

## Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH)\*. Estudo de observação de eficácia de clínica

Topical treatment of melasma with hidroquinone monometil ether (MMEH). Observation study of clinic effectiveness

Unitermos: transtornos pigmentares, melasma, tratamento, drogas, monometil éter da hidroquinona (MMEH).

Uniterms: pigmentary disorders, melasma, treatment, drugs, hidroquinone monomethyl ether.

### RESUMO

Os transtornos pigmentares são comuns nos dias atuais e a sua abordagem terapêutica continua foco de discussão. A hidroquinona é uma opção terapêutica consolidada para o tratamento do melasma. Alguns efeitos indesejáveis foram relatados ao longo desse período, quando empregada a molécula do monobenzileter de hidroquinona (MBEH), podendo também produzir, de modo transitório, eritema e sensação de ardor no local da aplicação, bem como hipocromia “em confete” tanto na área aplicada como à distância. Seu uso prolongado pode produzir hiperpigmentação reativa em locais expostos ao sol. O MBEH foi proibido na Inglaterra para qualquer produto cosmético. A molécula foi modificada substituindo o benzil por metil, resultando no monometil éter de hidroquinona, também chamado mequinol (MMEH).

Foi realizado um estudo, aberto e não comparativo, para avaliar a eficácia e segurança do uso do MMEH (Leucodin®) a 10% para o tratamento do melasma. O protocolo consistiu na aplicação do MMEH, duas vezes ao dia em toda face, associado ao uso do protetor solar com fator de proteção (FPS) 30, durante o período de três meses com orientação expressa de evitar a exposição solar.

O uso do MMEH a 10% apresentou uma baixa taxa de efeitos indesejáveis, com apenas um paciente (2,5%) abandonando o tratamento por uma dermatite local. O estudo concluiu que o tratamento combinado do MMEH com proteção solar durante três meses é eficaz e seguro, com mais de 90% de satisfação para os pacientes e mais de 90% de satisfação para os médicos assistentes. Com base nestes resultados, justifica-se sua utilização na prática diária, desde que o MMEH atua diretamente nos melanócitos, confirmando sua eficácia clínica já consolidada.

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o número de produtos para clarear a pele cresceu e, com isso, as opções terapêuticas se tornam cada vez mais difíceis. Tais produtos ganharam popularidade nos países asiáticos do Pacífico, além do seu emprego terapêutico ter aumentado nos países sul-americanos e africanos por pacientes portadores de discromias<sup>(1,2)</sup>. Alguns autores afirmam que as discromias pigmentares são a terceira causa de problema dermatológico com ocorrência em hispânicos/latinos, sendo que nesta epidemiologia estão incluídos o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória<sup>(3,4)</sup>.

As discromias se referem às modificações patológicas da cor da pele podendo ocorrer por hiperpigmentação ou por hipopigmentação, admitindo diferentes classificações, como a de Rescigno e cols.<sup>(5)</sup> (Tabela 1).

O melasma é representado por mácula hiperpigmentada que ocorre com maior frequência na face de mulheres, com possível relação inicial com a gravidez ou quando da utilização de contraceptivos e tendo na exposição ao sol seu principal fator desencadeante<sup>(6)</sup>. Alguns autores acreditam que esta hiperpigmentação está relacionada a elevação dos níveis séricos do hormônio melanócito estimulante, estrógenos e progesterona<sup>(7-9)</sup>. Afirma-se que o melasma

**Azulay-Abulafia, L.**

**Tanaka, R.**

**Spinelli, L.**

Instituto de Dermatologia Prof. R. D. Azulay - Santa Casa - Rio de Janeiro.

**Levites, J.**

**Jordão, D.N.**

**Leão, R.S.**

Hospital Heliópolis, São Paulo.

**Celia, S.**

**Campos, L.C.E.**

**Rocha, P.C.**

Hospital São Lucas da PUCRS, PUC-Porto Alegre.

**Duque-Estrada, E.O.**

Hospital das Clínicas de Teresópolis Constatino Otaviano, Faculdade de Medicina de Teresópolis, Rio de Janeiro.

\* Leucodin® creme - Darrow Laboratórios S.A.

© Copyright Moreira Jr. Editora.

Todos os direitos reservados.

representa 70% das dermatoses em gestantes e que ocorre em 35% das mulheres que usam anticoncepcionais<sup>(6,7,10)</sup>.

