeto teve por objetivo mostrar uma análise geral das causas e as formas de tratamento para as hiperpigmentações cutâneas. Para um melhor entendimento do que são as hiperpigmentações, primeiramente, foi necessário uma explicação sobre a pele e seu funcionamento. Após esta etapa, o tema foi abordado pormenorizadamente, elucidando como a melanina é formada e por que ocorrem estas desordens, além dos tipos de tratamentos para a hiperpigmentação cutânea e seus mecanismos de ação.

Esta revisão ressalta a importância do cuidado com a pele, expondo apenas um, dos diversos fatores dentro da estética que incomodam a população: as hiperpigmentações cutâneas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos gerais das hiperpigmentações cutâneas e os tratamentos disponíveis para esta desordem.

3.2 Objetivos específicos

- Explanar sobre a estrutura da pele humana e suas constituições básicas;
- Elucidar a formação da melanina e suas funções;
- Conhecer os tratamentos disponíveis para as hiperpigmentações, compreendendo seus mecanismos de ação.

4. METODOLOGIA

A metodologia aplicada na realização deste trabalho foi uma revisão bibliográfica, abordando os ativos mais clássicos utilizados no tratamento de hiperpigmentação. Os materiais de pesquisa foram artigos científicos, livros, teses e dissertações publicados nos últimos 15 anos. Além disso, foram acessados os bancos de dados LILACS, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO e PUBMED. Para a pesquisa em sítios eletrônicos foram usadas as seguintes palavras-chave: “despigmentantes”, “despigmentantes cutâneos”, “hipercromias”, “hipermelanose” e “*peelings*”.

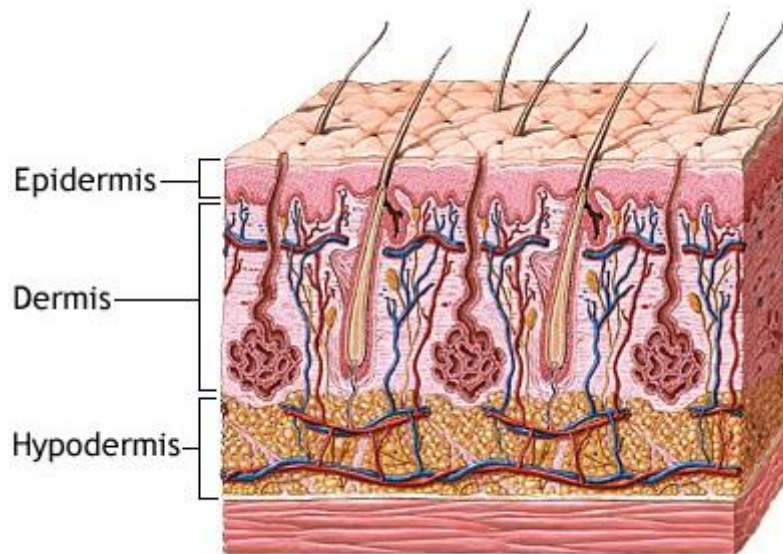
5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 Estrutura da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo cerca de 10 a 15% do peso corporal. Age, funcionalmente, como barreira de proteção do ambiente externo, controlando a perda de fluídos corporais, evitando a invasão de substâncias estranhas que prejudiquem o organismo, atuando como barreira impermeável a diversas substâncias (DE MAIO, 2010).

A pele é dividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A **epiderme** possui quatro tipos de células (queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel), sendo composta pelo estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal (SMALL *et al.*, 2014) (Figura 1). A epiderme, camada mais externa da pele, é constituída por células epiteliais (queratinócitos) com disposição semelhante a uma “parede de tijolos”. Estas células são produzidas na camada mais inferior da epiderme (camada basal ou germinativa) e em sua evolução em direção à superfície sofrem processo de queratinização ou corneificação, que dá origem à camada córnea, composta basicamente de queratina, uma proteína responsável pela impermeabilização da pele. Os anexos cutâneos, unhas, pelos, glândulas sudoríparas e sebáceas, são originadas da epiderme. A abertura dos folículos pilosebáceos (pêlo + glândula sebácea) e das glândulas sudoríparas na pele formam os orifícios conhecidos como poros (LIMA, 2014).

Figura 1. Representação esquemática da estrutura da pele



Fonte: LAMOREA, 2012.

O **estrato córneo** é formado pelos corneócitos (queratinócitos mortos) e lipídeos, funcionando como barreira protetora, mantendo a hidratação e elasticidade da pele. Os queratinócitos demoram cerca de um mês, na pele saudável e jovem, para migrar da membrana basal da epiderme até a superfície do estrato córneo, para sofrer o processo de descamação e renovação celular. Além das células mortas, grânulos grosseiros de queratina, e resistentes a mudanças do pH do meio ambiente, fazem parte desta camada. A quantidade de queratina que a pele produz é dependente da necessidade das diferentes partes do organismo. Assim, diferentes áreas do corpo apresentam um grau de espessura variada, o que interfere na permeabilidade cutânea (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010; DE MAIO, 2010).

O **estrato granuloso** contém várias camadas de células com grânulos de querato-hialina, que são precursores da queratina. Essa região é responsável pela formação da bicamada lipídica, protegendo a pele da desidratação. Também tem função de formar uma barreira e oferecer resistência à absorção percutânea, além de atuar como “cimento”, fixando as células queratinizadas umas às outras, impedindo o seu desprendimento (RIBEIRO, 2010).

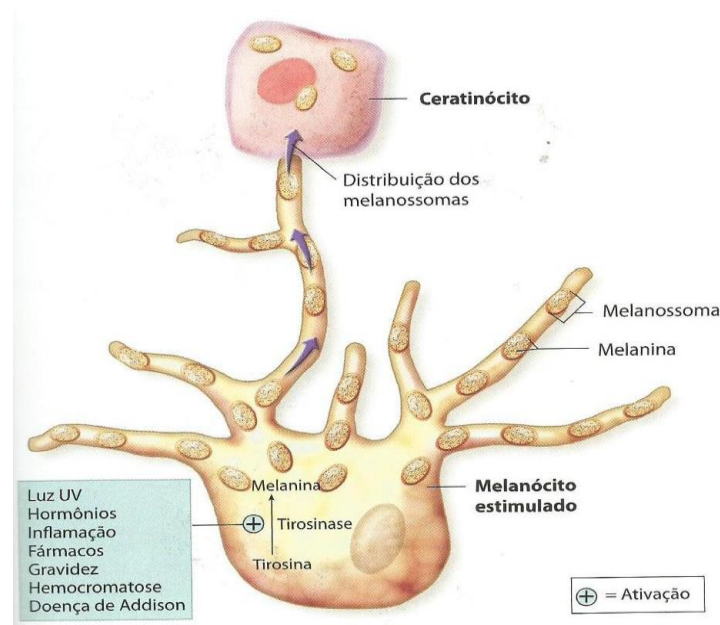
Formada por estratos de células poliédricas que vão se achatando a medida que se aproximam da superfície, a **camada espinhosa** recebe este nome porque quando vistas pelo microscópio as células aparentam estar conectadas, comparável a “espinhos”. As células da camada espinhosa também possuem grânulos

lamelares, que se fundem com a membrana basal e formam uma proteção extra contra a desidratação. As células de Langerhans são mais frequentes nessa camada. Atualmente são denominadas *células apresentadoras de antígenos*, pois possuem receptores para imunoglobulinas, podendo acumular antígenos na sua superfície e passá-los aos linfócitos T, participando das reações de hipersensibilidade a antígenos por contato cutâneo. Juntamente com os linfócitos, as células de Langerhans reforçam a barreira imunológica (DE MAIO, 2010).

Por fim, no **estrato basal** encontram-se células cúbicas com intensa atividade mitótica, responsável pelo crescimento da epiderme, onde são renovadas a cada 20 a 30 dias, dependendo da região do corpo. Nas células basais existem os hemidesmossomos, que servem para a aderência do epitélio com o tecido conectivo subjacente (DE MAIO, 2011). É a partir da camada basal que se originam as demais camadas que formam a epiderme. Nesta região se observa a maior proporção de células em divisão. Nos queratinócitos basais, encontram-se o citoesqueleto, um complexo de túbulos, microfilamentos longos (actina), filamentos curtos (miosina) e filamentos intermediários. Essas estruturas são responsáveis pelos movimentos celulares, deslocamentos intracelulares de organelas e manutenção da estrutura celular (RIBEIRO, 2010). No estrato basal, há também as células de Merkel, onde formam junções sinápticas com terminações nervosas sensitivas. Essas células são receptores táteis (mecanorreceptores) e são abundantes na ponta dos dedos e na base dos folículos pilosos (MONTANARI, 2015).

