

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE TÉCNICAS LABORATORIAIS EM SAÚDE

Yasmim de Souza Carvalho

HIDROQUINONA COMO INIBIDORA DA PRODUÇÃO DE MELANINA

Rio de Janeiro

2013

Yasmim de Souza Carvalho

HIDROQUINONA COMO INIBIDORA DA PRODUÇÃO DE MELANINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com Habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Emanuele Amorim Alves

Rio de Janeiro

2013

Yasmim de Souza Carvalho

HIDROQUINONA COMO INIBIDORA DA PRODUÇÃO DE MELANINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com Habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Emanuele Amorim Alves

Aprovado em: //

BANCA EXAMINADORA

(Mestre Emanuele Amorim Alves – EPSJV)

(Mestre Flávio Henrique Marcolino da Paixão – EPSJV)

(Mestre Leandro Medrado – EPSJV)

*Dedico esse presente trabalho
primeiramente à mim devido ao árduo e
longo processo de escrita e pesquisa do
supracitado, e em seguida para todos
aqueles que assim como eu enxergam o
mundo com o olhar de mudanças!*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos os professores que somaram na minha bagagem acadêmica, amigos que tornaram todo o processo mais agradável, e parentes que me acompanharam desde o início de toda a minha formação, propiciando esse momento único que é o meu trabalho de conclusão de curso.

“Adoramos a perfeição, porque não a podemos ter, repugna-la-íamos, se a tivéssemos. O perfeito é desumano, porque o humano é imperfeito.”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo o estudo da ação de inibição da hidroquinona na produção de melanina no corpo no tratamento do melasma. Este se caracteriza por manchas escuras que surgem comumente na região da face de mulheres entre a faixa etária de 30 a 55 anos por duas principais causas: exposição à radiações ultravioletas e desequilíbrio hormonal. Tendo em mente a melanina como um pigmento responsável pela coloração da pele e a proteção da mesma contra radiações ultravioletas, quando necessário o aumento da sua atividade, sua produção é acrescida culminando numa hiperpigmentação. O trabalho a seguir se atém no processo de melanogênese, descrição do tecido tegumentar, exposição dos tipos de hiperpigmentações, combinação crucial dos despigmentantes e antioxidantes, e mecanismo de ação da hidroquinona, substância utilizada na terapia do melasma, visando sua farmacocinética e farmacodinâmica, benefícios e ônus e alternativas para o seu uso. Como o recorte de hiperpigmentação está a luz do melasma, a etiologia da mesma também é discutida no trabalho a seguir.

Palavras-chave: Melasma, Hidroquinona, Melanina, Despigmentantes, Antioxidantes, Hiperpigmentação, Vitamina C nanoencapsulada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura Molecular da Melanina.....	10
Figura 2	Efélides	12
Figura 3	Letiginose	12
Figura 4	Melanose Actínica	13
Figura 5	Fitofotodermatose	13
Figura 6	Melasma	14
Figura 7	Esquema do Melasma.....	15
Figura 8	Estruturas das Celúlas Epidérmicas	19
Figura 9	Estrutura da Epiderme	20
Figura 10	As três camadas da pele.....	21
Figura 11	Síntese de eumelanina e feomelanina.....	24
Figura 12	Fórmula Estrutural do Ácido Azeláico.....	27
Figura 13	Fórmula Estrutural do Ácido Áscorbico	27
Figura 14	Fórmula Estrutural do Ácido Kójico.....	28
Figura 15	Fórmula Estrutural da Tretinoína	28
Figura 16	Fórmula Estrutural do Ácido Glicólico	29
Figura 17	Fórmula Estrutural do Arbutin.....	29
Figura 18	Composto Melawhite	30
Figura 19	Fórmula Estrutural da Hidroquinona	31
Figura 20	Hidroquinona em forma de cristal	32
Figura 21	Teste de Antioxidantes	35
Figura 22	Fórmula estrutural do Palmilato de ascorbila	37
Figura 23	Vitamina C nanoencapsulada	38
Figura 24	Equipamento Corneometer.....	39
Figura 25	Equipamento Skin pH- Metter.....	39
Figura 26	Equipamento Mexametter	40
Figura 27	Equipamento Tewametter.....	40

SUMÁRIO

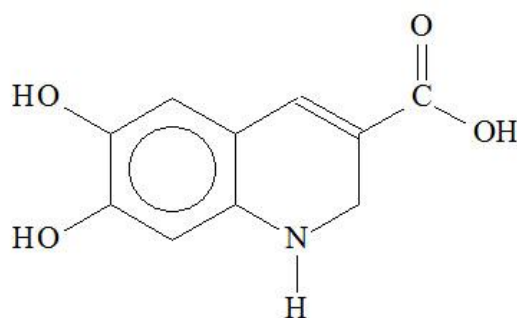
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivo Geral.....	15
1.1.2 Objetivo Específico	15
1.2 JUSTIFICATIVA.....	16
1.3 METODOLOGIA	16
2 PELE	17
2.1 HIPERPIGMENTAÇÕES.....	21
2.2 MELANOGENÊSE	23
3 DESPIGMENTANTES	26
3.1 HIDROQUINONA	31
3.2 ANTIOXIDANTES	34
4 ALTERNATIVA PARA HIDROQUINONA E SUAS CONSIDERAÇÕES	36
5 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

A melanina é um pigmento encontrado nos seres vivos, cuja função mais evidente é corar estruturas como: olhos, penas, cabelo, citoplasma – em um número considerável de microrganismos. Nos humanos, ela é encontrada também nos hepatócitos e principalmente na pele (GYTON; HALL, 2006).

A melanina não é caracterizada como uma substância única, e sim como um conjunto de várias substâncias que possuem propriedades semelhantes, formando assim o pigmento propriamente dito. Suas características físico-químicas são: cor escura – variando de amarelo a preto, alto peso molecular e estabilidade. Ela é amorfa, carregada negativamente, resistente à degradação com ácido, contudo vulnerável à degradação com bases fortes. É caracterizada como um biopolímero nitrogenado fenólico, granular e é um composto hidrofóbico, insolúvel em água ou solvente orgânico (URAN; CANO, 2008).

Figura 1: Estrutura molecular da melanina.



Melanina

Fonte: http://www.candidocalazans.com.br/beta/imagens/imagens_questoes/quimica-ambiental-ciclos_biogeoquimicos-hidrogenio05.jpg Acesso: 10/03/2013

Existe uma variação de cor na melanina, o que é explicado no momento de sua síntese dentro dos melanócitos¹ a partir do aminoácido tirosina (NICOLLETI;

¹células que se localizam na camada basal da epiderme

DUARTE; BUONO, 2002). As melaninas provenientes da degradação do dopacromo² são denominadas eumelaninas e possuem cor preta ou marrom. Já as que agregam a cisteína na dopaquinona são chamadas feomelaninas e expressam a cor amarelada ou avermelhada. As iomelaninas são formadas pelo ácido homogentísico e expressam a cor marrom; e, por último, outra variação da melanina é a alomelanina (dihidroxinaftaleno), que é derivada de acetatos através da enzima poliketido sintase expressando a cor preta ou marrom. Contudo, nos presentes estudos revisados, tem-se que a feomelanina e a eumelanina que serão cruciais na análise das hiperpigmentações (URAN; CANO, 2008).

A função mais importante desempenhada por esse pigmento na pele é a proteção. O mesmo retém parte da energia existente nos raios ultravioletas provenientes do Sol e neutraliza os radicais livres, o que previne um possível câncer de pele no indivíduo (AMABIS; MARTHO, 2004).

Entretanto, tudo no organismo de um ser vivo deve estar em quantidades ideais para que a homeostase seja perpetuada. Dessa forma, quando há concentração exacerbada deste pigmento, ocorre uma anomalia denominada hiperpigmentação (FRIZZON, 2010).

Existem dois tipos de hiperpigmentação cutânea: as hereditárias e as adquiridas. As hiperpigmentações hereditárias são a efélide (ver figura 2), vulgarmente conhecida como sarda, e a letiginose (ver figura 3), conhecida como lentigo. Já no grupo das adquiridas se encontram a melanose actínica (ver figura 4), melanoderma tóxica, hiperpigmentações medicamentosas, fitofotodermatoses (ver figura 5) e o melasma (ver figura 6) (FRIZZON, 2010).

² Precursor da eumelanina

Figura 2: Efélides.



Fonte: <http://patofisio.files.wordpress.com/2010/05/sardas1.jpg> Acesso: 20/03/2013

Figura 3: Letiginose.



Fonte: <http://sindromedepeutzjeghers.files.wordpress.com/2012/03/pigm1.jpg> Acesso: 20/03/2013

Figura 4: Melanose Actínica.



Fonte: https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQmmC_f5GyWQFv02vvKFOJKgSjs51k1-8i5AowD6PajpqwiF2ok Acesso: 20/03/13

Figura 5: Fitofotodermatose.



Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/abd/v85n4/a09fig04.gif> Acesso: 20/03/2013

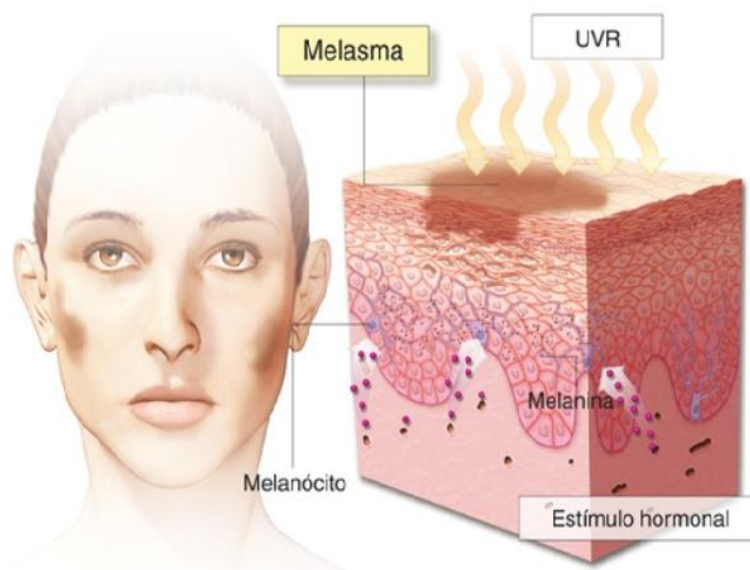
Figura 6: Melasma.



Fonte: <https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRRo1fTABk0OjvoTSM3tMdQiheHDsCSQzsCfivMLtxEHI0ef3Ebz0eASdUz> Acesso: 20/03/13

O melasma possui sua denominação derivada do grego “*melas*”, que na língua portuguesa denota negro. A origem desse nome é explicada pela aparência na pele dos enfermos, manchas acastanhadas simétricas de perímetro irregular, porém com área delimitada visualmente (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE; BUONO, 2012). Acomete geralmente o público feminino de 30 a 55 anos de idade e tem como áreas alvo no corpo a face e o pescoço. As causas de sua aquisição podem ser genéticas, exposição a raios ultra violetas, gravidez, menopausa, terapias hormonais, anticoncepcionais orais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais, medicações anticonvulsivantes entre outras, sendo o fator genético e a exposição solar o crucial. Observa-se na Ilustração 7 o sinal visual da doença que ocorre de forma superficial na pele (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007).

Figura 7: Esquema do Melasma



Fonte: <http://1.bp.blogspot.com/->

[UCtiAQvQkB0/UB_NNt5u4OI/AAAAAAAAAHM/4mPG3I5ODI4/s1600/melasma4.j](http://1.bp.blogspot.com/-UCtiAQvQkB0/UB_NNt5u4OI/AAAAAAAAAHM/4mPG3I5ODI4/s1600/melasma4.jpg)

pg Acessado: 20/03/2013.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivos Gerais

Estudar a ação de inibição na produção de melanina pela hidroquinona.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Estudar a farmacocinética e a farmacodinâmica da hidroquinona;
- Compreender a produção de melanina no corpo;
- Estudar o melasma;
- Expor a legislação atual sobre o uso de hidroquinona nos fármacos;
- Avaliar o custo benefício do uso da hidroquinona para o tratamento de melasmas.

1.2 JUSTIFICATIVA

A relevância do presente estudo consiste no amplo uso da substância despigmentante hidroquinona no mercado farmacêutico estético e os malefícios que a mesma pode acarretar no caso de uso indevido de sua concentração. Além de que, nas condições de temperaturas e incidências solares que vivemos no mundo de hoje, o estudo da pele e suas possíveis patologias (melasma) é de extrema necessidade.

1.3 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho consiste na revisão bibliográfica de livros e artigos presentes em termos e bases específicos científicos sobre o tema.

2 PELE

A pele no organismo humano representa o maior órgão, recobrando 1,6 metros da superfície do corpo humano, e representa 16% do peso corporal de um adulto (SHIMIZU, 2007). Possui inúmeras funções importantes para a manutenção da vida, sendo elas: a proteção contra a radiação solar, atrito exercido sobre a superfície da pele³, contra microorganismos como fungos e bactérias e barreira contra humidade exacerbada; sensibilidade à mudança de pressão e temperatura ambiente, responsável pelo reconhecimento da dor e função do tato; termorregulação através do controle do calor por meio do aumento da circulação sanguínea e do armazenamento no tecido adiposo, ou a dissipação de calor mediante o suor; funções metabólicas sendo elas a síntese de vitamina D através da luz solar que será útil na produção de cálcio e do tecido ósseo e o armazenamento de energia pelos adipócitos; atrativo sexual (YOUG; LOWE; STEVENS; HEATH, 2007).

A sua estrutura se divide em três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme ou camada profunda. A epiderme tem origem ectodérmica e é caracterizada por uma camada epitelial pavimentosa estratificada queratinizada, pois à medida que o tempo de vida da célula epitelial vai decorrendo, mais citoqueratina⁴ acumula no seu interior, até o dado momento em que morre sendo substituída por outras células da epiderme, que vão se especializar e seguir o mesmo processo. O nível de queratina além de indicar a vida útil de uma célula dessa camada da pele, atua colaborando de forma parcial para a impermeabilização deste órgão (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

Dentro da epiderme há mais um tipo de divisão, que é baseada em camadas: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada lúcida e camada córnea. O estrato basal é conhecido também como germinativo, por ser onde ocorrem sucessivas mitoses para a manutenção das células epiteliais e fica localizado na parte mais profunda da epiderme fazendo fronteira com a derme. A camada espinhosa, que vem logo à cima do estrato basal, possui em suas células tonofibrilas, que são citoqueratinas

³Atrito incidido principalmente na sola dos pés no ato da locomoção por exemplo.

⁴Proteínas de queratina presentes no citoesqueleto das células no tecido epitelial

estendidas e ligadas às células vizinhas através dos desmossomas⁵, atuando na coesão do tecido epitelial e à proteção da pele contra atritos e fricções. Sendo inversamente proporcional a incidência desses fenômenos físicos e a espessura do estrato espinhoso, ou seja, quanto mais espessa camada, menor serão os choques mecânicos. Esta ligação acaba conferindo à célula um aspecto de espinho, dando nome assim a esta camada. O estrato lúcido é composto por células anucleadas, achatadas, eosinofílicas e com presença ainda de filamentos ligados ao desmossomas unindo as células vizinhas. Por fim, como camada mais superficial da derme, vem a camada córnea. Suas células constituintes já se encontram anucleadas, mortas, repletas de queratina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

As principais células constituintes da epiderme são quatro: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e de Merkel. Os queratinócitos estão localizados nos cinco estratos diferenciados acima. Possuem no seu interior uma substância denominada queratina, filamento intercessor proteico, que irá variar na concentração de célula para célula de acordo com o estrato. Sendo mais queratinizado no córneo e menos no basal. Os melanócitos são células derivadas do melanoblasto, que por sua vez tem origem da crista neural⁶. Estão situados na camada basal e têm por função a produção da melanina, que fica armazenado inicialmente em um pré-melanossomo⁷ até sofrer oxidação e torna-se o pigmento propriamente dito, sendo acumulado nos melanossomos na forma de grânulos de melanina. Em seguida, será distribuída para as células queratinizadas por meio de secreção citócrina⁸ (SHIMIZU, 2007). As células de Langerhans, conhecidas também como células dendríticas⁹, atuarão na área imunológica do organismo. Terão a função de reconhecimento e apresentação de antígeno para os linfócitos T. São derivadas da medula óssea e estão localizadas na camada espinhosa. Por último, as células de Merkel. Estas estão localizadas na camada basal possuindo comunicação com a derme através da ligação com os queratinócitos laterais. Sua função é a de sensor mecânico na epiderme. Sensível a uma possível variação de pressão, a mudança percebida é informada passando para a derme através de uma fibra miélica

⁵Junção celular responsável pela adesão intercelular.

