

---

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE AGENTES DESPIGMENTANTES EM  
COMPARAÇÃO À HIDROQUINONA**

**EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DEPIGMENTING AGENTS IN COMPARISON  
WITH HYDROQUINONE**

Larissa Fernandes Leite Bodo<sup>1</sup>  
Thaissy da Silva Rodrigues<sup>2</sup>  
Mirela Fulgêncio Rabito-Melo<sup>3</sup>

**RESUMO**

O melasma é uma alteração na pigmentação da pele caracterizada pelo aparecimento de manchas castanho-acinzentadas na face e áreas expostas à luz solar, que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva. Além dos fatores estéticos, o melasma também afeta o fator psicossocial, desta maneira, o indivíduo busca por tratamentos para solucionar ou amenizar a hiperpigmentação. A hidroquinona é considerada um dos melhores ativos para o tratamento do melasma e outras hiperpigmentações, porém observa-se através de estudos que a mesma tem ocasionado diversos problemas ao paciente, como irritação, eritema, descamação, despigmentação permanente e ocronose exógena. Devido à preocupação mundial sobre o uso dessa substância, outros ativos foram estudados e comparados à hidroquinona e apresentaram eficácia semelhante com maior garantia de segurança, evitando o aparecimento de efeitos negativos pelo uso prolongado e descontrolado da hidroquinona.

154

**Palavras-chave:** Hiperpigmentação. Melasma. Tratamento. Ativos.

**ABSTRACT**

Melasma is a change in skin pigmentation characterized by the appearance of gray brown macules on the face and areas exposed to sunlight, which affects mainly women of reproductive age. In addition to the aesthetic factors, melasma also affects the psychosocial factor, in this way, the individual search for treatments to solve or soften the hyperpigmentation. Hydroquinone is considered to be one of the best actives for the treatment of melasma and other hyperpigmentations, however it has been observed through studies that it has caused several problems to the patient, such as irritation, erythema, desquamation, permanent depigmentation and exogenous ochronosis. Due to worldwide concern about the use of this substance,

---

<sup>1</sup> Farmacêutica Especialista pelo Programa de Pós-Graduação em Cosmetologia Clínica do Centro Universitário Filadélfia – UniFil, Londrina PR.

<sup>2</sup> Tecnóloga em Estética e Cosmética Especialista pelo Programa de Pós-Graduação em Cosmetologia Clínica do Centro Universitário Filadélfia – UniFil, Londrina PR.

<sup>3</sup> Doutora em Ciências Farmacêuticas e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cosmetologia Clínica do Centro Universitário Filadélfia – UniFil, Londrina PR.

other active substances were studied and compared to hydroquinone and showed similar effectiveness with greater safety assurance, avoiding the appearance of negative effects due to the prolonged and uncontrolled use of hydroquinone.

**Keywords:** Hyperpigmentation. Melasma. Treatment. Actives.

## INTRODUÇÃO

Melasma é uma afecção cutânea caracterizada pelo aumento da pigmentação principalmente em face, podendo atingir áreas que são expostas à luz solar, como pescoço, colo e antebraços. Comumente as lesões são simétricas e demarcadas, apresentando variações de cor do castanho ao cinza. Pode atingir ambos os sexos, mas predomina-se no sexo feminino em idade reprodutiva, devido a situações como gravidez e administração de pílulas anticoncepcionais, podendo ser agravada pela exposição solar. Estudos mostram que a manifestação do melasma ocorre em maior escala nos indivíduos de fototipos III a V da escala Fitzpatrick (ADALATKHAH, SADEGHI-BAZARGANI, 2015; COSTA *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2011; EMAD, MOEZZI, DASTGHEIB, 2013; FRAGOSO-COVARRUBIAS, TIRADO-SÁNCHEZ, PONCE-OLIVERA, 2015; HANDEL, MIOT, MIOT, 2014; IKINO *et al.*, 2015; MOREIRA *et al.*, 2010; NARRAVETE-SOLÍS *et al.*, 2011; ORLANDI-JORQUERA, MORAN-CARDENAS, ESCOBAR-HUENCHUL, 2016; TZOUVEKA, 2014).