A melanina concentra-se, principalmente, na epiderme, exceto em alguns tipos de melasma, situações em que também é encontrada na derme (RIBEIRO, 2010). Os melanócitos (Figura 2) perfazem cerca de 5% das células epidérmicas e são a sede da síntese de melanina, principal pigmento da pele, responsável pela absorção de radiação UV. Possuem citoplasma globoso, com núcleo central e emitem prolongamentos dendríticos para a superfície da epiderme, por onde transferem melanina para os queratinócitos através desses prolongamentos, determinando a cor da pele (BENY, 2011).

Figura 2. Esquema demonstrando a síntese da melanina no melanócito



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

A **derme**, localizada sob a epiderme, pode ser dividida em derme papilar e derme reticular. Os fibroblastos, células predominantes na derme, sintetizam as proteínas estruturais como colágeno e elastina, glicosaminoglicanos e proteínas de adesão, que compõe a maior parte da matriz extracelular (SMALL *et al.*, 2014). Essa parte da pele é formada por uma estrutura de fibras proteicas associadas a uma matriz extracelular, consiste em um tecido resistente e elástico, que proporciona resistência física ao corpo frente a agressões mecânicas, fornece nutrientes à epiderme e abriga os apêndices cutâneos, vasos sanguíneos e linfáticos, células de natureza conjuntiva e de origem sanguínea (RIBEIRO, 2010). A faixa na qual a epiderme e a derme se unem é chamada de junção dermo-epidérmica. Nesta área, a epiderme se projeta em forma de dedos na direção da derme, formando as cristas epidérmicas. Estas aumentam a superfície de contato entre as duas camadas, facilitando a nutrição das células epidérmicas pelos vasos sanguíneos da derme (OLIVEIRA, 2013).

Entre a derme e a musculatura está a **hipoderme**, formada por gordura e componentes fibrosos. Não faz parte da pele, mas serve de apoio, permitindo a mobilidade da pele em relação aos órgãos subjacentes (DE MAIO, 2011). Essa camada possibilita o deslizamento da pele sobre estruturas na qual esta se apoia, proporciona proteção à pele contra choques mecânicos e funciona como isolante

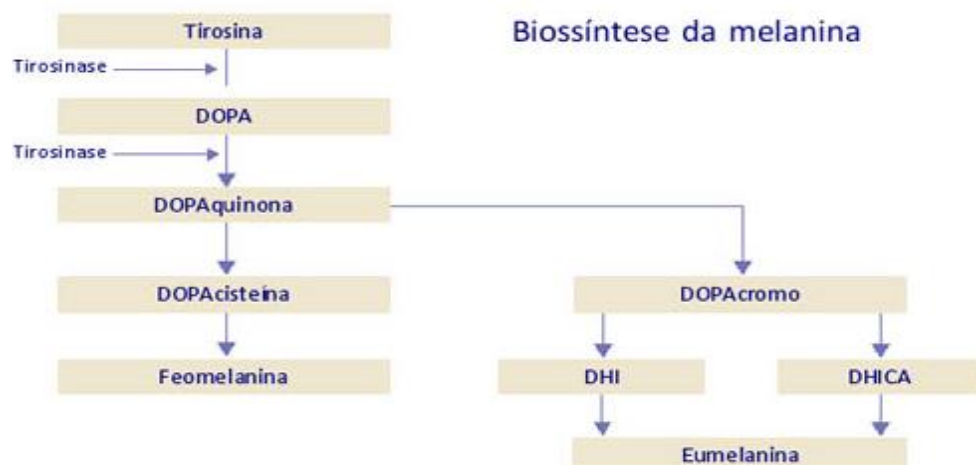
térmico (proteção contra o frio). Sendo rica em células que armazenam gordura (adipócitos), a hipoderme funciona também como reserva energética (BENY, 2011).

5.2 Melanogênese

A síntese de melanina ocorre dentro dos melanossomos, organelas presentes nos melanócitos, que são células responsáveis pela produção de melanina. Estes localizam-se na camada basal da epiderme e possuem prolongamentos que se distendem e penetram ao longo das células das camadas basal e espinhosa (DE MAIO, 2011). O pigmento de melanina, que determina a cor da pele e causa a hiperpigmentação, concentra-se principalmente na epiderme, mas pode ser encontrado também na derme, no caso de doenças cutâneas. Existem dois pigmentos melânicos: a feomelanina, que tem coloração amarelada/avermelhada, e a eumelanina, que tem coloração marrom/preta (SMALL *et al.*, 2014) (Figura 3).

A via bioquímica básica da melanogênese consiste na oxidação da tirosina a DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), que, por sua vez, é oxidada a dopaquinona. As duas reações bioquímicas são catalisadas pela tirosinase. O primeiro passo deste processo, a conversão de tirosina a DOPA, é decisivo, considerando que os passos seguintes ocorrem de maneira espontânea em pH fisiológico e estão sob controle genético. A tirosina é crítica para a síntese da melanina e sua maior disponibilidade resulta no aumento da melanogênese (RIBEIRO, 2010).

Figura 3. Esquema da biossíntese de melanina



Fonte: MONTEIRO, 2010.

Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em DOPA (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para a síntese de eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína, a dopaquinona é convertida em ciclodopa e esta em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa-5,6-diidroxiindol) em maior proporção, e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiindol-2-ácido carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase e, finalmente, esses diidroxiindóis são oxidados à eumelanina. Por outro lado, na presença de cisteína, a dopaquinona rapidamente reage com tal substância para gerar cisteinildopa, que, finalmente, produz feomelanina (MIOT *et al.*, 2009).

A eumelanina absorve e dispersa a luz UV, atenuando sua penetração na pele e reduzindo os efeitos nocivos do sol (MIOT *et al.*; 2009) e a feomelanina sofre degradação sob ação do UV e conseqüente diminuição da sua capacidade de absorver este tipo de radiação, podendo formar ainda radicais livres, contribuindo para o aumento de lesões de pele induzidas pelo UV (RIBEIRO, 2010).

Estudos acerca do mecanismo de transferência e conseqüente distribuição da melanina sugerem que os queratinócitos adquirem as partículas de melanina por meio de fagocitose dos dendritos dos melanócitos (DE MAIO, 2011).

5.3 Hiperpigmentação

As hiperpigmentações resultam do excesso na produção de melanina pelos melanócitos, levando ao surgimento de regiões mais escuras que a tonalidade da pele. Podem surgir devido a fatores como envelhecimento, alterações hormonais, inflamações, alergias, exposição solar, dentre outros (TEDESCO *et al.*, 2007). Neste estudo, serão abordados os principais tipos desta desordem.

5.3.1 Tipos de hiperpigmentação

5.3.1.1 Lentigos

Os lentigos (Figura 4) são manchas pequenas, circunscritas, de coloração castanho escuro a negra (RIBEIRO, 2010). Costumam surgir a partir da terceira década, vão aumentando gradualmente e persistem por anos. A radiação UV cumulativa é o fator desencadeante principal. A avaliação histopatológica demonstra proliferação tanto dos melanócitos quanto dos queratinócitos com aumento das cristas epiteliais (DE MAIO, 2011).

Figura 4. Lentigos



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

A face e o dorso das mãos são as áreas típicas afetadas. Como essas lesões raramente são vistas em pacientes abaixo de 50 anos, elas são chamadas de lentigos senis (ARAÚJO E MEJIA, 2013; GOMARA, 2003).

Se tratados de maneira definitiva e cautelosa, param de crescer. Usando despigmentante a lesão poderá progredir lentamente. Deve-se sempre considerar a possibilidade de a hiperpigmentação pós-inflamatória ocorrer em resposta ao tratamento (DE MAIO, 2011).

5.3.1.2 Sardas

Também chamadas de efélides, as sardas (Figura 5) são pequenas máculas vermelhas ou marrom-claras que são promovidas pela exposição ao sol, e geralmente aparecem na face, nos braços e dorso, onde ocorre um aumento de melanina na epiderme e não do número de melanócitos e são mais comuns em pessoas com cabelos loiros ou ruivos (ARAUJO E MEJIA, 2013; GOMARA, 2003; PEDROSA, 2013).

