

Lima DPT; Botelho MA. Terapia de reposição hormonal bioidêntica nanoestruturada, via transdérmica, para tratamento de melasma. In Propriedades e Aplicações dos Biomateriais, Editores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro. Edição digital 2022. *definir pela organização* ISBN XXX, DOI YYY e pág.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA NANOESTRUTURADA, VIA TRANSDÉRMICA, PARA TRATAMENTO DE MELASMA.

Danielle de Pinho Tavares Lima, Faculdade do Centro Oeste Paulista, dpinholima@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5252-0388.

Marco Antônio Botelho, Faculdade do Centro Oeste Paulista, marcobotelho@pq.cnpq.br,
ORCID: 0000-00015269-9966.

RESUMO

O Melasma é uma doença inflamatória de origem multifatorial, com maior frequência em pessoas de meia-idade acometendo sobretudo as camadas epiteliais da derme profunda e epiderme. Este processo inflamatório tem origem nos distúrbios hormonais, sobretudo em pacientes usuárias de drogas anticoncepcionais com histórico de desequilíbrios dos hormônios androgênicos e predominância estrogênica. O emprego da Finasterida, uma droga de efeito anti-androgênico, está relacionado ao aparecimento de melasmas em homens. A terapia de reposição com hormônios bioidênticos é uma alternativa de tratamento que visa a recuperação dos níveis hormonais com substâncias de estrutura química idênticas aos hormônios produzidos pelo próprio organismo. Este tipo de terapia utiliza a nanotecnologia para realizar a permeação dos ativos, via transdérmica, desta forma evitando a via de metabolismo hepático. Níveis ideais de hormônios esteroidais são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção da saúde, uma vez que diminuem níveis inflamatórios séricos levando à diminuição do melasma. Este trabalho tem como objetivo relatar o tratamento de reposição hormonal bioidêntica nanoestruturada (TRHN), via transdérmica, em um paciente do sexo masculino de 53 anos, que fazia uso de Finasterida e estatinas desde os 23 anos de idade. Resultados: Após 06 meses da Terapia de Reposição Hormonal Bioidêntica Nanoestruturada observou-se melhora nos parâmetros inflamatórios séricos além da diminuição, em torno de 80% da manifestação do melasma. Conclusão: A Terapia de Reposição Hormonal Bioidêntica Nanoestruturada auxiliou na melhora dos parâmetros séricos inflamatórios sendo esta uma importante terapia de auxílio à regressão do melasma.

Palavras-chave: *Melasma. Hormônios esteroidais. Hormônios bioidênticos. Nanotecnologia.*

1 Introdução

O melasma é uma doença adquirida relativamente comum, caracterizada por um padrão de hiperpigmentação facial castanho claro a escuro, marginalizado, assimétrico. Algumas áreas da pele ficam mais expostas ao sol, como as bochechas, testa, lábio superior, nariz e queixo, e algumas vezes o pescoço também.

De acordo com sua distribuição, o melasma é classificado em três tipos: centro facial, malar e padrões mandibulares. Histologicamente, o melasma é caracterizado pela deposição excessiva de melanina na epiderme (tipo epidérmico, 70%), macrófagos dérmicos (tipo dérmico, 10%), ou ambos (tipo misto, 20%). O mesmo afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes – com ênfase considerável em sua dificuldade terapêutica. É diagnosticado clinicamente, tendo como ferramentas úteis para distinguir o melasma epidérmico e dérmico: o exame de lâmpada de Wood, a microscopia confocal e a histologia (1).

Embora a prevalência de melasma entre várias etnias grupos e fototipos de pele seja diferente, o desenvolvimento preferencial do melasma durante a idade reprodutiva das mulheres e a associação desta doença com anticoncepcionais orais sugere que os hormônios sexuais, no sexo feminino, aceleram o desenvolvimento e o agravamento do melasma, mesmo quando o impacto dos hormônios femininos tenha sido recentemente minimizado. Durante a gravidez, em particular no terceiro trimestre, os níveis de hormônios placentários, ovarianos e hipofisários, que são um estímulo para melanogênese, estão aumentados. De acordo com diferentes observações, o melasma na gravidez tem maior probabilidade de estar associado à hormônios femininos circulantes do que ao hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) peptídeos (2).

O melasma tem sido considerado como uma consequência do uso de anticoncepcionais como progestina e levonogestrel sintéticos, mesmo que o papel da pigmentação na pele pela progesterona tenha sido estabelecido. Alguns autores descobriram que a progesterona está envolvida na patogênese do melasma, estimulando melanogênese nos melanócitos epidérmicos. No entanto, outros estudos sugeriram que a prevenção do melasma se dá por componentes da progesterona em contraceptivos orais, uma vez que a progesterona pode reduzir a proliferação dos melanócitos sem efeitos significativos na atividade da tirosinase (3). Considerando que os hormônios sexuais femininos nas pílulas anticoncepcionais orais são fatores envolvidos no desenvolvimento do melasma, poderíamos antecipar uma relação semelhante em mulheres na pós-menopausa que fazem reposição hormonal por via oral.