155

Devido a aparência da pele e a recorrência da doença, o indivíduo acometido pelo melasma apresenta comportamento social e psicológico afetado, podendo ocasionar problemas na qualidade de vida, caracterizada, portanto, como uma doença não somente de caráter estético. Dessa forma, tratar o melasma visa melhorar além da aparência, a autoestima do paciente (COSTA *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2011; EMAD, MOEZZI, DASTGHEIB, 2013; FRAGOSO-COVARRUBIAS, TIRADO-SÁNCHEZ, PONCE-OLIVERA, 2015; IKINO *et al.*, 2015; KOLBE *et al.*, 2013; TZOUVEKA, 2014).

Entre as opções de tratamento tópico disponíveis no mercado destaca-se a hidroquinona (1,4-dihidroxibenzeno), derivado fenólico extensamente utilizado pela capacidade de inibir a enzima tirosinase e a síntese de DNA e RNA, além de

degradação dos melanossomos e destruição dos melanócitos, adquirindo um caráter citotóxico (ATEFI *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2011; DAVIDS *et al.*, 2016; FRAGOSO-COVARRUBIAS, TIRADO-SÁNCHEZ, PONCE-OLIVERA, 2015; KHAN *et al.*, 2017; KOLBE *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2012; METSAVAHT, 2017; NAVARRETE-SOLÍS *et al.*, 2011; RIBAS, SCHETTINI, CAVALCANTE, 2010; SHIN, PARK, 2014).

Apesar de ser o agente despigmentante mais utilizado, considerado padrão ouro, a hidroquinona pode ocasionar muitos efeitos adversos, como irritação, eritema, descamação, dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória, despigmentação permanente, despigmentação ungueal, vitiligo ocupacional, despigmentação tipo confete, diminuição da capacidade de cicatrização da pele, podendo chegar a condições patológicas como câncer, mielotoxicidade e ocronose exógena (COSTA *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2011; EMAD, MOEZZI, DASTGHEIB, 2013; KHAN *et al.*, 2017; METSAVAHT, 2017; MOREIRA *et al.*, 2010; RIBAS, SCHETTINI, CAVALCANTE, 2010; SHIN, PARK, 2014).

156

A ocronose exógena é uma dermatose que caracteriza-se por hiperpigmentação assintomática negro-azulada ou marrom-acinzentada localizada tipicamente na face e no pescoço, onde o agente causador foi aplicado. Inicialmente, acreditava-se ser provocada apenas pelo uso de altas concentrações de hidroquinona por período prolongado, porém há relatos de casos recentes demonstrando desenvolvimento dessa patologia com uso de hidroquinona a 2% por períodos curtos, de três a seis meses. A terapêutica da ocronose exógena é difícil, sendo que vários tratamentos têm sido indicados, porém os resultados geralmente não são satisfatórios (FRANÇA *et al.*, 2010; MARTINS *et al.*, 2012; RIBAS, SCHETTINI, CAVALCANTE, 2010).

Dessa forma, visto que o tratamento do melasma, em sua grande maioria, é por tempo prolongado, e os efeitos colaterais da hidroquinona são amplamente conhecidos e estudados, o presente trabalho tem como objetivo pesquisar a avaliação da eficácia e segurança de outros ativos despigmentantes em comparação à hidroquinona.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi elaborado a partir de revisão de literatura nas bases de dados EBSCO, LILACS, OMICS International, PubMed, Scielo e Redalyc no período de 2010 a 2017. As palavras-chave utilizadas foram “hidroquinona”, “comparação”, “efeitos adversos”, “ocronose exógena” e “melasma” e suas correspondentes em inglês “hydroquinone”, “comparison”, “adverse effects”, “exogenous ochronosis” e “melasma”. Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2010 e os que se referiam à comparações *in vitro*.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hidroquinona é usada como despigmentante no tratamento do melasma há mais de 50 anos (COSTA *et al.*, 2010; METSAVAHT, 2017), porém, seus efeitos colaterais, muitas vezes prejudiciais à saúde, provocaram preocupações em alguns países. A partir de 2001, nos países da União Européia, a hidroquinona não é mais autorizada em formulações cosméticas, sendo proibido o seu uso pelo Comitê Europeu (24ª Diretiva 2000/6 / CE) (EMAD, MOEZZI, DASTGHEIB, 2013; KOLBE *et al.*, 2013; SHIN, PARK, 2014). Pelo FDA, a hidroquinona é aprovada em formulações de venda livre em concentrações de até 2%, e em concentrações superiores somente com supervisão médica (KOLBE *et al.*, 2013; ORLANDI-JORQUERA, MORAN-CARDENAS, ESCOBAR-HUENCHUL, 2016). Seu uso foi proibido na África do Sul em 1980, seguida pelo Japão e União Européia em 2001 (DAVIDS *et al.*, 2016). No Brasil, desde 2007, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não registra cosméticos com hidroquinona, portanto, existem apenas medicamentos com essa substância. Dessa forma, percebe-se que o uso da hidroquinona é uma preocupação mundial, o que mostra a importância de pesquisar e comprovar a eficácia e segurança de novos agentes despigmentantes para o tratamento do melasma e outras hiperpigmentações.

