

## Uso do Pycnogenol® (extrato da casca do Pinus pinaster) no tratamento do melasma: revisão de literatura

Use of Pycnogenol® (Pinus pinaster bark extract) in the treatment of melasma: literature review

Uso de Pycnogenol® (extracto de corteza de Pinus pinaster) en el tratamiento del melasma: revisión de la literatura

Ivoneide Alves Santana<sup>1\*</sup>, Juliana Lima Gomes Rodrigues<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Evidenciar o uso do Pycnogenol® no tratamento do melasma e caracterizar os aspectos fisiopatológicos desse distúrbio. **Métodos:** O presente trabalho foi executado a partir de revisão de literatura do tipo integrativa acerca do tema proposto. A busca de informações foi realizada por meio do Google Acadêmico, Periódicos CAPES, Pubmed, investigando comparativamente os dados destas bases de pesquisa. **Resultados:** Estudos científicos mostram que o Pycnogenol® ameniza manchas hiperpigmentadas, protege a pele contra novas marcas e apresenta propriedades antioxidantes, possuindo assim ação terapêutica frente as lesões causadas pelo melasma, com menos efeitos colaterais que as formulações tópicas tradicionalmente usadas como despigmentantes. **Considerações finais:** O Pycnogenol® pode ser considerado uma alternativa na terapia de distúrbios pigmentares como o melasma. Seus efeitos são satisfatórios no tocante as suas propriedades antimelatógenicas. Contudo, para o tratamento do melasma, podem ser necessárias terapias complementares e fotoproteção regular. O melasma não tem cura, porém desde que a pele receba um tratamento adequado, as manchas podem ser reduzidas ou desaparecerem.

**Palavras-chave:** Pycnogenol®, Melasma, Pinus pinaster, Despigmentante.

### ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate the use of Pycnogenol® in the treatment of melasma and to characterize the physiopathological aspects of this disorder. **Methods:** The present work was carried out from an integrative literature review on the proposed theme. The search for information was carried out through Google Scholar, CAPES Periodicals, Pubmed, comparatively investigating the data from these research bases. **Results:** Scientific studies show that Pycnogenol® softens hyperpigmented spots, protects the skin against new marks and has antioxidant properties, thus having therapeutic action against lesions caused by melasma, with fewer side effects than topical formulations traditionally used as depigmenting agents. **Final considerations:** Pycnogenol® can be considered an alternative in the therapy of pigmentary disorders such as melasma. Its effects are satisfactory in terms of its antimelagenic properties. However, for the treatment of melasma, complementary therapies and regular photoprotection may be necessary. Melasma has no cure, but as long as the skin receives proper treatment, the spots can be reduced or disappear.

**Key words:** Pycnogenol®, Melasma, Pinus pinaster, Depigmenting agent.

### RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar el uso de Pycnogenol® en el tratamiento del melasma y caracterizar los aspectos fisiopatológicos de este trastorno. **Métodos:** El presente trabajo se realizó a partir de una revisión integrativa

<sup>1</sup> Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador – BA. \*E-mail: [evone1212@hotmail.com](mailto:evone1212@hotmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador – BA.

de la literatura sobre el tema propuesto. La búsqueda de información se realizó a través de Google Scholar, CAPES Periodicals, Pubmed, investigando comparativamente los datos de estas bases de investigación. **Resultados:** Estudios científicos demuestran que Pycnogenol® suaviza las manchas hiperpigmentadas, protege la piel contra nuevas marcas y tiene propiedades antioxidantes, por lo que tiene acción terapéutica contra las lesiones causadas por el melasma, con menos efectos secundarios que las formulaciones tópicas tradicionalmente utilizadas como agentes despigmentantes. **Consideraciones finales:** Pycnogenol® puede considerarse una alternativa en la terapia de trastornos pigmentarios como el melasma. Sus efectos son satisfactorios en cuanto a sus propiedades antimelatógenas. Sin embargo, para el tratamiento del melasma pueden ser necesarias terapias complementarias y fotoprotección periódica. El melasma no tiene cura, pero siempre que la piel reciba el tratamiento adecuado, las manchas pueden reducirse o desaparecer.

**Palabras clave:** Pycnogenol®, Melasma, Pinnus pinaster, Agente despigmentante.

## INTRODUÇÃO

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano. Qualquer anormalidade estética relacionada a ela se torna desconfortável no dia-dia, intervindo assim na autoestima. Uma pele saudável é fundamental para o bem-estar físico e psicológico dos seres humanos. A não satisfação da população com sua imagem, e a busca por uma ideal, tem influenciado cada vez mais as áreas emocionais, psicológicas e sociais, podendo levar o indivíduo a desenvolver transtornos depressivos em decorrência desta insatisfação (CHIARADIA EM e SILVA DP, 2019).