⁶Célula neural é uma célula embrionária

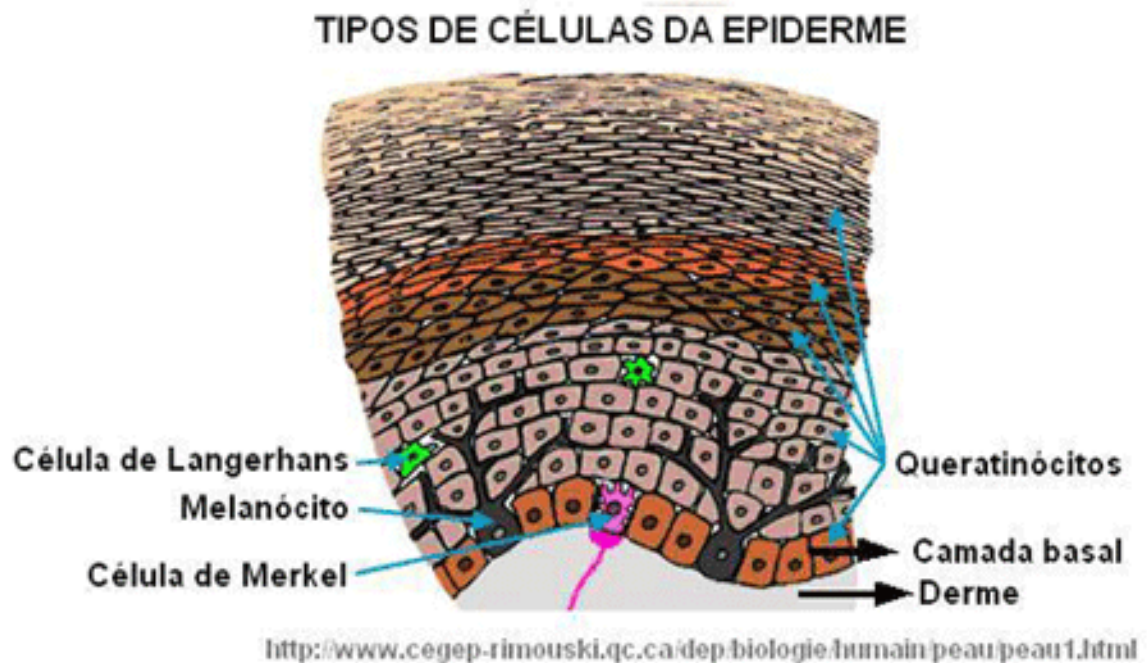
⁷Estrutura derivada do aparelho de Golgi.

⁸Meio de transferência de substância célula à célula.

⁹Apenas quando chegam nos linfonodos são denominadas assim.

nervosa aferente. Dessa forma, no núcleo das células de Merkel existem grânulos que atuam como neurotransmissores ajudando nessa função da propagação da informação. (KIERSZEMBAUM, 2007). A estrutura das células epidérmicas se encontra na figura 8 e estrutura da epiderme na figura 9.

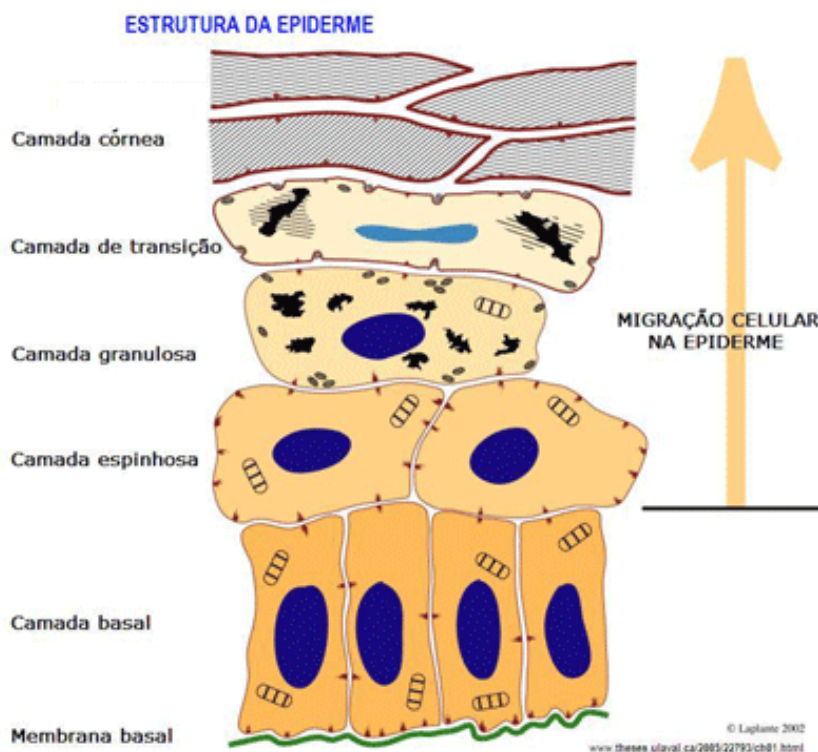
Figura 8: Estrutura das células epidérmicas



Fonte: <http://lct.nutes.ufrj.br/toxicologia/imagens/Tipos-de-celulas-da-epiderm.gif>

Acessado: 04/05/2013

Figura 9: Estrutura da epiderme

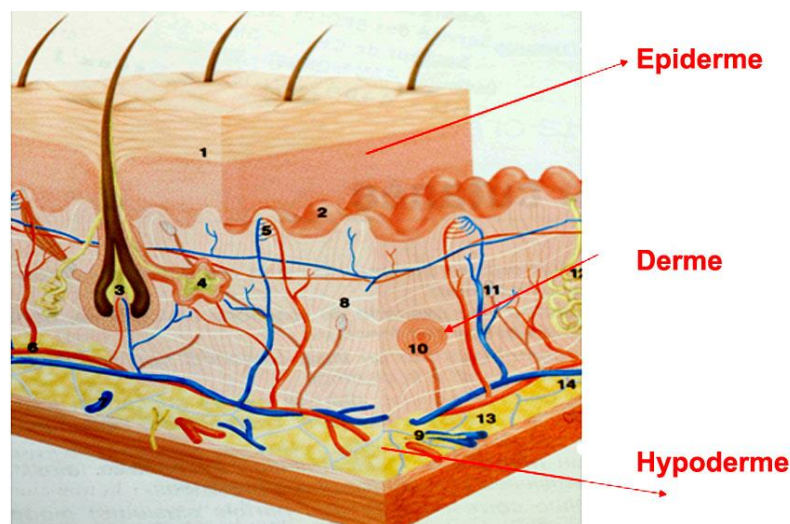


Fonte: <http://lct.nutes.ufrj.br/toxicologia/imagens/estrutura-epiderme.gif> Acessado: 04/05/2013

A segunda estrutura da pele é a derme, que consiste num tecido conjuntivo denso não modelado repleto de colágeno e fibra elástica, possuidora de vasos sanguíneos que irão nutrir as células da camada basal já que a mesma é avascularizada assim como a epiderme. Contém terminações nervosas e receptores sensitivos que desempenham o papel da sensibilidade dérmica (YOUG; LOWE; STEVENS; HEATH, 2007).

Por ultimo, a terceira camada denomina-se hipoderme. Esta é extremamente vascularizada suprindo e drenando a derme, pois seus vasos são maiores. Possui predominância de tecido adiposo- variando com a região corpórea, como pênis, clitóris e pálpebras que não apresentarão adipócitos-, havendo também tecido conjuntivo frouxo (KIERSZEMBAUM, 2007). A imagem contendo as três camadas da pele encontra-se a seguir na figura 10.

Figura 10: As três camadas da pele



Fonte: <http://umvf.univ-nantes.fr/chirurgie-generale/enseignement/cicatrisation/site/html/images/cicatrisation1.jpg> Acessado: 04/05/2013

2.1 HIPERPIGMENTAÇÕES

Hiperpigmentação denomina uma enfermidade onde há síntese demasiada de um dado pigmento, no caso a melanina. Dentro do grupo de hiperpigmentações cutâneas, ainda existem dois grandes grupos: as hereditárias e as adquiridas. Nas hereditárias destacam-se a Efélide e Lentiginose; nas adquiridas listam-se a melanoactínica, melanoderma tóxica, hiperpigmentação medicamentosa, fitofotodermatoses e o melasma (FRIZZON, 2010).

A Efélide é uma hiperpigmentação hereditária que acomete indivíduos de pele branca, geneticamente predispostos a contrair a dermatose e mais sensíveis às queimaduras solares. O quadro clínico da doença é caracterizado por máculas pequenas com tonalidade marrons ou vermelhas, localizadas no rosto, no braço e no dorso. Estas manchas somem no inverno e reaparecem no verão (SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

A segunda mais importante hiperpigmentação hereditária é a Lentiginose, onde há tanto o aumento da concentração de melanina quanto o aumento do número de

melanócitos. Diferentemente da Efélide, as manchas não diminuem nem somem caso não haja exposição ao Sol. Esta patologia se apresenta de quatro formas distintas, sendo elas: Solar, Simples, Nevo Letiginoso Salpicado, Letiginose Múltipla. A solar se apresentará em adultos com 40 anos ou mais e com áreas foco no corpo o dorso da mão, face e antebraço. A letiginose Simples irá acometer crianças na faixa etária de 2 a 5 anos de idade estando expostas ou não à radiações solares. Já o Nevo Letiginoso Salpicado terá como sintomatologia, manchas escuras pequenas com diversos pontos mais enegrecidos espalhados na superfície da mancha. E por ultimo a Letiginose Múltipla, que possui inúmeros meios de apresentação (SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

No grupo das hiperpigmentações adquiridas, tem-se a Melanose Actínica. Nesta há o aumento do numero de melanócitos devido a uma exposição solar crônica. Esta dermatose é comum em indivíduos brancos de 40 anos ou mais, sendo freqüente em locais de clima elevado. A tonalidade das manchas irá variar de amarelo a marrom escuro localizando-se no dorso do punho, face e antebraço. Embora a Melanose Actínica apresente quadro clinico semelhante ao Lentigo Solar, ambas não possuem nenhuma relação (FRIZZON, 2010).