Estudos epidemiológicos mostraram que o melasma em homens não é tão incomum como se pensa, mas os aspectos endocrinológicos parecem ter pouca relevância nos estudos. Em 2019, Burkhart e colaboradores relacionaram um aumento no número de pacientes do sexo masculino com melasma e a chegada da finasterida que é uma medicação anti-androgênica (3).

Os andrógenos afetam várias funções da pele humana, como crescimento e diferenciação das glândulas sebáceas, crescimento do cabelo, homeostase da barreira epidérmica e cicatrização de feridas. Seus efeitos são mediados ligando-se ao receptor de andrógeno nuclear. O mecanismo de ação da finasterida é impedir a expressão do DHT através da inibição da enzima 5 α -redutase. Porém, esse anti-andrógeno tem atração pelo mesmo receptor dos hormônios androgênicos, e sua expressão impede a ligação dos

andrógenos aos respectivos receptores e possibilitam a manifestação clínica do melasma (4).

Motivada pela busca de um tratamento conservador que possibilitasse melhor controle do melasma, esse trabalho tem por objetivo demonstrar a melhora da manifestação clínica de melasmas, por meio de um relato de caso clínico, em que o paciente foi submetido a uma terapia de reposição hormonal bioidêntica transdérmica nanoestruturada (TRHBN), via transdérmica.

2. Materiais e métodos

A metodologia utilizada foi anamnese completa do paciente, com exame físico e odontológico com análise facial, além de exames sérios, onde procurou-se avaliar parâmetros inflamatórios como: avaliação de risco cardiovascular, resistência insulínica, bem como parâmetros hormonais ou anti-inflamatórios, dentre eles: testosterona, progesterona, hormônios D (conhecido popularmente como vitamina D), estradiol e moduladores de cálcio (PTH).

O paciente em questão, LFVJ, do sexo masculino, de 53 anos, tinha como principal queixa, manchas escuras na face, principalmente testa, linha do cabelo e face em região de malar (Figura 1). Queixava-se de dores articulares e musculares e, além disso, fazia o uso de Finasterida e Estatinas desde os seus 23 anos de idade.



Figura 1. Foto antes do tratamento

Em abril de 2021, os resultados dos exames séricos apresentavam alteração em alguns parâmetros inflamatórios: o PCRus era de 1,53 mg/l, a HbA1C 5,4% e o fibrinogênio 298mg/dl, demonstrando que algum nível de inflamação esse indivíduo sofria. Além disso, os níveis hormonais estavam em desequilíbrio e abaixo do esperado para um homem de meia-idade ainda em plena vitalidade, pois apresentava progesterona menor que 0,20ng/dl e Testosterona de 257,9 ng/dl.

O Tratamento proposto foi a diminuição da inflamação sistêmica, com melhora no estilo de vida, por meio de uma alimentação anti-inflamatória, menor ingestão de carboidratos e bebida alcoólica, atividade física regular, e suplementação de hormônios bioidênticos nanoestruturados.

Foi proposto, então, a utilização de testosterona bioidêntica nanoestruturada, na dosagem de 200mg, via transdérmica, em região de antebraços ou costas, pois precisava ser uma área com a menor quantidade de pelos, pela manhã. Utilizou-se também a progesterona de 20mg, associada à melatonina de 3mg, utilizada na parte da noite, também em área sem pelos. Além desses, foi suplementado vitamina ou hormônio D associado à vitamina A e k2, nas respectivas dosagens: 50.000UI, 5000UI e 150 mcg, em comprimidos sublinguais, a fim de obter maior absorção sem o risco de sobrecarga hepática, devido à ausência do metabolismo de primeira passagem.

3 Resultados

Após 06 meses de tratamento com os hormônios bioidênticos nanoestruturados o paciente repetiu os exames séricos, os quais apresentou melhora expressiva nos níveis hormonais ou anti-inflamatórios, além de diminuição na expressão dos níveis inflamatórios, conforme observado na tabela 1.

Tabela 1. Comparação dos resultados dos exames séricos antes e depois do tratamento proposto.

