



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA - UNEB  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - CAMPUS I  
COLEGIADO DE FARMÁCIA**

AMANDA ALMEIDA CARMO

**UTILIZAÇÃO DE *Pinus pinaster* PARA TRATAMENTO DE MELASMA FACIAL EM  
MULHERES: uma revisão de literatura.**

**SALVADOR  
2024**

**Amanda Almeida Carmo**

**UTILIZAÇÃO DE *Pinus pinaster* PARA TRATAMENTO DE MELASMA FACIAL EM MULHERES: uma revisão de literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia, *Campus I*, Departamento de Ciências da Vida, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Milleno Dantas Mota

Coorientador(a): Keila Almeida Santana

**SALVADOR  
2024**

AMANDA ALMEIDA CARMO

**UTILIZAÇÃO DE *Pinus pinaster* PARA TRATAMENTO DE MELASMA FACIAL EM MULHERES: uma revisão de literatura.**

*Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia, Campus I, Departamento de Ciências da Vida, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.*

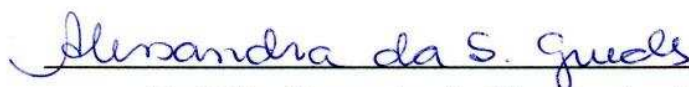
Aprovado em: 19/12/2024

BANCA EXAMINADORA



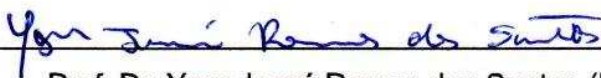
Prof. Dr. Milleno Dantas Mota (UNEB)

Orientador



Prof. Ma. Alessandra da Silva Guedes (UNEB)

Membro convidado



Prof. Dr. Ygor Jessé Ramos dos Santos (UFBA)

Membro convidado

SALVADOR

2024

Dedico este trabalho ao meu avô, Armando (*in memoriam*), que se foi antes de ver a profissão me escolher e a concretização do nosso sonho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Deus Pai por me sustentar e à Nossa Senhora pela proteção, pois sem o vosso amparo e do meu anjo protetor, eu não conseguiria.

Ao meu avô, Armando Silva Almeida (*in memoriam*), que se fez por mim e pelos meus estudos, preparando-me para o futuro e construindo o que sou. À minha avó, Mirete Almeida, que com singelos atos de cuidado, amor incondicional e tantas orações, tornou isso possível e fez com que nada faltasse.

À minha mãe, Val Almeida, que priorizou a minha educação e sonhou os meus sonhos comigo, sua calma e orações contribuíram para a minha melhor versão. Ao meu pai, José Celso, a quem tão semelhante sou. Retribuirei com orgulho o incentivo ao amadurecimento e construção da minha vida profissional.

Aos meus irmãos, João Vitor e Juan Pablo, por quem continuo a lutar para, minimamente, servir de inspiração. À minha irmã, Maria Júlia, pela felicidade do nosso reencontro e companheirismo. Ao meu tio Vaney, que entre a América e a Europa, se fez presente em cada momento desta graduação. És o meu maior exemplo de coragem, persistência, determinação e resiliência.

À minha família, em pessoas dos meus padrinhos, Sandro e Elisângela, tios, Alex, Roberta, Néia, Laércio, Luziane, Esmeralda, Carlos e outros, e primos, Paulo, Eduarda e Shirlei, pelo cuidado e gentileza comigo e com a minha família. Às minhas crianças, Heloísa e Alícia, que me ensinam sobre amor dia após dia.

Às minhas amigas e amigos, especialmente Rebeca, Tiago, Letícia L., Lavínia, Rafael e Matheus, por acreditarem e não desistirem de mim, mesmo com toda a minha ausência, sigo amando-os todos os dias. À Paula e Quetilen, por serem respiro e lar. O 201 e o 1204 continuarão sendo meus números da sorte.

À minha segunda família, Patrick, Márcia, Júlio e Júlia, por ser suporte e acolhimento durante esses anos.

À minha turma que me salvou tantas vezes e seguirá comigo nesses caminhos, em especial, Alice, Keila G., Keilla A., João Victor, Beatriz, Bianca e Naila, pela nossa conexão tornar-se alicerce.

Por fim, agradeço imensamente à minha coorientadora, Keila Almeida Santana, pelo auxílio e paciência na construção desse trabalho. Ao meu professor orientador, Milleno Dantas Mota, por confiar e incentivar a minha pesquisa na sua complexidade. E, minha imensa gratidão aos mestres que contribuíram para uma formação profissional mais humanizada.

## RESUMO

O melasma facial é uma condição dermatológica caracterizada pela hiperpigmentação da pele, decorrente da produção e depósito exacerbado de melanina nas camadas da pele, acometendo em sua maioria, mulheres. As causas são multifatoriais, sendo a exposição à radiação solar, o principal fator agravante. Esta condição impacta significativamente na qualidade de vida dos pacientes devido à sua natureza crônica e refratária. Alguns tratamentos visam reduzir a síntese e deposição de melanina, a exemplo dos agentes tópicos, hidroquinona e retinoides que, embora eficazes, frequentemente causam efeitos adversos, como a irritação da pele. Deste modo, é crescente a busca por tratamentos complementares. O *Pinus pinaster*, conhecido como Pinheiro Marítimo Francês ou Pycnogenol, planta medicinal utilizada no tratamento de problemas vasculares, apresenta, além da propriedade antioxidante, capacidade inibitória sobre a enzima tirosinase, importante na síntese de melanina. O presente trabalho tem por objetivo discutir a efetividade do *P. pinaster* frente ao melasma facial mediante uma revisão integrativa, exploratória, bibliográfica e descritiva, com recorte temporal de 25 anos. O embasamento científico foi realizado nas bases de dados: PubMed, ScienceDirect, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Cochrane Library e portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), da seguinte forma: *Pinus pinaster* OR Pycnogenol OR *Maritime pine* AND melasma, incluindo artigos com disponibilidade de texto e excluindo artigos que apresentassem sobre o pinheiro, mas sem relação com a temática, totalizando seis artigos para a revisão. Os estudos demonstram efeitos positivos com taxa de efetividade e segurança do *P. pinaster* atuando na redução significativa de área e intensidade do pigmento, e melhorando a qualidade de vida das mulheres submetidas às avaliações.

**Palavras-chave:** hiperpigmentação, melanose/melasma, tratamentos complementares, plantas medicinais, *Pinus pinaster*.

## ABSTRACT

Facial melasma is a dermatological condition characterized by skin hyperpigmentation, caused by the excessive production and deposition of melanin in the skin layers, affecting mainly women. Its causes are multifactorial, involving genetic predisposition, which is the main aggravating factor. This condition significantly impacts the quality of life of patients due to its chronic and refractory nature. Some treatment of melasma aims to reduce the synthesis and deposition of melanin with topical agents such as hydroquinone, retinoids. Although effective, these treatments are associated with adverse effects, such as skin irritation. As a result, there is a growing search for complementary treatment. *Pinus pinaster*, known as French Maritime Pine or Pycnogenol, is a medicinal plant used in the treatment of vascular problems. It also has antioxidant properties and an inhibitory capacity on the enzyme tyrosinase, a key stage in melanin synthesis. In this context, the present study aimed to discuss the effectiveness of *P. pinaster* in facial melasma through an integrative, exploratory, bibliographic, and descriptive review with a time frame of 25 years. The scientific basis was established using the following databases: PubMed, ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library and Portal de Periodos da Coordenacao de Aperfeicoamento Pessoal de Nivel Superior (CAPES), with the following formula: *Pinus pinaster* OR Pycnogenol OR Maritime pine AND melasma, including articles with texts available and excluding the ones which was about the *Pinus*, however not related with the subject, totaling six articles for the review. The studies demonstrate positive effects with a high safety and efficacy rate, with significant reductions in the area and severity of melasma, improving the quality of life of women who underwent the evaluations.

**Keywords:** hyperpigmentation, melanosis, complementary treatments, medicinal plants, *Pinus pinaster*.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Melanogênese .....	16
Figura 2 –	Escala de Fitzpatrick .....	17
Figura 3 –	Mulheres com melasma facial .....	18
Figura 4 –	Padrões clínicos do melasma facial .....	19
Figura 5 –	Melasma epidérmico .....	20
Figura 6 –	<i>Melasma Area and Severity Index (MASI)</i> .....	21
Figura 7 –	Árvore <i>Pinus pinaster</i> .....	26
Figura 8 –	Estruturas químicas da Procianidina B1 e de seus precursores (catequina e epicatequina) .....	28
Figura 9 –	Estruturas químicas dos componentes menores do <i>P. pinaster</i> .....	29
Figura 10	Fluxograma de pesquisa .....	31
Figura 11	Escores <i>Melasma Area and Severity Index (MASI)</i> inicial e final .....	39
Figura 12	Escores Melasma Quality of Life (MELASQoL) inicial e final .....	40
Figura 13	Números de artigos publicados por ano .....	41

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Agentes terapêuticos para o melasma e mecanismos de ação .....	23
Quadro 2 – Artigos selecionados para revisão .....	33
Quadro 3 – Variáveis dos estudos .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- DLQI - *Dermatology Life Quality Index*
- DNA - Ácido Desoxirribonucleico
- ERO - Espécie Reativa de Oxigênio
- ESPPP - Extrato Seco Padronizado de *Pinus pinaster*
- FDA - *Food and Drug Administration*
- GRAS - *Generally recognized as safe*
- MASI - *Melasma Area and Severity Index*)
- MELASQoL - *Melasma Quality of Life Scale*
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PYC - Pycnogenol
- QVRS - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
- RL - Radicais Livres
- SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia
- UV - Raios Ultravioletas
- UV-A - Raios Ultravioletas A
- UV-B - Raios Ultravioletas B

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>15</b>
3.1 Pele	15
3.2 Síntese de melanina	15
3.3 Fototipos	16
3.4 Melasma	17
3.5 Tipos de melasma	18
3.6 Padrões clínicos de hiperpigmentação do melasma	19
3.7 Escala Melasma Area and Severity Index (MASI)	20
3.8 Escala Melasma Quality of Life (MELASQoL)	21
3.9 Tratamentos convencionais	22
3.8 Outras abordagens terapêuticas para o melasma facial	24
3.10 Plantas medicinais	24
3.11 Pinus pinaster	25
3.11.1 Propriedades terapêuticas no geral	27
3.11.2 Propriedades terapêuticas para o melasma	28
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>29</b>
4.1 Tipo de estudo	30
4.2 Elaboração da pergunta norteadora	30
4.3 Estratégias de busca	30
4.4 Coleta de dados, análise crítica e discussão dos estudos	31
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>33</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO A - Descrição da escala MELASQoL-BP.</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O melasma facial possui etiopatogenia multifatorial que não é completamente compreendida, no entanto, fatores causais incluem a predisposição genética, a exposição hormonal, como gravidez, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, e radiação solar UV-A e UV-B (Pinto *et al.*, 2015). Trata-se de uma condição crônica, recidiva, refratária e persistente que configura um tratamento desafiador, sendo possível proceder por agentes tópicos e/ou sistêmicos. Os objetivos principais são reduzir os melanossomas, onde ocorre a síntese (melanogênese) e deposição de melanina, inibir as vias de síntese da melanina e acelerar as vias de renovação celular (Apt; Calderón; Kohn, 2023).

A deposição de melanina na pele possibilita determinar o tipo de melasma que acomete cada paciente. Histologicamente, o aumento da deposição pode estar situado na epiderme, camada mais superficial da pele, na derme, camada intermediária, ou em ambas as camadas (Doolan; Gupta, 2021). A literatura identifica três padrões clínicos de hiperpigmentação do melasma: o padrão centrofacial, o mais comum, o padrão malar e o padrão mandibular (Oakley; Doola; Gupta, 2020).

A dermatopatia adquirida e assintomática influencia na qualidade de vida da pessoa acometida. Em 2003, Balkrishnan e colaboradores desenvolveram e validaram um instrumento psicométrico para avaliação da qualidade de vida de mulheres com melasma facial. O questionário, composto por 10 itens, é utilizado em ensaios clínicos, e foi validado em diversos países, incluindo o Brasil, abrangendo aspectos interpessoais, emocionais e psicossociais (Maranzatto *et al.*, 2016).

O melasma afeta diversas populações, variando de acordo com características étnico-raciais, de gênero, do fototipo de pele e, principalmente, da intensidade da exposição solar, com prevalência de 1 a 50% em grupos de maior risco (Babbush; Bubbush; Khachemoune, 2020). Em escala mundial, essa condição dermatológica acomete mais mulheres do que homens, em uma proporção de, aproximadamente, 9:1 (Lyford, 2020).

Com relação à avaliação da gravidade do melasma, utiliza-se a ferramenta *Melasma Area and Severity Index* (MASI), com tradução para Índice de Área e Gravidade do Melasma, em que se fundamenta na avaliação de três critérios principais: área afetada (A), intensidade de pigmentação (D) e homogeneidade (H). A face é dividida em quatro zonas para a avaliação: testa, zona malar direita, zona

malar esquerda e queixo (Apt; Calderón; Kohn, 2023). Essa condição dermatológica tem impactos psicossociais e emocionais negativos, influenciando diretamente a qualidade de vida dos acometidos, sendo assim, no acompanhamento, especialistas utilizam as escalas *Melasma Area and Severity Index* (MASI), que avalia a área afetada e o grau de hiperpigmentação, e *Melasma Quality of Life Scale* (MELASQoL), que visa examinar e avaliar o impacto da condição na vida pessoal e social do paciente, como forma de auxílio para decisões terapêuticas (Balkrishnan *et al.*, 2003; Pandya *et al.*, 2011).

