

A APLICAÇÃO DA GLUTATIONA NO TRATAMENTO DE HIPERPIGMENTAÇÕES

Data de submissão: 29/05/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Maria Aiane Cavalcanti da Silva

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYDEN
Caruaru - PE
<https://orcid.org/0009-0003-1849-2947>

Tibério César Lima de Vasconcelos

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYDEN
Caruaru - PE
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

RESUMO: As hiperpigmentações ou hiperchromias podem ser causadas por diversos fatores, sendo eles de origem interna ou externa, caracterizada pela produção exacerbada de melanina pelos melanócitos. Porém, o tratamento desse distúrbio está sempre precisando de mais atualizações para encontrar um ativo capaz de remover essas manchas e sem provocar efeitos colaterais. É onde entra a glutathione, que é uma molécula antioxidante presente no nosso corpo e que está relacionada à melanogênese. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo descrever os resultados disponíveis atualmente sobre o uso da glutathione no tratamento de hiperpigmentações. Este trabalho trata-

se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, Semantic Scholar e Embase. Foram utilizados os descritores glutathione, hiperpigmentação e pele em português, inglês e espanhol. A amostra final foi composta por 8 estudos. Os artigos apontaram que ainda são inconclusivos os efeitos da glutathione a médio e longo prazo para o tratamento das hiperchromias.

PALAVRAS-CHAVE: Glutathione. Hiperpigmentações. Clareamento da pele.

THE APPLICATION OF GLUTATHIONE IN THE TREATMENT OF HYPERPIGMENTATIONS

ABSTRACT: Hyperpigmentations or hyperchromic spots can be caused by several factors, being of internal or external origin, characterized by the exacerbated production of melanin by melanocytes. However, the treatment of this disorder still needs more updates to find an active principle capable of removing these spots without causing side effects. This is where glutathione comes in, which is an antioxidant molecule present in our body and related to melanogenesis. Thus, the objective of this

paper was to describe the results currently available on the use of glutathione in the treatment of hyperpigmentation. This work is a review of the integrative bibliographical type, carried out on the following databases: PubMed, Virtual Health Library (BVS), Google Scholar, Semantic Scholar, and Embase. The descriptors glutathione, hyperpigmentation, and skin were used in Portuguese, English, and Spanish. The final sample consisted of 8 studies. The articles pointed out that the effects of glutathione in the medium and long term for the treatment of hyperpigmentations are still inconclusive.

KEYWORDS: Glutathione. Hyperpigmentations. Skin lightening.

1 | INTRODUÇÃO

A glutathione trata-se de um tripeptídeo de cisteína, glicina e glutamato, é um antioxidante primário no corpo, desempenhando papéis importantes na manutenção do condição de tiol intracelular e na desintoxicação, existindo nos estados reduzido (GSH) e oxidado (GSSG), e o seu maior efeito no corpo se dá na forma reduzida. Nesta, o GSH exerce atividade antioxidante agindo como um eliminador de radicais livres durante a desintoxicação redutiva de peróxido de hidrogênio e peróxido lipídico (WATANABE; HASHIZUME; CHAN; KAMIMURA, 2014).

As hiperpigmentações cutâneas são as discromias mais frequentes, também denominadas de hiperchromias ou hipermelanoses, e sua origem se dá com a produção exacerbada de melanina pelos melanócitos, ocasionando o surgimento de regiões mais escuras que a tonalidade da pele a exemplo das efélides (sardas), melasma e cloasma (SIMÃO et al., 2019). A produção e neutralização de radicais livres quando o corpo está em homeostasia ocorre de forma equilibrada, porém, quando há uma produção excessiva dos radicais livres ou deficiência nos sistemas antioxidantes, surge o estresse oxidativo, que é nocivo ao organismo no geral (MARTELLI; NUNES, 2014).