Figura 5. Sardas



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

Nas sardas, o número de melanócitos ativos não aumenta, o que ocorre é um aumento dos melanossomas e produção de melanina em áreas da pele mais expostas ao sol (RIBEIRO, 2010). Histologicamente, as efélides mostram um aumento da melanina na epiderme, sem a proliferação melanocítica ou alongamento epidérmico observado nos lentigos (PEDROSA, 2013).

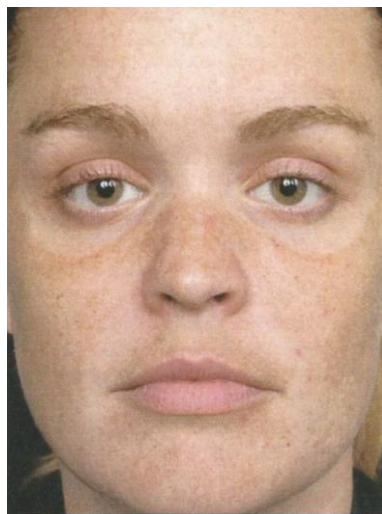
As efélides decorrentes de queimadura solar são maiores, com aparência salpicada e irregular. Já em indivíduos de pele clara, há também influência hereditária. As sardas parecem proteger a pele contra o dano provocado pela luz UV. Ocasionalmente, com uso de fotoprotetores ou evitando a exposição, pode-se reduzir sua intensidade. São mais comuns em adolescentes (DE MAIO, 2011).

5.3.1.3 Melasma

A radiação UV é, sem dúvida, o principal fator desencadeante do melasma (Figura 6), embora alterações hormonais influenciem uma parcela de pacientes a desenvolver o quadro (8 a 29%), assim como alterações endocrinológicas, mas nenhuma correlação está bem estabelecida. Quando existe um componente hormonal, como gestação ou uso de contraceptivos, a hiperpigmentação é chamada de cloasma (DE MAIO, 2011).

Ocorre comumente depois de uma alteração do estado hormonal da mulher, inclusive durante a gravidez, ou durante o uso de anticoncepcionais orais. Assim como ocorre com todos os distúrbios que causam hiperpigmentação, o melasma é agravado pela exposição aos raios UV (SMALL *et al.*, 2014). É mais comum em mulheres adultas em idade fértil, podendo, porém, iniciar-se pós-menopausa. A idade de aparecimento situa-se entre 30-55 anos e o sexo masculino representa apenas 10% dos casos. O melasma é uma hipermelanose comum, caracterizada por máculas acastanhadas, mais ou menos escuras, de contornos irregulares mas limites nítidos, nas áreas fotoexpostas, especialmente face, fronte, têmporas e, mais raramente, no nariz, pálpebras e membros superiores (MIOT *et al.*, 2009).

Figura 6. Melasma



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

O melasma é a mais evidente alteração de pigmentação na gravidez, ocorrendo em até 75% das gestantes, mais comumente na face (63%), seguindo-se o malar e o mandíbular. A intensidade e a extensão da pigmentação variam. Estas costumam desaparecer completamente em prazo de um ano após o parto, mas cerca de 30% das mulheres evoluem com alguma sequela da mancha. O quadro é mais persistente em mulheres que fizeram uso de anticoncepcionais orais, o que reforça a teoria sobre a influência dos níveis de progesterona e estrógeno e em mulheres susceptíveis expostas à radiação solar. Uma vez que a pigmentação costuma regredir após o parto, a conduta médica durante a gravidez deve ser conservadora, com o uso da hidroquinona em baixas concentrações e sem a adição da tretinoína na fórmula, pelo possível efeito teratogênico dos retinóides (URASAKI, 2010).

5.3.1.4 Hiperpigmentação pós- inflamatória

A hiperpigmentação pós-inflamatória (Figura 7) resulta da alteração da coloração pelo trauma do melanócito, que, de maneira defensiva, aumenta a quantidade de melanina na epiderme por meio de elevação de quantidade de melanosomos nos queratinócitos epidérmicos. A exposição à luz UV intensifica a tonalidade escura e faz o processo durar ainda mais tempo (DE MAIO, 2011).

Qualquer quadro inflamatório, traumas mecânicos ou tratamentos dermatológicos, podem levar a uma hipermelanose inflamatória (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010). Ocorre, principalmente, em pessoas de pele escura na sequência do restabelecimento de uma inflamação como a acne, a dermatite de contato, a dermatite atópica ou outros traumas, e podem persistir por meses (RIBEIRO, 2010).

Figura 7. Hiperpigmentação pós-inflamatória causada por acne



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

Afastado o processo inflamatório, seu tratamento segue as mesmas orientações do tratamento do melasma. Os mesmos agentes clareadores podem ser empregados e a fotoproteção é fundamental (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010).

5.3.1.5 Fitofotodermatose

A fitofotodermatose (Figura 8) é causada pelo uso de substâncias fotossensibilizantes ou medicamentos tópicos associados à exposição solar. O contato com frutas cítricas, como laranja e limão, e posterior exposição ao sol também pode levar a uma fitofotodermatose, onde primeiramente a parte da pele agredida fica avermelhada e posteriormente permanecem manchas escuras. Também existem alguns medicamentos que podem induzir a hiperpigmentação sem exposição ao sol, como amitriptilina, ciclofosfamida, fenotiazina, zidovudina e outros, mas as manchas tendem a desaparecer espontaneamente (RIBEIRO, 2010).

Figura 8. Fitofotodermatose causada por limão



Fonte: MARTINI, 2012.

As manchas começam em geral como lesões eritematosas ou até bolhosas e podem evoluir para quadros de hiperpigmentação. Muitas vezes a hiperpigmentação desaparece apenas com medidas de fotoproteção, porém em casos mais intensos pode haver necessidade de agentes clareadores (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010).

5.4 Tratamentos disponíveis para a hiperpigmentação

5.4.1 Substâncias despigmentantes

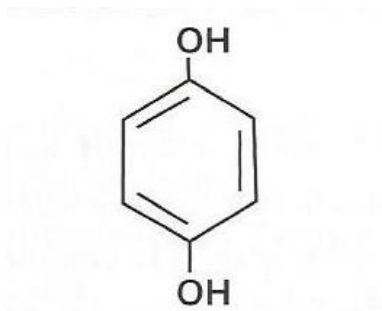
Os produtos cosméticos despigmentantes possuem princípios ativos destinados a clarear a pele, atenuando, desta forma, as manchas pigmentares. A ação desses princípios ativos acontece por diferentes mecanismos de ação, porém, todos estão ligados à interferência na produção ou transferência de melanina. Eles podem atuar inibindo a biossíntese de tirosina, inibindo a formação de melanina ou interferindo no transporte dos grânulos de melanina (TEDESCO *et al.*, 2007). O principal fator determinante da cor da pele é a quantidade de melanina produzida pelos melanócitos, por esta razão, a pesquisa para o desenvolvimento de despigmentantes concentra-se especialmente na redução da produção de melanina

pelos melanócitos (DE MAIO, 2011). A seguir, estão expostas as principais substâncias que tratam estas desordens pigmentares.

5.4.1.1 Hidroquinona

A hidroquinona é considerada padrão ouro no clareamento das hipermelanoses. É um derivado fenólico que age principalmente por **inibição da tirosinase**, impedindo a transformação de dopa em melanina. Quanto mais alta sua concentração, maior o seu poder clareador e maior a possibilidade de eventos adversos, sendo o mais frequente a irritação da pele. Em concentrações acima de 5% podem ocorrer efeitos permanentes como hipopigmentação ou acromias. A hidroquinona pode ser usada como monoterapia, porém apresenta melhores resultados quando empregada em associação a outros princípios ativos, como ácido glicólico ou retinol. A formulação combinada tem como objetivo aumentar a eficácia de cada ingrediente em separado, bem como abreviar a duração do tratamento e reduzir os efeitos colaterais pela diminuição da concentração de seus componentes (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010). Entre seus efeitos adversos estão a dermatite de contato alérgica, hiperpigmentação pós-inflamatória, atrofia epidérmica e a ocronose exógena, que é caracterizada por hiperpigmentação negro-azulada fuliginosa (MOREIRA *et al.*, 2010; RIBAS, 2010).

Figura 9. Estrutura molecular da hidroquinona



Fonte: RIBEIRO, 2010.