A melanina é imprescindível na determinação da cor do cabelo e da pele. Trata-se do pigmento responsável por garantir proteção e combater as lesões provocadas pela ação da luz e espécies reativas, como é o caso dos radicais livres, desenvolvidos também por exposição à radiação Ultravioleta (UV). No entanto, sua produção exacerbada origina acúmulo na derme, causando vários problemas, tais como hiperpigmentação adquirida, incluindo manchas de idade, melasma e sardas (BARBOSA KL e GUEDES MRM, 2018).

Melasma é um termo derivado do grego, em que *melas* significa negro. É uma hipermelanose adquirida que surge somente em áreas expostas ao sol, principalmente na face e, eventualmente, no pescoço e antebraços (NICOLAIDOU E e KATSAMBAS AD, 2014). Trata-se de um comum distúrbio pigmentar, caracterizado por hiperpigmentação simétrica, surgindo como manchas marrom-claras a marrom-escuras, geralmente nas áreas malar, testa e queixo. Apesar de ser uma condição benigna, pode prejudicar a autoestima e a qualidade de vida do paciente (DESHPANDE SS, et al., 2018). Conforme as especificidades histológicas, a avaliação da classificação pigmentar é considerada a partir de sua localização em relação a camada da pele, podendo ser epidérmico, dérmico ou misto (BORGES FS, 2010).

O diagnóstico clínico do melasma é baseado na profundidade do pigmento melânico, onde o exame pode ser realizado através da lâmpada de Wood que trata-se de um equipamento bastante empregado em procedimentos estéticos (URASAKI MBM, 2018). Apesar de sua patogênese ainda desconhecida, os coeficientes de risco comuns do melasma envolvem fator genético, exposição à luz ultravioleta, gravidez, anticoncepcionais orais e medicamentos fotossensibilizantes (MEDEIROS JKG, et al., 2016). Outro fator que é bastante associado a esse distúrbio é o estresse oxidativo (SANTOS MP e OLIVEIRA NRF, 2014).

Para quantificar clinicamente a gravidade do melasma, a ferramenta mais utilizada é o Índice de Área e Severidade do Melasma (Melasma Area and Severity Index (MASI)), onde são levados em consideração a homogeneidade e intensidade da pigmentação, assim como a área afetada (PANDYA AG, et al., 2011). Para avaliar o efeito do melasma no estado emocional, relações sociais e atividades diárias pode ser usada a Escala de Qualidade de Vida do Melasma (Melasma Quality of Life Scale (MelasQoL)), um questionário específico composto por 10 perguntas voltadas ao paciente (MARANZATTO CFP, et al., 2016).

De cura complexa, o melasma pode ser recorrente e periódico. O clareamento das lesões é o principal propósito da terapêutica com o intuito de melhorar a aparência da mancha, sendo que o resultado irá depender

do local da deposição de pigmento, a medida que quanto mais superficial, mais rápido será o efeito. Dentre os procedimentos da terapêutica destacam-se: peelings químicos, hidroquinona, ácido tranexâmico, vitamina C, entre outros (MEDEIROS JKG, et al., 2016). A análise da eficácia do tratamento pode ser feita através da Escala Global de Melhora Estética (Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)), que permite uma avaliação comparativa em diferentes momentos após a intervenção terapêutica (HEXSEL D, et al., 2014).

Mesmo diante do mecanismo multifatorial necessário para o tratamento do melasma, o bloqueio da melanogênese através de ativos de ação tópica é o principal propósito dos agentes despigmentantes. A hidroquinona é o agente despigmentante padrão, porém sua segurança é questionável em razão de casos de ocronose exógena e demais eventos adversos (KWON SH, et al, 2016). O processo terapêutico do melasma continua sendo difícil, com resultados inconsistentes, constantes recorrências e que apresenta frequentemente reações adversas (PASSERON T e PICARDO M, 2018). A aplicação de fotoprotetor é essencial no tratamento do melasma, já que a radiação UV estimula a melanogênese e mobilização dos queratinócitos para a proteção celular (NICOLAIDOU E e KATSAMBAS AD 2014).

O melasma acomete ambos os gêneros, entretanto em maior proporção as mulheres (9 a 10:1), principalmente, durante a idade fértil. Incide principalmente em pacientes com fenótipos mais pigmentados (Fitzpatrick III a V) e cerca de 15-35% das mulheres adultas brasileiras são portadoras da disfunção (TAMEGA AA, et al., 2013). O acometimento é a partir dos 20 anos, apesar de 90% dos casos de melasma sucedem após os 30 anos (HANDEL AC, 2014). Antioxidantes como Pycnogenol®, licopeno e betacaroteno usados na forma de sólidos orais, tem apresentado resultados promissores no tratamento do melasma. O Pycnogenol®, do grupo dos polifenóis, apresenta capacidade fotoprotetora (PINTO CAS, et al., 2015).