Os tratamentos convencionais baseiam-se, principalmente, em agentes tópicos eficazes, sendo os despigmentantes faciais, como a hidroquinona, e os retinoides tópicos, como a tretinoína, também conhecido como ácido retinóico, porém, apresentam alta taxa de efeitos adversos, como eritemas, descamação, irritação e ocronose, agravados pela exposição solar, um dos principais fatores exacerbantes da melanogênese. Em consequência destes efeitos negativos, tornam-se terapêuticas limitadas. Pacientes e especialistas buscam por tratamentos complementares, com destaque para os fitoterápicos (Bandyopadhyay, 2009; Rodrigues; Pandya, 2015).

Desde o início do século XXI, a procura por plantas medicinais como terapias potenciais tem ressurgido como foco importante entre pesquisadores e consumidores (Simões *et al.*, 2017). A utilização destes produtos para condições de saúde está cada vez mais comum, devido, principalmente, à ampla diversidade química encontrada e, a maior acessibilidade, porém, deve-se ser orientada e acompanhada por um profissional da saúde capacitado, considerando as lacunas na literatura sobre as investigações clínicas frente a segurança destas plantas (Torok, 2006).

O *Pinus pinaster*, popularmente conhecido como Pinheiro Marítimo Francês e Pycnogenol, é rico em compostos fenólicos e não fenólicos que atribuem, principalmente, propriedades terapêuticas antioxidantes capazes de neutralizar radicais livres e reduzir o estresse oxidativo das células, minimizando os efeitos negativos em decorrência. A *Food and Drug Administration* (FDA) designa o *P. pinaster* como *generally recognized as safe* (GRAS), traduzido para geralmente reconhecido como seguro (Rohdewald, 2023).

Utilizado para reparar ou prevenir danos inflamatórios, o pinheiro marítimo francês apresenta capacidade inibitória de mediadores. Reduz a expressão gênica

da ciclooxygenase 2, não causando sangramento como efeito adverso resultante desta inibição; diminui a síntese de citocinas pró-inflamatórias, interleucina 1 e interleucina 2, prostaglandina-E2 e fatores de necrose tumoral, além de mostrar-se efetivo no estímulo da síntese de óxido nítrico do endotélio, e na redução de níveis sanguíneos, interferindo na angiotensina II, tromboxano A2 e endotelina-1, designando papel relevante nas condições endoteliais (Rohdewald, 2023).

O melasma facial, uma condição dermatológica crônica e multifatorial, traz desafios consideráveis no tratamento devido a sua resistência ao tratamento e efeitos negativos na qualidade de vida do indivíduo. Apesar de terapias tradicionais, como despigmentantes e retinoides tópicos, serem frequentemente empregadas, suas restrições, como efeitos adversos e sensibilidade à radiação solar, enfatizam a demanda por opções também eficazes, mas com melhores faixas de segurança. Neste contexto, o extrato seco padronizado de *Pinus pinaster* apresenta propriedades antioxidantes e antitirozinase, que conseguem neutralizar radicais livres e impedir a formação de melanina, favorecendo o controle eficaz da hiperpigmentação cutânea (Lima et al., 2021). No entanto, é imprescindível que o uso desses fitoterápicos seja acompanhado por profissionais especializados, considerando as lacunas na literatura e a complexidade do manejo dessa condição em diferentes populações, especialmente em países tropicais, como o Brasil.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Discutir a utilização do extrato seco padronizado de *Pinus pinaster* para o tratamento de melasma facial.

### **2.2 Objetivos específicos**

Descrever os principais compostos bioativos presentes no extrato seco de *Pinus pinaster* e suas propriedades terapêuticas;

Analisar os mecanismos de ação dos compostos presentes no *Pinus pinaster* no processo de inibição da melanogênese e redução das hiperpigmentações faciais decorrentes do melasma facial.

### **3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 Pele**

A pele, o maior órgão do corpo humano, é composta por duas camadas principais: a epiderme, a camada mais externa, e a derme, a densa camada interna. Desempenha funções fisiológicas essenciais, como a termorregulação e sensibilidade, operando como a principal barreira mecânica do corpo. Diariamente, a pele é exposta a influências externas e ambientais que podem ser nocivas ao seu material genético, necessitando, assim, de mecanismos endógenos capazes de proteger, minimizar e reparar possíveis danos. Entre esses mecanismos, destacam-se: a reparação do DNA (ácido desoxirribonucleico), a apoptose, as enzimas antioxidantes e a pigmentação da pele como atividade fotoprotetora (Junqueira; Carneiro, 2023).

A radiação ultravioleta é o principal fator ambiental que induz alterações da função celular, sendo potencialmente prejudicial e considerada o principal agente estimulante de neoplasias de pele (Brenner; Hearing, 2007). Raios ultravioletas podem estabelecer um estado de desequilíbrio gerado pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo humano de defesa, provocando estresse oxidativo das células que confere danos significativos às estruturas celulares e contribuem para o desenvolvimento de doenças (Sies; Stahl; Sevanian, 2005).

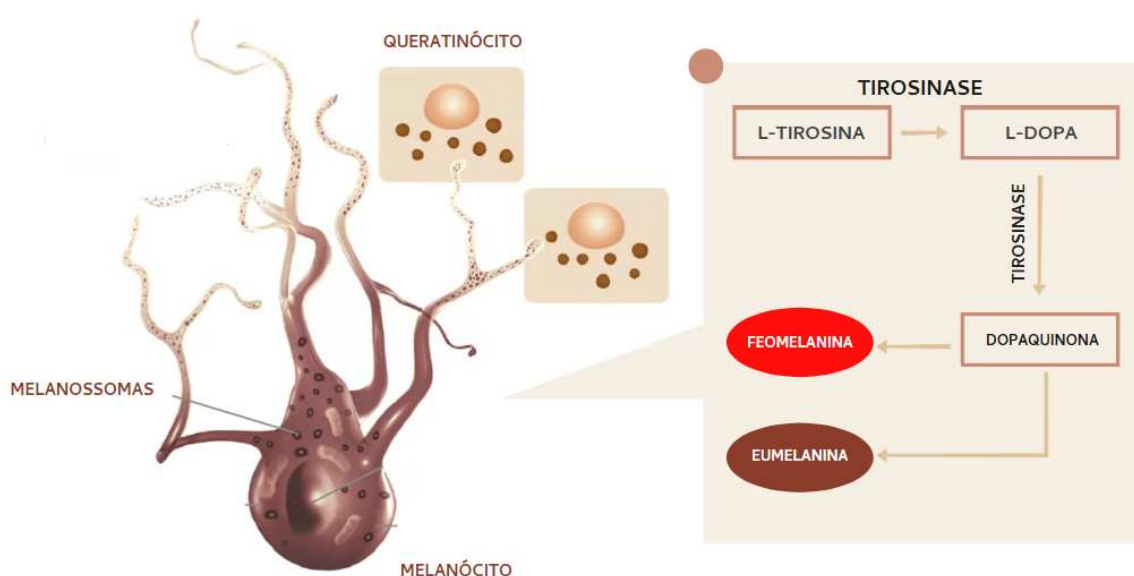
Nesse contexto, a melanina desempenha papel fundamental, não só na pigmentação da pele e dos cabelos, mas também é estruturalmente adequada para proteger o DNA contra lesões causadas pelos efeitos nocivos da radiação UV e da luz visível (Chang, 2009).

#### **3.2 Síntese de melanina**

A síntese da melanina ocorre nos melanócitos, células especializadas que possuem organelas denominadas melanossomas, responsáveis pela produção e armazenamento da melanina. O processo biossintético inicial da melanina, a melanogênese, tem como precursor a L-tirosina, um aminoácido que protege o DNA dos danos nocivos da radiação UV. A L-tirosina é convertida em melanina pela ação da enzima melanogênica, a tirosinase, que contém compostos fenólicos e cobre como substratos na sua composição (Okombi *et al.*, 2006).

A tirosinase é responsável pela hidroxilação da L-tirosina em L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina), seguida da oxidação em dopaquinona, que se diferencia nos dois tipos de melanina: feomelanina, que varia em coloração do amarelo ao vermelho, e a, eumelanina, que varia do marrom ao preto. Após a síntese completa, a melanina é transferida para os queratinócitos através do aglomerado de melanosomas nos dendritos dos melanócitos, diretamente, ou pela exocitose da melanina (Figura 1) (Bento-Lopes *et al.*, 2023; Okombi *et al.*, 2006).

Figura 1: Melanogênese



Fonte: Adaptado de Chemyunion, 2017.

A distribuição de melanina na camada mais externa da pele, a epiderme, é identificada nas camadas basais. O acúmulo desse pigmento é o que determina a configuração de coloração da pele.

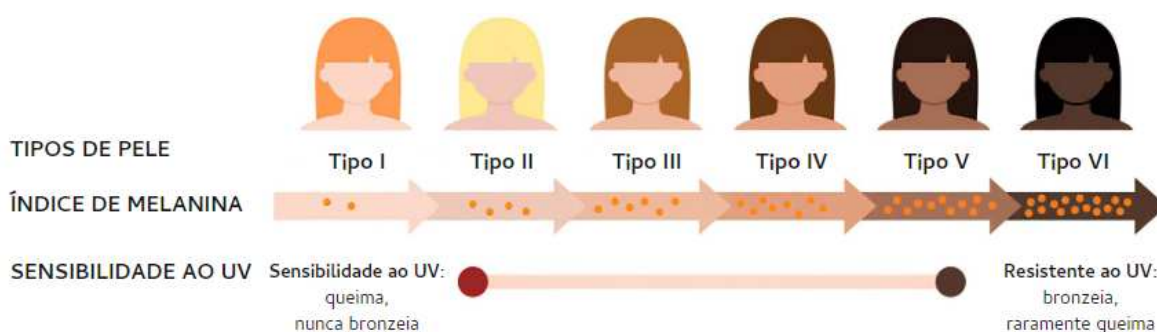
### 3.3 Fototipos

Em 1975, o médico norte-americano Thomas B. Fitzpatrick desenvolveu uma escala que classifica diferentes tipos de pele, de I a VI, baseando-se na resposta da pele à exposição solar, incluindo a capacidade de bronzeamento, sensibilidade e tendência à vermelhidão. Esse método é o mais amplamente aceito em estudos populacionais e de caso-controle que correlacionam os fototipos com causas de câncer de pele, tolerância à radiação UV, e suscetibilidade a danos cutâneos induzidos pelo sol. Consideram-se fatores genéticos e a reação à exposição solar,

variando entre a pele muito clara, de fototipo I, em que possui baixo índice de melanina, sendo muito sensível aos raios UV, sofrendo queimaduras e raramente bronzeando-se; ao fototipo VI, caracterizado pela pele muito escura, com alto índice de melanina, resistente aos raios UV, bronzeando-se facilmente e raramente queimando (Figura 2) (SBD, 2016).

A melanina desempenha papel crucial na determinação da cor da pele, variando na deposição da eumelanina e feomelanina. A eumelanina, encontrada em maior quantidade na pele escura, apresenta maior efeito fotoprotetor comparada à feomelanina, absorvendo e dispersando a luz UV, eliminando os radicais livres gerados e, reduzindo os efeitos nocivos da fotoexposição. Por outro lado, a feomelanina predomina na pele clara, atuando como fotossensibilizador endógeno, gerando ânions superóxidos, espécies altamente reativas que contribuem para os fotodanos, evidenciando o risco aumentado de danos, como as queimaduras e neoplasias (Gupta; Sharma, 2019; Miot *et al.*, 2009).

Figura 2: Escala de Fitzpatrick



Fonte: Adaptado de Naskova, 2022.