Devido à ampla gama de efeitos colaterais apresentados pelo uso da hidroquinona, diversos autores pesquisaram a eficácia *in vivo* de outros ativos, obtendo resultados semelhantes e com menos efeitos prejudiciais à saúde do

paciente tratado. A partir das análises feitas com os artigos comparativos, os dados foram compilados (Tabela 1).

**Tabela 1 – Análise Comparativa de Tratamentos Despigmmentantes**

Estudo Comparativo	Nº de Pacientes, Grupos e Duração do Estudo	Resultados	Observações	Autores Ano
<b>Ác. Tranexâmico 5%</b>	60 pacientes; Grupo A: TXA 5% 2x ao dia; Grupo B: HQ 2% 2x ao dia; 12 semanas.	Satisfatórios, sem diferença significativa em ambos os grupos. Satisfação com o tratamento: Grupo A 33,3% Grupo B 6,7%	Efeitos colaterais: 10% do grupo B apresentou eritema e irritação.	Atefi <i>et al.</i> , 2017.
<b>Fórmula Noturna: DAB, Alfa arbutin, Licorice, Ác. Glicólico, Vit. C, Ác. Salicílico Fórmula Diurna: DAB, Beta White, Vit. C</b>	30 pacientes; Hemiface Esquerda: HQ 4%; Hemiface Direita: EC; 60 dias.	EC: 19,7% de melhora em relação ao início do tratamento. HQ: 18,3% de melhora.	EC apresentou alguns efeitos colaterais (coceira e queimação) sem comprometer a continuação do estudo.	Orlandi-Jorquera, Moran-Cardenas, Escobar-Huenchul, 2016.
<b>Flutamida 1%</b>	74 pacientes; Grupo Teste: Flutamida 1% à noite; Grupo Controle: HQ 4% à noite; 4 meses.	Ambos os tratamentos são efetivos no tratamento do melasma.	Flutamida apresenta maior satisfação do paciente.	Adalatkha h, Sadeghi-Bazargani, 2015.
<b>Tripla Combinação: Arbutin 5% + Ácido Glicólico 10% + Ácido Kójico 2%</b>	63 pacientes; Grupo A: Tripla combinação a noite; Grupo B: HQ 4% a noite; 3 meses.	Ambos os grupos apresentaram resultados satisfatórios.	Tripla combinação apresentou maiores efeitos adversos comparados com a HQ.	Fragoso-Covarrubias, Tirado-Sánchez, Ponce-Olivera, 2015.
<b>Ácido Azeláico 20%</b>	33 pacientes; Hemiface Esquerda: Ác.	Satisfatórios, sem diferença estatisticamente	Resposta boa a excelente:	Emad, Moezzi, Dastgheib

	Azeláico 20%; Hemiface Direita: HQ 4%; 20 semanas.	significativa.	Ác. Azeláico 63,6% HQ 69,7%	, 2013.
<b>Combinação tópica de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® (Blancy®)</b>	120 pacientes; Grupo A (n = 40; Blancy® 2 vezes ao dia); Grupo B (n = 40; HQ 2% à noite) e Grupo C (n = 40; HQ 4% à noite); 90 dias.	Todos os grupos apresentaram melhora significativa do melasma no final do estudo.	Grupo C: percentual de voluntárias com excelente/bom a tolerabilidade ao produto menor do que Grupo A e B.	Costa <i>et al.</i> , 2012.
<b>Nicotinamida 4%</b>	27 pacientes; Nicotinamida 4% de um lado da face e HQ 4% do outro lado da face; 8 semanas.	Todos os pacientes mostraram melhora em ambos os tratamentos.	Efeitos colaterais: Nicotinamida 18% HQ 29%	Navarrete-Solís <i>et al.</i> , 2011.
<b>Extratos Botânicos de Bellis perennis, Glycyrrhiza glabra e Phyllanthus emblica (Clariderm Clear®)</b>	56 pacientes; Grupo A: Clariderm Clear®, 2x ao dia; Grupo B: HQ 2% à noite; 60 dias.	Grupo A: 47,2% de melhora e Grupo B: 57,3% de melhora, sem diferenças estatisticamente significativas.	Ambos melhoraram a auto estima das pacientes.	Costa <i>et al.</i> , 2011.
<b>Skin Whitening Complex 5% (SWC): extrato de uva-ursina, Aspergillus biofermentado, extrato de grapefruit e extrato de arroz.</b>	13 pacientes; SWC 5% de um lado da face e HQ 4% do outro lado da face, 2x ao dia; 90 dias.	SWC 5% = melhora total em duas pacientes e parcial em seis. HQ 4% = melhora total em quatro pacientes e parcial em seis.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.	Moreira <i>et al.</i> , 2010.