O propósito deste estudo foi o de avaliar a tolerabilidade e a segurança do MMH – mequinol a 10% associado a protetor solar FPS30 no tratamento do melasma.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo aberto, multicêntrico, não comparativo, com 50 pacientes visando confirmar eficácia, tolerabilidade e segurança da monometil éter de hidroquinona (MMEH) – mequinol em creme a 10%, associado ao uso do filtro solar

FPS30 no tratamento do melasma.

Foram considerados nos critérios de inclusão os pacientes ambulatoriais de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, portadores de diagnóstico de melasma e tendo aprovado o estudo através do termo de consentimento informado (Tabela 2). Como critério de exclusão, consideramos a conhecida hipersensibilidade ao MMEH (Leucodin® creme) ou a qualquer componente de sua fórmula, pacientes portadores de doença sistêmica grave, gestantes ou nutrizes em fase de amamentação, pacientes tratados para melasma nos últimos 30 dias ou pacientes com dificuldade psíquica na compreensão do tratamento proposto (Tabela 2). A pesquisa foi submetida aos Comitês de Ética das Instituições para sua aprovação, tendo sido conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e a legislação brasileira permitem.

Na visita inicial foi preenchido o protocolo com a identificação e avaliação clínica do paciente, definindo-se a coloração da lesão e sua localização, o tempo de evolução, relação com gravidez e outros desencadeantes, exame com a luz de Wood e registro fotográfico da lesão. Nas visitas subseqüentes, após 30, 60 e 90 dias da visita inicial, foi avaliada a evolução do tratamento em critérios diretos (cor, aspecto macroscópico e sintomas), ocorrência ou não de eventos indesejáveis e a opinião dos pacientes quanto a medicação. Ao término dos 90 dias foi assinalado o resultado final, registrando-se a opinião dos pacientes (Tabela 3) e dos investigadores (Tabela 4). Os dados foram analisados conforme os critérios do método Anova através do software Epi-Info.

O MMEH (Leucodin® creme) foi aplicado na face, duas vezes ao dia seguido do uso do protetor solar FPS30, além da orientação para evitar o sol durante 90 dias. O protetor solar composto de filtro UVA, filtro UVB e dióxido de titânio (filtro físico) – FPS 30 também foi fornecido pela empresa patrocinadora, o Laboratório Darrow. O uso de medicação concomitante foi proscrito durante o estudo. Toda e qualquer medicação empregada concomitantemente durante o período do protocolo foi registrada na Ficha Clínica.

**Tabela 1 - Tipos de discromias - dermatoses**

Hiperpigmentação	Melasma	
	Melanose por fotossensibilização	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Melanose de Riehl</li> <li>· Melanodermite tóxica liquenóide</li> <li>· Poiquilodermia de face e pescoço</li> <li>· Fitofotodermatose</li> </ul>
	Melanose tóxico-medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eritema pigmentar fixo</li> <li>· Melanose pós-inflamatória</li> </ul>
Hipopigmentação	Vitiligo	
	Pitíriase versicolor	

**Tabela 2 - Critérios de inclusão e exclusão**

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes ambulatoriais</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Idade maior de 18 anos</li> <li>• Diagnóstico de melasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade a MMEH-mequinol ou a qualquer componente da fórmula</li> <li>• Doença sistêmica grave</li> <li>• Gravidez ou amamentação</li> <li>• Tratamento para melasma nos últimos 30 dias</li> <li>• Dificuldade psíquica para compreensão do tratamento</li> </ul>

**Tabela 3 - Critérios dos pacientes em relação ao tratamento efetuado**

- Plenamente satisfeito – 70% a 100% de melhora
- Satisfeito – 50% a 69% de melhora
- Insatisfeito – menos de 50% de melhora

**Tabela 4 - Critérios dos investigadores em relação ao tratamento efetuado**

- **Excelente:** desaparecimento do limite da lesão, com acentuado clareamento da lesão
- **Muito bom:** diminuição acentuada do limite pele sã, do melasma e clareamento da lesão
- **Bom:** diminuição discreta do limite e da coloração da lesão
- **Regular:** sem modificação no limite e pouco clareamento da lesão
- **Nulo:** resultado Inalterado

## RESULTADOS

Ao término do estudo, 40 pacientes completaram toda a avaliação clínica e terapêutica. Destes, apenas dois eram do sexo masculino. A idade média foi 40,5 anos, variando entre 23 e 60 anos. Com relação a classificação clínica o tipo predominante foi o centro-facial (65%). A história familiar de melasma estava presente em 21 pacientes (52,5%). As pacientes do sexo feminino relataram uma relação ao uso de anticoncepcionais em 15 casos (37,5%), gravidez em 13 casos (32,5%) e também à exposição prolongada ao sol em 13 (32,5%) pacientes. Quanto ao tempo de evolução das discromias, apenas dois pa-

cientes relataram que a evolução do melasma era menor que um ano (Tabela 5).