As melanodermias tóxicas, também presentes no grupo das adquiridas, são causadas pelo uso de produtos químicos na pele, como: cremes, perfumes, hidratantes e lenços umedecidos que irão facilitar a penetração de raios UVA, incitando assim a produção de melanina. Interrompendo-se a aplicação destes cosméticos na pele, a melanogênese demasiada é cessada. Contudo, dependendo da intensidade e do dano que tenha sido causado, a pele irá permanecer pigmentada de forma anômala. (DEGOS, 1953).

As Hiper Cromias medicamentosas são causadas pelo uso de medicamentos como: contraceptivos orais, prata, ouro, arsênio, clofazimina e clorpromazina, que irão causar um inflamação culminando numa hiper cromia. Esta finda de forma espontânea e é característica em indivíduos de pele negra (DEGOS, 1953). As fitodermatoses são geradas através do contato da pele do indivíduo com um composto químico orgânico vegetal denominado furanocumarina. Este está presente também alguns frutos como frutas cítricas: limão e laranja. Após o contato e a exposição ao sol, inicia-se a formação de eritemas e em seguida a melanodermia. Contudo, esta hiperpigmentação não é permanente, mesmo sem qualquer tipo de tratamento as manchas se desfazem no período de duas semanas (SAMPAIO & RIVITTI, 2001).

Por último, o melasma. Esta hiperpigmentação é predominante em mulheres e caracteriza-se por manchas amarronzadas e simétricas localizadas na face na região supralabial, temporal, no dorso do nariz, na mandíbula e na região frontal. O melasma acomete mulheres geneticamente predispostas, mas são suscitados por foto-exposição. O uso de hormônios exógenos como pílula com método contraceptivo e uma gravidez são fatores que contribuem para eclosão da fotodermatose (FRIZZON, 2010).

2.2 MELANOGÊNESE

A melanogênese é o processo pelo qual a melanina é sintetizada. Esta se dá no interior dos melanócitos na camada basal da epiderme. Todo o processo de produção será magistrado pela enzima tirosinase, que é produzida na superfície, de forma inicial, no retículo endoplasmático rugoso. Após a produção desta enzima, a mesma é levada até o complexo de Golgi onde ao se associar com o lisossoma tem uma cadeia de açúcar adicionada em sua estrutura, fazendo com que se torne ativa. Dando prosseguimento ao processo, estando na sua forma ativa, a tirosinase vai para uma vesícula, a qual se une a um pré-melanossoma, que foi produzido no complexo de Golgi, formando assim o melanossoma (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007).

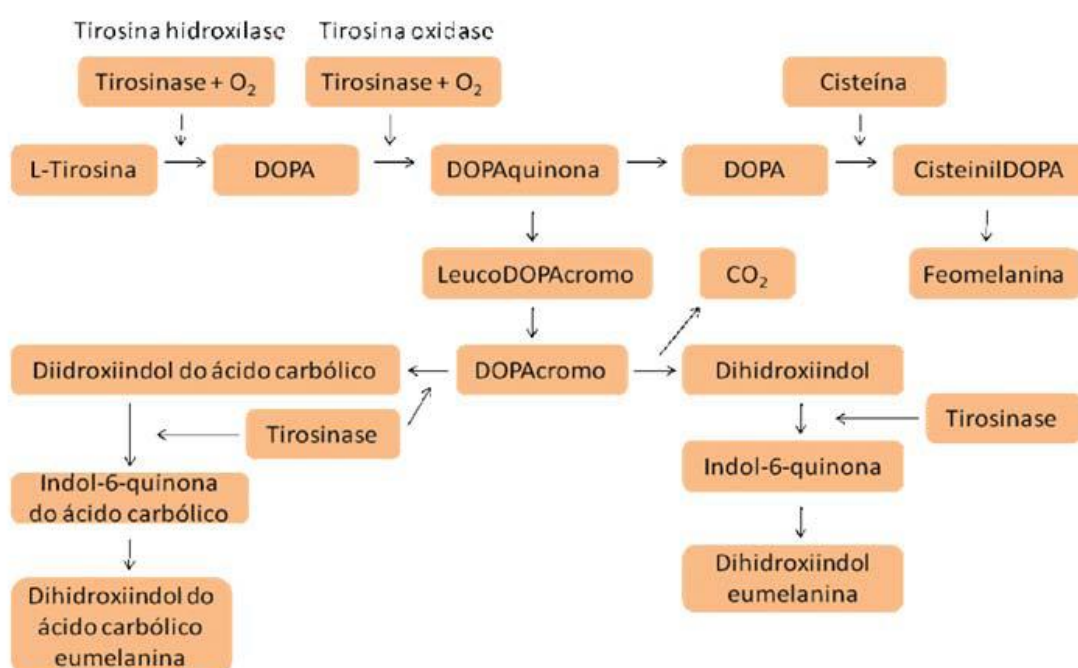
No interior dos melanossomas irá ocorrer a melanogênese, onde a matéria prima para a formação da melanina será o aminoácido tirosina. Esta, na presença de oxigênio, sofrerá oxidação com a catálise por meio da tirosinase transformando-se em dioxifenilalanina (dopa), que em seguida sofre oxidação e ação da mesma enzima tornado-sedopaquinona. Após a obtenção da dopaquinona, a via de produção de melanina se divide em dois rumos: na ausência de cisteína (glutathione) e o outro na presença de cisteína (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007).

Na ausência do aminoácido cisteína, a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) que em seguida se converte em dopacromo. Este será degradado pela enzima dopacromotautomerase em dopa, 5, 6 diidrorindol (DHI) em maior quantidade e 5,6 diidroxindol-2-acido carboxílico (DHICA) em menor quantidade. Ambos compostos serão oxidados à melanina, sendo que o DHICA é catalisado pela enzima tyrp1 sintetizando a eumelanina (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007).

Na presença de cisteína a dopaquinona irá se agrupar com este aminoácido formando a 5- S-cisteinildopa e a 2-S- cisteinildopa. Ambas serão oxidadas formando

intermediários benzotiazínicos e em seguida a feomelanina. A produção de cisteinildopa será proporcional à quantidade de cisteína presente e disponível para o processo. A ordem dos rumos da via de melanogênese será estipulada pela presença de cisteinildopa. Enquanto estiver presente, o tipo de melanina a ser sintetizada é a feomelanina. A produção de eumelanina só terá início após a maioria da cisteinildopa tiver sido esgotada (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007). Está representando no esquema abaixo a síntese da eumelanina e da feomelanina. (figura 11)

Figura 11: Síntese de eumelanina e feomelanina



Fonte: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962007000600005> Acesso: 19/05/2013

Os melanossomas após serem sintetizados, irão sofrer quatro maturações até possuírem os grânulos de melanina. Na primeira maturação, os melanossomas terão forma esférica e não apresentarão melanina. Na segunda maturação, a atividade da enzima tirosina se inicia, atribuindo filamentos paralelos no interior do melanossoma deixando-o oval. Na terceira maturação, a intensa atividade da tirosinase se perpetua, o formato permanece oval, contudo já se obtém deposição moderada de melanina no interior. Por fim, na quarta e última maturação, a taxa de atividade da enzima tirosina decai de forma brusca, há uma deposição maior de melanina- o que torna o melanossoma opaco à microscopia eletrônica- e o formato permanece oval. No fim

dessas maturações, essas estruturas estão prontas para serem transportadas para os queratinócitos. Esse transporte ocorre através de secreções citócrinas (MIOT; MIOT; SILVA; MARQUES, 2007).

Quando os melanossomas estão no constante processo de transporte de um queratinócito para o outro de uma camada da epiderme até a mais superficial, os mesmos vão sendo metabolizados durante o processo de queratinização da célula. Indivíduos de pele negra terão seus melanossomas intactos ou levemente danificados quando chegar na camada córnea. Já em brancos, os melanossomas são degradados progressivamente durante a migração até a superfície (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE, BUONO, 2002).

Todo o mecanismo de produção de melanina sofrerá influencia de três fatores, sendo eles: fator genético, fator hormonal e a ação dos raios ultravioletas. O fator genético influencia, pois as características do melanossomas são regidas por genes pigmentantes. Por exemplo, os melanossomas de negros são duas vezes maiores que os dos brancos, 800 nm e 400 nm respectivamente. O desempenho deles nos brancos é mais lento quando não há a presença de luz, enquanto que em negros há o funcionamento normal com ou sem raios solares (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE, BUONO, 2002).

O segundo fator, hormonal, inclui devido o hormônio proveniente da hipófise que estimula a melanogênese, o MSH¹⁰ (Melanocyte Stimulating Hormone) colocar o nome em português. Além desse hormônio, outros dois estabelecem relação na produção de melanina, que são o estrógeno e a progesterona. Ambos irão causar hiperpigmentação facial e genital. Por isso gravidez é uma das precursoras do melasma, pois quando gestante, o hormônio progesterona está em alta concentração no organismo feminino (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE, BUONO, 2002).