PARÂMETROS	ANTES	DEPOIS
PCR-us (mg/dl)	1,53	1,24
HGA-1c (%)	5,4%	5,
Fibrinogênio (mg/dl)	298	25
Testosterona (ng/dl)	257,9	807,
Progesterona (ng/ml)	Menor que 0,20	0,50
PTH (pg/ml)	49,3	37,
Vit./Hormônio D (pg/ml)	85,50	100,4



Figura 2. Fotos de antes e depois do tratamento proposto

Os resultados demonstrados na tabela 1 mostraram um aumento nos níveis hormonais com valores mais elevados e uma redução nos níveis dos parâmetros inflamatórios. Além disso, as imagens demonstradas na Figura 2, pôde-se observar uma diminuição cerca de 80% na manifestação clínica do melasma.

4. Análise e discussão

Os hormônios desempenham um papel importante na saúde humana, controlando e regulando diferentes processos. Estudos recentes relataram que níveis regulares e estáveis têm efeitos benéficos para a fisiologia humana (4). A terapia hormonal convencional administrada por via oral é usada para aliviar sintomas de menopausa. Os estrogênios transdérmicos não têm sido amplamente utilizados em mulheres brasileiras com sintomas de menopausa. No entanto, um estudo recente de longo prazo indicou que não há risco aumentado de câncer ou distúrbios vasomotores em mulheres na menopausa usando terapia de reposição hormonal transdérmica (TRHT) (5).

A tecnologia de liberação de medicamentos controlada representa uma inovação e essa estratégia pode favorecer a saúde humana. Estudos recentes sobre essa metodologia usaram a espectroscopia confocal Raman para descrever em tempo real a concentração do medicamento em cada camada da pele (6). A nanotecnologia é uma ferramenta potente e eficaz que traz novas perspectiva para as ciências da saúde, como a absorção transdérmica. Recentemente, novas e fortes evidências sugerem que esse tipo de tecnologia tem propriedades interessantes e únicas (7).

A nanoemulsão foi desenvolvida no Laboratório de nanotecnologia da Universidade Potiguar em Associação com o Laboratório de Materiais Avançados da Universidade Federal do Ceará. Foram preparadas duas formulações *BIOLIP/ B2®*. Progesterona e testosterona foram adquiridas na *Sigma Aldrich (Saint Louis, MO, EUA)*. Os principais componentes da emulsão foram os hormônios nanoparticulados e um veículo intensificador de penetração transdérmica (*Biolipid ® B2, Evidence Pharmaceuticals, São Paulo, SP, Brasil*) contendo ácido oleico, fosfolipídios e nutrientes compatíveis com a estrutura dérmica, o que melhora a administração transdérmica de medicamentos (8).

O processo natural de envelhecimento faz com que os homens fiquem com níveis mais baixos de testosterona. A produção de esperma torna-se gradualmente menor, os sintomas físicos e psicológicos tornam-se parte desses níveis baixos. De acordo com a literatura, estima-se que a testosterona diminui cerca de 10% a cada década após a terceira década (9).

Estudos recentes mostram que a restauração do nível de testosterona melhora os sintomas da andropausa que são: osteopenia, aumento de massa gorda, distúrbio de humor, aumento da resistência à insulina, perda de músculo esquelético e disfunção sexual. Por outro lado, muitos artigos têm mostrado que a injeção de testosterona artificial pode induzir efeitos colaterais indesejáveis, como hiperplasia prostática benigna, eventos cardiovasculares e, em muitos casos, câncer de próstata. Portanto, a identificação de uma testosterona bioidêntica relatada por Botelho e colaboradores em 2013, pela Espectroscopia confocal Raman, pode proteger as células de *Leyding* e facilitar a adesão ao protocolo transdérmico para minimizar a sintomatologia da andropausa (9).

A progesterona, assim como a testosterona e a Vitamina D, são hormônios esteróides, derivados do nosso colesterol, e modulam numerosos componentes do sistema imunológico em todo organismo. Sua ação envolve tanto células imunes quanto células não imunes. Na forma de nanopartícula, a progesterona transforma-se em uma substância com ligações altamente específicas em determinados locais de ação e, além disso, pode ser utilizada em doses reduzidas (10). O uso de progesterona bioidêntica Nanoestruturada foi

relatada na literatura como eficiente e potencial agente terapêutico na terapia pós menopausa e pós andropausa.

A secreção da melatonina nos seres humanos aumenta logo após o início da escuridão, com picos no meio da noite (entre duas e quatro da manhã), e cai gradualmente durante a segunda metade da noite. Há modulações diárias e sazonais de uma série de processos fisiológicos que estão relacionados à melatonina. As concentrações séricas da melatonina variam consideravelmente de acordo com a idade. Ela é máxima nos primeiros anos de vida, caindo imediatamente precedendo a puberdade e tornando-se mínima com a idade avançada. Dessa forma, postula-se para a melatonina também um importante papel na determinação das modificações fisiológicas associadas ao ciclo de vida: crescimento, amadurecimento e envelhecimento (11).