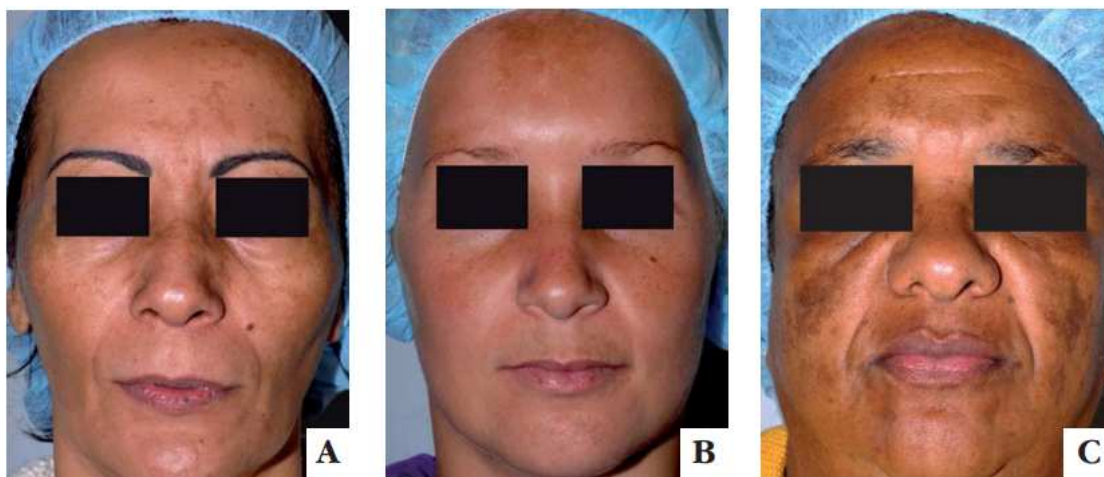
### 3.4 Melasma

O termo “melasma” deriva do grego “*melas*” que significa “negro”, assim, o melasma facial caracteriza-se por hipermelanose adquirida, com manchas irregulares na face e esporadicamente no pescoço e antebraço (Rajaratnam *et al.*, 2010). No início do século XX, surgiu a primeira manifestação reconhecida de melanose facial, descrita pelo Dr. George Pernet, que a partir da microscopia, identificou melanócitos e lento crescimento com precoce degeneração epitelial. Em 1966, o termo “melasma” foi formalmente introduzido na literatura. Por décadas, acreditou-se que o melasma era decorrente de fatores genéticos em pessoas do

sexo feminino, de raça branca, no entanto, seu espectro expandiu quando surgiram casos de melasma facial em homens e em mulheres de qualquer raça (Syder; Elbuluk, 2023).

O melasma é um distúrbio pigmentar crônico multifatorial com associação de fatores genéticos, hormonais e ambientais. Sua patogênese é caracterizada pela hiper melanose e acúmulo de melanina nas diferentes camadas da pele, especialmente na face (Figura 3) (Majid; Aleem, 2022). Afeta, predominantemente, mulheres em idade fértil, com distúrbios hormonais, gestantes, pessoas com fototipos mais escuros, população de países intertropicais ou com alta incidência solar. Influencia significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, devido à localização visível das lesões, alta taxa de recorrência e sua natureza crônica. Patologicamente, observa-se que a abundância de melanossomas e a hipertrofia dos melanócitos contribuem para o acúmulo de melanina na pele, assim como, o aumento de transferência desse pigmento para os queratinócitos (Apt; Calderón; Kohn, 2023).

Figura 3: Mulheres com melasma facial.



(a) (b) (c) Manchas hiper-crômicas decorrentes do melasma.

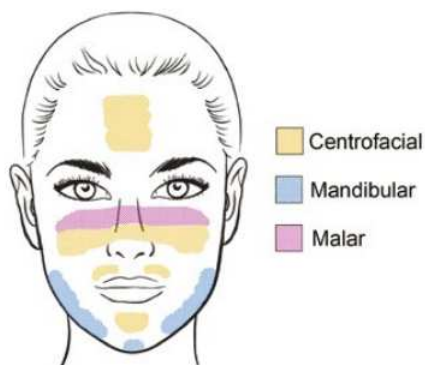
Fonte: Miot *et al.*, 2009.

### 3.5 Tipos de melasma

Há três padrões clínicos de hiperpigmentação decorrentes do melasma reconhecidos a partir da sua distribuição anatômica: padrão centrofacial, padrão malar e padrão mandibular. O padrão centrofacial é o mais prevalente, ocorrendo em 50-80% dos casos de melasma, e caracteriza-se pela pigmentação na testa,

bochechas, nariz e lábio superior. O padrão malar afeta bochechas e nariz, enquanto o padrão mandibular, se manifesta na região da mandíbula e queixo (Figura 4) (Oakley; Doolan; Gupta, 2020).

Figura 4: Padrões clínicos do melasma facial.



Fonte: Doolan; Gupta, 2021.

### 3.6 Padrões clínicos de hiperpigmentação do melasma

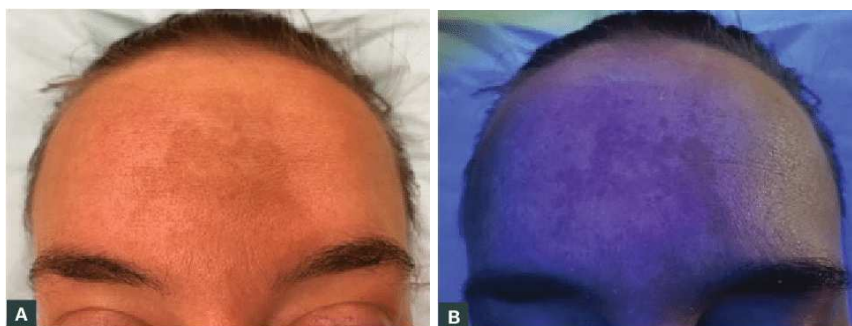
Clinicamente, o melasma pode ser classificado a partir de padrões histológicos determinados pela deposição de pigmento nas camadas da pele, dividindo-se em três tipos: melanose epidérmica, melanose dérmica e melanose mista. A melanose epidérmica envolve a deposição de melanina na epiderme; a melanose dérmica refere-se à deposição de melanina na derme; e a melanose mista possui características de ambas. É possível identificar o nível de pigmento com base na combinação de anamnese e achados clínicos, exame com lâmpada de Wood e dermatoscopia (Doolan; Gupta, 2021). Essa classificação é importante para o prognóstico da doença e direcionamento para a melhor terapêutica.

O exame com lâmpada de Wood, desenvolvido pelo físico norte-americano Robert W. Wood, utiliza luz negra para avaliar a profundidade da deposição de melanina na pele. No melasma epidérmico as manchas são realçadas (Figura 5); no melasma dérmico não há realce; e no melasma misto, o realce ocorre em poucas áreas da face. A dermatoscopia, por sua vez, visualiza a cor e distribuição do pigmento, apresentando relação substancial com os resultados da lâmpada de Wood. No melasma epidérmico observa-se a cor marrom clara, com pigmentação homogênea e regular; o melasma dérmico é caracterizado pela tonalidade cinza

azulada, com rede pigmentar irregular; e o melasma misto tem características de ambos os subtipos, indicado pela coloração marrom escura (Manjunath *et al.*, 2016).

Baseando-se nessas ferramentas, é possível diagnosticar o paciente, avaliar e monitorar a evolução do tratamento. No entanto, o exame não é efetivo em fototipos com maior presença de melanina, pele parda ou negra (Manjunath *et al.*, 2016).

Figura 5: Melasma epidérmico: A) Hiperpigmentação na testa; B) Exame com Lâmpada de Wood.



Fonte: Doolan; Gupta, 2021.

### 3.7 Escala *Melasma Area and Severity Index (MASI)*

Comumente utilizada para avaliação da área afetada pelo melasma e a gravidade relacionada, em grau, extensão e intensidade das lesões, desenvolvida por Kimbrough-Green *et al.* (1994), a *Melasma Area and Severity Index (MASI)* surgiu para auxiliar especialistas no diagnóstico e prognóstico da doença.

Calcula-se quantitativamente correlacionando 3 componentes: área de envolvimento (A), escuridão ou intensidade do pigmento (D) e homogeneidade (H); em 4 áreas da face: testa (f), região malar direita (rm), região malar esquerda (lm) e queixo (c), sendo 30%, 30%, 30% e 10% da face total (Figura 6). A área de envolvimento (A) designa uma pontuação de 0 a 6, em que: 1: < 10%; 2: 10-29%; 3: 30-49%; 4: 50-69%; 5: 70-89%; e 6: 90-100% (Kimbrough-Green *et al.*, 1994).

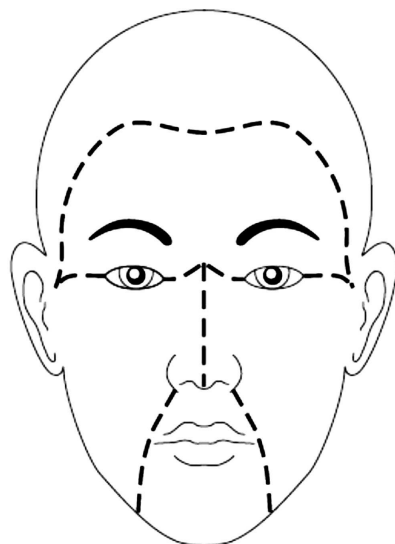
Avalia-se a intensidade do pigmento em comparação à pele normal (D) em cada área como: 0 (ausente) a 4 (grave) e a homogeneidade em escala de 0 (mínima) a 4 (máxima). O cálculo é feito a partir da soma da gravidade para D e H, multiplicada pelo valor da área de envolvimento (A) em cada uma das áreas faciais apresentando intervalo de 0 a 48 pontos, como demonstrado em equação (Kimbrough-Green *et al.*, 1994):

$$MASI \text{ total score} = 0.3A(f) [D(f) + H(f)] + 0.3A(lm) [D(lm) + H(lm)] +$$

$$0.3A (rm) [D(rm) + H(rm)] + 0.1A (c) [D (c) + H(c)]$$

Figura 6: *Melasma Area and Severity Index (MASI)*: A) área; D) escuridão; H) homogeneidade; L) esquerda; D) direita.

$$\text{MASI} = \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{Forehead}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{R.Malar}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{L.Malar}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{Chin}}$$



Fonte: Kimbrough-Green *et al.*, 1994.

O MASI foi validado e modificado por Pandya *et al.* (2011) a partir de resultados consideráveis e consistentes da escala de gravidade, leituras colorimétricas da intensidade de pigmentação e medição de área, em um estudo com 21 pacientes, cinco avaliadores dermatologistas e um avaliador residente em dermatologia, em que foi possível concluir a confiabilidade e validade da escala, e proposto a remoção do componente homogeneidade (h), configurando-se como difícil avaliação e execução, resultando no MASI modificado (mMASI), com intervalo de pontuação de 0 a 24 (Pandya *et al.*, 2011).

### 3.8 Escala *Melasma Quality of Life (MELASQoL)*

Ao considerar a grande influência emocional e psicossocial do melasma na vida da mulher, surgiu a necessidade de discutir estas deficiências e avaliar o impacto do melasma na vida das pacientes, delineado na ferramenta de validação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) específica da condição, investigando as principais áreas da vida afetadas, desenvolvido por Balkrishnan e colaboradores em 2003 (Balkrishnan *et al.*, 2003).

A QVRS é utilizada por profissionais da saúde para descrever e avaliar o bem-estar físico, psicossocial e emocional do paciente e o impacto diário da carga da doença. Ferramentas já existentes como o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e o SKINDEX, que consideram e avaliam o impacto físico e psicológico da doença dermatológica, de pesos iguais na vida do paciente, serviram como modelos-base para a criação do instrumento específico para o melasma, o *Melasma Quality of Life* (MELASQoL), além do incremento sobre a implicação do processo de descoloração da pele (Balkrishnan *et al.*, 2003).

O MELASQoL é pontuado de 7 a 70, com a pontuação mais alta indicando pior qualidade de vida correlacionando o melasma e a saúde do paciente. Decorrente do alto poder discriminatório e da alta consistência, o MELASQoL tornou-se um instrumento válido. As propriedades psicométricas do MELASQoL são utilizadas por profissionais para monitorar o impacto psicossocial da condição dermatológica que, em sua maioria, como demonstrado em estudos publicados, afeta, principalmente, relações sociais, profissionais, bem-estar e lazer, e aparência física da doença (Balkrishnan *et al.*, 2003). Em 2006, Cestari e colaboradores, validaram e traduziram a ferramenta MELASQoL para a língua portuguesa do Brasil (MELASQoL-BP) (Anexo A).

### **3.9 Tratamentos convencionais**

Não há uma terapia universal para o tratamento do melasma devido à sua propensão recidiva. Sendo assim, existem no mercado tratamentos com diversos graus de eficácia, direcionados para inibir a formação de melanossomas e degradá-los, e retardar a multiplicação de melanócitos, incluindo tratamentos tópicos, orais, peelings químicos e terapias físicas, por meio de lasers, realizados de forma isolada ou combinada, tendo a fotoproteção como o principal pilar (Rigopoulos; Gregoriou; Katsambas, 2007; Mahajan *et al.*, 2022). Liu *et al.* (2021) classificaram tratamentos para o melasma considerando a eficácia relativa, sendo os principais, medicamentosos: (1) creme triplo combinado (hidroquinona, tretinoína e corticosteroides), (2) ácido ascórbico tópico, (3) ácido tranexâmico oral, e (4) ácido azelaico, expostos no Quadro 1 com o respectivo mecanismo de ação.

Quadro 1 - Agentes terapêuticos para o melasma e mecanismos de ação.

Mecanismo de ação		Agentes uniformizados do tom de pele
Inibidores da tirosinase	Competitivo	Arbutin ( $\alpha$ ou $\beta$ ); ácido azelaico; ácido kójico; flavonoides
	Não competitivo	Extrato de alcaçuz; N-acetil glucosamina; Resveratrol
Inibidores de transferência de melanossoma		Niacinamida; ácido retinoico
Inibição da maturação do melanossoma		Arbutin
Antioxidantes		Acetato de $\alpha$ -tocoferol; fosfato de ascorbila de sódio; palmitato de ascorbila
Intensificadores da renovação epidérmica		Ácido retinoico; $\alpha$ -hidroxiácidos; ácido salicílico; ácido linoleico
Inibidor de plasmina		Ácido tranexâmico

Adaptado de Mahajan *et al.*, 2022.