O terceiro e último fator de influência é a ação dos raios ultravioletas. A radiação UV-B irá multiplicar o número de melanócitos ativos e estimular a ação da tirosinase, já que a produção exacerbada de melanina é um mecanismo de proteção da pele, formando por conseguinte um eritema (pigmentação indireta). Outro tipo de raio que irá colaborar para alteração da melanogênese são os UV-A, que irão oxidar e escurecer os precursores incolores da melanina, promovendo uma pigmentação, nesse

¹⁰ Hormônio Estimulador do Melanócito

caso, sem eritema (pigmentação direta) (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE, BUONO, 2002).

3 DESPIGMENTANTES

Despigmentantes são substâncias com perfil clareador por inibir ou diminuir a pigmentação da pele do indivíduo. Seus mecanismos podem ser das seguintes cinco formas. A primeira delas é por meio de seletividade, onde ele irá destruir os melanócitos; a segunda atuará na interferência da síntese de melanina e de seus precursores; a terceira é a inibição da ação ou da produção da enzima tirosinase, que se dá pela interação do despigmentante com o centro ativo da enzima ou com grupos vizinhos necessários para a catálise da reação; a quarta possibilidade de atuação se dá na interferência do transporte dos grânulos de melanina para células malphigianas por inibição da fagocitose do dentrito do melanócito ou causar edema intracelular. Por último, o agente clareador pode atuar também alterando a melanina, ou seja, desempenha um papel de redutor, onde irá reduzir a forma oxidada da melanina (marrom escura) presente nos melanossomas para uma melanina mais clara (forma reduzida) (NICOLLETI; ORSINE; DUARTE, BUONO, 2002).

Os despigmentantes mais conhecidos e já testados pela indústria farmacêutica são ministrados em formas de cremes, pomadas e evanescentes onde são associados com um antioxidante, garantindo o desempenho de seu papel sem a interferência do oxigênio, e muitas vezes com outros despigmentantes juntos. Estes podem ser o ácido azelaico, ácido ascórbico, ácido kójico, tretinoína, ácido glicólico, arbutin, Melawhite, Melableach e hidroquinona (MONTEIRO, 2013).

O ácido azelaico (figura 12) possui como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosinase, atuando como competidor das enzimas responsáveis pelas reações de oxi-redução na melanogênese. Possuindo muitas vezes um perfil citotóxico no melanócito e sendo propulsor de prurido, eritema leve e descamação, sua concentração recomendável é de 15 a 20% (FRIZZON, 2010).

Figura 12: Fórmula Estrutural do Ácido Azeláico

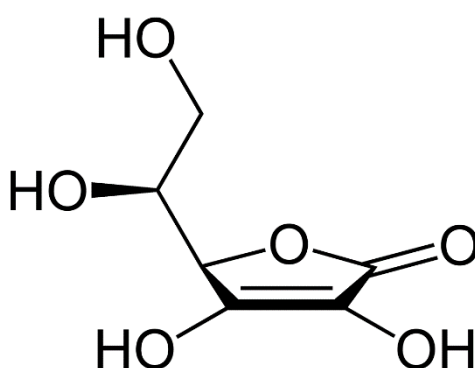


Fonte:

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/89/Azelaic_acid.svg/200px-Azelaic_acid.svg.png Acessado: 05/09/2013

O ácido ascórbico (figura 13), conhecido como vitamina C, também utilizado comodespigmentante, desempenha tal papel inibindo a melanogese. Contudo, por apresentar uma instabilidade considerável na sua formulação química, recorre-se a um composto derivado da Vitamina C, o fosfato de arcobil magnésio, para a composição do fármaco clareador(FRIZZON, 2010).

Figura 13: Fórmula estrutural do ácido ascórbico

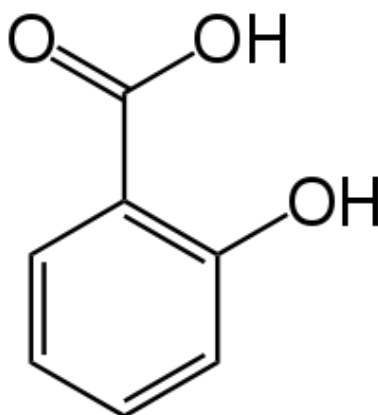


Fonte:<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/09/Ascorbic-acid-2D-skeletal.png> Acessado: 05/09/2013

O ácido kójico (figura 14) possui atividade quelante do íon cobre, que acaba inibindo a ação da enzima tirosinase (FRIZZON, 2010). É derivado de alguns fungos do

genero *Aspergillus*, como por exemplo *Aspergilline oryzae*. É amplamente usado no tratamento de hiperpigmentações na concentração de 2%, sem apresentar nenhum efeito colateral registado na literatura, sendo raros os casos (MONTEIRO, 2013).

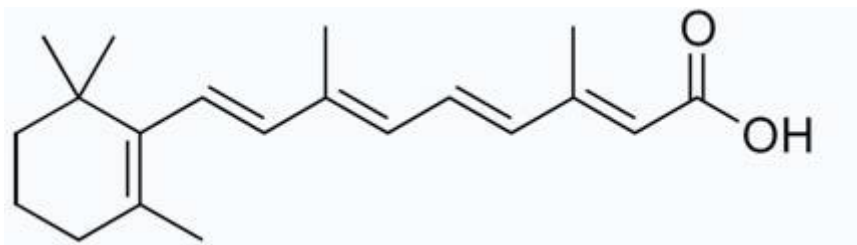
Figura 14: Fórmula estrutural do Ácido Kójico



Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8e/Salicylic-acid-skeletal.svg/200px-Salicylic-acid-skeletal.svg.png> Acessado: 05/09/2013

A tretinoína (figura 15) é um retinóide que diminui a pigmentação da pele evitando a transcrição da tirosinase, e por conseguinte, a não produção de melanina. Sua concentração ideal em compostos dermatológicos varia de 0,025% a 0,01% , apresentando resultado satisfatório no tratamento do melasma, todavia lento (vinte e quatro semanas no mínimo), podendo apresentar efeito colateral (MONTEIRO, 2013)

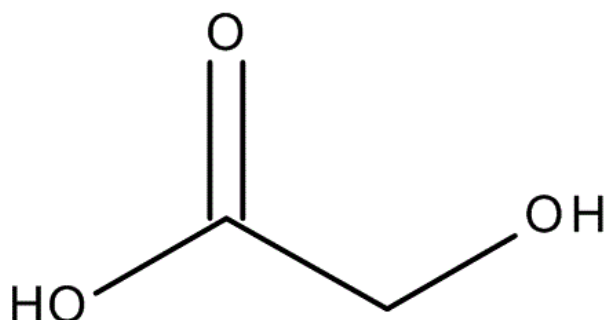
Figura 15: Fórmula estrutural da Tretinoína



Fonte: <http://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2010/04/tretinoina.jpg> Acessado: 05/09/2013

O ácido glicólico (figura 16) é um alfa- hidroxíácido utilizado como protagonista de um peeling superficial, onde a mitose celular da camada basal da epiderme é estimulada. Com isso, células com muita melanina são descamadas e “descartadas”, ocorrendo assim a despigmentação. A concentração de ácido glicólico utilizada é de 5% a 10% (MONTEIRO, 2013)

Figura 16: Fórmula estrutural do Ácido Glicólico.

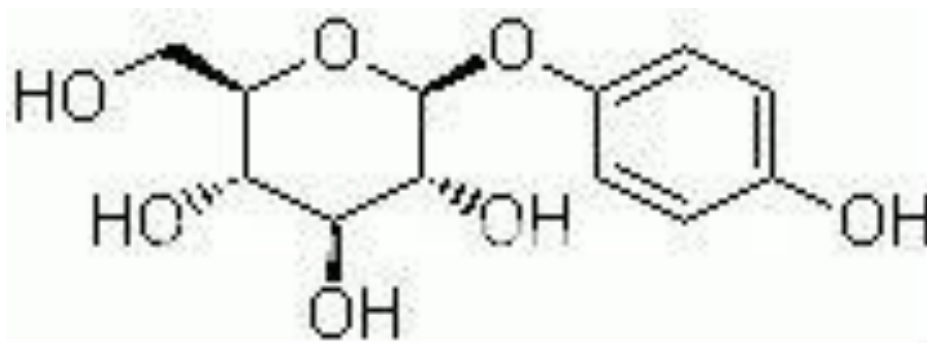


Fonte: http://structuresearch.merck-chemicals.com/getImage/MDA_CHEM_804104

Acessado: 05/09/2013

O Arbutin (figura 17) é uma substância derivada da hidroquinona, como ótima estabilidade química e toxicidade inferior a da hidroquinona (MONTEIRO, 2013).