<b>Complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7%</b>	56 pacientes; Grupo A: EC 2x ao dia; Grupo B: HQ 2%, à noite; 60 dias.	EC = melhora em 78,3% HQ = melhora em 88,9%, sem diferenças estatisticamente significativas.	Grupo A apresentou menor incidência de efeitos adversos.	Costa <i>et al.</i> , 2010.
---	--	---	--	-----------------------------

Fonte: TXA –Ácido Tranexâmico; HQ-Hidroquinona; DAB-Diacetilboldina; EC-Estudo Comparativo

Alguns dos ativos estudados apresentaram reações adversas, como eritema, irritação, coceira, queimação e aumento do número de lesões acneicas prévias, não comprometendo o uso e resultado do tratamento (COSTA *et al.*, 2010; NAVARRETE-SOLÍS *et al.*, 2011; ORLANDI-JORQUERA, MORAN-CARDENAS, ESCOBAR-HUENCHUL, 2016). Segundo Fragoso-Covarrubias, Tirado-Sánchez e Ponce-Olivera (2015), a tripla combinação dos ativos arbutin 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2%, apresentou maiores efeitos adversos em relação à hidroquinona, porém esses efeitos não são nocivos à saúde do paciente, tendo em vista que são efeitos temporários, esperados e que com a descontinuação do uso do produto, esses efeitos cessam, enquanto que os efeitos adversos da hidroquinona muitas vezes são nocivos e cumulativos.

160

O tratamento do melasma e demais hiperpigmentações é por tempo prolongado, sendo necessária em muitos casos a utilização da hidroquinona com alternância de ativos despigmentantes para atingir uma resposta satisfatória. Segundo Khan e colaboradores (2017), a utilização das vitaminas A e E conjuntamente à hidroquinona nas formulações, além de ser benéfica por suas propriedades antioxidantes, controlam o dano celular, demonstrando o efeito genoprotetor e citoprotetor dessas vitaminas. Portanto, os autores destacam que, nos casos em que seja necessária a utilização da hidroquinona, é importante a associação com essas vitaminas para diminuir os efeitos negativos da substância em questão.

A hidroquinona mostra-se como uma boa opção para tratamento despigmentante, mas requer cuidado na sua utilização, pois a maioria dos efeitos adversos pode estar relacionada à utilização errônea do produto (tempo prolongado) por parte da população. Sendo assim, recomenda-se que seja utilizada sempre com supervisão de um profissional da saúde e por curto período de tempo para evitar o aparecimento de situações indesejáveis. Em contrapartida, atualmente é possível

alcançar bons resultados com outros ativos clareadores tão eficazes quanto à hidroquinona e que exibem menor probabilidade da ocorrência de eventos não desejáveis permanentes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho, pode-se perceber que existem várias opções terapêuticas promissoras para serem utilizadas no tratamento do melasma, evitando assim o aparecimento de efeitos prejudiciais pelo uso prolongado e descontrolado da hidroquinona.

## REFERENCIAS

ADALATKHAH, H.; SADEGHI-BAZARGANI, H. The first clinical experience on efficacy of topical flutamide on melasma compared with topical hydroquinone: a randomized clinical trial. **Drug Design, Development and Therapy**, [s.l.], v. 9, p. 4219–4225, 2015.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cosméticos X Medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 22 jan. 2018.