Nas Fotos 1a, 1b, 2a e 2b podemos observar exemplos do registro fotográfico da lesão, antes e depois do tratamento com o uso de hidroquinona monometil éter (MMEH).

Os resultados, de acordo com a opinião dos pacientes em relação ao tratamento efetuado (Tabela 6), foram: 15 pacientes (37,5%) plenamente satisfeitos, 21 (52,5%) satisfeitos e 4 (10%) insatisfeitos.

A observação dos resultados, segundo os investigadores (Tabela 7), foi: excelente em 7 pacientes (17,5%), muito bom em 18 (45%), bom em 11 (27,5%), regular em 4 (10%). Nenhum paciente apresentou uma evolução com resultado nulo ou inalterado.

É importante observar que houve despigmentação da pele do rosto como um todo, não apenas na área do melasma. Somente um paciente teve de abandonar o estudo por efeito indesejável - dermatite no local de aplicação. Dos 50 pacientes inicialmente incluídos no estudo, apenas 40 completaram os três meses do protocolo. Os demais não retornaram aos serviços para segmento do estudo ou não foram localizados.

**DISCUSSÃO**

O melasma ocupa uma posição de destaque nas entidades clínicas em dermatologia por seu envolvimento de natureza visível, refletindo sobre os aspectos psicológicos da qualidade de vida dos pacientes<sup>(12,13)</sup>. É uma condição clínica freqüente caracterizada pela hiperpigmentação simétrica progressiva com coloração irregular, que vai do cinza ao marrom-escuro, em geral na face ou em áreas fotoexpostas<sup>(14)</sup>, podendo ocorrer em ambos os sexos, sendo mais freqüente em mulheres<sup>(15)</sup>.

Em 1939, Olivier e cols.<sup>(16)</sup> detectaram alterações da cor da pele, leucodermia, em fabricantes e usuários de luvas de borracha, nas quais a hidroquinona monobenzil éter (MBEH) se incorporava à fórmula como agente antioxidante – conhecido como *Argit Alba*.

Em 1953, Denton e cols. descreveram o mecanismo de ação do MBEH *in vitro*<sup>(16,18)</sup>. Neste momento se concluiu que o tratamento despigmentante com MBEH era eficaz, mas podia gerar acromias – “despigmentação em confete” – e sensibilização cutânea sendo abandonado o seu uso terapêutico para o tratamento do melasma<sup>(14,16-19)</sup>.

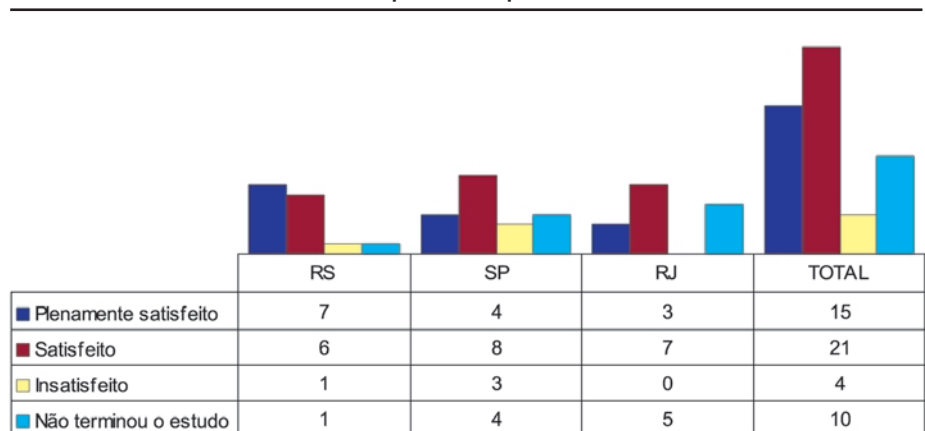
A hidroquinona, um composto fenólico, permanece como “gold standard” para composição dos produtos clareadores de pele<sup>(13)</sup>. Ela produz despigmentação não definitiva, inibindo a oxidação enzimática da tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina e de outros processos metabólicos dos melanócitos. Sua principal indicação é para o clareamento gradual de pele hiperpigmentada em condições tais como melasma, sardas e lentigos senis<sup>(20)</sup>.