Figura 17: Fórmula Estrutural do Arbutin



Fonte: http://i01.i.aliimg.com/img/pb/795/942/407/407942795_419.jpg Acessado:

05/09/2013

O Melawhite (figura 18), conhecido como Extrato Aquoso de Leucócitos, é um composto repleto de peptídeos que irão competir pelo sítio ativo da tirosinase, inibindo assim a melanogênese (MONTEIRO, 2013)

Figura 18: Foto do composto Melawhite



Fonte: <http://cosmedix.en.ecplaza.net/4.jpg> Acessado: 05/09/2013

Outro composto despigmentante usado também é o Melablech, conhecido como Extrato de Uva- Ursina, além de atuar como inibidor da tirosinase, degrada os grânulos de melanina e altera a morfologia dos melanócitos (MONTEIRO, 2013).

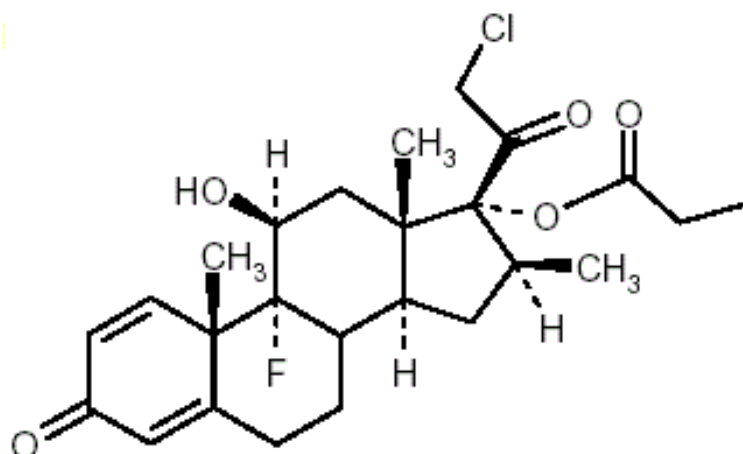
Por último, o despigmentante que é o mais utilizado porém com alguns efeitos colaterais, vem a hidroquinona. Está será abordada melhor no subcapítulo a seguir.

3.1 HIDROQUINONA

A hidroquinona possui um carácter despigmentante, pois inibe a polimerização e o intermediário da produção de substâncias. Conhecida como agente redutor e antioxidante, está presente naturalmente em produtos como cerveja, vinho, chá, café e até mesmo em vegetais e frutas (FRIZZON, 2010).

A hidroquinona (figura 19) apresenta fenóis na sua estrutura, sendo sua denominação IUPAC benzeno- 1,4-diol; 1,4- diidroxibenzeno, mas conhecida como quinol(FRIZZON, 2010).Outras características físico-químicas são o estado solido cristalino em que a hidroquinona se encontra sob pressão ambiente em temperatura de 15°C, cor branca (figura 20), ausência de odor, sabor adocicado e solubilidade não só em água, mas em etanol, éter, clorofórmio e glicerina. Sua estabilidade é garantida em pH ácido (FRIZZON, 2010).

Figura 19: Fórmula estrutural da hidroquinona



Fonte: <http://hebertsato.files.wordpress.com/2007/10/clobex1.gif?w=500> Acessado: 10/09/2013

Figura 20: Hidroquinona em forma de cristal



Fonte: <http://image.made-in-china.com/2f1j00jBMTUACgEepb/Hidroquinona.jpg>

Acessado: 10/09/2013

O mecanismo de ação da hidroquinona é de competição pelo sitio ativo da enzima tirosinase, ou seja, atuando dessa forma inibe a ligação enzima e substrato (tirosinase-tirosina) comprometendo assim a melanogênese quando em presença de DOPA (MONTEIRO, 2013). Outro mecanismo de ação desta substância é a alteração na morfologia dos melâncitos. Vale ressaltar que todo o efeito anti-melanogenico é interrompido com conforme cessado o uso tópico do despigmentante em questão (FRIZZON, 2010). A concentração ideal a ser ministrada em formulações é de 5% (MONTEIRO, 2013), e a dose normalizada caso a injeção seja oral é de 170 mg/kg (MONTEIRO, 2013).

A aplicação da hidroquinona pode se dar de duas formas, sendo uma delas via oral, e a outra via dérmica. Ambas apresentam porcentagem mais significativa como mecanismo de excreta a via urinária, sendo no uso oral 91.9% a relação de excreção pela urina, onde a hidroquinona é metabolizada pelo fígado e liberada na forma de conjugado de sulfato e glucuronato. Já no uso dérmico, o produto excretado será em forma de glucuronido conjugado. Ambas formas de utilização do despigmentante apresentam absorção rápida pelo organismo, a oral por causa do sistema gastrointestinal, e a dérmica apresentando presença do composto em pouco tempo no

plasma sanguíneo (FRIZZON, 2010). A mensuração da toxicidade da hidroquinona está atrelada a fatores como tempo de uso da mesma, concentração e via de inserção desta no organismo humano. Com isso, a União Européia criou uma legislação limitando a concentração permitida (5%) a partir da diretiva 84/415, onde esta vai reforçar a importância do uso controlado do percentual em formulas ministradas; a delimitação da área de aplicação no corpo do indivíduo e o período do uso tópico. Além destes cuidados, o uso massivo de filtro solar durante o tratamento para bloquear os raios ultravioletas, evitando assim hiperpigmentações (FRIZZON, 2010).

Segundo as literaturas, há três casos considerados para análise de toxicidade quanto ao contato com a hidroquinona. O primeiro deles é quando a exposição se dá num curto período de tempo e em alta concentração. Isto é realizado em *in vitro* ou em animais de laboratório, gerando o quadro clínico de nefrotoxicidade, carcinogênese, hemato e imunotoxicidade. O segundo caso é caracterizado por exposição sem perfil nocivo, já que esta se dá através do meio ambiente e em pequenas doses. Ou seja, contato do ser humano com chás, fumos e vegetais que contenham hidroquinona. O terceiro e último caso é o de contato constante e em altas concentrações (6-8%), podendo se dar por profissionais atuantes na síntese da hidroquinona ou por pacientes que fazem uso dérmico ou oral da substância. Os efeitos colaterais gerados são: dermatites, ocrônose exógena, coloração ocular e opacificação da córnea (FRIZZON, 2010).

Além desses efeitos adversos causados pela hidroquinona, ultimamente tem-se feito estudos a cerca do caráter tumorigênico que ela pode adquirir. Nada foi fielmente comprovado, mas o que tem sido feito é a análise de seus metabólitos quando auto-oxidada dentro do organismo humano. Quando degradada no fígado, no citocromo P450, ou na medula graças às enzimas oxidasas e peroxidases, a hidroquinona gera dois metabólitos que possuem grande afinidade pelo ácido nucléico. Estes são a semi-quinona (SQ) e a 1,4- benzoquinona (BQ). Ademais dessa afinidade, estas duas novas substâncias podem se associar a outras proteínas produzindo radicais livres que irão atuar na danificação oxidativa das células, proporcionando efeitos genotóxicos (FRIZZON, 2010).

3.2 ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes são substâncias utilizadas em formulações onde outros compostos são muito sensíveis à oxidação. Portanto, para que a eficácia destes compostos seja mantida e a meta da composição química seja alcançada, combina-se um antioxidante no momento da síntese da medicação (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013)

A característica dos antioxidantes é dada por serem menos “oxidável”, ou seja, possuem um potencial de oxidação menor que demais substâncias presentes no meio, possuindo assim maior resistência ao contato com oxigênio. Contudo, a “imunidade” das outras substâncias contra a oxidação é diretamente proporcional ao tempo do antioxidante se oxidar completamente, já que estas são mais sensíveis à oxidação (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

Antes de discorrer sobre as vias de inibição da oxidação, é válido elucidar como esta se dá. Essa reação é dividida em três etapas, sendo elas a de iniciação, propagação e a de terminação (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013)

Primeiramente na etapa de iniciação ocorre a produção de um radical livre através da retirada do átomo de hidrogênio da molécula. Isso ocorre em pH alcalino, meio com fotoexposição, fonte de calor e de oxigênio. Após a formação desse radical, dá-se início à segunda etapa do processo de oxidação, a propagação (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

Com os radicais livres formados na primeira etapa, dar-se-á início a uma reação em cadeia, onde de início estes radicais são oxidados formando radicais de peróxido, que em seguida irão atuar nas moléculas presentes no meio produzindo hidroperóxidos e mais radicais livres. Quanto mais oxigênio presente no meio, mais força de iniciação ganha essas reações (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

Por último, vem a etapa de terminação, que é a reunião dos radicais livres gerando produtos estáveis. Estes são degradados culminando em odores desagradáveis e moléculas voláteis. Este odor é um dos indicadores macroscópicos do término da validade da composição de um fármaco (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