A hidroquinona, um composto hidroxifenólico, é a principal terapia tópica prescrita, em especial para o melasma do tipo epidérmico, na concentração de 2-4%. Possui estrutura semelhante aos precursores da melanina, devido à presença de composto fenólico, manifestando a inibição da tirosinase e impedindo a consequente conversão de DOPA em melanina. No entanto, interfere estruturalmente nos melanócitos, necrosando-os. Os resultados positivos aparecem, em média, entre a 5<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> semana de tratamento, perdurando a terapia por até um ano, sendo por esta relação de dose e tempo de tratamento, a justificativa para o aparecimento recorrente de efeitos adversos, como a ocronose, condição de descoloração permanente da pele, e a baixa tolerabilidade terapêutica (Prignano *et al.*, 2007). A FDA recebeu relatos sobre problemas relacionados a segurança da hidroquinona, declarando efeitos adversos severos decorrentes do seu uso (FDA, 2024).

Dentre os retinóides, destaca-se a tretinoína (ácido retinoico), que pode ser utilizada em terapia única, ou associada aos despigmentantes e corticosteróides, propiciando uma abordagem terapêutica tripla para o tratamento do melasma. O ácido retinoico tem como ação a supressão da pigmentação induzida por UV-B, a redução da atividade da tirosinase, de forma direta na transcrição da enzima ou mediante proteínas interligadas e a inibição da transferência da melanina para os

queratinócitos. Respostas terapêuticas evidentes surgem após 24 semanas. Apresenta bons resultados ao aumentar a capacidade de ação da hidroquinona, com concentração de 0,05% em associação, além de degradar a barreira cutânea, impulsionando-a a penetrar. A terapia combinada manifesta efeitos como, descamação, queimação e ardência na maioria dos pacientes (Draelos *et al.*, 2013; Picardo; Carrera, 2007).

### **3.8 Outras abordagens terapêuticas para o melasma facial**

O objetivo da terapêutica para o melasma é a redução da hipermelanose com menos efeitos adversos. Considerando esse pressuposto, destacam-se os elementos despigmentantes de origem natural, a exemplo do ácido ascórbico, ácido azelaico e glucosamina, expostos no Quadro 1 (Mpofana; Abrahamse, 2018).

O ácido ascórbico, conhecido como vitamina C, presente em frutas cítricas e em vegetais verdes folhosos, é hidrossolúvel, possui propriedades antioxidantes e fotoprotetora no tratamento tópico facial. Atua impedindo a absorção da radiação ultravioleta, e estimulando a síntese de colágeno. Dentre seus mecanismos, apresenta a capacidade de reduzir a dopaquinona em DOPA e prevenir a produção de radicais livres (Picardo; Carrera, 2007).

A glucosamina é um tripeptídeo endógeno composto por três aminoácidos, glutamato ou ácido glutâmico, cisteína e glicina. É naturalmente produzido no corpo e confere funções antioxidante, protetora contra o estresse oxidativo, desintoxicante e estimulante do sistema imune, atuando como imunomodulador. No melasma, o tratamento tópico age inibindo a enzima tirosinase, assim como estabilizando os radicais livres decorrentes da fotoexposição (Mahmood, 2022).

### **3.10 Plantas medicinais**

A utilização de plantas para tratar condições e enfermidades é comum desde as primeiras civilizações. No Brasil, em 1926, a “Farmacopeia Verde” foi publicada na 1ª Farmacopeia Brasileira, como difusor de informações sobre 183 espécies brasileiras de plantas medicinais. Com o crescente interesse da comunidade e de pesquisadores acerca das plantas medicinais ao longo dos anos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) caracteriza-as como: “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos” de grande relevância para as estratégias saúde, economia e sustentabilidade (Brasil, 2024, p. 4).

No Brasil, há duas categorias que englobam as plantas medicinais, sendo os medicamentos fitoterápicos e os produtos tradicionais fitoterápicos, regulamentados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014. Os medicamentos fitoterápicos são considerados aqueles “obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade” (Brasil, 2014, p. 1). Os produtos tradicionais fitoterápicos são:

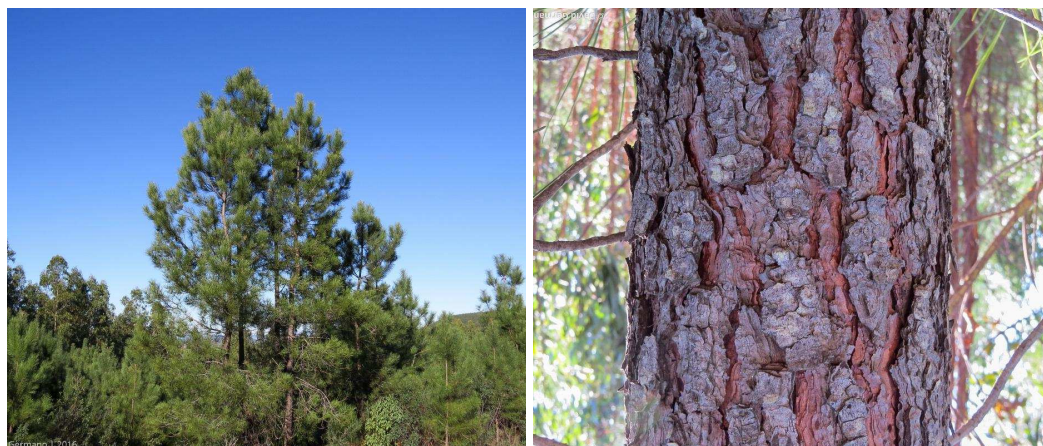
Obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização (Brasil, 2014, p. 1).

A Fitoterapia, em que se inclui o medicamento fitoterápico e o produto tradicional fitoterápico, configura-se como uma abordagem terapêutica de primeira escolha e/ou como terapia complementar, sob orientação de um profissional da saúde qualificado e capacitado, visando a profilaxia, o tratamento paliativo e/ou curativo (Brasil, 2014).

### 3.11 *Pinus pinaster*

O *Pinus pinaster* pertence ao Reino Plantae, divisão Pinophyta/coniferophyta (coníferas) gminosperma, classe pinopsida, ordem pinales, família Pinaceae, gênero *Pinus*, espécie *P. pinaster* com três subespécies, sendo *atlantica*, *escarena* e *renoui* (Germano, 2019). O *Pinus pinaster* Aiton apresenta sinonímias como pinheiro-bravo e pinheiro marítimo. As propriedades terapêuticas investigadas referem-se a subspécie *atlantica* (Ferreira, 2023).

A distribuição geral contempla o mediterrâneo ocidental, especificamente em países da Europa como França, Espanha, Portugal e Itália, e em alguns países da África, como Marrocos e Tunísia, com preferência para solos arenosos. Apresenta versatilidade ecológica por adaptar-se à seca e ser resistente ao gelo, com casca espessa, fissuras profundas e avermelhada, caracterizada como árvore de grande porte, podendo atingir altura de 40 metros (Figura 7). Confere funções como corta-vento, melhoria na infiltração da água e prevenção da erosão do solo em locais de superfícies secas (Ferreira, 2023).

Figura 7: Árvore *Pinus pinaster*.

Fonte: Germano, 2019.

Os componentes do *P. pinaster* são decorrentes de metabólitos secundários, biodisponíveis e sinérgicos, apresentando atividades biológicas eficazes para a prática clínica, descobertos e utilizados na medicina tradicional antiga. No século IV a.C., há registros da utilização por Hipócrates em doenças inflamatórias; na idade média, os remédios à base da casca do pinheiro serviam para cicatrização de feridas; e na Europa antiga, a casca era amplamente utilizada para tratamento dos sintomas de escorbuto, condição causada pela deficiência grave de ácido ascórbico no organismo (Packer; Rimbach; Virgili, 1999; Rohdewald, 2005).

Rohdewald (2019) classifica o PYC como pleiotrópico, que significa, múltiplas possibilidades de ação em diferentes campos. Packer, Rimbach e Virgili (1999) referem que o pinheiro apresenta efeitos biológicos maiores como um conjunto de componentes do que em individualização e purificação dos seus compostos.

O extrato seco obtido apresenta coloração acastanhada, utilizado em estratégias terapêuticas e nutricionais devido aos seus metabólitos secundários, com destaque para os polifenóis (Rohdewald, 2005). Dentre a sua composição, encontram-se procianidinas em sua maioria e, em constituintes menores, os ácidos fenólicos, derivados do ácido cinâmico e ácido benzoico, e a taxifolina, um flavonoide. As procianidinas são biopolímeros pertencentes ao grupo das proantocianidina, identificadas como proantocianidinas oligoméricas ou taninos condensados, representadas por um grupo de flavan-3-óis, formadas a partir de subunidades de (+)catequina e (-)epicatequina (Iravani; Zolfaghari, 2011).

Apresentando um ou mais anéis aromáticos nas estruturas químicas dos seus componentes, a principal atividade terapêutica do pinheiro marítimo francês é a ação

antioxidante, justificada pela capacidade potencial em estabilizar radicais livres mediante ressonância, além da eliminação de ERO (Rice-Evans, Miller, Paganga, 1996).

### 3.11.1 Propriedades terapêuticas no geral

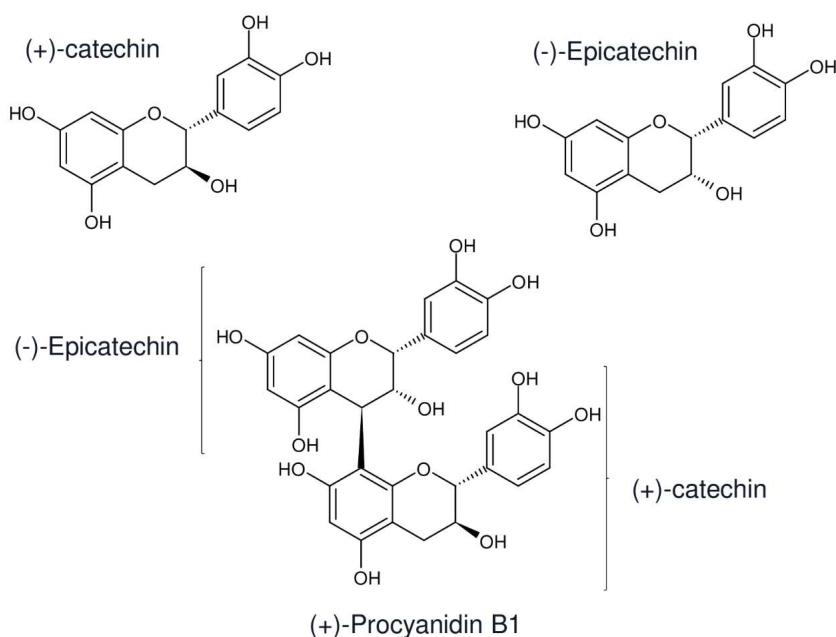
O pinheiro marítimo francês apresenta ampla aplicação terapêutica. Possui alta especificidade em ligar-se a proteínas, apresentando efeitos sobre características funcionais e estruturais. Considerando as aplicações terapêuticas baseadas em evidências científicas, observa-se: (I) benefícios clínicos para a asma, com melhor nas funções pulmonares (Lau *et al.*, 2004); (II) benefícios cardiovasculares, como a atividade inibitória da enzima conversora de angiotensina (ECA), relaxamento dos vasos, a partir da prevenção do surgimento de peroxinitrito que, conseqüentemente, mantém os níveis de monóxido de nitrogênio (NO) em células endoteliais, envolvido no processo de relaxamento, e está diretamente envolvido na capacidade de inibir a agregação e adesão plaquetária, além do potencial para melhorar a microcirculação, sendo útil na prevenção e tratamento medicamentoso para a insuficiência venosa crônica (IVC), melhorando o edema e dor (Belcaro *et al.*, 2006); (III) efeito analgésico para dores musculares de baixa a média intensidade, como câibras e dismenorreias; (IV) ação anti-inflamatória observada em doença intestinal (D'Andrea, 2010).

Estudos clínicos comprovaram a ação antioxidante dos compostos do pinheiro, afirmando a atuação na prevenção do acúmulo de proteínas danificadas por oxidação e na eliminação contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; na redução da dor e da rigidez decorrentes da osteoartrite no joelho (Belcaro *et al.*, 2008); na redução de riscos de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (Voss *et al.*, 2006); na diminuição da dose de medicamentos anti-hipertensivos e do fator de risco de doença cardiovascular em pacientes portadores de Diabetes Mellito tipo 2 DM2 (Zibadi *et al.*, 2008); no aumento da capacidade antioxidante plasmática e alteração do perfil lipídico, com redução dos níveis colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento significativo da lipoproteína de alta densidade (HDL) (Devaraj *et al.*, 2002); na amenização dos sintomas climatérios da mulher na perimenopausa, além de reduzir a dismenorreia e distúrbios ginecológicos, como a endometriose (Kohama; Herai; Inoue, 2007; Suzuki *et al.*, 2008).