Estudos mais recentes concluíram que existe um outro composto também indica-

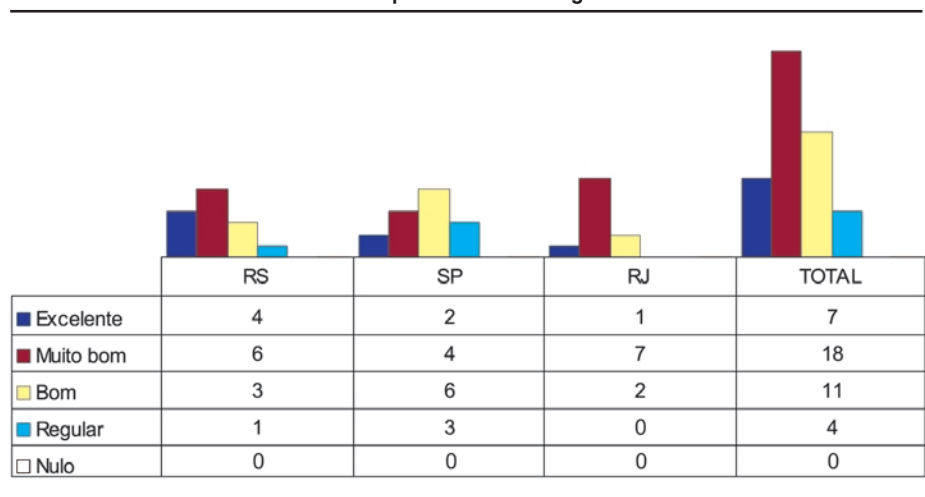
**Tabela 5 - Dados gerais**

		RS	SP	RJ	Total
<b>História familiar</b>		8	10	3	21
<b>Relação atribuída ao melasma</b>	Gravidez	4	6	3	13
	Anticoncepcionais	8	5	2	15
	Cosméticos		3		3
	Sol	3	4	6	13
	Outros		2	1	3
<b>Tratamento anterior para melasma com outras drogas</b>		6	7	3	16
<b>Cor da lesão</b>	Marrom-escuro	8	15	3	26
	Marrom-claro	7	5	7	19
	Cinza	0	0	0	0

**Tabela 6 - Resultado do tratamento - impressão do paciente**



**Tabela 7 - Resultado do tratamento - impressão do investigador médico**



do para o tratamento do melasma: o monometil éter da hidroquinona (MMEH)<sup>(21)</sup>. O MMEH é também conhecido por mequínol – *hidroquinone monomethyl ether* –

$C_7H_8O_2$ <sup>(22)</sup>, pertencente também ao grupo da hidroquinona. É um análogo químico mais potente, com resposta mais imediata e resultado definitivo<sup>(20,21)</sup>. Outro grande