De acordo com Wenner e Ramberg (2021), a epidemiologia das hiperpigmentações dependerá da causa, mas pode ocorrer na maioria dos tipos de pele, sendo prevalente em pessoas com pele escura surgindo em decorrência de fatores internos ou externos, como, por exemplo: exposição solar (UV), peelings, cicatrizes originadas por queimaduras, alguns tipos de medicamentos, deficiência de vitaminas A e C, picadas de insetos, fatores hormonais, nutricionais ou genéticos (SIMÃO et al., 2019).

Segundo Sonthalia, Daulatabad e Sarkar (2016) a importância da glutathione se dá devido aos seus efeitos na pigmentação, que foi descoberta acidentalmente como agente clareador, através do efeito colateral resultado de elevadas doses de glutathione endógena. Atualmente existem diversas modalidades de agentes despigmentantes para o tratamento de hiperpigmentação disponíveis, nos quais estão inclusos agentes químicos e terapias físicas, mas nenhuma é considerada totalmente satisfatória. Pois, os agentes despigmentantes devem atingir especificamente os melanócitos hiperativados, induzindo a remoção permanente destes e sem provocar efeitos colaterais a curto ou longo prazo

(BRIGANTI et al., 2003).

Nesse contexto, a presente pesquisa busca evidenciar, através da revisão de literatura, se o uso da glutatona é eficaz e segura no tratamento de hiperpigmentações cutâneas.

2 | MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura integrativa sobre a aplicação da glutatona no tratamento de hiperpigmentações, seguindo os critérios de Mendes et al. (2008). O primeiro passo foi determinar o objetivo da pesquisa, e em seguida, formular questões ou hipóteses que precisarão ser respondidas. A partir daí, realizou-se a busca por pesquisas primárias relevantes enquadradas nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, para coletar o máximo de informações pertinentes ao tema da pesquisa buscando responder à questão norteadora: “Qual a eficácia da glutatona no tratamento de hiperpigmentações?”.

Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos publicados no período de 2012 a 2022, gratuitos ou pagos, disponíveis na língua inglesa, ensaios clínicos com no mínimo 30 participantes e diferentes grupos etários.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos de revisão de literatura, artigos que não tinham disponibilidade do texto completo para leitura, teses, monografias, resumos, estudos que abordassem a glutatona no tratamento de outras patologias que não fossem as hiperpigmentações e demais artigos que não abordassem o tema e duplicados.

As bases de dados escolhidas para a pesquisa foram: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, Semantic Scholar e Embase, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na pesquisa: “glutathione, hyperpigmentation, skin”, combinados com o operador booleano “AND”.

O processo de avaliação e seleção dos artigos se deu a partir da busca nas bases de dados selecionadas, com base nos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a leitura dos títulos, quando pertinentes foram lidos os resumos e após todo esse processo ocorreu a leitura completa dos estudos incluídos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos descritores em Ciências da saúde, foi obtido um total de 6.316 artigos, sendo 5.570 no Google Acadêmico, 657 na Embase, 44 na Semantic Scholar, 33 na PUBMED, 6 na Cochrane Library, 5 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e 1 na Index Medicus do Pacífico Ocidental (WPRO).

Foram excluídos 33 artigos por estarem duplicados. Logo após, 6.283 foram analisados a partir dos títulos e resumos, foram selecionados 17 artigos para leitura completa, após esse processo restou apenas 8 artigos para o estudo, sendo excluídos os outros 6.275 por não abordarem o tema da pesquisa ou por não se enquadrarem nos

requisitos exigidos na metodologia (Figura 1).