### 3.11.2 Propriedades terapêuticas para o melasma

A propriedade terapêutica predominante do *P. pinaster* é a ação antioxidante, justificada pela presença de marcadores fitoquímicos, composta estruturalmente de anéis aromáticos. (Ferreira, 2023). Ferreira-Santos *et al.* (2020) realizaram a quantificação de compostos do pinheiro, identificando polifenóis, em sua maioria as procianidinas, compostas por monômeros de catequinas e epicatequinas (Figura 8).

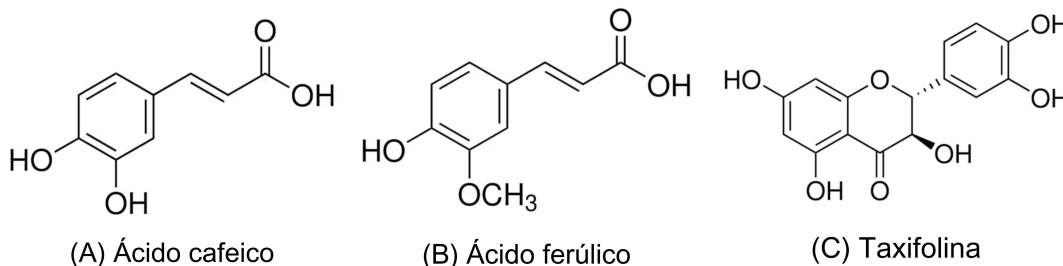
Figura 8: Estruturas químicas da Procianidina B1 e de seus precursores (catequina e epicatequina).



Fonte: Adaptado de Sigma-Aldrich, 2024.

Como constituintes menores, há os ácidos fenólicos, com destaque para o ácido cafeico que apresenta potente atividade fotoprotetora, o ácido ferúlico e a taxifolina, um flavonoide com ação antioxidante que atua, principalmente, inibindo a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Figura 9) (Ferreira-Santos *et al.*, 2020).

Figura 9: Estruturas químicas dos componentes menores do *P. pinaster*: (A) Ácido cafeico; (B) Ácido ferúlico; (C) Taxifolina.



Fonte: Sigma-Aldrich, 2024.

A exposição excessiva à radiação UV contribui para a formação de radicais livres (RL), que são estruturas altamente instáveis. Esses RL possuem a capacidade de provocar estresse oxidativo nas células, que acarretam desordens, ocasionando diversas patologias, a exemplo das hiperpigmentações faciais. Assim, devido a presença dos grupos hidroxilas nos anéis aromáticos, os compostos fenólicos reagem com os RL, estabilizando-os e diminuindo a ação dessas espécies no organismo (Kim; Kang; Yokozawa, 2008; Rice-Evans, Miller, Paganga, 1996).

Para a patogênese do melasma, outra ação importante do *P. pinaster*, refere-se a atividade antitirozinase, devido à semelhança estrutural dos compostos fenólicos do pinheiro com a tirosina.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudo

O presente trabalho constituiu um estudo de caráter exploratório, bibliográfico, descritivo, qualitativo e quantitativo. Fundamentado em uma revisão de literatura do tipo integrativa baseada no tema proposto. Para alcançar os objetivos definidos, seguiram-se as etapas metodológicas exigidas para elaboração do caráter integrativo, sendo elas: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

### 4.2 Elaboração da pergunta norteadora

Determinou-se o tema “outras abordagens terapêuticas para o melasma facial em mulheres” e, considerando a crescente busca por plantas medicinais, constituiu-se a seguinte pergunta norteadora: A utilização do extrato seco padronizado de *Pinus pinaster* contribui para a redução da hiperpigmentação cutânea decorrente do melasma facial?

### 4.3 Estratégias de busca

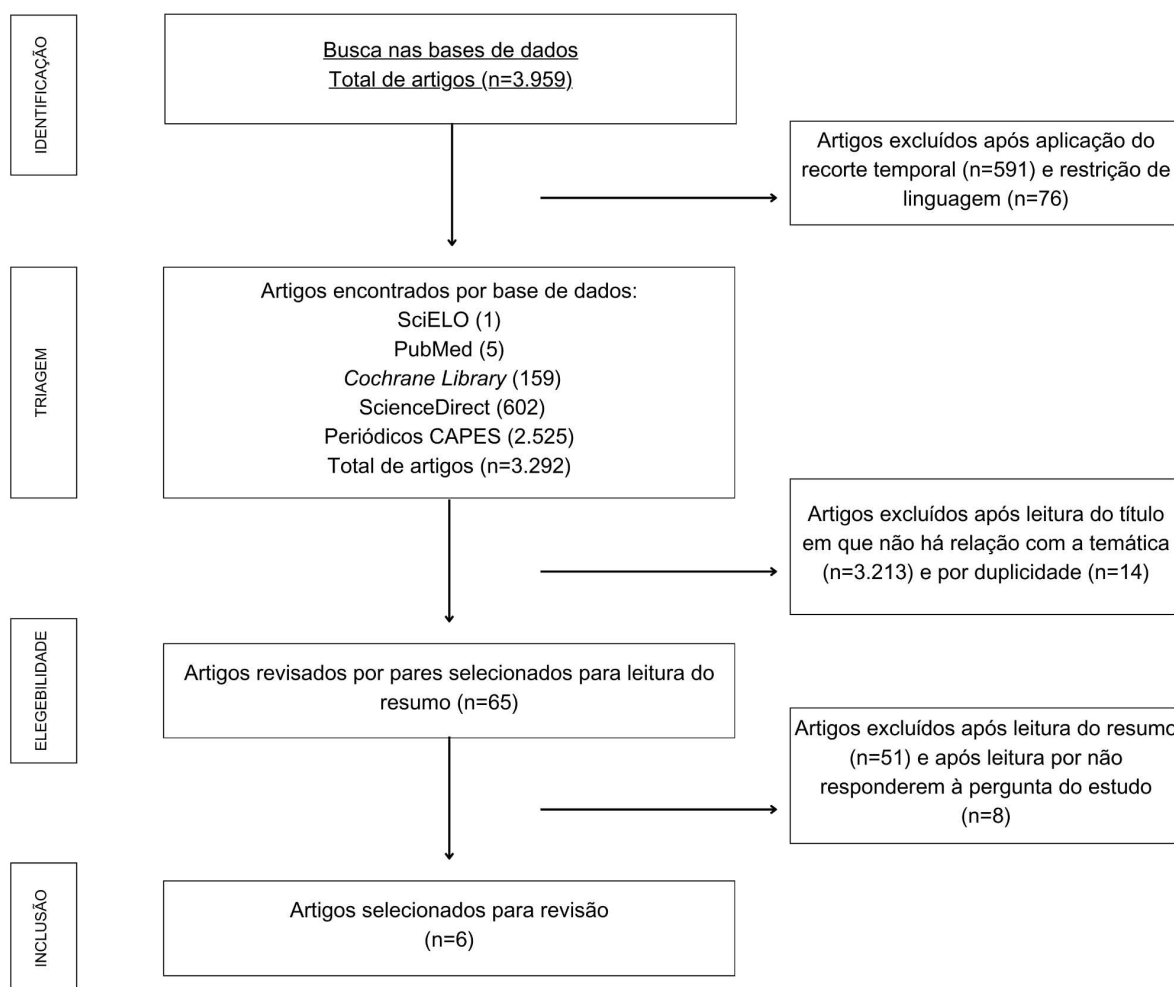
Realizou-se a busca em plataformas que dispunham de artigos científicos na área de saúde e multidisciplinares como: Biblioteca Científica Eletrônica Online (*SciELO*), *PubMed*, *Cochrane Library*, *ScienceDirect*, e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), com recorte temporal de 1999 a maio de 2024, devido à escassez de artigos indexados. Para a primeira busca, utilizaram-se os descritores, em inglês, contidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) na associação com os operadores booleanos AND e OR, que prosseguiu da seguinte forma: *Pinus pinaster* OR *Maritime pine* OR *Pycnogenol* AND *melasma*.

Com a delimitação dos artigos, houve a extração dos dados de forma segura e precisa, assegurando que os dados coletados fossem representativos e fidedignos à totalidade dos estudos selecionados. Incluíram-se artigos com disponibilidade de texto, estudos disponíveis em inglês, espanhol e português, ou que tivessem tradução para essas línguas e revisados por pares. Como critérios de exclusão, os textos que continham informações sobre a espécie vegetal *Pinus pinaster*, mas que

não apresentem relação com o tratamento de melasma e estudos duplicados entre as bases de dados.

Processaram-se a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos a partir da leitura dos títulos e resumos. As etapas para seleção estão dispostas na Figura 10.

Figura 10: Fluxograma de pesquisa.



Fonte: Autoria própria, 2024.

#### 4.4 Coleta de dados, análise crítica e discussão dos estudos

Diante dos estudos encontrados, considerou-se a metodologia, as variáveis e o tamanho da amostra. As variáveis identificadas e que sucederam diferentes resultados para discussão foram: a dose, a terapia combinada, o tempo de exposição e a posologia. A análise crítica dos estudos selecionados, apurou os métodos e resultados, com o intuito de validar a utilidade dentro da prática.

A interpretação e síntese do que foi evidenciado na etapa anterior, com atenção para as possíveis lacunas de informação devido a vieses ou falta de estudos conclusivos. Por fim, para a apresentação da revisão integrativa, alimentou-se o material com informações íntegras baseadas em referenciais contextualizados e pertinentes para a determinação das considerações.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico de artigos foi realizado utilizando a estratégia descrita, sendo a que demonstrou melhor resultado em relação ao tema de estudo. Segundo os parâmetros, foram incluídos 6 artigos relacionados ao tema, no período de 1999 a maio de 2024, os quais foram descritos no Quadro 2.

Quadro 2 - Artigos selecionados para revisão.

Título	Autor/ano	País de publicação
Treatment of melasma with Pycnogenol.	Ni; Mu; Gulati, 2002.	China
Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (pycnogenol) en pacientes con hiperpigmentación facial.	Alvarez, 2014.	Venezuela
Oral administration of Pycnogenol associated with sunscreen improve clinical symptoms of melasma.	Campos; Pitassi, 2014.	Brasil
The use of pycnogenol in the treatment of melasma.	Pinto <i>et al.</i> , 2015.	Brasil
French maritime pine bark extract (Pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Lima <i>et al.</i> , 2021.	Brasil
Effectiveness of oral tranexamic acid and oral pycnogenol® in the treatment of melasma: a comparative study.	Khanam <i>et al.</i> , 2023.	Bangladesh

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A prevalência global do melasma é de, aproximadamente, 1%. Na América Latina estima-se que 9-30% da população é acometida pelo melasma facial, sendo que 8,8% desses casos correspondem a mulheres em idade fértil e, no Sudeste e Sul da Ásia, a prevalência é de aproximadamente 40% (Handel; Miot; Miot, 2014). Além disso, Hexsel *et al.* (2014), em um estudo brasileiro multicêntrico realizado em 2014, identificou que a proporção de mulheres e homens afetados pelo melasma é de 39:1. Outro estudo realizado por Ishiy *et al.* (2014) na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (UNESP) em 2014, estimou que entre 15 e 35% das mulheres brasileiras adultas são afetadas pelo melasma. Ao considerar a localização geográfica, regiões com índice de radiação UV elevado, apresentam manifestação da condição dermatológica intensa (Handel; Miot; Miot, 2014).

A partir de dados referenciados, o melasma facial afeta, principalmente, mulheres, em sua maioria, de origem hispânica, asiática, africana, latino-americana e do oriente médio (Mahajan *et al.*, 2022). Assim, é possível observar no Quadro 2 que o país de publicação dos artigos condiz com as informações postas anteriormente, demonstrando maior interesse em investigar melhores possibilidades terapêuticas para a condição que afeta um percentual significativo da sua população.

O Brasil destaca-se, além de apresentar predominância entre os fototipos III e V, dispõe de 3 estudos realizados como reflexo do trabalho produzido por Barbosa e Guedes (2018) que destacam o clima tropical do Brasil, com elevada exposição solar, sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de melanodermias, como o melasma, representando a terceira causa mais frequente de consultas dermatológicas inserido nos transtornos de pigmentação, correspondendo a 8,4% dos atendimentos (SBD, 2006).

O estudo mais antigo publicado dentro do período abrangido pela pesquisa sobre a ação do pinheiro marítimo francês para o melasma facial é o de Ni, Mu e Gulati (2002), um estudo aberto, sem grupo controle, realizado com 30 mulheres sem utilização prévia de outras terapias medicamentosas, cosméticas ou estéticas, analisadas a partir da utilização de 25 mg três vezes ao dia, em observação por 30 dias. A resposta global foi avaliada seguindo os percentuais: 23,33% dos casos com melhoria notável; 56,67% correspondendo a uma terapia eficaz, com redução na intensidade da cor, do tamanho inicial do melasma e sem o surgimento de novas manchas; e em 20% não apresentando alterações significativas. A taxa de eficácia global totalizou 80%. As participantes não relataram efeitos adversos relacionados e, dados bioquímicos e hematológicos realizados nos dias 0 e 30, mantiveram-se dentro dos valores de referência, portanto, os autores consideraram o PYC seguro e com boa faixa de tolerabilidade.

Em 2014, baseando-se no estudo de Ni, Mu e Gulati (2002), Alvarez realizou um estudo aberto e prospectivo na Venezuela, incluindo pacientes diagnosticados com melasma, sendo 82 mulheres, em sua maioria com fototipos III e IV, segundo escala de Fitzpatrick, durante um período de 12 semanas, em tratamento com cápsulas de 50 mg de *P. pinaster*, três vezes ao dia.