Levando-se em consideração que o Brasil é um país situado em uma região tropical, o que limita o uso de clareadores tópicos pela grande ocorrência de luz solar, somado aos crescentes casos de mulheres diagnosticadas com melasma, faz-se relevante uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da doença com o uso oral do Pycnogenol® como alternativa ao tratamento das manchas. O presente estudo tem como objetivo evidenciar o uso do Pycnogenol® no tratamento do melasma e caracterizar os aspectos fisiopatológicos deste distúrbio.

## MÉTODOS

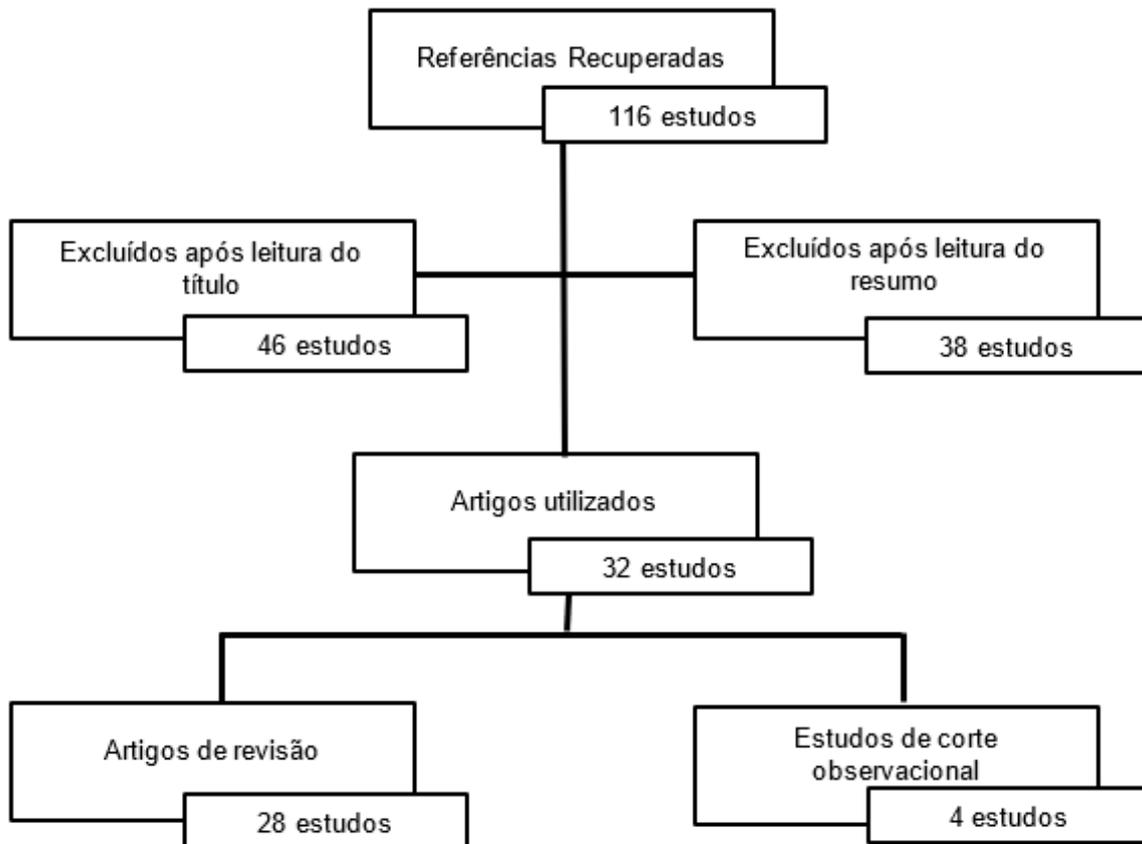
O presente trabalho foi executado a partir de revisão de literatura do tipo integrativa acerca do tema proposto. A busca de informações foi realizada por meio do Google Acadêmico, Periódicos Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Pubmed, investigando comparativamente os dados destas bases de pesquisa.

A pesquisa dos estudos foi por meio da aplicação de palavras chaves, para agrupar maior número de referências, assegurando melhor identificação dos trabalhos pertinentes com a temática do artigo. Os termos utilizados foram "Pycnogenol®", "melasma", "*Pinus pinaster*" e seus correspondentes em inglês e espanhol, com a utilização de operadores booleanos (or e and) para completar a pesquisa.

Foram inclusos artigos originais, de revisão e estudos de coorte. Os assuntos foram escolhidos para escrever o artigo a partir da exploração da bibliografia sobre o Pycnogenol®, dando ênfase à sua ação frente ao melasma e a fisiopatologia da doença. Como critério de inclusão foram considerados artigos e periódicos, dos últimos 12 anos, sendo permitido e orientado pela instituição usar referências dos últimos 10 anos, porém devido à dificuldade de encontrar autores que abordam o tema nesse recorte temporal foram considerados artigos a partir do ano de 2009 até 2021, mantendo a linha de pesquisa arrojada ao tema proposto para o estudo de revisão. Como critério de exclusão, foram considerados os seguintes fatores: artigos científicos que não abordaram o tema ou que não possuam indicação clara no título.