A despigmentação obtida com a hidroquinona na forma de monometil éter é reversível, ou seja, basta interromper o tratamento para que a síntese de melanina seja normalizada. Já o monobenzil éter de hidroquinona é capaz de destruir os

melanócitos, causando despigmentação permanente localizada e em regiões distantes da aplicação do produto, e por esta razão é usado nos casos de vitiligo para despigmentação generalizada. As concentrações utilizadas variam entre 2 a 10%. Para produtos que se destinam à aplicação facial a concentração utilizada é de 2 a 5%, e para aplicação no tronco ou extremidades de 6 a 10% (VALLE E CHIAVEGATTO, 2013; RIBEIRO, 2010).

Antioxidantes, como a vitamina C e retinóides, assim como o alfa-hidroxiácido, podem ser usados como aditivos para aumentar a penetração e melhorar a eficácia. Alguns casos de ocronose exógena vêm sendo atribuídos ao uso de hidroquinona em alguns pacientes de pele escura, em particular nas mulheres sul- africanas que usam altas quantidades de hidroquinona sobre grandes áreas de seu corpo frequentemente. Entretanto, a hidroquinona é usada extensivamente na América do Norte, sendo registrados cerca de 30 casos de ocronose exógena como consequência o seu uso (HALDER *et al.*, 2004).

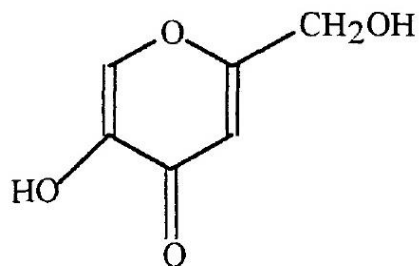
Segundo a RDC nº 215\2005, relativa às substâncias de uso restrito, o uso da hidroquinona foi permitido para fabricação de produtos de ação clareadora, na concentração máxima de 2%. Embora a hidroquinona esteja sendo usada há muito tempo, progressivamente ela vem sendo substituída por outros componentes que são menos irritantes (NEVES, 2010). O uso desta substância já foi banido no Japão, em grande parte da União Européia e na Austrália, pela ocorrência de casos de ocronose e ainda há investigações acerca da segurança do uso crônico do produto, relacionadas especialmente ao potencial carcinogênico de derivados do benzeno avaliado em roedores e ainda não comprovado em humanos (DE MAIO, 2011).

Há autores que afirmam ser bastante seguro utilizar a hidroquinona em concentrações de até 5%, acima deste valor os efeitos colaterais aumentariam sem haver maior eficácia na despigmentação. Outros acham que a concentração de até 2% é suficiente, sem que haja melhores resultados em concentrações maiores. Assim como nos demais tratamentos com despigmentantes, os filtros solares são essenciais e de fundamental importância na terapia com hidroquinona, pois mesmo a exposição solar mínima mantém a atividade melanocítica (DE MAIO, 2011).

5.4.1.2 Ácido Kójico

Reconhecem-se vários níveis de atuação do ácido kójico no processo de pigmentação cutânea: a) conversão de tirosina em dopa e desta em dopaquinona, por inibição parcial e incompleta da ação da tirosinase; b) redução da conversão de dopacromo em DHICA, sugerindo possível redução da atividade da tautomerase; e c) inibição da conversão do DHICA em melanina. Os melanócitos tratados com ácido kójico tornam-se não dendríticos e com o conteúdo de melanina reduzido. Além disso, o ácido kójico sequestra espécies reativas de oxigênio que são excessivamente liberadas das células ou geradas nos tecidos e no sangue (DE MAIO *et al.*, 2011). Por não ter característica irritativa e não ser citotóxico, é usado como substituto da hidroquinona em caso de sensibilidade da mesma (MARTINS e OLIVEIRA, 2014).

Figura 10. Estrutura molecular do ácido kójico



Fonte: GOMARA, 2003.

A associação do ácido kójico com ácido glicólico pode intensificar o efeito despigmentante. Torna o produto final mais eficaz, quando comparado à aplicação de monoterapia com hidroquinona, ou tão eficaz quanto ao uso de hidroquinona e ácido glicólico associados (RIBEIRO, 2010). Estudos demonstram que seu efeito clareador torna-se mais semelhante ao da hidroquinona quando está associado ao ácido glicólico, que é um alfa-hidroxiácido (AHA) com ação esfoliante e descamativa (ARAUJO E MEJIA, 2013).

É usado nas concentrações de 1% a 4% e, isoladamente, tem efeito clareador leve, equivalente à hidroquinona a 2%. Sua melhor indicação é o uso em associação a outros agentes, como ácido glicólico. Os diferentes ensaios clínicos realizados com o ácido kójico tem sido caracterizados pela baixa incidência de efeitos

adversos, porém, o principal deles é a irritação da pele (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010; DE MAIO, 2011).

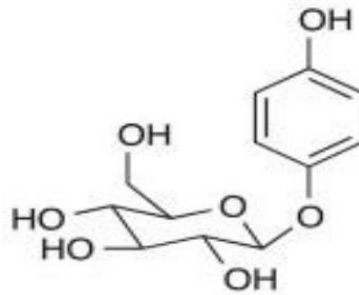
A vantagem do ácido kójico está na suavidade de ação sobre a pele uma vez que não causa fotossensibilização no usuário, possibilitando seu uso até mesmo durante o dia. É possível observar o efeito do ácido kójico após duas a quatro semanas de uso contínuo, podendo demorar mais em indivíduos com a pele oleosa ou muito espessa. Os resultados vão melhorando à medida que se continua a aplicação por até seis meses (GONCHOROSKI E CORRÊA, 2005).

5.4.1.3 Arbutina

A uva-ursina é uma planta europeia, muito utilizada pela população por suas ações antissépticas e cicatrizantes no tratamento de feridas. Um pequeno percentual (6%) de sua composição química é de heterosídeos hidroquinônicos (metilarbutina, arbutina, metilarbutosídeo, hidroquinona e outras hidroxiquinolonas livres). O extrato de uva-ursina possui atividade inibidora da síntese de melanina. O bioativo responsável por essa ação é o composto fenólico denominado arbutina (Figura 11), que tem reconhecido efeito despigmentante. Além de apresentar atividade inibidora da melanogênese *in vitro*, a hidrólise da arbutina, que pode ser causada por bactérias encontradas na superfície da epiderme, libera hidroquinona, capaz de inibir a tirosinase. A ação da arbutina se dá por inibição competitiva da tirosinase, da polimerase do DHICA, além de oxidação direta de dopacromo, um dos compostos básicos para síntese de melanina. A arbutina também exibe atividade protetora sobre membranas plasmáticas, possui alguma absorção UV e pode ter atividade inibitória direta sobre o metabolismo dos melanócitos (DE MAIO, 2011).

A arbutina é usada em concentrações de 1 a 3% e geralmente administrada em associações com AHA (CESÁRIO, 2015).

Figura 11. Estrutura molecular da arbutina



Fonte: LOPES, 2015.

Em decorrência de seu reduzido potencial de toxicidade e alta eficiência demonstrada por estudos *in vitro* de inibição enzimática, a arbutina pode ser considerada uma opção segura e cosmeticamente interessante. É indicada em casos de melasma e outros tipos de hiperpigmentação para atenuar o grau de intensidade das manchas. Contudo, para exibir atividade, precisa atingir concentrações de 100 µg/mL na epiderme, o que exige concentrações de até 5% nos veículos cutâneos (DE MAIO, 2011).

A ação do arbutin é dependente da sua concentração. Concentrações mais altas são mais efetivas que concentrações menores, entretanto altas concentrações podem causar uma hiperpigmentação paradoxal. Em comparação de estudos *in vitro* de vários compostos usados para melhorar a aparência de desordens de hiperpigmentação, o arbutin demonstrou-se menos tóxico do que a hidroquinona (HALDER *et al.*, 2004).

5.4.1.4 Ácido azeláico

O ácido azeláico (Figura 12) foi inicialmente desenvolvido como uma droga tópica com efeitos terapêuticos para o tratamento de acne. Entretanto, devido a seus efeitos na tirosinase, tem sido usado também para o tratamento do melasma, lentigo maligno e outras desordens de hiperpigmentação. O ácido azeláico tem sido considerado efetivo para o tratamento de hipermelanose causada por agentes físicos ou fotoquímicos, melanoma e lentigo maligno, assim como em outras

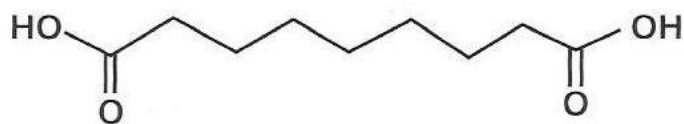
desordens caracterizadas pela proliferação anormal de melanócitos (HALDER *et al.*, 2004).

Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de DNA e enzimas mitocondriais, assim induzindo diretamente os efeitos citotóxicos para o melanócito. Além de ser um inibidor competitivo reversível da enzima tirosinase, o ácido azeláico inibe a síntese de DNA e atua na regulação e modificação dos fatores de crescimento, diferenciação e ativação dos queratinócitos, células localizadas na camada córnea. Também promovem a esfoliação da pele, síntese de colágeno na camada dérmica e angiogênese (HALDER *et al.*, 2004; CESÁRIO, 2015).

O ácido azeláico é usado em formulações tópicas nas concentrações de 15% a 20%, em monoterapia ou associado à hidroquinona, tretinoína e outros despigmentantes (CESÁRIO, 2015).

A utilização tópica do ácido azeláico não possui efeito despigmentante em peles com pigmentação normal, sardas e lentigos senis. Isso pode ser atribuído especificamente a seu efeito seletivo em melanócitos anormais, obtendo-se assim bons resultados no tratamento do melasma. Também pode ser usado para a hiperpigmentação pós-inflamatória em casos de acne. Acredita-se que os radicais livres contribuem para a hiperpigmentação, e o ácido azeláico age reduzindo a produção desses radicais livres (HALDER *et al.*, 2004).

Figura 12. Estrutura molecular do ácido azeláico



Fonte: RIBEIRO, 2010.

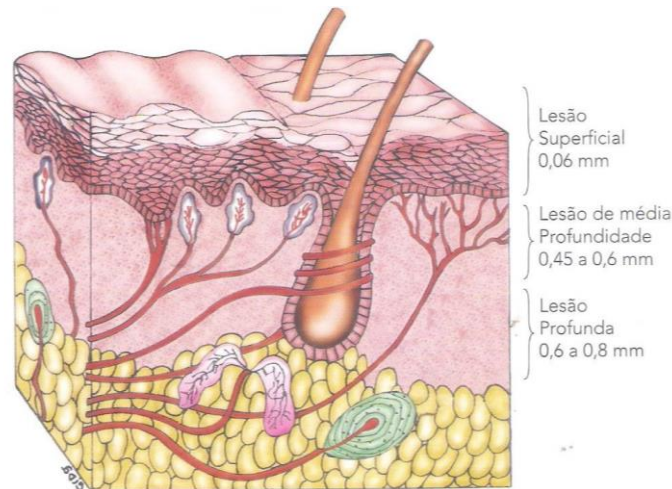
Aplicado de forma tópica, o ácido azeláico é bem tolerado, com efeitos adversos aparentemente limitados à irritação local quase sempre leve e transitória. Outros efeitos adversos, como descamação e tumefação na pele, sintomas ocorridos no primeiro mês de utilização desta substância, em geral desaparecem rapidamente, mas podem prolongar-se com o uso repetido (DE MAIO, 2011; CESÁRIO, 2015).

O ácido azeláico atua como antiacnéico por suas ações antibacteriana (contra o *Staphylococcus epidermidis* e o *Propionibacterium acnes*), antiinflamatória, e anticomedogênica, dada sua capacidade de redução no nível de lipídeos da superfície da pele e controle do ciclo de renovação celular dentro do folículo piloso, evitando seu bloqueio por material queratinoso. Além disso, o ácido azeláico possui ação antimicótica *in vitro* em formulações com valores de pH entre 4,8 e 5,5. Levando em consideração estas atividades, atualmente o ácido azeláico tem sua comercialização proibida em produtos cosméticos em qualquer concentração de uso, sendo, portanto, considerado um produto farmacêutico com finalidade terapêutica (BRASIL, 2005).

5.4.2 Peeling químico

O *peeling* químico é um tratamento que se baseia na aplicação tópica de ácidos para remoção das camadas superficiais da pele. A escolha do agente ou da técnica específica a ser usada depende do conhecimento da profundidade da lesão. Os *peelings* químicos são classificados em quatro grupos (Figura 13), de acordo com o nível de profundidade da necrose tecidual provocada pelo agente esfoliante: a) muito superficial (esfoliação): afinam ou removem o estrato córneo e não criam lesão abaixo do estrato granuloso; b) superficial (epidérmico): produzem necrose de parte ou de toda a epiderme, em qualquer parte do estrato granuloso até a camada de células basais; c) médio (dérmico papilar): produzem necrose da epiderme e de parte ou de toda a derme papilar; d) profundo (dérmico reticular): produzem necrose da epiderme e da derme papilar, que se estende até a derme reticular (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010).

Figura 13. Níveis de *peeling*



Fonte: RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010.

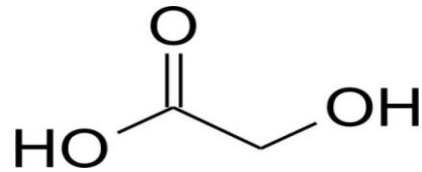
Dentre os ácidos mais empregados neste tipo de tratamento, encontram-se os alfa-hidroxiácidos (AHA), ácido tricloroacético (ATA), ácido salicílico, retinóides e fenol.

5.4.2.1 Alfa-hidroxiácidos (AHA)

Atualmente, muitos produtos tópicos no mercado contêm um ou mais alfa-hidroxiácidos (AHA). Esses ácidos são originados principalmente das frutas e incluem os ácidos glicólico (cana-de-açúcar), málico (maçãs), tartárico (uvas), cítrico (frutas cítricas), mandélico (amêndoas), láctico (leite) e fítico (grãos de cereais como arroz) (SMALL *et al.*, 2014).

Entre os AHA, o ácido glicólico (Figura 14) é o mais utilizado em formulações cosméticas pelo fato de sua molécula ser de tamanho pequeno, tendo, com isso, maior poder de penetração em relação aos outros AHA. Além da concentração utilizada, é importante considerar o valor de pH da preparação, podendo variar de 2 a 4, sendo que quanto menor o seu valor, maior a ação esfoliante do *peeling* e o seu poder irritante da pele. O valor de pH 3,5 é considerado ideal para uma esfoliação eficaz com menor irritação (FRIZON, 2010).

Figura 14. Estrutura molecular do ácido glicólico



Fonte: HELMENSTINE, 2015.

Os *peelings* de AHA são populares na prática dermatológica por causa da habilidade que eles possuem em propiciar tanto benefícios estéticos quanto terapêuticos, com um tempo de recuperação rápido. Os tratamentos com ácido glicólico devem ser considerados quando o objetivo é melhorar a aparência da pele pelo clareamento de **lentigos, efélides e outras discromias** causadas pelo dano solar. Através do seu efeito esfoliativo, o ácido glicólico reduz a pigmentação na área tratada, sem afetar diretamente a melanina. O melasma, por exemplo, é uma discromia particularmente difícil de tratar com qualquer das opções terapêuticas disponíveis atualmente. Entretanto, o ácido glicólico demonstrou que pode melhorar essas lesões se for realizado de forma seriada, pelo menos mensalmente (RUBIN, 2007).

O ácido glicólico é utilizado na concentração de 5% a 10% nos cosméticos, para realização de *peeling* químico superficial, que visa atingir a camada córnea. Em concentrações de 40% a 50% consegue-se *peeling* médio ou profundo, o qual deve ser realizado por médicos dermatologistas (ARAUJO E MEJIA, 2013; MARTINS E OLIVEIRA, 2014).

De um modo geral, concentrações de 2% apresentam efeito hidratante, concentrações de 8% a 10% aumentam a produção de colágeno e concentrações de 6% a 20% apresenta efeito esfoliante e descamativo. O ácido glicólico pode ser encontrado ainda associado a outros agentes despigmentantes, como, por exemplo, o ácido kójico (GONCHOROSKI E CORRÊA, 2005; MARTINS E OLIVEIRA, 2014).