No mesmo ano, no Brasil, Campos e Pitassi, concluíram um estudo com 27 participantes mulheres com fototipos de pele, variáveis entre II a IV, em uso de

100mg por dia por 2 meses, em associação à proteção com protetor solar FPS 50+. As avaliações foram realizadas nas semanas 4 e 8 por três médicos que não estavam implicados no estudo. Assim como Ni, Mu e Gulati (2002), as pesquisadoras não utilizaram as ferramentas MASI e MELASQoL para análise da eficácia do tratamento, com método observacional de forma objetiva por um sistema de análise de imagens de pele comparativo com fotografias padronizadas.

Sem determinação no padrão dos estudos, distinguindo-se em grupos amostrais, doses utilizadas e tempo de exposição, com influência nos resultados, as variáveis supracitadas foram expressas no Quadro 3.

O estudo realizado por Pinto e colaboradores (2015), avaliou a eficácia de 50 mg de *Pinus pinaster* duas vezes ao dia durante 90 dias em associação a aplicação de protetor solar FPS 45, concluindo o estudo com 18 pacientes do sexo feminino que não realizaram medidas terapêuticas para o melasma dentro de três meses antecedentes ao início do estudo.

Lima *et al.* (2021) conduziram um estudo por 60 dias, contando com a metodologia de um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo e controlado por placebo, em avaliação de 44 pacientes do sexo feminino sem tratamento prévio dentre 30 dias anteriores ao início do estudo, diagnosticadas com melasma moderado a grave. A posologia estabelecida foi de 75 mg de pycnogenol duas vezes ao dia concomitantemente com um creme de combinação tripla noturno e protetor solar com cor de amplo espectro (FPS 50) com reaplicação a cada três horas.

Khanam *et al.* (2023) realizaram um estudo comparativo da utilização de PYC 50mg, duas vezes ao dia e ácido tranexâmico 250mg, duas vezes ao dia em análise de 90 dias, com 100 pacientes, sendo 89 mulheres, com 60% diagnosticados com melasma epidérmico, 30% melasma misto e 10% melasma do tipo dérmico.

Quadro 3 - Variáveis dos estudos.

(continua)

Autor/ano	Tipo de estudo	Dosagem diária (mg/dia)	Tempo de exposição
Ni, Z.; Mu, Y.; Gulati, O. P., 2002.	Estudo aberto.	75mg	30 dias
Alvarez, J., 2014.	Estudo aberto e prospectivo.	150mg	12 semanas
Campos; Pitassi, 2014.	Estudo aberto e prospectivo.	100mg	2 meses

Pinto <i>et al.</i> , 2015.	Estudo prospectivo, randomizado e intervencionista.	100mg	90 dias
Lima <i>et al.</i> , 2021.	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo e comparativo de placebo.	150mg	60 dias
Khanam <i>et al.</i> , 2023.	Estudo comparativo multicêntrico.	100mg	3 meses

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Em todos os seis estudos analisados, o PYC demonstrou sucesso terapêutico apenas em associação com protetor solar, com exceção do estudo de Lima *et al.* (2021) em que utilizaram uma combinação tripla noturna como auxílio. No entanto, manifestou-se potencial para o tratamento do melasma facial, validado pela redução da pontuação nas escalas MASI e MELASQoL. A eficácia terapêutica proeminente deve-se aos compostos bioativos do *P. pinaster* que demonstram capacidade para proteger as células do estresse oxidativo gerado principalmente por influência dos RUV, sendo este, o principal fator agravante do melasma facial.

O pinheiro age como potente eliminador de radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio (EROs), incluindo e apresentando maior afinidade por radicais hidroxila (HO•). Na estrutura química dos seus componentes, há a presença de grupos hidroxila (-OH) que, ao dissociar-se, confere capacidade de ligação do íon hidrogênio (H<sup>+</sup>) aos radicais livres e EROs, neutralizando-os e minimizando os efeitos nocivos subsequentes à fotoexposição (Ferreira, 2023).

A radiação UV também interfere diretamente na produção exacerbada de melanina, uma vez que, a L-tirosina, precursora da reação de síntese, age para suprimir os danos nocivos da irradiação, estimulando os melanócitos a produzirem mais melanina. Como forma de proteção do DNA celular, pesquisadores constatarem dois mecanismos, a partir da migração dos melanossomas para o citoplasma, ou através da exocitose da melanina que se distribui pelo citoplasma celular, formando placas pigmentares (Bento-Lopes *et al.*, 2023).

Assim, em concomitância à ação antioxidante, a ação antitirosinase do pinheiro é justificada, igualmente, pela semelhança estrutural dos compostos fenólicos, em que os grupos hidroxila competem com a tirosina para conferir a ação

inibitória sobre a enzima tirosinase e, conseqüentemente, reduzir a síntese exacerbada de melanina. Essa hipótese foi reforçada quando, em análise feita por Kim, Kang e Yokozawa (2008) em estudos anteriores, outros compostos com estrutura(s) fenólica(s), a exemplo do ácido gálico, demonstrou ter efeito inibidor evidente sobre a enzima tirosinase.

No mesmo estudo, mediante um comparativo *in vitro* entre o PYC e ácido kójico, inibidor reconhecido da tirosinase, Kim, Kang e Yokozawa (2008) investigaram a taxa de oxidação de L-DOPA através da análise por espectrofotometria. A eficácia relativa do PYC foi melhor, de maneira significativa, com níveis da concentração inibitória  $IC_{50} = 11,2 \mu\text{g/ml}$ , comparada a do ácido kójico,  $IC_{50} = 49,1 \mu\text{g/ml}$ .

Além disso, estudos clínicos correlacionaram a atividade antioxidante da casca do pinheiro com a potencialização de antioxidantes endógenos, atuando na regeneração do ácido ascórbico, na proteção da glutatona e da vitamina E, especialmente da isoforma  $\alpha$ -tocoferol, sendo a mais potente (Rice-Evans, Miller, Paganga, 1996; Rohdewald, 2002).

Ainda assim, Alvarez (2014) observou efeitos positivos na pele em 8% das pacientes, justificável pela contribuição dos compostos fenólicos do *P. pinaster* no aumento da síntese de moléculas, principalmente, do ácido hialurônico, em que há maior expressão da enzima ácido hialurônico sintase 1 (HASA-1) e, notavelmente, na expressão gênica envolvida na síntese de colágeno, sendo eficaz para a elasticidade e hidratação da pele, e contra o envelhecimento cutâneo, evidenciado em estudos moleculares realizado por Marini *et al.* (2012); e melhora da fadiga, como relatado por pacientes no estudo de Ni, Mu e Gulati (2002), uma vez que, a sensação de cansaço e exaustão pode estar relacionada com o excesso de radicais livres no organismo, contando com a contribuição do efeito antioxidante do *P. pinaster*.

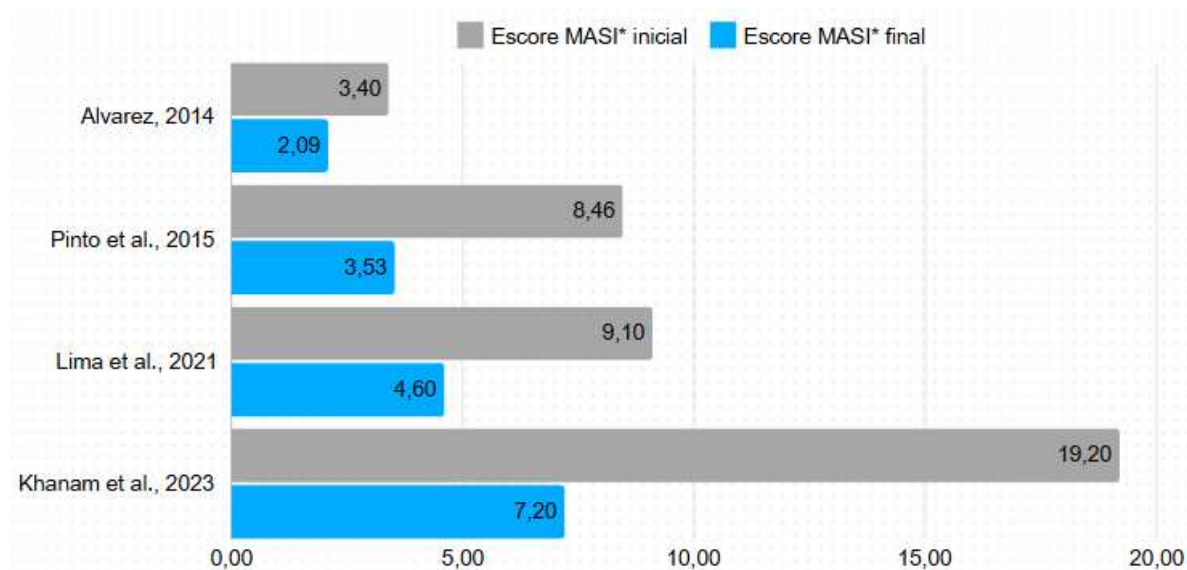
O melasma epidérmico é o subtipo que predomina na população mundial. A literatura sugere que o melasma do tipo dérmico é o menos responsivo aos tratamentos tópicos devido, principalmente, à profundidade de deposição da melanina. A resposta decorrente dos tratamentos orais necessita de maior investigação. Não foi possível observar nos estudos pela falta de detalhamento do subtipo de hiperpigmentação, explicitado apenas por Khanam *et al.* (2023), mas sem a distinção nos resultados obtidos.

No entanto, com a ingestão oral do PYC, Rohdewald (2002) observou baixa toxicidade aguda e crônica, com leves efeitos indesejáveis, como demonstrado no estudo de Alvarez (2014), com dois casos de epigastralgia (sensação de desconforto na parte superior do abdome), epigastralgia com diarreia, e um caso de prurido em membros superiores; e, no estudo de Pinto *et al.* (2015), observou-se o aumento da diurese (poliúria) em participantes.

O estudo de Khanam *et al.* (2023) trouxe outra abordagem de tratamento para o melasma em um estudo comparativo com o ácido tranexâmico, ativo que está sendo amplamente utilizado para a condição, com crescentes estudos relacionados. No entanto, mesmo com taxa de eficácia favorável, o ácido tranexâmico apresentou efeitos adversos como eritema, descamação e sensação de queimação relatados por pacientes, o que difere do tratamento com o *P. pinaster*. Assim, os pesquisadores analisaram os resultados coletados e concluíram que o PYC apresentou melhores condições terapêuticas do que o ácido tranexâmico.

Considerando os dados contidos na Figura 11, referente aos escores *Melasma Area and Severity Index* (MASI), há que: Alvarez (2014) observou que o MASI apresentou melhora notável a partir da oitava semana. No estudo de Pinto e colaboradores (2015) iniciou-se com a média de 8,46 pontos, reduzindo para 3,53 pontos, com diferença de 4,93 pontos. Lima *et al.* (2021) analisaram-se os escores MASI, em que, observaram pontuação 9,1 e 4,6 nos dias 0 e 60, respectivamente, com diferença de 4,4 pontos, 49% de redução percentuais da escala MASI. Já Khanam *et al.* (2023) apresentaram em estudo a variação do escore MASI de 19,2 pontos antes do tratamento, para 7,2 pontos após o tratamento. Os estudos citados apresentaram significativa discrepância comparado ao estudo publicado por Ni, Mu e Gulati (2002), uma vez que, a melhora na redução das hiperpigmentações não aconteceu de forma imediata, em apenas 30 dias de uso do fitoterápico.

Figura 11 - Escores *Melasma Area and Severity Index* (MASI) inicial e final.

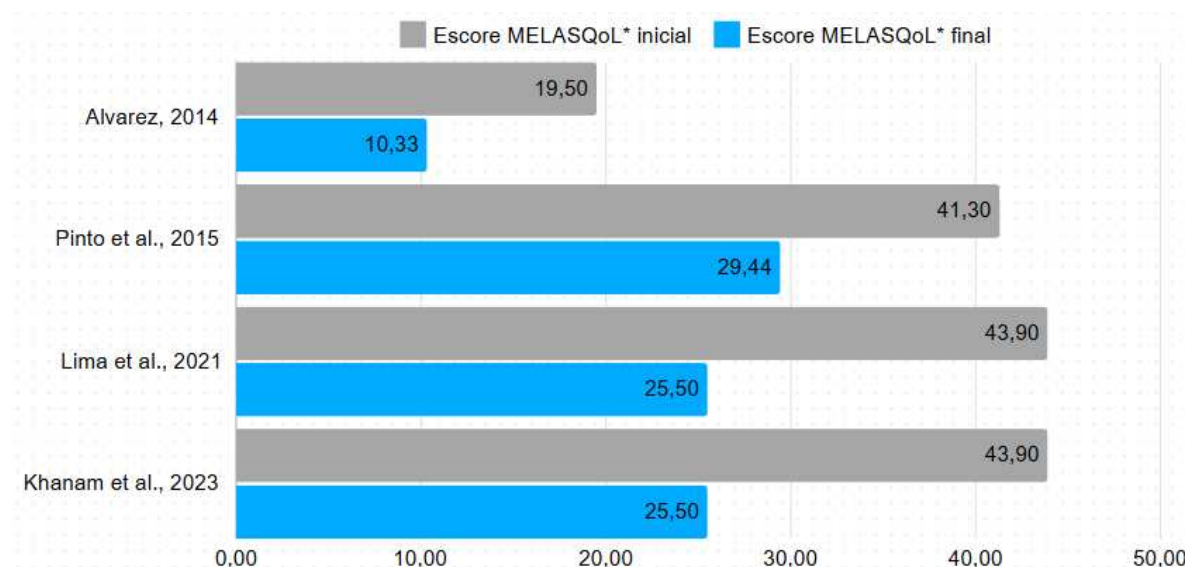


\*MASI - *Melasma Area and Severity Index*.