Conforme a **Figura 1**, tem-se o fluxograma do processo seguido na triagem dos artigos científicos utilizados no estudo de pesquisa. Após a execução da detecção de dados científicos, foram selecionados 116 artigos. Depois houve a leitura dos títulos e resumos e exclusão dos não compatíveis, contabilizando, ao final, 32 artigos.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados.



Fonte: Santana IA e Rodrigues JLG, 2021

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Pycnogenol® é extrato da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*), conhecido como sendo um potente antioxidante. Estudos *in vitro* comprovam que esta substância amplifica o sistema enzimático antioxidante endógeno. Devido a sua ação protetora contra radiação ultravioleta, sua efetividade no melasma tem sido estudada (MAIMOONA A, et al., 2011).

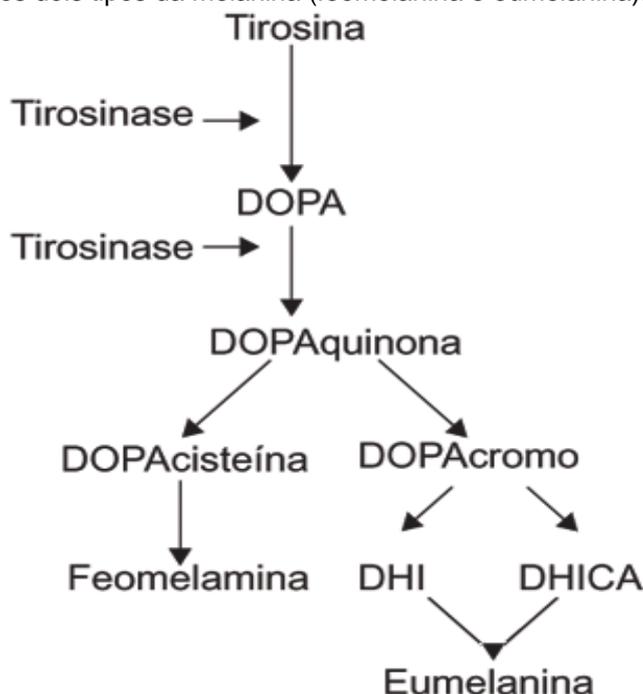
Em um estudo prospectivo, realizado por Alvarez J (2014), avaliou-se o efeito despigmentante do Pycnogenol® (50mg, 3 vezes por dia) em 50 pacientes com melasma, a maioria mulheres (87,5%). O uso do Pycnogenol® foi efetivo no tratamento do melasma, medido pela escala MASI, e contribuiu para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, medida pela escala MELASQol.

Ayres EL, et al. (2015) realizaram estudo com fragmentos de pele humana obtidos de cirurgia plástica eletiva, os quais foram tratados com Pycnogenol® e posteriormente submetidos à radiação ultravioleta A e B, infravermelha-A e luz visível, para avaliação histológica da pigmentação melânica. Nas culturas incubadas com o Pycnogenol® foi demonstrada redução visível na deposição de melanina, no entanto a avaliação histológica demonstrou aumento na deposição de melanina em todos os grupos irradiados que não foram tratados com o Pycnogenol®.

Segundo estudo prospectivo, randomizado e intervencional, feito com 31 pacientes, realizado por Pinto CAS (2015), onde se buscou avaliar o grau de efetividade do Pycnogenol® no tratamento do melasma, ficou demonstrado que o uso do medicamento durante 90 dias foi eficiente. As participantes selecionadas fizeram uso do Pycnogenol® 100mg/dia, bem como de filtro solar. Foram avaliadas quanto a extensão do melasma (MASI) e qualidade de vida (MELASQol). Foi realizado também documentação fotográfica antes e após o tratamento. Os resultados de eficácia mostraram uma redução significativa nos escores para ambas as escalas avaliadas. Segundo a auto-avaliação das participantes 94,4% apresentaram uma melhora clínica.

Como pode ser observado na **Figura 2**, no processo de melatonênese as duas formas de melanina (eumelanina e feomelanina) provêm da enzima tirosina que ao sofrer ação da enzima tirosinase é convertida em L - 3,4 - diidroxifenilalanina (DOPA). Esta sofre novamente a ação da tirosina e é convertida em DOPA-quinona. Esta proteína pode ser convertida em DOPA-cisteína ou DOPA-cromo, dependendo da necessidade orgânica. DOPA-cisteína pode ser convertida em feomelanina enquanto a DOPA-cromo sofre mais uma alteração sendo convertida em 5,6-diidroxiindol (DHI) ou ácido 5,6-diidroxiindol-2-carboxílico (DHICA). Finalmente, ambas podem ser convertidas em eumelanina (SWALWELL H, et al., 2012).