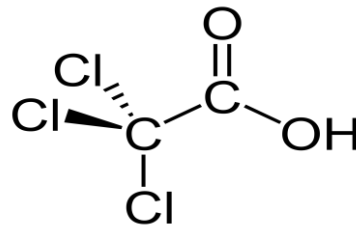
5.4.2.2 Ácido tricloroacético (ATA)

O ácido tricloroacético (ATA) (Figura 15) é produzido sinteticamente a partir de ácido acético e cloro. A profundidade de descamação varia de acordo com a concentração de ácido, podendo ser superficial, média ou profunda (SMALL *et al.*,

2014). Para descamação superficial é utilizado numa concentração de 10 a 30%, na descamação média, que atinge a derme papilar, é utilizado de 30 a 40%. A concentração a 50% causa descamação profunda. É o agente mais utilizado para *peelings* e pode ser usado em associações com outros agentes (DE MAIO, 2011).

Após sua aplicação, ocorre um "frost" (branqueamento) na face, devido à coagulação intensa das proteínas e, quanto mais intenso esse fenômeno, maior a penetração do ativo. Também usa-se o ATA a 35% associando com o ácido glicólico ou com solução de Jessner, a qual constitui-se em uma solução alcoólica composta pela mistura de um AHA (o ácido lático), resorcinol (derivado do fenol) e ácido salicílico. Essa associação evita o inconveniente de problemas na pele, como o aparecimento de cicatrizes e hipopigmentação cutânea (VELASCO *et al.*, 2004; STEINER, 2010).

Figura 15. Estrutura molecular do ATA

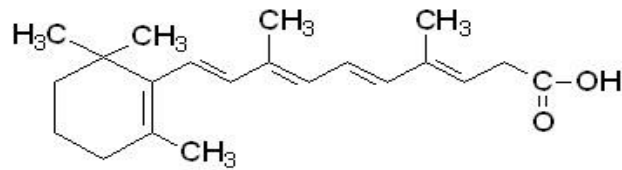


Fonte: ARNAUT, 2013.

5.4.2.3 Ácido retinóico (tretinoína)

O ácido retinóico (Figura 16) é o composto biodisponível da vitamina A. Esse composto é encontrado naturalmente no óleo de sementes de rosas e, em geral, é produzido sinteticamente para aplicação tópica. O retinol, que também é produzido sinteticamente, é convertido em ácido retinóico na pele depois da aplicação. Todos os retinóides aumentam a esfoliação porque reduzem a coesão entre os corneócitos e estimulam o *turnover* das células epidérmicas (SMALL *et al.*, 2014).

Figura 16. Estrutura molecular do ácido retinóico



Fonte: KING, 2016.

São descritos diversos mecanismos de ação envolvendo o ácido retinóico: dispersão dos grânulos de melanina no interior dos queratinócitos, ação na transferência dos melanossomos e aceleração da renovação celular, aumentando a perda do pigmento. Além disso, há evidências de que ele possa inibir a produção da tirosinase e a melanogênese e ainda aumentar a síntese de colágeno. Ao ser associado com a hidroquinona, aumenta a penetração desta no tecido cutâneo e diminui a atividade dos melanócitos (CESÁRIO, 2015).

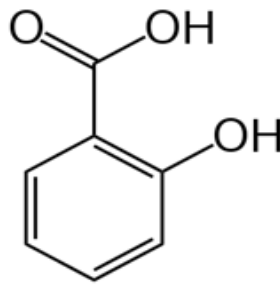
O ácido retinóico é largamente utilizado como preventivo da hiperpigmentação pós-inflamatória, garante uma uniformidade na aplicação de outros agentes esfoliantes e promove uma reepitelização mais rápida. Está disponível em concentrações de 0,01% a 0,1% em cremes ou gel e em concentrações mais elevadas (1 a 5%) para uso em consultório, sob supervisão médica. Durante todo o período do tratamento e posteriormente a este, é necessário o uso do filtro solar (GONCHOROSKI E CORRÊA, 2005).

5.4.2.4 Ácido salicílico

O ácido salicílico (Figura 17) é um betahidroxiácido de ação queratolítica e com grande afinidade por gordura (lipofílico), possuindo também ação antiinflamatória e seborreguladora. Atua ainda pelo efeito esfoliante e possui efeito antimicrobiano. As indicações clínicas deste *peeling* são: queratose pilar, acne comedogênica e papulosa, fotoenvelhecimento, melasma epidérmico e principalmente como *peeling* de refrescamento no qual, objetivamente, pode-se remover o estrato córneo superficial e deixar a pele com a aparência fresca e suave (MÊNE *et al.*, 2012).

As principais contra indicações a este *peeling* são: cicatrizes recentes, alergia ao ácido acetilsalicílico, fotodermatite, depilação recente, urticária e tratamentos recentes com *peelings* químicos ou laser *resurfacing*. É recomendável o uso de fotoprotetor no período pós-*peeling* imediato, principalmente até o terceiro dia após o procedimento (MÊNE *et al.*, 2012).

Figura 17. Estrutura molecular do ácido salicílico



Fonte: HIGUCHI, 2014.

Segundo a RDC nº 03\2012, o ácido salicílico é um ativo em restrição, mas sua concentração máxima autorizada no final do produto é de 2%.

Para uso dermatológico, o ácido salicílico é utilizado em *peeling* muito superficial, na concentração de 30%. Apresenta baixa incidência de complicações e é eficaz no tratamento de melanoses e acne, até na sua fase inflamatória (RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010; CARNEVALE, 2016).

5.4.2.5 Fenol

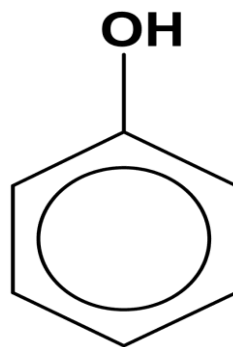
Como composto químico, o fenol (Figura 18) é solúvel em óleos e gorduras, e pode ser removido rapidamente da pele com glicerina, óleos vegetais ou álcool etílico a 50%, no caso de entrar em contato acidentalmente. A formulação para *peeling* mais conhecida que utiliza fenol é a de Baker-Gordon (Tabela 1), em que o fenol é diluído à concentração que varia de 45% a 55% e tem como mecanismo de ação a coagulação das proteínas da pele (VELASCO *et al.*, 2004).

Tabela 1. Fórmula de Baker-Gordon

Componentes	% p/p
Fenol a 88%	3
Água desmineralizada	2
Óleo de cróton	3
Sabão líquido	8

Fonte: VELASCO *et al.*, 2004.

Na fórmula, o óleo de cróton é o componente que eleva a capacidade do fenol de coagular a queratina da pele, pois atua como promotor de penetração cutânea por elevar a vascularização do local. O fenol é altamente tóxico à pele, causando edema e eritema. O sabão líquido reduz a tensão superficial da gordura presente na pele, removendo-a em função de sua emulsificação, facilitando a penetração do fenol na pele e promovendo um *peeling* mais homogêneo. Dessa forma, também atua como um promotor de penetração. Quando aplicado à pele, o fenol induz a uma queimadura química, que ao longo do tempo resulta no rejuvenescimento da pele. A aplicação por período de tempo maior ocasiona sua penetração na derme superior, resultando na formação de uma nova camada de colágeno estratificado. A regeneração epidérmica inicia-se 48 horas após a aplicação da formulação e se completa no intervalo de sete a dez dias (VELASCO *et al.*, 2004)

Figura 18. Estrutura molecular do fenol

Fonte: ARNAUT, 2013.

O *peeling* de fenol é recomendado nos seguintes casos: clareamento da pele, rugas, hiperpigmentação ou pigmentação heterogênea, tratamento da acne, cicatrizes, lentigos actínicos, queratoses solares e seborreicas (RUBIN, 2007).

O fenol da solução Baker-Gordon tem efeito anestésico, porém sua ação na derme reticular intermediária é muito dolorosa aos pacientes. Portanto, pode-se utilizar sedação e posteriormente analgésicos, sempre monitorando o paciente. O uso da máscara de esparadrapo impermeável com óxido de zinco é o sistema mais oclusivo, elevando a penetração do fenol, pois diminui a evaporação da água da formulação. Após a remoção da máscara do paciente, a pele é tratada com iodeto de timol (ou outro antisséptico) para ajudar a cicatrização das feridas. Aos pacientes com dor após o *peeling*, podem ser recomendados analgésicos, além de antibióticos para evitar infecções e um creme ou pomada vaselinada para hidratar a pele. O ideal é aplicar uma pomada vaselinada associada a algum antibiótico, como as várias opções específicas disponíveis no mercado (VELASCO *et al.*, 2004).