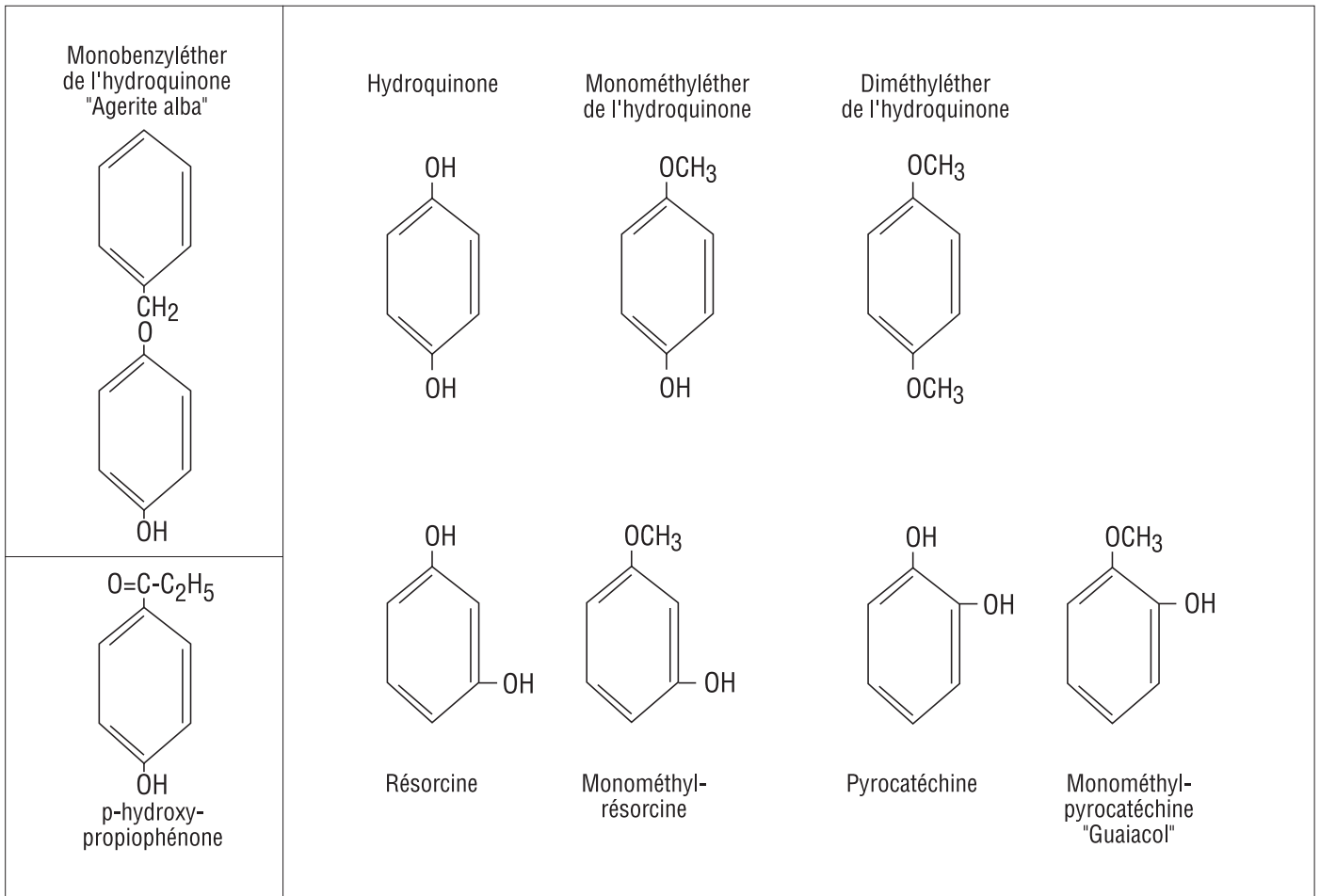


Figura 1 - Estrutura da Hidroquinona e correlatos, segundo Brun R. <sup>(17)</sup>.

benefício demonstrado pelo MMEH foi a menor incidência de efeitos indesejáveis comuns ao MBEH. Os eritemas, ardor local transitório e o risco de ocronose exógena são menos freqüentes com MMEH, comparando com hidroquinona ou com MBEH<sup>(20-24)</sup>. O MMEH atua diretamente nos melanócitos<sup>(25)</sup> e sua formulação pode ser empregada associada a outros princípios ativos<sup>(26-27)</sup>. Por sua maior toxicidade e risco, o MBEH foi então proibido na Inglaterra para qualquer produto cosmético<sup>(28)</sup>.

**PATROCÍNIO DO ESTUDO**

O estudo foi patrocinado pelo Darrow Laboratórios S/A., o qual forneceu a posologia adotada com MMEH (Leucodin® creme) e o protetor solar composto de filtro UVA, filtro UVB e dióxido de titânio (filtro físico) – FPS 30.