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Em comparativos expostos na Figura 12, Alvarez (2014) constatou melhora significativa no escore MELASQoL (*Melasma Quality of Life*) na 12ª semana. Pinto e colaboradores (2015), apresentaram, inicialmente, média de 41,3 pontos na escala MELASQoL, totalizando 29,44 pontos no dia 90, em diferença positiva de 11,86 pontos. Lima *et al.* (2021) analisaram os escores nos dias 0 e 60, 43,9 para 25,5 respectivamente, com redução de 18,4 pontos da escala MELASQoL. Igualmente, dados do estudo realizado por Khanam *et al.* (2023) a escala MELASQoL apresentou pontuação de 43,9 antes e 25,5 após o tratamento com o pinheiro.

A redução nos escores MELASQoL a partir do tratamento efetivo e da taxa mínima de efeitos adversos retratados nos estudos analisados, condiz com a melhor qualidade de vida e autoestima, uma vez que, a totalidade da terapia contribui significativamente para a adesão das pacientes. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) afirma que “Saúde é estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades”, assim, os três pilares devem estar e manter-se em harmonia.

Figura 12 - Escores *Melasma Quality of Life* (MELASQoL) inicial e final.

\*MELASQoL - *Melasma Quality of Life*.

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Ni, Mu e Gulati (2002) não utilizaram as escalas para avaliação da progressão do tratamento e o impacto na vida das pacientes, porém a análise seguiu as mesmas especificações dos demais estudos ao considerar a área e a intensidade do melasma, medidos por uma régua e comparada por uma tabela de cores padrão do país, respectivamente.

Em 2015, países membros das Nações Unidas propuseram os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), integrando 17 Objetivos Globais, como “plano de ação para as pessoas, planeta e prosperidade” a serem atingidos até 2030, contemplando as dimensões social, econômica e ambiental. Dentre os objetivos, o 3 pretende assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, correlacionando com a definição de saúde da OMS. Outro objetivo importante que se relaciona com o presente trabalho, é o número 15, que visa:

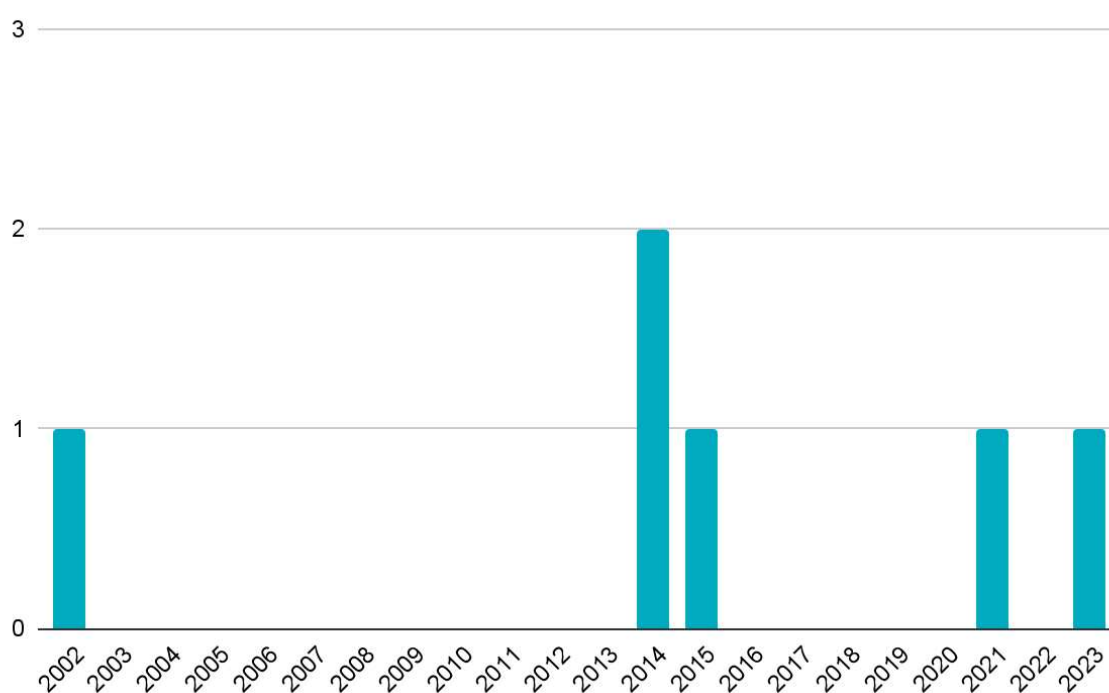
Proteger, recuperar e promover o uso sustentável dos ecossistemas terrestres, gerir de forma sustentável as florestas, combater a desertificação, deter e reverter a degradação da terra e deter a perda da biodiversidade (Traduzido de ONU, 2015, p. 34).

Adicionalmente, o gênero *Pinus* tornou-se alvo de estudos, nos últimos anos, com manifestação de interesse pela valorização sustentável da floresta, tendo em conta o reaproveitamento de biorresíduos industriais para a obtenção de novos

produtos naturais com propriedades bioativas, aplicáveis à saúde e, principalmente, à indústria, suprimindo as demandas sem comprometer negativamente o ecossistema (Ferreira-Santos *et al.* 2020).

De forma divergente, a demonstração feita na Figura 13 reflete a escassez de investigação e estudos considerando formas sustentáveis com extratos vegetais e plantas medicinais, no presente trabalho, o *Pinus pinaster*, como terapia integrativa para condições de saúde, neste caso, para o melasma facial.

Figura 13 - Número de artigos publicados por ano.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Há lacunas e falta de exploração da espécie para a condição citada evidenciada, como exposto na Figura 13. Considerando-se como uma crescente busca na área da saúde, Hasenclever *et al.* (2017) especificam desafios enfrentados para a investigação e oferta de espécies vegetais como terapias integrativas. As limitações enfatizam os interesses econômicos da indústria, que destacam altos custos em pesquisas e regulamentação, apontando a complexidade nos ensaios clínicos, o que justifica a falta de ensaios randomizados seguros a longo prazo, ou com a fabricação e obtenção de matérias-primas através da importação dentro dos padrões técnicos e regulatórios.

Mesmo com resultados positivos e animadores da ação do *P. pinaster* como método terapêutico para o melasma, necessita-se de mais estudos para validação e expansão da compreensão sobre a eficácia e segurança, uma vez que, os estudos analisados apresentam variáveis como o curto período de acompanhamento, grupos amostrais relativamente pequenos, e sem considerar o padrão recidivante do melasma com inexistência de análises estratégicas para um tratamento de manutenção visando a redução desse risco.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melasma facial é uma patologia dermatológica crônica multifatorial que se caracteriza pela hiperpigmentação, principalmente, na face, afetando, em sua maioria, mulheres, conferindo impactos psicossociais negativos. Dentre seus fatores desencadeantes e agravantes encontram-se a predisposição genética, terapias hormonais e exposição à radiação UV. Devido à natureza recidivante e os efeitos adversos decorrentes das terapias tradicionais, o tratamento é limitado e desafiador. Com as necessidades supracitadas, é crescente a busca por novas possibilidades terapêuticas que apresentem eficácia, segurança e boa tolerabilidade. A investigação para a adoção de fitoterápicos como o *Pinus pinaster* traz, além de eficácia e taxa mínima de efeitos adversos, uma importante perspectiva sustentável. A extração da espécie sem desflorestamento, associada à utilização responsável dos recursos oriundos, podem contribuir para práticas condizentes com as demandas globais dos ODS da ONU.

Assim, por meio de uma revisão integrativa com seis estudos, o potencial do extrato seco padronizado de *Pinus pinaster* como papel integrativo no tratamento do melasma facial foi avaliado como significativo, sendo possível observar que as propriedades antioxidante e antitirozinase se devem a potencialização dos compostos bioativos presentes, com capacidade de atuarem diretamente na inibição da melanogênese e na estabilização de radicais livres gerados pela radiação UV excessiva.

As comprovações *in vitro* e *in vivo* das atividades antioxidante e antitirozinase corroboram com os dados de estudos clínicos sobre a eficácia e segurança para o tratamento da hipermelanose do melasma facial. No entanto, é perceptível as limitações, necessitando de estudos bem delimitados e controlados, com métodos padronizados, desde a posologia do tratamento, o tempo de exposição e grupos amostrais maiores, à análise a longo prazo e a utilização como tratamento de manutenção, com o intuito de observar possíveis efeitos adversos e a taxa de recidiva da doença para melhores intervenções, com foco na redução do risco após finalização do tratamento, fornecendo dados sólidos para a possível integração do *P. pinaster* como terapia padrão para o melasma facial visando o controle de fatores causais e o bem-estar físico, social e psicoemocional das pacientes afetadas.

## REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, J. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con hiperpigmentación facial. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, v. 33, n. 1, p. 1-6, 2014.
- AYRES, E. L.; SILVA, J. S.; EBERLIN, S.; FACCHINI, G.; VASCONCELLOS, C.; DA COSTA, A. In-vitro effect of pine bark extract on melanin synthesis, tyrosinase activity, production of endothelin-1 and PPAR in cultured melanocytes exposed to Ultraviolet, Infrared, and Visible light radiation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 1234-1242, 2022.
- APT, D. P.; CALDERÓN, P. D.; KOHN, B. G. Enfrentamiento del paciente con melasma: actualizaciones en tratamiento. Managing patients with skin melasma: treatment updates. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 34, n. 2, p. 116-121, 2023.
- BABBUSH, K. M.; BABBUSH, R. A.; KHACHEMOUNE, A. The therapeutic use of antioxidants for melasma. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 18, n. 8, p. 788-792, 2020.
- BALKRISHNAN, R.; MCMICHAEL, A. J.; CAMACHO, F. T.; SALTZBERG, F.; HOUSMAN, T. S.; GRUMMER, S.; FELDMAN, S. R.; CHREN, M-M. Development and validation of health-related quality of life instrument for women with melasma. **British Journal of Dermatology**, v.149, n. 3, p. 572-577, 2003.
- BANDYOPADHYAY, D. Topical treatment of melasma. **Indian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 303-309, 2009.
- BARBOSA, K. L.; GUEDES, M. R. M. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2018.
- BELCARO, G.; CESARONE, M.R.; ERRICHI, S.; ZULLI, C.; ERRICHI, B.M.; VINCIGUERRA, G. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol®. The SVOS (San Valentino osteo-arthritis study). evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 22, n. 4, p. 518-523, 2008.
- BELCARO, G.; CESARONE, M. R.; RICCI, A.; CORNELLI, U.; ROHDEWALD, P.; LEDDA, A.; DI RENZO, A.; STUARD, S.; CACCHIO, M.; VINCIGUERRA, G.; GIZZI, G.; PELLEGRINI, L.; DUGALL, M.; FANO, F. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with Pycnogenol. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 12, n. 4, p. 440-444, 2006.
- BENTO-LOPES, L.; CABAÇO, L. C.; CHARNECA, J.; V. NETO, M.; SEABRA, M. C.; BARRAL, D. C. Melanin's journey from melanocytes to keratinocytes: uncovering the molecular mechanisms of melanin transfer and processing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 1-20, 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Saberes, Ciências e Plantas medicinais: uma abordagem multidisciplinar. **Fundação Oswaldo Cruz**. 23. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2024. 486 p.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 14 mai 2014. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf). Acesso em 17 jun 2024.

BRENNER, M.; HEARING, V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. **Photochemistry and Photobiology**, v. 84, n. 3, p. 539-549, 2007.

CESTARI, T. F.; HEXSEL, D.; VIEGAS, M. L.; AZULAY, L.; HASSUN, K.; ALMEIDA, A. R.; RÊGO, V. R.; MENDES, A. M.; FILHO, J. W.; JUNQUEIRA, H. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. **The British journal of dermatology**, v. 156, n. 1, p. 13-20, 2006.

CHEMYUNION. **Biolumitá®: tripla ação para uma pele mais luminosa**. 2017. Disponível em:  
<https://chemyunion.com/novidades/biolumita-tripla-acao-para-uma-pele-mais-luminosa-1>. Acesso em 22 mai 2024.

D'ANDREA, G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications?. **Fitoterapia**, v. 81, n. 7, p. 724-736, 2010.

DEVARAJ, S.; VEGA-LÓPEZ, S.; KAUL, N.; SCHÖNLAU, F.; ROHDEWALD, P.; JIALAL, I. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. **Lipids**, v. 37, p. 931-934, 2002.

DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. **Australian Journal of General Practice**, v. 50, n. 16, p. 880-885, 2021.