Quanto à toxicidade do fenol, esta substância apresenta DL50 (dose letal 50%) de 8 g a 15 g via oral. A dosagem utilizada nos procedimentos com o fenol é de aproximadamente 0,75 g, representando um índice terapêutico bastante seguro, ou seja, a dose clínica está muito abaixo da dose tóxica (GONZAGA, 2007).

O fenol é tóxico para todas as células, penetra e permeia a pele, sendo absorvido e excretado pela urina. De 20 a 25% da quantidade absorvida é conjugada pelo fígado a ácido glicurônico e ácido sulfúrico, e depois excretada. Concentrações elevadas no sangue podem ter efeito tóxico no miocárdio, provocando taquicardia, contrações ventriculares prematuras, fibrilação atrial, fibrilação ventricular e dissociação eletromecânica. De 70 a 80% do fenol absorvido é excretado na urina no intervalo de 15 a 20 minutos após sua aplicação. Por isso, ao utilizar o *peeling* de fenol, a face é dividida em pelo menos cinco regiões. Assim, aplica-se o produto em cada região com intervalo de tempo de 15 minutos, de modo que a concentração absorvida seja eliminada pela urina, sem causar problemas cardíacos. Apesar das vantagens do *peeling* de fenol, ele deve ser utilizado de maneira segura, criteriosa e com acompanhamento médico devido à toxicidade do componente ativo e às possíveis complicações no pós-*peeling* (VELASCO *et al.*, 2004).

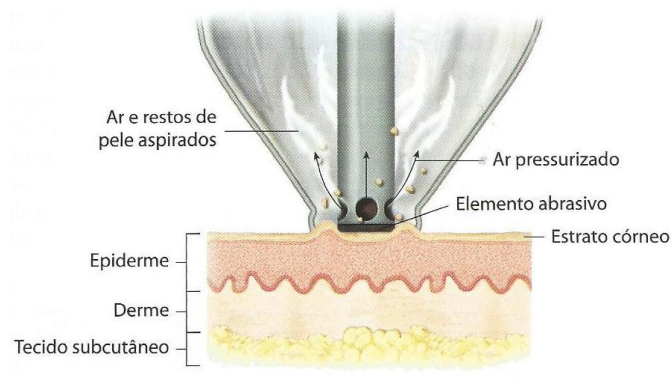
5.4.3 Microdermoabrasão

A microdermoabrasão (MDA) é um procedimento de esfoliação mecânica para causar descamação cutânea superficial que utiliza um elemento abrasivo refinado para remover suavemente as camadas mais superficiais da pele. Esse processo de destruição controlada estimula a renovação celular com regeneração de tecidos mais saudáveis na derme e na epiderme. Além de ser um tratamento para a hiperpigmentação, também é utilizada para tratar fotoenvelhecimento e cicatrizes superficiais (SMALL *et al.*, 2014).

A maioria dos aparelhos de MDA tem um sistema de vácuo fechado, que puxa a pele contra um elemento abrasivo situado na ponta do aplicador (Figura 19). À medida que o aplicador é passado sobre a pele, as camadas mais superficiais são removidas e os restos celulares são aspirados para dentro de um recipiente, que é descartado ao final do tratamento. Os elementos abrasivos utilizados comumente nos equipamentos de MDA são ponteiros de diamante e ponteiros de cristal (SMALL *et al.*, 2014).

O *peeling* de cristal, por ser mais abrasivo, é indicado para peles mais velhas e que precisem de uma esfoliação mais profunda, ou seja, é mais dolorido e provoca vermelhidões na pele. O *peeling* de diamante é mais leve, não causando tanta dor e nem as vermelhidões, sendo indicado para peles mais novas e que não necessitam de uma esfoliação abrasiva (BATISTA, 2014).

Figura 19. Processo de esfoliação por microdermoabrasão



Fonte: SMALL *et al.*, 2014.

5.5. Segurança no uso dos clareadores de pele

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na RDC nº 211, de 14 de julho de 2005, define produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes como sendo "(...) preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado".

Produtos identificados como cosméticos, mas que tratam ou previnem doenças ou, ainda, que afetam a estrutura ou função da pele humana são considerados como drogas, e devem seguir a legislação de medicamentos. Esses produtos, conhecidos como Over the Counter (OTC), integram alguns produtos considerados cosméticos na Europa e Brasil. O termo "Over the Counter" significa "sobre o balcão", e se refere a produtos considerados medicamentosos que podem ser comercializados sem a necessidade da prescrição médica (RIBEIRO, 2010).

No Brasil, a RDC 343\05 e 211\05 classifica os produtos cosméticos, de higiene e perfumaria quanto ao grau de risco que representam à saúde humana, correlacionado com a sua segurança de uso, em duas categorias gerais de produtos: Grau 1 – incluem formulações que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto (produtos com risco mínimo); e Grau 2 – incluem formulações que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso (produtos com risco potencial) (RIBEIRO, 2010).

Os clareadores de pele são classificados pela RDC 211\05, como produtos de grau 2. Os testes requeridos obrigatoriamente são os de segurança, que comprovem a segurança do produto abrangendo a condição irritante primário, irritante por ação cumulativa, sensibilização e fotossensibilização, e teste de eficácia do produto comprovada por um protocolo específico para sua finalidade geral, em uso pré-definido e acompanhado por médico dermatologista. Não existe uma lista de

agentes para clareamento da pele aprovados pela ANVISA. Existem apenas os que são reprovados ou restritos (NEVES, 2010).

Contudo, os ativos despigmentantes e esfoliantes químicos podem ser usados como cosméticos somente numa dada concentração, como mostra a tabela 2.

Tabela 2. Quadro resumo dos ativos utilizados no tratamento de hiperpigmentação.

Substância	Tipo de uso	Concentração
Hidroquinona	Cosmético	2% a 10%
Ácido Kójico	Cosmético	1% a 4%
Arbutina	Cosmético	1% a 3%
Ácido Azeláico	Medicamentoso	15% a 20%
Ácido Glicólico	Cosmético Dermatológico	5% a 10% 40% a 50%
Ácido Tricolorácetico	Dermatológico	10% a 50%
Ácido Retinóico	Cosmético Dermatológico	0,01% a 0,1% 1% a 5%
Ácido Salicílico	Cosmético Dermatológico	Máximo 2% 30%
Fenol	Dermatológico	45% a 55%

Fonte: RUBIN, 2007; RAMOS-E-SILVA E DE CASTRO, 2010; SMALL *et al.*, 2014.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o exposto, podemos perceber o quão importante se torna o uso de fotoproteção diariamente, levando em consideração que o dano causado pela exposição aos raios UV são a causa principal do aparecimento das hiperpigmentações cutâneas. Também deve-se salientar que o uso de despigmentantes cosméticos, sempre devem ser usados de maneira consciente e de forma racional para não acarretar em efeitos indesejáveis.

Devido aos *peelings* químicos usarem ácidos nos tratamentos para manchas, seu uso deve ser moderado e sempre acompanhado por um profissional capacitado, devido ao risco de causarem algum efeito adverso, como hipopigmentação.

Ressalta-se que os tratamentos descritos neste trabalho não substituem os cuidados diários que se deve ter com a pele, por isso tais tratamentos devem ser associados ao uso do protetor solar.

7. BIBLIOGRAFIA

ARAUJO, I. L.; MEJIA, D. P. M. **Peeling químico no tratamento das hiperpigmentações**, 2012. Disponível em <http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/18/87__Peeling_quimico_no_tratamento_das_hiperpigmentacoes.pdf>. Acesso em 27 de maio de 2016 às 16:40.

ARNAUT, Eduardo. **Qual é o melhor tratamento para cicatrizes de acne?**, 2013. Disponível em <<http://clinicaplenna.blogspot.com.br/2013/10/qual-e-o-melhor-tratamento-para-as.html>>. Acesso em 03 de junho de 2016 às 00:58.

BATISTA, Fabíola T. **Diferenças entre o peeling de cristal e o de diamante**, 2014. Disponível em <<http://www.portaisdamoda.com.br/noticiaInt~id~23768~n~diferencas+entre+o+peeling+de+cristal+e+o+de+diamante.htm>> Acesso em 10 de junho de 2016 às 13:32.