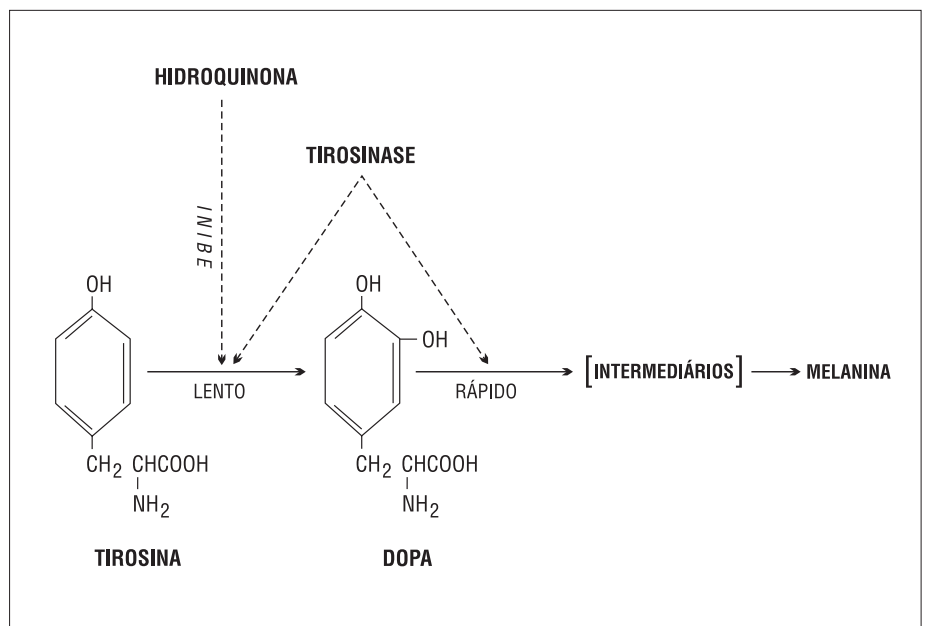


Figura 2 - Mecanismo de ação da hidroquinona.

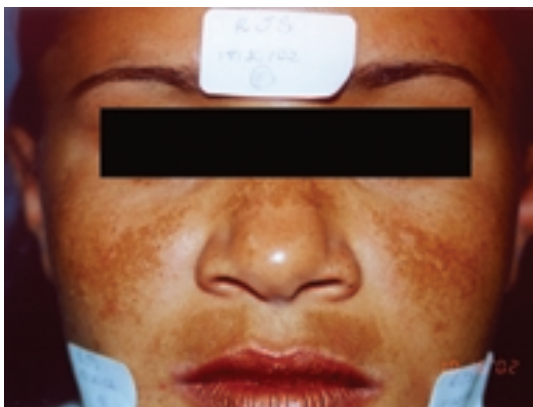


Foto 1a - Antes do tratamento.



Foto 1b - Após o tratamento.



Foto 2a - Antes do tratamento.

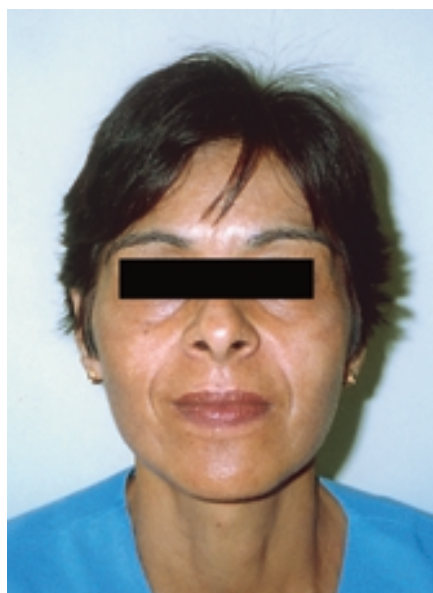


Foto 2b - Após o tratamento.

## CONCLUSÃO

A incidência de melasma em populações de origem latina chega a 80%<sup>(4)</sup> e por conseqüência, este problema ainda é parte importante da clínica diária em nosso meio, seja em clínica geral, seja em dermatologia. A avaliação clínica realizada neste estudo aberto e não comparativo confirmou a eficácia clínica e segurança do mequinol – MMEH, acompanhado de restrição na exposição ao sol e uso de protetor solar no tratamento do melasma. O

efeito indesejável relatado foi o de ardência no local da aplicação em um paciente. A despigmentação da pele normal sugere cautela no uso da medicação a longo prazo, já que nosso estudo foi proposto para três meses. Mais de 90% dos pacientes consideraram o tratamento satisfatório – somando-se plenamente satisfatório e satisfatório. Os investigadores também consideraram que mais de 90% dos pacientes tiveram uma boa evolução e resultado com o tratamento proposto – somando-se excelente, muito bom e bom.