**Figura 2** - Fluxograma representativo da melatogênese dos dois tipos da melanina (feomelanina e eumelanina).



**Fonte:** Santana IA e Rodrigues JLG, et al., 2021.

A eumelanina confere ao tecido uma coloração entre castanho e preto enquanto a feomelanina compreende cores entre amarelo e vermelho. Diversos genes determinam a quantidade e o tipo de melanina presente na pele do indivíduo, determinando assim o fototipo deste (NOUVEAU S, et al., 2016). Para evitar os efeitos nocivos ao sol, a eumelanina dispersa a luz ultravioleta. Já a feomelanina tem maior potencial de gerar radicais livres como consequência raios ultra violeta (MIOT LDB, et al., 2009). A tirosinase, que contém grupos ativos de cobre, é uma enzima que está envolvida com as duas principais etapas da biosíntese da melanina (HEARING VJ, 2011). Sendo assim, inibidores da tirosinase são de grande interesse para o tratamento da hiperpigmentação (LEE SY, et al., 2016). A ação despigmentante do Pycnogenol® deve-se ao seu mecanismo de ação que consiste na adoção de hidrogênio e quelação de íons metálicos, assim como no bloqueio da biossíntese da tirosinase, vetando a formação da melanina (PINTO CAS, et al., 2015).

Um dos fatores de risco para o melasma é o estresse oxidativo que, nos humanos, é gerado pelos radicais livres, onde as concentrações de enzimas antioxidantes são insuficientes para anular os radicais livres, promovendo danos às estruturas da pele. Radicais livres são frequentemente sintetizados no corpo e são átomos ou moléculas que contém um ou mais elétrons desemparelhados na sua camada mais externa, o que as tornam reativas. Alcançam estabilidade através do emparelhamento de elétrons com moléculas naturais em células saudáveis e causam mudanças danosas ao DNA e às proteínas, ao mesmo tempo que provoca a peroxidação de lipídios (KUMAR S e PANDEY AK, 2015; SANTOS MP e OLIVEIRA NRF, 2014). O Pycnogenol® possui a capacidade de eliminar os radicais livres da circulação, sendo mais eficiente que as vitaminas C e E nesta função (MAIMOONA A, et al., 2011).

Biologicamente, antioxidantes são compostos que protegem o organismo contra os efeitos negativos da oxidação de moléculas ou estruturas celulares (VANNUCCHI H e MARCHINI JS, 2014). Podem ser divididos em antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. O sistema de defesa enzimático engloba as enzimas Superóxido Dismutase (SOD), a Catalase (CAT), a Glutathione Peroxidase (GPH-Px), a Glutathione Redutase (GPH-R), entre outras, que atuam por meio de métodos de prevenção, impedindo e controlando a formação de radicais livres (BARBOSA KBR, et al., 2010). O sistema de defesa não-enzimático compreende as substâncias antioxidantes que possuem origem nos alimentos, e entre eles estão as vitaminas, minerais e compostos fenólicos (BARBOSA KBR, et al., 2010; VANNUCCHI H e MARCHINI JS, 2014). Pesquisas científicas apontam que o *Pinus pinaster* se mostra um antioxidante mais potente que as vitaminas E e C, podendo ser administrado em doses de 75 mg a 100 mg diária do seu extrato padronizado, o Pycnogenol® (AYRES EL, et al., 2015).

Os raios ultravioletas têm papel significativo no estímulo à pigmentação da pele. Quando a pele é exposta, os melanócitos aumentam de tamanho aumentando assim a atividade da tirosinase. Raios ultravioletas estão ligados à ação de hormônios a estimularem a pigmentação em várias vertentes. A Radiação Ultravioleta B (UVB) incidindo na pele estimula a produção dos hormônios estimulantes dos melanócitos ( $\alpha$ -MSH) e adrenocorticóides (ACTH) nos melanócitos e queratinócitos (MIOT LDB, 2009). O Pycnogenol® tem a capacidade de bloquear a síntese de melanina pelos melanócitos e protege a pele da radiação UVB (pela sua atividade anti-inflamatória). Possui a capacidade de reabilitar a vitamina E e recuperar a vitamina C. Outro ponto positivo nas análises do Pycnogenol® no tratamento da pele foi a inexistência de efeitos adversos, além do restabelecimento de sintomas como constipação intestinal e ansiedade (MAIMOONA A, et al., 2011).

Em um estudo sobre a fisiopatologia do melasma, observações histológicas mostraram alterações da pele que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da patologia, especialmente na matriz extracelular da região afetada, a qual encontra-se com irregularidades. O fotoenvelhecimento (elastose celular) é uma particularidade comum (93% dos casos) encontrada na pele com pigmentação melânica (TORRES B, et al., 2011). Os mastócitos também parecem ter grande influência na fisiopatologia deste distúrbio. São observados mastócitos maiores na pele acometida pelo melasma se comparada a pele saudável, especialmente em regiões fotoenvelhecidas. A liberação de histamina pelos mastócitos aparenta ter ação estimulante na melanogênese. A histamina estimula a produção de melanina e induz a proliferação e migração de melanócitos para o local afetado pelo melasma (KIM NH e LEE AY, 2010).