DRAELOS, Z.; DAHL, A.; YATSKAYER, M.; CHEN, N.; KROL, Y.; ORESAJO, C. Dyspigmentation, skin physiology, and a novel approach to skin lightening. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 247-253, 2013.

FARSHI, S.; MANSOURI, P.; KASRAEE, B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 29, n. 2, p. 182-189, 2017.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Skin Product Safety**. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/skin-facts-what-you-need-know-about-skin-lightening-products/skin-product-safety>. Acesso em 21 jun 2024.

FERREIRA, D. R. R. F. **Potencial da espécie *Pinus pinaster* para aplicação na saúde**: uma valorização sustentável da floresta. Orientador: Ana Paula Duarte. 2023. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2023. Disponível em: [https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/14129/1/10104\\_23068.pdf](https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/14129/1/10104_23068.pdf). Acesso em 08 abr 2024.

FERREIRA-SANTOS, P.; ZANUSO, E.; GENISHEVA, Z.; ROCHA, C. M. R.; TEIXEIRA, J. A. Green and Sustainable Valorization of Bioactive Phenolic Compounds from Pinus By-Products. **Molecules**, v. 25, n. 12, p.1-29, 2020.

GUPTA, V.; SHARMA, V. K. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 5, p. 430-436, 2019.

GERMANO, D. Pinheiro-bravo, pinheiro-das-landes, pinheiro-marítimo. **Museu Virtual Biodiversidade** [s.d.]. Disponível em: <https://www.museubiodiversidade.uevora.pt/elenco-de-especies/biodiversidade-actual/plantas/gimnospermas/pinus-pinaster/>. Acesso em 07 abr 2024.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 771-78, 2014.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2559-2569.

HEXSEL, D.; LACERDA, D. A.; CAVALCANTE, A. S.; MACHADO FILHO, C. A.; KALIL, C. L. P. V.; AYRES, E. L.; AZULAY-ABULAFIA, L.; WEBER, M. B.; SERRA, M. S.; LOPES, N. F. P.; CESTARI, T. F. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 4, p. 440-444, 2014.

IRAVANI, S.; ZOLFAGHARI, B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of Pinus pinaster bark extract. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2011.

ISHIY, P. S.; SILVA, L. R.; PENHA, M. A.; HANDEL, A. C.; MIOT, H. A. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 529-531, 2014.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. São Paulo: Grupo GEN, 2023. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739283/>. Acesso em 22 mai 2024.

KHANAM, R.; SULTANA, N.; SIDDIQUE, M.R.; SHARMIN, S. Effectiveness of Oral Tranexamic Acid and Oral Pycnogenol in the Treatment of Melasma: A Comparative Study. **SunText Review of Medical & Clinocal Research**, v. 4, n. 2, p. 1-4, 2023.

KIMBROUGH-GREEN, C. K.; GRIFFITHS, C. E. M.; FINKEL, L. J.; HAMILTON, T. A.; BULENGO-RANSBY, S. M.; ELLIS, C. N.; VOORRHEES, J. J. Tropical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. **Archives of Dermatology**, v. 130, n. 6, p. 727-733, 1994.

KIM, Y. J.; KANG, K. S.; YOKOZAWA, T. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 7, p. 2466-2471, 2008.

KOHAMA, T.; HERAI, K.; INOUE, M. Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate. **Journal of Reproductive Medicine Chicago**, v. 52, n. 8, p. 703, 2007.

LAU, B. H.; RIESEN, S. K.; TRUONG, K. P.; LAU, E. W.; ROHDEWALD, P.; BARRETA, R. A. Pycnogenol® as an adjunct in the management of childhood asthma. **Journal of Asthma**, v. 41, n. 8, p. 825-832, 2004.

LIMA, P. B.; DIAS, J. A. F.; ESPOSITO, A. C. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 2, p. 502-508, 2021.

LIU, Y.; WU, S.; WU, H.; LIANG, X.; GUO, D.; ZHUO, F. Comparison of the efficacy of melasma treatments: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 713554, 2021.

LYFORD, W. H. Melasma. **Medscape**, 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1068640-overview>. Acesso em 06 fev 2024.

MAHAJAN, V. K.; PATIL, A.; BLICHARZ, L.; KASSIR, M.; KONNIKOV, N.; GOLD, M. H.; GOLDMAN, M. P.; GALADARI, H.; GOLDUST, M. Medical therapies for melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 9, p. 3707-3728, 2022.

MAHAMOOD, M. N. The Effectiveness of Glutathione on Skin Lightening: a review. **International Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 5-16, 2022.

MANJUNATH, K. G.; KIRAN, C.; SONAKSHI, S.; AGRAWAL, R. Melasma: Through the eye of a dermoscope. **International Journal of Research in Dermatology**, v. 2, n. 4, p. 113-117, 2016.

MARANZATTO, C. F. P.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; MENEGUIN, S. Análise psicométrica e estrutura dimensional da versão brasileira da escala de qualidade de vida em melasma (MELASQoL-BP)\*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 4, p. 422-428, 2015.

MARINI, A.; GREYER-BECK, S.; JAENICKE, T.; WEBER, O.; BURKI, C.; FORMANN, P.; BRENDEN, H.; SCHÖNLAU, F.; KRUTMANN, J. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 25, n. 2, p. 86-92, 2012.

MCKESEY, J.; TOVAR-GARZA, A.; PANDYA, A. G. Melasma Treatment: an evidence-based review. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 21, n. 2, p. 173-225, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802394/>. Acesso em: 09 mai. 2024.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; DA SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

MPOFANA, N.; ABRAHAMSE, H. Natural options for management of melasma, a review. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 20, n. 7, p. 470-481, 2018.

NASKOVA, I. **Fitzpatrick skin tone scale phototype melanin index with female avatar. Chart element with type I II III IV V IV human skin hair color melanin content in the cell cancer risk flat vector illustration.** Adobe Stock, 2022.

Disponível em:

[https://stock.adobe.com/br/images/fitzpatrick-skin-tone-phototype-melanin-index-chart-with-female-avatar-graphic-design-element-with-type-i-ii-iii-iv-v-iv-human-skin-hair-color-melanin-content-in-the-cell-flat-vector-illustration/513257723?asset\\_id=519322534](https://stock.adobe.com/br/images/fitzpatrick-skin-tone-phototype-melanin-index-chart-with-female-avatar-graphic-design-element-with-type-i-ii-iii-iv-v-iv-human-skin-hair-color-melanin-content-in-the-cell-flat-vector-illustration/513257723?asset_id=519322534). Acesso em 22 mai 2024.

NI, Z.; MU, Y.; GULATI, O. Treatment of melasma with Pycnogenol. **Phytotherapy research**, v. 16, n. 6, p. 567-571, 2002.

OAKLEY, A.; DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. **Melasma.** DermNet, 2020. Disponível em: <https://dermnetnz.org/topics/melasma#>. Acesso em 25 abr. 2024.

OKOMBI S.; RIVAL D.; BONNET S.; MARIOTTE A. M. ; PERRIERB E.; BOUMENDJEL A. Analogues of N-hydroxycinnamoylphenalkylamides as inhibitors of human melanocyte-tyrosinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.16, n. 8, p. 2252-2255, 2006.

ONU. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS).** 2015. Disponível em:

<https://www.undp.org/pt/brazil/objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel>. Acesso em 11 nov. 2024.

PACKER, L.; RIMBACH, G.; VIRGILI, F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pines (*pinus maritima*) bark, pycnogenol. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, n. 5-6, p. 704-724, 1999.

PANDYA, A. G.; HYNAN, L. S.; BHOORE, R.; RILEY, F. C.; GUEVARA, I. L.; GRIMES, P.; NORDLUND, J. J.; RENDON, M.; TAYLOR, S.; GOTTSCHALK, R. W.; AGIM, N. G.; ORTONNE, J. P. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and

Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 1, p. 78-83, 2011.

PICARDO, M.; CARRERA, M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. **Dermatologic clinics**, v. 25, n. 3, p. 353-362, 2007.

PINTO, C. A. S.; DELFES, M. F. Z.; REIS, L. M.; GARBERS, L. E.; PASSOS, P. C. V. R.; TORRE, D. S. The use of pycnogenol in the treatment of melasma. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 218-222, 2015.

POLLO, C. F.; MIOT, H. A.; MENEGUIN, S. Avaliação da qualidade de vida relacionada ao melasma. **Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, v. 16, n.1518, p. 1-7, 2018.

PRIGNANO, F.; ORTONNE, JP.; BUGGIANI, G.; LOTTI, T. Therapeutical approaches in melasma. **Dermatologic clinics**, v. 25, n. 3, p. 337-342, 2007.

RAJARATNAM, R.; HALPERN, J.; SALIM, A.; EMMETT, C. Interventions for melasma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2010. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003583.pub2/epdf/full>. Acesso em 27 mar. 2024.

RICE-EVANS, C. A.; MILLER, N. J.; PAGANGA, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 20, n. 7, p. 933-956, 1996.

RIGOPOULOS, D.; GREGORIOU, S.; KATSAMBAS, A. Hyperpigmentation and melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 195-202, 2007.

RODRIGUES, M.; PANDYA, A. G. Melasma: clinical diagnosis and management options. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 3, p. 151-163, 2015.

ROHDEWALD, P. J. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. **Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 158-168, 2002.

ROHDEWALD, P. J. Pycnogenol®, a Plant Extract for Women's Health. **International Journal of Women's Health Care**, v. 2, n. 2, p. 1-5, 2017.

ROHDEWALD, P. J. Pycnogenol®, French Maritime Pine Bark Extract. **Encyclopedia of Dietary Supplements**, p. 545-553, 2005.

SIES, H.; STAHL, W.; SEVANIAN, A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. **Journal of Nutrition**, v. 135, n. 5, p. 969-972, 2005.

SIGMA-ALDRICH. **Caffeic acid**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/caffeicacid18016331395>. Acesso em 23 jun 2024.

SIGMA-ALDRICH. **Ferulic Acid**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/ferulicacid19418537984>. Acesso em 23 jun 2024.

SIGMA-ALDRICH. **L-Tyrosine**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/ltyrosine1811960184>. Acesso em 11 out 2024.

SIGMA-ALDRICH. **Procyanidin B1 analytical standar**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/specification-sheets/630/184/19542-BULK-F.pdf>. Acesso em 23 jun 2024.

SIGMA-ALDRICH. **Taxifolin**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/taxifolin30425480182>. Acesso em 11 out 2024.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia**. Porto Alegre: Grupo A, 2017. E-book. ISBN 9788582713655. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713655/>. Acesso em: 12 jun. 2024.

SYDER, N.; ELBULUK, N. The history of melasma: its roots and evolution. **Dermatological Reviews**, v. 4, p. 5-11, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 549-558, 2006.

SUZUKI, N.; UEBABA, K.; KOHAMA, T.; MONIWA, N.; KANAYAMA, N.; KOIKE, K. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **The Journal of reproductive medicine**, v. 53, n. 5, p. 338-346, 2008.

TOROK, H. M. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream. **American journal of clinical dermatology**, v. 7, n. 4, p. 223-230, 2006.

VOSS P.; HORAKOVA L.; JAKSTADT M.; KIEKEBUSCH D.; GRUNE T. Ferritin oxidation and proteasomal degradation: protection by antioxidants. **Free Radic Research**, v. 40, n. 7, p.673-683, 2006.

WAN, J.; QIN, Z.; WANG, P.; SUN, Y.; LIU, X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 49, n. 10, p. 1-11, 2017.

WOLFF, K. **Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto**. Grupo A, 2019. E-book. ISBN 9788580556247. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556247/>. Acesso em: 24 mai. 2024.

YAN, Z.; ZHONG, Y.; DUAN, Y.; CHEN, Q.; LI, F. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. **Animal Nutrition**, v. 6, n. 2, p. 115-123, 2020.

ZIBADI, S.; ROHDEWALD, P. J.; PARK, D.; WATSON, R. R. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. **Nutrition Research**, v. 28, n. 5, p. 315-320, 2008.

## ANEXOS

**ANEXO A - Descrição da escala MELASQoL-BP.**

Para cada pergunta, o sujeito avalia conforme o impacto na qualidade da sua vida:

1 Nem um pouco incomodado
2 Não incomodado na maioria das vezes
3 Não incomodado algumas vezes
4 Neutro
5 Incomodado algumas vezes
6 Incomodado na maioria das vezes
7 Incomodado o tempo todo

Considerando a sua doença, melasma, avalie como se sente em relação a:

1 A aparência da sua condição de pele	<input type="checkbox"/>
2 Frustração sobre a sua condição de pele	
3 Vergonha sobre a sua condição de pele	
4 Sentir-se deprimido sobre a sua condição de pele	
5 Os efeitos da sua condição de pele nas interações com outras pessoas (por exemplo, interações com a família, amigos, relacionamentos próximos, etc.)	
6 Os efeitos da condição da sua pele no seu desejo de estar com as pessoas	
7 A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto	
8 Descoloração da pele faz você se sentir pouco atraente para os outros	
9 Descoloração da pele faz você se sentir menos vital ou produtivo	
10 Descoloração da pele afeta a sua sensação de liberdade	
<b>TOTAL</b>	<input type="checkbox"/>