## SUMMARY

The pigmentary disorders are actually common and its therapy is also in discussion. Hydroquinone is very frequently the drug of choice for the management of melasma. Recently, some authors discussed that Hydroquinone formulation usually used with Hydroquinone Monobenzyl ether (MBEH) may cause transient erythema and a mild burning sensation. High concentrations or prolonged use may produce hyperpigmentation, especially on areas of skin exposed to sunlight. The problems caused by over-the-counter MBEH skin products, like in some countries such as UK, which is prohibited from use in cosmetic products with this formulation, remaining on discussion actually. Otherwise, the Hydroquinone Methyl ether (MMEH) it's a different formulation of treatment used in this pigmentation problem. We report the results of a study on 40 patients (aged 23-60 years-old) with melasma, who were treated by MMEH (Leucodin® - Darrow Laboratories S.A.) and the results obtained that it can be indicate that be valuable in patients and doctor's motivation to the melasma treatment.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SU G.E. Formulando com Branqueadores da Pele. *Cosmetics & toiletries* (Ed. Português), vol. 11, mar/abr 1999; 57-63.
2. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortone J-P, and Hory Y. Hypomelanoses and Hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5th ed. McGraw-Hill, New York, USA; 1999: 945-1017.
3. Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function, and implication for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(suppl 2):41-124.
4. Taylor SC. Epidemiology of Skin Diseases in People of color. *Cutis* 2003;71(4): 271-275.
5. Rescigno GG, Rubín J. Discromias. In: Viglioglia y Rubín. *Cosmiatria II*. ed Americana de Publicaciones SA, Buenos Aires, Argentina, 1989; 203-213.
6. Kroumpouzou G, Cohen L.M. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 45, 1 (Jul) 2001: 1-19.
7. McKenzie AW. Skin disorders in pregnancy. *Practitioner* 1971; 206: 773-780.
8. Lawley TJ, Yancey KB. Skin changes and diseases in pregnancy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999: 1963-1969.
9. Snel RS, Bischitz PG. The effects of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 1960; 35: 73-82.

10. Resnik S. Melasma Induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967; 199 (9): 601-605.
11. Wong RC, Ellis CN. Physiologic changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 929-940.
12. Poter J. The psychological effects of vitiligo: response to impaired appearance. In Hann S-K, Nordlund JJ, editors. *Vitiligo*. Oxford, London: Blackwell Science; 2000. pag. 97-100.
13. Halder RM and Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (6) Suppl 1: S143-S148.
14. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42(2):153-6.
15. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Paresh JA. Treatment of melasma with hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1993; 76 324-329.
16. Sidi E, Bourgeois-Spinasse J et Planat P. Traitement des hyperpigmentations par les dérivés hydroquinoniques. *La Presse Medicale* 1961; 52(Dec): 2369-2372.
17. Olivier E, Schwartz L. and Warren L.H. *JAMA* (1939) 113, 927.
18. Denton C.R., Lerner A.B. and Fitzpatrick. Inhibition of melanin formation by chemical agents. *J Invest Dermatol* 1952; 18: 119-135.
19. Brun R. Contribution à l'étude de la dépigmentation expérimentale. *Dermatologica* 1959 118, 4/5: 202-207.
20. Guzzo C.A., Lazarus G.S. e Werth V.P. Farmacologia dermatológica. In Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ª ed., Ed. McGrawHill, Rio de Janeiro, 1996: 1194.
21. Chavin W. Distribution and turnover of a cytotoxic depigmentary agent (hydroquinone) in black goldfish, *Carassius auratus* L., and consideration of the mechanism of action. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1971;9(4):343-53.
22. Abramowitz J, Chavin W. Acute effects of two melanocytolytic agents, hydroquinone and beta-mercaptoethanolamine, upon tyrosinase activity and cyclic nucleotide levels in murine melanomas. *Chem Biol Interact* 1980, 32(1-2):195-208.
23. Hoshaw RA, Zimmerman KG, Menter A. Onychosis-like pigmentation from hydroquinone bleaching creams in American blacks. *Arch Dermatol* 1985;121:105-8.
24. Kramer K, Lopez A, Stefanato CM, Phillips TJ. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:869-71.
25. Phillips JI, Isaacson C, Carman H. Ochronosis in black South Africans who used skin lighteners. *Am J Dermatopathol*. 1986 Feb;8(1):14-21.
26. Kligman AM, Willis IA. New formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111:40-48.
27. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol* 1989; 143(Suppl):58-61.
28. Frenk E, Ott F. Evaluation of the toxicity of the monoethyl ether of hydroquinone for mammalian melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1971 Apr; 56(4):287-93.