O hormônio paratireóideo (PTH) desempenha um crucial papel na homeostase do cálcio e do fósforo. Em contrapartida, a deficiência de cálcio e/ou de vitamina D, [gera](#) um aumento da concentração de PTH, que mobiliza o cálcio e fósforo dos ossos, aumenta a reabsorção renal de cálcio e causa excreção de fósforo, que normaliza o cálcio sérico e reduz as de fosfato (12). Portanto, a suplementação de vitamina D para níveis ideais e estáveis, protege o excesso de absorção de cálcio dos tecidos duros, dentes e ossos, e ajuda a manter a homeostase do organismo. A associação da vitamina D com a vitamina K2, teve por objetivo auxiliar no transporte de minerais, contribuindo assim, para melhorar a densidade óssea.

É importante destacar que a tecnologia de medicamentos de liberação controlada representa um campo inovador. E esse tipo de estratégia pode trazer contribuições importantes para a saúde humana.

5. Conclusões

Os dados do presente estudo mostram que o uso de hormônios bioidênticos transdérmicos com nanopartículas, melhoraram tanto os sintomas da andropausa, como foram capazes de melhorar a manifestação clínica do melasma. Houve diminuição dos parâmetros inflamatórios, elevando significativamente a qualidade da pele, diminuindo tamanho das manchas, bem como melhorando a flacidez e uniformizando a pele. Além de trazer mais qualidade de vida e bem-estar ao paciente.

Apesar dos excelentes resultados clínicos, novos trabalhos são necessários nessa mesma linha. No entanto, acreditamos que o uso de Hormônios bioidênticos nanoestruturados, pela via transdérmica, podem ser um promissor tratamento de conquista de saúde e bem-estar.

Agradecimentos

Deixo meu agradecimento especial ao meu paciente, pela confiança e adesão ao tratamento, fundamentais para o resultado alcançado. Ao professor orientador Dr. Antônio Marco Botelho pelos ensinamentos inovadores na área da Saúde Integrativa.

Referências

1. Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, Gonzalez S. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1296-1303
2. Muller I, Rees DA. Melasma and endocrine disorders. *Pigment Disord*. 2014;S1:001.
3. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed*. 2006;5:46-47.
4. Mowszowicz I (1989). «Antiandrogens. Mechanisms and paradoxical effects». Paris. *Ann. Endocrinol*. **50** (3): 50(3):189–99. [PMID 2530930](#)
5. Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ (2010) Targeting of drugs and nanoparticles to tumors. *The Journal of Cell Biology* 188:759–768.
6. Gonzaga LW, et al. (2012) Nanotechnology in hormone replacement therapy: safe and efficacy of transdermal estriol and estradiol nanoparticles after 5 years follow-up study. *Lat Am J Pharm* 31:442–50.
7. M'elot M, et al. (2009) Studying the effectiveness of penetration enhancers to deliver retinol through the stratum corneum by in vivo confocal raman spectroscopy. *Journal of controlled release* 138:32–39.
8. Botelho MA, Martins JG, Ruela RS, Queiroz DB, Ruela WS (2010) Nanotechnology in ligature-induced periodontitis: protective effect of a doxycycline gel with nanoparticles. *Journal of Applied Oral Science* 18:335–342.
9. Botelho MA, Queiroz DB, Barros G, Guerreiro S, Fachine P, Umbelino S et al. Nanostructured transdermal hormone replacement therapy for relieving menopausal symptoms: a confocal Raman spectroscopy study. *Clinics* 2014;69(2):75-82. Botelho MA, Queiroz DB, Freitas A, Guerreiro S, Umbelino S, Barros G, et al. Effects of a new testosterone transdermal delivery system, Biolipid B2-testosterone in healthy middle aged men: a Confocal Raman Spectroscopy Study. *J Pharm Sci Innov*. 2013;2(2):1-7.
10. Fu L, Wang Z, Dhankher OP, Xing B (2019) Nanotechnology as a new sustainable approach for controlling crop diseases and increasing agricultural production. *J Exp Bot*:erz314. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz314> in press
11. Hissa MN, Lima GG, Simões JC, Nunes RT. Melatonina e Pineal. *Rev. Eletrônica Pesq. Médica* 2008;vol.2(4):1-10
12. Mandlik RM, Mughal ZM, Khadilkar AV, Ekbote VH, Kajale NA, Patwardhan VG, Khadilkar VV, Padidela R. Paradoxical Response of Parathyroid Hormone to Vitamin D–Calcium Supplementation in Indian Children. *The journal of pediatrics*, 2019;2:1-7.