O extrato da casca de *Pinus pinaster* possui grande quantidade de polifenóis, como procianidinas, flavonoides, ácidos fenólicos (ácidos gálico, ferúlico, caféico e p-hidroxibenzoico) e ácidos cinâmicos (D'ANDREA G, 2010). Entre os polifenóis destacam-se as procianidinas, que corresponde de 65 e 75% da composição do extrato (IRAVANI S e ZOLFAGHARI B, 2011). As procianidinas são oligômeros e polímeros constituídos pela policondensação de duas ou mais unidades de (+)-catequina e/ou (-)-epicatequina através de ligações C4→C8 e/ou C4→C6. Ainda assim essas subunidades flavan-3-ol conseguem ser duplamente ligadas através de ligação C4→C8 e uma ligação éter suplementar do tipo O7→C2. Encontradas abundantes concentrações em folhas, frutos, cascas e raízes de vários tipos (D'ANDREA G, 2010; GOODRICH KM e NEILSON AP, 2014).

A procianidina, o principal ingrediente ativo do extrato da casca do pinheiro, possui potentes propriedades antioxidantes. Este flavonoide demonstrou considerável atividade varredora de radicais livres, possuindo ação anti-inflamatória e antiedematosa em situações de fragilidade capilar (D'ANDREA G, 2010). Estudo acerca do uso oral do Pycnogenol® no tratamento das lesões hiperpigmentadas decorrentes do melasma, observa que, em sua maioria, os pacientes são do sexo feminino, refletindo a relação hormonal da patologia que ocorre com maior frequência em mulheres (HEXSEL D, et al., 2014).

Os resultados, que reforçam os obtidos em estudos anteriores, mostram que a utilização do Pycnogenol® no tratamento do melasma é eficiente e segura. Os dados dos estudos analisados corroboram com a idéia que o extrato padronizado do *Pinus pinaster* tem ação terapêutica frente as lesões causadas pelo melasma com menos efeitos colaterais que as formulações tópicas tradicionalmente usadas como despigmentantes, apresentados no **Quadro 1**.

**Quadro 1 - Síntese dos principais estudos encontrados que comprovam o Uso do Pycnogenol® no tratamento do melasma.**

N	Autores (Ano)	Título	Objetivos	Principais resultados
1	ALVAREZ J (2014)	Efeito despigmentante do extrato de Pino Marino Francês (Pycnogenol®) em pacientes com hiperpigmentação facial	Avaliar o efeito despigmentante do extrato de Pinheiro Marinho Francês (Pycnogenol®) em pacientes com melasma.	Cinquenta pacientes entraram no estudo. Idade média de 52,25 ± 11,57 anos, 87,5% mulheres. 77% estavam localizados nos tipos de Fitz Patrick III e IV. No início do estudo, a escala MASI era de 3,04 ± 2,04, em 8 semanas era de 2,41 ± 2,09; (p <0,01) e em 12 semanas (2,09 ± 1,58; p <0,01). A avaliação do MELASQUOL revelou uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida, passando de 19,5 no início do estudo para 10,33 ± 0,65 em 8 semanas (p = 0,02). Houve três efeitos adversos, apenas um tratamento suspenso.
2	AYRES EL, et al. (2015)	Estudo ex vivo para avaliação da atividade clareadora do Pycnogenol® após exposição à radiação ultravioleta, infravermelha e luz visível	Avaliar a atividade clareadora do Pycnogenol® em modelo experimental ex vivo após exposição à radiação ultravioleta A e B, infravermelha A e luz visível.	A avaliação histológica demonstrou aumento na deposição de melanina em todos os grupos irradiados. Entretanto, os fragmentos incubados previamente com Pycnogenol® demonstraram redução na deposição desse pigmento após a irradiação.
3	PINTO CAS, et al. (2015)	Uso do pycnogenol no tratamento do melasma	Avaliação da efetividade do pycnogenol no tratamento do melasma.	Os resultados de eficácia mostraram uma redução significativa (p<0,05) nos escores para ambas as escalas avaliadas.
4	HEXSEL D, et al. (2014)	Epidemiologia do melasma em pacientes brasileiros: um estudo multicêntrico	Examinar e avaliar as características clínicas do melasma em pacientes brasileiros através de exame dermatológico e utilização de uma pergunta desenvolvida especificamente para este fim.	Melasma foi mais prevalente em mulheres (97,5%) e na pele de Fitzpatrick fototipos II (12,8%), III (36,3%) e IV (39,7%). Fototipos de pele II e III e familiar história de melasma teve início precoce da doença quando comparada com fototipos de pele IV, V e VI (P <0,0001).
5	MAIMOONA A, et al. (2011)	Uma revisão os aspectos biológicos, nutracêuticos e clínicos do extrato da casca do pinheiro bravo francês	Revisar as pesquisas atuais sobre este extrato em termos de métodos de extração, seus efeitos farmacológicos, toxicológicos e nutracêuticos e estudos clínicos.	Extrato de casca de pinheiro foi considerado benéfico em muitas doenças, incluindo papel mais promissor e potencial na saúde cardiovascular, mas ainda há necessidade de elevar a pesquisa em termos de melhor design, número de assuntos para tornar os resultados estatisticamente significativo.