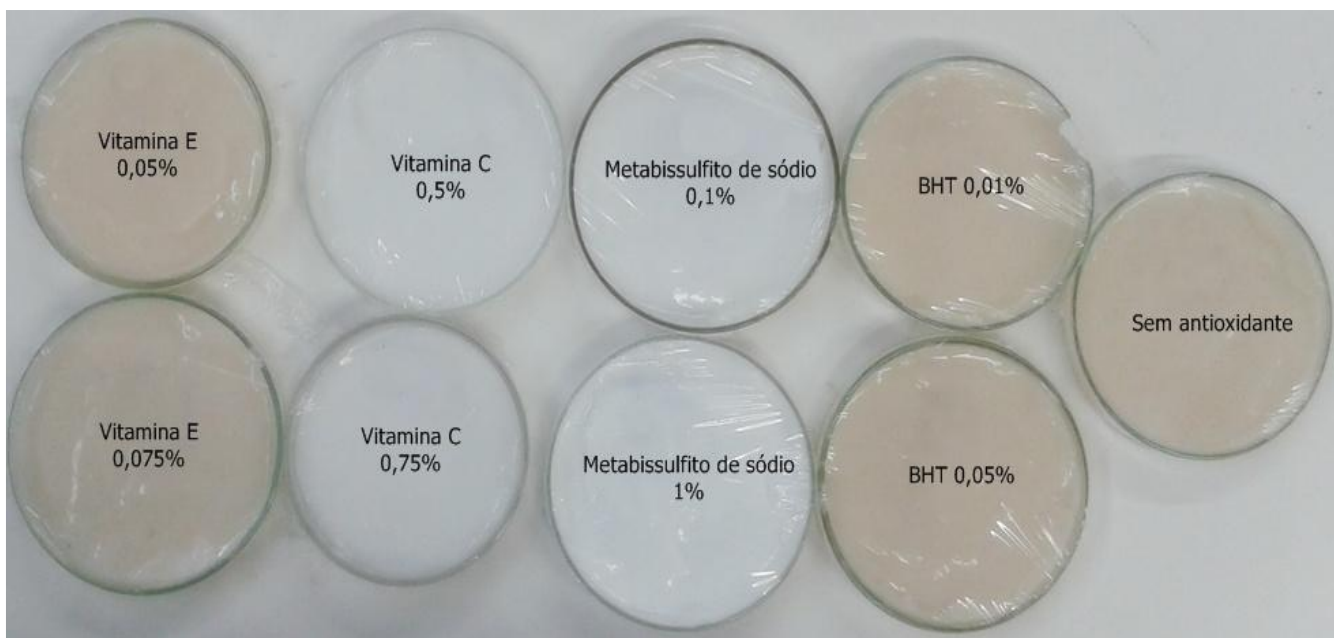
Mediante as etapas da oxidação, o mecanismo de ação dos antioxidantes pode se dar por seqüestro de oxigênio, inibindo assim a etapa de iniciação da oxidação. E pode atuar também por interrupção na reação em cadeia, convertendo os radicais livres não

reativos, graças ao seu átomo de hidrogênio ou então um íon. E assim continua a reação em cadeia. Contudo, essa alteração irá formar um produto estável, não podendo assim iniciar nenhum processo de oxidação (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013)

Quando vai se ministrar uma composição e é necessário um antioxidante, deve-se atentar para o tipo de meio em questão. Existem dois possíveis meios, os aquosos e os oleosos, Para meio aquoso utiliza-se o sulfito de sódio, metabissulfeto de sódio, ácido ascórbico e derivado de cisteína. Já para meios oleosos, os indicados são o palmitato de ascorbila, butilhidroxi tolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), lecitina, vitamina E e propilgalato (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

Na manipulação e composição onde o despigmentante hidroquinona se faz presente é recomendado o uso dos antioxidantes metabissulfito de sódio e o ácido ascórbico, já que é um meio aquoso, e segundo a literatura, são mais eficazes para a manipulação da hidroquinona (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013). Observa-se a seguir imagem de compostos com e sem antioxidantes analisados depois de um determinado tempo (figura 21).

Figura 21: Teste de antioxidantes



Fonte: Revista de Saúde: Estabilidade de formas magistrais com hidroquinona- Bianca Valle e LuisChiavvegatto Acessado: 25/10/2013

4 ALTERNATIVA PARA HIDROQUINONA E SUAS CONSIDERAÇÕES

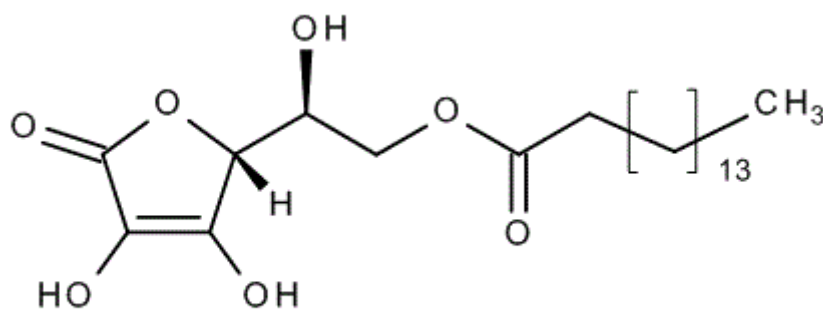
Segundo o jornal holandês de medicina, em uma matéria publicada em abril de 2004 por dois pesquisadores, KooyerseWesterhof, devido aos efeitos tóxicos causados pelo uso da hidroquinona, como produção de radicais livres propulsores de câncer, eritemas e deficiência irreversível nas estruturas dos melanócitos, esta substância foi proibida pela FDA¹¹ (Food and Drug Administration) na Europa e nos Estados Unidos em 2001. Todavia, o Brasil ainda hoje, com o aval da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), permite o uso tópico na concentração de até 2% nos dermatológicos e até 4% nos fármacos de manipulação.

Mediante à essa situação de veto à hidroquinona na Europa e nos Estados Unidos, experimentos e testes foram voltados para a eficácia de uma outra substância que pudesse substituir a hidroquinona como padrão ouro. Com isso, adveio o olhar para o ácido ascórbico, conhecido vulgarmente como vitamina C. Este mostrou caráter despigmentante, ótimo perfil antioxidante e estimulador da produção de colágeno na pele, o que é crucial para retardamento do fotoenvelhecimento tegumentar em magistrações dermatológicas, contudo muito instável e oxidável na presença de luz em meios aquosos, tornando inviável em usos tópicos. A solução para este impasse foi o uso do palmitato de ascorbila, composto derivado do ácido ascórbico (TASQUETTO, 2012).

O palmitato de ascorbila provém da esterificação do ácido palmítico com o ácido ascórbico formando um composto lipossolúvel. Este vai apresentar melhor desempenho na proteção do organismo contra os radicais livres formados, terá maior facilidade de penetração ao passar pela camada córnea da epiderme, potencial de antioxidante e despigmentante maior, e por fim, uma estabilidade química maior que a da vitamina C, podendo assim, ser formulada em uso tópico (TASQUETTO, 2012). A seguir a fórmula estrutural do palmitato de ascorbila (figura 22)

¹¹ Órgão Americano de Administração de Drogas e Comidas.

Figura 22: Fórmula estrutural do Pamilato de ascobila



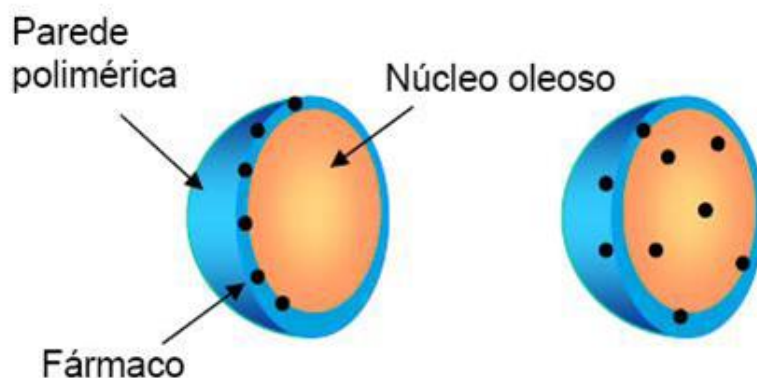
Fonte: http://structuresearch.merck-chemicals.com/getImage/MDA_CHEM_500090

Acessado: 2/11/2013

Mesmo apresentando uma estabilidade química superior ao do ácido ascórbico, ainda possui uma instabilidade química considerável, devido suas ligações (R-CO- O-R). Para solucionar isto, adotou-se o uso de palmitato de ascorbilanoencapsulada com Óleo de Rosa Mosqueta no interior. Substância essa eficaz no tratamento de hiperpigmentações também, pois possui altas concentrações de vitamina C no óleo. Este óleo é característico por ser um líquido transparente, amarelo ou avermelhado, possui alto teor de ácidos graxos insaturados e poliinsaturados, ácido retinóico, taninos, flavonóides e carotenóides. Os efeitos causados pelo óleo de Rosa Mosqueta são a regeneração tecidual, já que estimula a produção de colágeno e fibras; a ploriferação celular e a proteção das novas células, graças aos polifenóis e os carotenóides (TASQUETTO, 2012).