BENY, Mariana. **Histologia e Fisiologia da pele**. São Paulo, 2011. Disponível em <<http://www.cosmeticsonline.com.br/2011/materia/10>> Acesso em 16 de maio de 2016 às 21:48.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **Parecer Técnico nº 215, de 25 de julho de 2005, Substâncias da lista restritiva**. Disponível em <<http://www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/126-cosmeticos?download=987:resolucao-rdc-n-215-2005-lista-de-substancia-que-nao-podem-conter-apenas-com-restricoes>> Acessado em 20 de março às 13:29.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **Parecer Técnico nº 1, de 9 de junho de 2005, Proibição do uso de Ácido Azelaico em Produtos Cosméticos**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer_acido_azelaico.htm> Acesso em 27 de maio de 2016 às 22:00.

CESÁRIO, Gleiciane R.. **Principais ativos utilizados no tratamento do melasma**, 2015. Disponível em <<https://ulbrato.br/bibliotecadigital/uploads/document55e7080f7b9a8.pdf>>. Acesso em 26 de maio 2016 às 15:10.

CARNEVALE, Juliana. **Ácidos para a pele**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em <<http://www.julianacarnevale.com.br/acidos-para-a-pele/>> Acessado em 26 de abril de 2016 às 15:47.

DE MAIO, Maurício. **Tratado de medicina estética** 2ª edição. São Paulo: Roca, 2011.

FRIZON, Taciana. **Comportamento molecular da hidroquinona em preparações farmacêuticas**, 2010. Disponível em <<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp127410.pdf>>. Acesso em 24 de maio de 2016 às 14:30.

GOMARA, Fernanda L.. **Estudo de permeação cutânea in vitro do ácido kójico**, 2003. Disponível em <<http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32275/D%20%20FERNANDA%20DE%20LACERDA%20GOMARA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 20 de maio de 2016 às 21:00.

GONCHOROSKI, Daniela D.; CORRÊA, Giane Márcia; **Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras**. Rio Grande do Sul, 2014.

GONZAGA, Luiz A.. **Rejuvenescimento facial: Peeling de fenol atenuado**, 2007. Disponível em <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/442.pdf>>. Acesso em 27 de maio 2016 às 20:00.

HIGUCHI, Célio. **Composição cosmética**, 2014. Disponível em <<http://www.negocioestetica.com.br/tag/gel/>>. Acesso em 02 de junho de 2016 às 00:32.

HAULDER, R. M.; RICHARDS, G. M.. **Topical agentes used in the management of hyperpigmentation**, 2004. Disponível em <<https://www.truthinadvertising.org/wp-content/uploads/2013/10/medscape-hyperpigmentation.pdf>>. Acesso em 21 de abril de 2016 às 15:46.

HELMENSTINE, Anne Marie. **Chemical Structures Starting with the letter G**, 2015. Disponível em <<http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---G/Glycolic-Acid.htm>>. Acesso em 03 de junho de 2016 às 02:03.

KING, Michael W. **Introduction to vitamins and minerals**, 2016. Disponível em <<http://themedicalbiochemistrypage.org/vitamins.php>>. Acesso em 02 de junho de 2016 às 23:49.

LAMOREA, M. S. **Estrutura da pele**, 2012. Disponível em <<http://lamoreabio2.blogspot.com.br/2012/12/estrutura-da-pele.html>> Acessado em 30 de março de 2016 às 11:52.

LIMA, Roberto Barbosa. **A pele**. São Paulo, 2014. Disponível em <<http://www.dermatologia.net/a-pele/>> Acesso em 25 de abril de 2016 às 20:00.

LOPES, Ana A. S.. **Inibidores de tirosinase e novas técnicas laboratoriais de separação de produtos naturais bioativos**, 2015. Disponível em <<http://recil.gru.polusofona.pt/bitstream/handle/10437/6681/INIBIDORES%20DE%20TIROSINASE%20E%20NOVAS%20T%C3%89CNICAS%20LABORATORIAIS%20DE%20SEPARA%C3%87%C3%83O%20DE%20PRODUTOS%20NATURAIS%20BIOACTIVOS.docx.pdf?sequence=1>>. Acesso em 02 de junho de 2016 às 19:15.

MARTINI, Auri. **Limão seguido de exposição ao sol = Queimadura de segundo grau**, 2012. Disponível em <<http://www.blogtche-auri.blogspot.com.br/2012/04/limao-seguido-de-exposicao-ao-sol.html>>. Acesso em 03 de junho de 2016 às 00:36.

MARTINS, V. C. S.; OLIVEIRA, S. P.. **Estudo dos benefícios do tratamento de melasma por intermédio do ácido kójico associado ao ácido glicólico**, 2014. Disponível em <<http://docplayer.com.br/6598253-Estudo-dos-beneficios-do-tratamento-de-melasma-por-intermedio-do-acido-kojico-associado-ao-acido-glicolico.html>>. Acesso em 25 de maio de 2016 às 19:45.

MÊNE, Rômulo *et al.* **Peeling químicos combinados**, [200-X]. Disponível em <<http://docplayer.com.br/7140717-Peelings-quimicos-combinados.html>>. Acesso em 26 de maio de 2016 às 17:05.

MIOT, Luciane D. B. *et al.* **Fisiopatologia do melasma**, 2009. Disponível em <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1410280465melasma.pdf>>. Acesso em 15 de abril de 2016 às 23:30.

MONTANARI, Tatiana. **Sistema Tegumentar**. Rio Grande do Sul, 2015. Disponível em <<http://www.ufrgs.br/livrodehisto/pdfs/11Tegumen.pdf>> Acesso em 18 de maio de 2016 às 22:00.

MONTEIRO, Erica O. **Pele Morena: Laser e tecnologia correlata**, 2010. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5234&fase=imprime>. Acesso em 13 de março de 2016 às 18:47.

MOREIRA, Andréia M. *et al.* **Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma**. Rio de Janeiro, 2010.

NEVES, Kátia. **Manchas no alvo**. São Paulo, Cosmetics & Toiletries, 2010.

OLIVEIRA, Andreia. **As camadas da pele**. São Paulo, 2013. Disponível em <<http://www.peleemdia.com.br/as-camadas-da-pele/>> Acesso em 18 de maio de 2016 às 21:15.

PEDROSA, Tatiana do Nascimento. **Avaliação do potencial de derivados do ácido kójico sobre a melanogênese e o envelhecimento cutâneo**, 2013. Disponível em <<http://200.129.163.131:8080/bitstream/tede/4772/2/Dissertacao%20-%20Tatiana%20do%20Nascimento%20Pedrosa.pdf>>. Acesso em 28 de maio de 2016 às 00:50.

RAMOS-E-SILVA, Marcia; DE CASTRO, Maria Cristina Ribeiro. **Fundamentos de Dermatologia** 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

RIBAS, J.; CAVALCANTE, M. S.M. **Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos**, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a17.pdf>> Acessado em 5 de junho de 2016 às 8:15.

RIBEIRO, Cláudio de Jesus. **Cosmetologia aplicada a dermostática**. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.

RUBIN, Mark G. **Peeling Químico**. Rio de Janeiro, Saunders, 2007.

SMALL, R.; HOANG, D.; LINDER, J. **Guia prático de peelings químicos, Microdermoabrasão & Produtos Tópicos**. Rio de Janeiro: Di Livros Editora Ltda, 2014.

STEINER, Denise. **Dermatologia Cirúrgica**. São Paulo, 2012. Disponível em <http://www.denisesteiner.com.br/derma_cirurgica/peeling_livro.htm>. Acesso em 25 de abril de 2016 às 22:31.

TEDESCO, I. R.; ADRIANO, J.; SILVA, D. **Produtos cosméticos despigmentantes nacionais disponíveis no mercado**, [200-X]. Disponível em <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Ionice%20Remiao%20Tedesco.pdf>>. Acesso em 19 de maio de 2016 às 01:15.

URASAKI, Maristela Beletti Mutt. **Alterações fisiológicas da pele percebidas por gestantes assistidas em serviços públicos de saúde**, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v23n4/12.pdf>>. Acesso em 27 de maio de 2016 às 18:20.

VALLE, Bianca S.; CHIAVEGATTO, Luís F.. **Estabilidade de formas magistrais com hidroquinona**, 2013. Disponível <<http://visualcarioca.com/farmacia/wp-content/uploads/2015/10/2.-artigo-tcc-hidroquinona.pdf>>. Acesso em 28 de abril de 2016 às 20:25.

VELASCO, Maria V. R. *et al.* **Rejuvenescimento da pele por peeling químico enfoque no peeling de fenol**, 2004. Disponível em <<http://scielo.br/pdf/abd/v79n1/19999.pdf>>. Acesso em 26 de maio 2016 às 23:55.