ATEFI, N.; DALVAND, B.; GHASSEMI, M.; MEHRAN, G.; HEYDARIAN, A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. **Dermatology and Therapy**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 417-424, 2017.

COSTA, A.; ARRUDA, L. H. F.; PEREIRA, E. S. P.; PEREIRA, M. O.; SANTOS, F. B. C.; FÁVARO, R. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 22-30, 2012.

COSTA, A.; MOISÉS, T. A.; CORDERO, T.; ALVES, C. R. T.; MARMIRORI, J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 85, n. 5, p. 613-620, 2010.

COSTA, A.; PEREIRA, M. O.; MOISÉS, T. A.; CORDERO, T.; SILVA, A. R. D.; AMAZONAS, F. T. P.; BENTIVOGLIO, F.; PEREIRA, E. S. P. Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 207-212, 2011.



DAVIDS, L. M.; WYK, J. V.; KHUMALO, N. P.; JABLONSKI, N. G. The phenomenon of skin lightening: Is it right to be light? **South African Journal of Science**, [s.l.], v. 112, n. 11-12, p. 1-5, 2016.

EMAD, M.; MOEZZI, J.; DASTGHEIB, L. Therapeutic efficacy of a cream based azelaic acid 20% versus hydroquinone 4% in patients with melasma. **Iranian Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 16, n. 1, 2013.

FRAGOSO-COVARRUBIAS, C. E.; TIRADO-SÁNCHEZ, A.; PONCE-OLIVERA, R. M. Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick. **Dermatología Revista Mexicana**, [s.l.], v. 59, n. 4, p. 263-270, 2015.

FRANÇA, E. R.; PAIVA, V.; TOSCANO, L. P. N.; NUNES, G. J. B.; RODRIGUES, T. F. A. Ocronose Exógena: relato de caso. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s.l.], v. 2, n. 4, p. 319-321, 2010.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 89, n. 5, p. 771-782, 2014.

IKINO, J. K.; NUNES, D. H.; SILVA, V. P. M.; SENS, M. M; FRÖDE, T. S. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 90, n. 2, p. 196-200, 2015.

162

KHAN, S.; ALTAF, I.; RASHEED, M. A.; ASHRAF, M.; ISHAQ, S.; BASHIR, R.; MUNIR, N. Protection of vitamin A and E against toxicity induced by hydroquinone. **Indian Journal of Experimental Biology**, [s.l.], v. 55, p. 383-388, 2017.

KOLBE, L.; MANN, T.; GERWAT, W.; BALTZER, J.; AHLHEIT, S.; SCHERNER, C.; WENCK, H.; STÄB, F. 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 19-23, 2013.

MARTINS, V. M. R.; SOUSA, A. R. D.; PORTELA, N. C.; TIGRE, C. A. F.; GONÇALVES, L. M. S.; CASTRO FILHO, R. J. L. Exogenous ochronosis: case report and literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 87, n. 4, p. 633-636, 2012.

METSAVAHT, L. D. Hidroquinona: vilã ou heroína? **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 201-203, 2017.

MOREIRA, A. M.; BRAVO, B. S. F.; AMORIM, A. G. F.; LUIZ, R. R.; ISSA, M. C. A. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 99-104, 2010.

NAVARRETE-SOLIS, J.; CASTANEDO-CÁZARES, J. P.; TORRES-ÁLVAREZ, B.; OROS-OVALLE, C.; FUENTES-AHUMADA, C.; GONZÁLEZ, F. J.; MARTÍNEZ-RAMÍREZ, J. D.; MONCADA, B. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. **Dermatology Research and Practice**, [s.l.], v. 2011, p. 1-5, 2011.

ORLANDI-JORQUERA, C.; MORAN-CARDENAS, M. G.; ESCOBAR-HUENCHUL, V. M. Comparative clinical study of depigmentation products on facial melasma in Latin women. **Curierul Medical**, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 29-32, 2016.

RIBAS, J.; SCHETTINI, A. P. M.; CAVALCANTE, M. S. M. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 85, n. 5, p. 699-703, 2010.

SHIN, J. W.; PARK, K. C. Current clinical use of depigmenting agents. **Dermatologica Sinica**, [s.l.], v. 32, n.4, p. 205-210, 2014.

TZOUVEKA, E. Epidemiology and Risk Factors of Melasma. **Journal of Pigmentary Disorders**, [s.l.], p. 1-3, 2014.