N	Autores (Ano)	Título	Objetivos	Principais resultados
6	D'ANDREA G (2010)	Pycnogenol: uma mistura de procianidinas com aplicações terapêuticas multifacetadas	Fornecer uma datado contribuição para o reconhecimento necessário no uso de Pycnogenol® como um remédio em uma variedade de doenças e em pessoas com deficiência nas funções psicofisiológicas.	Como muitos estudos indicam os componentes do pycnogenol são altamente biodisponíveis, exibe maiores efeitos biológicos como uma mistura do que seu produto purificado componentes fazem individualmente, indicando que os componentes interagem sinergicamente. É utilizado como um suplemento nutricional e como um remédio fitoquímico para várias doenças, desde inflamação crônica a circulatóriadisfunção, incluindo várias funções psicofisiológicas prejudicadas. A característica mais óbvia do pycnogenol é sua forte atividade antioxidante.
7	SANTOS MP e OLIVEIRA NRF (2014)	Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo.	Estudar a ação das vitaminas antioxidantes no envelhecimento cutâneo.	A ingestão de vitaminas, apenas, não terá o efeito desejado caso não forem associadas à alimentação horas de sono e exercícios físicos adequados. Contrariamente, alguns antioxidantes, quando em excesso, podem inclusive produzir ainda mais radicais livres.
8	TORRES-ÁLVAREZ B, et al. (2011)	Estudo histoquímico e imunohistoquímico no melasma: evidências de danos na membrana basal	Avaliar a expressão de fator de células-tronco, seu receptor-kit, e a prevalência de mastócitos, bem como a integridadede membrana basal em lesões de melasma versus perilesões cutâneas e de melasma seccionais versus fotoprotegidopele não lesional.	Todos os espécimes de melasma e pele perilesional apresentaram um grau moderado a severo de achatamento da crista da rede e afinamento epidérmico. A elastose solar foi significativamente aumentada em 83% da pele com melasma contra 29% da pele perilesional. Dentro pele não lesional fotoprotegida, encontramos elastose solar leve em 20% das biópsias. Linfo-histiocítico moderado a baixo infiltrado estava presente em todas as biópsias lesionais
9	LEE SY, et al. (2016)	Inibidores de tirosinase naturais, semissintéticos e sintéticos	Alcançar atividade inibitória adequada em ensaio baseado em células. Uma vez que um grande número de inibidores da tirosinase foi desenvolvido, a necessidade de esclarecer a viabilidade desses inibidores em termos de sua eficiência de clareamento da pele tornou-se uma tarefa urgente.	Os inibidores de tirosinase de fontes naturais geralmente atraem mais atenção do que os compostos sintetizados quimicamente devido à demanda cosmética. Porém, apenas alguns inibidores naturais se adaptaram praticamente como cosméticos devido a outros parâmetros, como citotoxicidade, solubilidade, absorção cutânea efetiva, etc. A fim de atender às necessidades não atendidas, muitos inibidores naturais foram modificados para análogos semi-sintéticos e muitos inibidores de tirosinase com a nova estrutura estrutural foram projetados. Embora muitos inibidores sintéticos exibam excelente atividade inibitória da tirosinase de cogumelo, apenas alguns deles mostraram atividade de inibição da melanogênese em células ou modelos de pele.

Fonte: Santana IA e Rodrigues JLG, 2021.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta análise bibliográfica, foi observado que o melasma é uma patologia de difícil tratamento e que sobretudo, afeta a qualidade de vida e a auto estima do paciente. Apesar de existirem diversas opções de tratamentos O Pycnogenol® pode ser considerado uma alternativa eficaz na terapia de distúrbios pigmentares como o melasma. Seus efeitos são satisfatórios no tocante as suas propriedades antimelatógênicas. Contudo, para o tratamento do melasma, podem ser necessárias terapias complementares e fotoproteção regular.

## REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ J. Efeito despigmentante do extracto de Pino Marino Francês (Pycnogenol®) em pacientes com hiperpigmentação facial. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 2014; 33(1): 1-6.
2. AYRES EL, et al. Estudo ex vivo para avaliação da atividade clareadora do Pycnogenol® após exposição à radiação ultravioleta, infravermelha e luz visível. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 2015; 7(4): 303-307.
3. BARBOSA KBF, et al. Estresse Oxidativo: conceitos, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.*, 2010; 23(4): 629-643.
4. BARBOSA KL, GUEDES MR. M. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 2018; 30(2).
5. URASAKI MBM. Conhecimento, atitude e prática da equipe de saúde sobre melasma na gravidez. *Avances en Enfermería*, 2018; 36(1): 40-49.
6. BORGES FS. *Dermato funcional: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*. 2ª ed. São Paulo: Phorte, 2010.
7. CHIARADIA EM, SILVA DP. Atuação do laser de diodo na foliculite. *Revista Saúde em Foco*, 2019; 11: 1163-1174.
8. D'ANDREA G. Pycnogenol: uma mistura de procianidinas com aplicações terapêuticas multifacetadas?. *Fitoterapia*, 2010; 81(7): 724-736.
9. GOODRICH KM, NEILSON AP. Análise simultânea UPLC – MS / MS de catequinas e procianidinas nativas e seus metabólitos microbianos no conteúdo intestinal e tecidos de ratos machos consanguíneos Wistar Furth. *Journal of Chromatography B*, 2014; 958: 63-74.
10. HANDEL AC. Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle. Tese de Doutorado (Faculdade de Medicina) - Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.
11. HEARING VJ. Determination of melanin synthetic pathways. *Journal of Investigative Dermatology*, 2011; 131: E8-E11.
12. HEXSEL D, et al. Epidemiologia do melasma em pacientes brasileiros: um estudo multicêntrico. *Jornal internacional de dermatologia*, 2014; 53(4): 440-444.
13. IRAVANI S, ZOLFAGHARI B. Efeitos farmacêuticos e nutracêuticos do extrato de casca de Pinus pinaster. *Pesquisa em ciências farmacêuticas*, 2011; 6(1): 1.
14. KUMAR S, PANDEY AK. Radicais livres: implicações para a saúde e sua mitigação por ervas. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 2015; 438-457.
15. KIM NH, LEE AY. Efeito da histamina na proliferação de melanócitos e sobrevivência de queratinócitos vitiliginosos. *Dermatologia experimental*, 2010; 19(12): 1073-1079.
16. KWON, Soon-Hyo et al. Patologia heterogênea do melasma e suas implicações clínicas. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016; 17(6): 824.
17. LEE SY, et al. Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2016; 31(1): 1-13.
18. MAIMOONA A, et al. Uma revisão dos aspectos biológicos, nutracêuticos e clínicos do extrato da casca do pinheiro bravo francês. *Jornal de etnofarmacologia*, 2011; 133(2): 261-277.
19. MARANZATTO, Camila FP et al. Análise psicométrica e estrutura dimensional da versão brasileira da escala de qualidade de vida em melasma (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol*, 2016; 91(4): 422-8.
20. MEDEIROS JKG, et al. Combinação terapêutica no tratamento do melasma. *CuidArte Enferm*, 2016; 180-187.
21. MIOT LDB, et al. Physiopathology of melasma. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2009; 84: 623-635.
22. NICOLAIDOU E, KATSAMBAS AD. Distúrbios da pigmentação: hiperpigmentação e hipopigmentação. *Clinics in dermatology*, 2014; 32(1): 66-72.
23. NOUVEAU S, et al. Hiperpigmentação da pele na população indiana: percepções e melhores práticas. *Jornal indiano de dermatologia*, 2016; 61(5): 487.
24. PANDYA AG, et al. Avaliação da confiança e validação do Índice de Área e Severidade de Melasma (MASI) e um novo método de pontuação MASI modificado. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 78-83, e1-2
25. PASSERON T, PICARDO M. Melasma, um distúrbio de fotoenvelhecimento. *Pesquisa de células de pigmento e melanoma*, 2018; 31(4): 461-465.
26. PINTO CAS, et al. Uso do pycnogenol no tratamento do melasma. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2015; 7(3): 218-222.
27. SANTOS MP, OLIVEIRA NRF. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Disciplinarum Scientia | Saúde*, 2014; 15(1): 75-89.
28. SWALWELL H, et al. Investigando o papel da melanina na produção de ROS celular e mitocondrial induzida por UVA / UVB e peróxido de hidrogênio e dano ao DNA mitocondrial em células de melanoma humano. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012; 52(3): 626-634.
29. TAMEGA AA, et al. Padrões clínicos e características epidemiológicas do melasma facial em mulheres brasileiras. *Jornal da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia*, 2013; 27(2): 151-156.
30. TORRES-ÁLVAREZ B, et al. Estudo histoquímico e imunohistoquímico no melasma: evidências de danos na membrana basal. *Am J Dermatopathol*, 2011; 33: 291-295.