Essa tecnologia adotada, uso de nanocapsulas, consiste em estruturas coloidais divididas em duas partes, a mais externa que é a parede polimérica, e a mais interna, que é o núcleo oleoso onde irá ficar armazenada o fármaco. Este pode se encontrar dissolvido no núcleo, adsorvido na parede, ou então disperso em toda a cápsula(TASQUETTO, 2012). Pode-se observar a seguir na figura 23.

Figura 23: Vitamina C nanoencapsulada.



Fonte: (TASQUETO, 2012) Acessado: 2/11/2013

As nanocapsulas possuem grande diferencial, pois portam grande capacidade de armazenamento de substâncias lipofílicas e de liberação destas em apenas lugares ou sítios específicos. Por terem diâmetro pequeno, variável de 10 a 100 nm, em relação a espessura da camada córnea que possuem de 10 a 20 μm , consegue transpassá-la com mais facilidade. Outra característica desses compartimentos é o aumento da estabilidade da substância, já que cria uma barreira para alteração de pH, qualquer tipo de degradação, reação de hidrólise ou danificação por mudança de temperatura. Além disso, conseguem aumentar o índice terapêutico tendo em vista a “otimização” do mecanismo de ação da substância e a redução da sua toxicidade (TASQUETTO, 2012).

Diante dessa nova tecnologia e até mesmo de terapias clássicas como o uso da hidroquinona ou de outros despigmentantes, a avaliação da eficácia é crucial. Com isso, a dermatologia vem lançando mão da Biometria Cutânea em detrimento da simples observação visual da pele do paciente somente. A tecnologia de Biometria Cutânea consiste na análise mais exata e detalhada sem caráter invasivo da pele do indivíduo. Os aspectos analisados são: o conteúdo aquoso do estrato córneo (hidratação), pH da pele, coloração da pele (teor de melanina e de hemoglobina), perda transepidérmica dentre outros. Os aparelhos utilizados podem ser o Corneometer (figura 24), SkinpH-meter (figura 25), Mexameter (figura 26), e o Tewameter (figura 27) (TASQUETTO, 2012).

Figura 24: Corneometer



Fonte:

<http://www.surplussalesline.com/vdirs/images/skin%5CCorneometer%5C2088%5CFront-probe.jpg> Acessado: 2/11/2013

Figura 25: Skinph- Meter



Fonte: <http://store.clarksonlab.com/images/products/detail/HI99181.1.jpg> Acessado: 02/11/2013

Figura 26: Mexameter



Fonte: <http://www.dproscientific.com/images/MX18.gif> Acessado: 02/11/2013

Figura 27: Tewameter



Fonte: <http://www.inforward.co.jp/sr/img/jousan02.jpg> Acessado: 02/11/2013

Cada aspecto analisado possui um significado clínico importante. O nível de hidratação da camada córnea evidencia o quão saudável está o tecido tegumentar, já que este é responsável por formar uma barreira imunológica. Já o pH da pele irá indicar o

uso indevido de algum fármaco, pois sabe-se que o pH natural desse órgão é de 4,5 a 5,5 para poder desempenhar o papel de fungicida e bactericida. E devido também às substâncias naturalmente secretadas pelo organismo, conferindo esse caráter levemente ácido. Outro aspecto é a coloração da pele através da mensuração do teor de melanina para saber a eficácia de um despigmentante ou o nível de hemoglobina que caracteriza um eritema, ou seja, aponta para uma não afinidade do organismo com o fármaco ministrado. E por último, a perda transepidérmica, que evidencia algum defeito no controle da evaporação, perda d água para o ambiente. Indicando assim, algum dano na barreira do estrato córneo (TASQUETTO, 2012).

Mesmo a medicina galgando soluções em ramos como a nanotecnologia e acompanhamento por Biometria Cutânea, o tratamento para o melasma ainda é uma grande problemática, já que até os tempos modernos de hoje, os fármacos vigentes não fornecem eficácia total e ainda não foram eliminados totalmente seus possíveis efeitos colaterais, tendo em vista que cada organismo é único e complexo.

5 CONCLUSÃO

O cuidado com a pele é algo de sumo importância já que está se encontra em parte no meio externo do organismo, logo mais exposta ao ambiente tornando-se suscetível a choques, ataques de microorganismos, mudanças de temperatura e incidências de radiações ultra violetas. Mediante ao enfoque deste dado trabalho, a foto exposição representa uma grande parcela de responsabilidade na hiperpigmentação, gerando a necessidade não apenas do uso de um despigmentante no tratamento, como uso incessante de protetor solar.

Discutidas e revisadas as possibilidades de tratamento, percebe-se o histórico da hidroquinona como padrão ouro no papel de despigmentante. Contudo, atuais estudos vêm mostrando que a sua eficácia não torna mais o paciente refém de usá-la somente, outras substâncias como ácido kójico, tretinoína, ácido ascórbico, ácido glicólico combinadas com antioxidantes numa formulação conseguem obter um bom desempenho. Além dessa alternativa de fazer um “poutpourri” de substâncias, a

nanotecnologia tem surgido como um possível avanço na terapia do melasma. Substância derivada da vitamina C, o palmitato de ascorbilo, vem dissociada numa nanocápsula com o seu interior preenchido por um óleo de Rosa Mosqueta, que possui teor de vitamina C também, atuando não só na despigmentação como na prevenção da oxidação da substância. Esta medida apresenta um olhar para um novo horizonte, pois diferentemente dos outros despigmentantes citados, possui maior índice de penetração na pele, já que possui uma espessura menor que a do estrato córneo do tecido tegumentar e não fica retido.

Descoberta essa nova forma de terapia, torna-se inquietante o fato do Brasil através do órgão ANVISA ainda permitir o uso da hidroquinona em formulações, ainda que em concentrações baixas mesmo diante dos malefícios causados pelo quinol. Já que em países como Estados Unidos e continente como a Europa já tenha proibida tal uso em qualquer tipo de concentração. E além de permitir, não há disponibilidade de acesso às informações dessas legislações no site da ANVISA, tornando o processo de avanço na terapia do melasma aqui no Brasil mais difícil, no sentido que a hidroquinona dessa forma fica permanente como padrão ouro.

Fechado esse trabalho de conclusão de curso a cerca da hidroquinona é compreendido que jornada das pesquisas dermatológicas ainda é longa mas apresente prognósticos positivos. O que deve ser feito é o incentivo dessas pesquisas para um melhor manejo com os indivíduos portadores da patologia, e a constante fiscalização em cima de empresas que se favorecem com a produção e comercialização da hidroquinona. Exigir destes grupos financeiros testes que mostrem a toxicidade, os reais ônus da substância para levar para frente o processo de substituição do mercado. Pois como pode ser o caso da hidroquinona como outros fármacos no Brasil são negligenciados por questões econômicas.

Acredito que tomando essas atitudes como foco não só a terapia de hiperpigmentação tende a evoluir, mas a medicina como um todo no país.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMABIS, José Mariano; MARTHO, Gilberto Rodrigues. **Biologia das Células**. 2^o edição. São Paulo: Moderna, 2004.

DEGOS, Robert. **Dermatologie**. Volume 1. Maloine, 1953.

FRIZZON, Taciana. **Comportamento molecular da hidroquinona em preparações farmacêuticas**. Goiânia, 2010. Acessado em 2 de novembro 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

JUNQUEIRA; CARNEIRO. **Histologia Básica**. 8^o edição. Rio de Janeiro: Guanabara e koogan, 1995.

KIERSZEMBAUM, Abraham L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. 2^o tiragem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

MIOT, Luciane Donida Bartoli; MIOT, Hélio Amante; SILVA, Márcia Guimarães da and MARQUES, Mariângela Esther Alencar. **Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma**. *An. Bras. Dermatol.*[online]. 2007, vol.82, n.6, pp. 529-534. ISSN 0365-0596. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962007000600005>

MONTEIRO, Érica de Oliveira. **Melasma: Abordagem Tópica**. São Paulo: Revista Brasileira de Medicina, 2013.

NICOLETTI, Maria Aparecida; ORSINE, Eliane Maria de Almeida; DUARTE, Ana Carolina Nogueira; BUONO, Gabriela Arbex. **Hipercromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos**. São Paulo. 2002

SAMPAIO, S. A. P., RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

SHIMIZU, Hiroshi. **Textbook of Dermatology**. Japão: Hokkaido University Press, 2007.

TASQUETTO, Ana Paula da Silva. **Biometria Cutânea com Formulações Semissólidas contendo nanocápsulas de palmitato de ascorbila**. Rio Grande do Sul, 2012.

URAN, Martha Eugenia; CANO, Luz Elena. **Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero**. *Infect.*, Bogotá, v. 12, n. 2, June 2008.

VALLE, Bianca da S.; CHIAVEGATTO, Luís F. **Estabilidade de formas farmacêuticas com hidroquinona**. Revista de Saúde. Vassouras, 2013

YOUNG, Bárbara; LOWE, James S.; STEVENS, Alan; HEALTH, John W. **WheatherHistologiaFuncional**. 5^o edição. São Paulo: Elsevier, 2007.