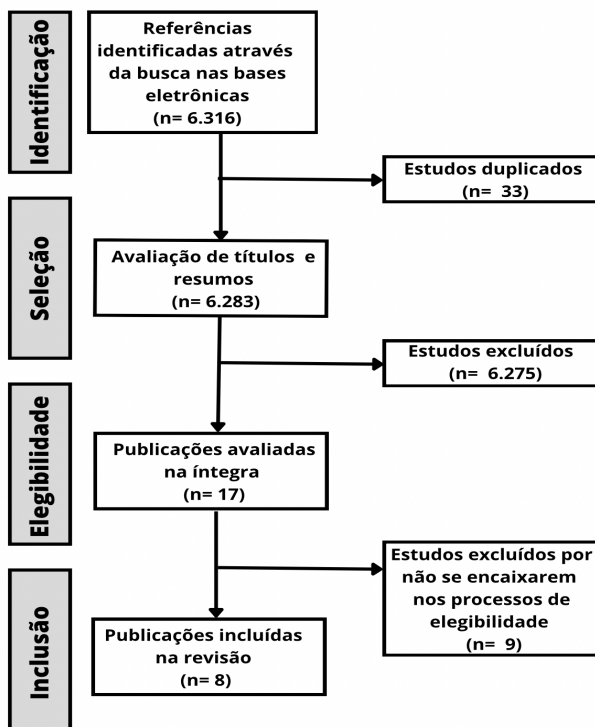


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para a amostra final

Fonte: do autor

Os resultados obtidos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram 8 estudos (quadro 1), os quais estão descritos no quadro abaixo, mediante o ano de publicação, o título, os autores e a fonte.

ANO	TÍTULO	AUTOR	FONTE
2022	Eficácia e Segurança da Carboxiterapia versus Microagulhamento Combinado com Glutaciona Tópica no Tratamento de Pacientes com Hiperpigmentação Periorbital: Um Estudo Clínico Piloto Controlado, Cego e Avaliador Split-Face.	Hanan A. Assaf, Dina Ahmed, e Amr Abdelhamed.	Indian J Dermatol
2022	Avaliação da enzima glutaciona peroxidase em pacientes com melasma : um estudo clínico e imuno -histoquímico.	Wesam SA El Ashkar, Hesham Khaled e Asmaag Abdou.	Menoufia Medical Journal
2020	Correlação entre glutaciona plasmática com Grau de gravidade do melasma em mulheres balinesas.	Anak Agung Gde Putra Wiraguna Embun Dini Hari e I Gusti Ayu Agung Praharsini.	Dovepress
2019	A eficácia dos produtos de cuidados com a pele contendo glutaciona na entrega de clareamento da pele em mulheres indonésias.	Kristiana Etnawati, Dwi Retno Adiwirni, Devi Artami Susetiati, Yusuke Sauchi e Hitomi Ito.	Pagepress
2017	Glutaciona e seus efeitos antienvelhecimento e antimelanogênicos.	Sinee Weschawalit, Siriwan Thongthip, Phanupong Phutrakool e Pravitt Asawanonda.	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology
2016	Eficácia da glutaciona intravenosa vs. placebo para clareamento do tom da pele.	Shazia Zubair, Sajja Hafeez e Ghulam Mujtaba.	Journal of Pakistan Association of Dermatologists
2015	Um estudo aberto, de braço único, da segurança e eficácia de uma nova preparação de glutaciona como agente clareador da pele em mulheres filipinas.	Evangeline B Handog, Maria Suzanne L. Datuin e Ivan A Singzon.	Europe PMC
2014	Efeitos de clareamento e melhoria da condição da pele da glutaciona oxidada tópica: um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo em mulheres.	Fumiko Watanabe, Erika Hashizume, Gertrude P. Chan, e Ayako Kamimura.	Dovepress

Quadro 1. Resultados dos estudos selecionados conforme os critérios de inclusão

Fonte: do autor

Para ilustrar as características dos estudos que foram incluídos foi criado o quadro 2, abordando as principais informações como a amostra, a metodologia, a intervenção e os resultados de cada estudo, também foram citadas suas respectivas fontes.

AMOSTRA	METODOLOGIA	INTERVENÇÃO	DESFECHO	CITAÇÃO
Sessenta voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos.	Foram administradas cápsulas de GSH (250 mg/d), GSSG (250 mg/d) ou placebo por via oral por 12 semanas. Em cada visita inicial e por 12 semanas, foram medidas as características da pele, incluindo índice de melanina, rugas e outras propriedades biofísicas relevantes. Amostras de sangue foram coletadas para monitoramento de segurança.	Cápsulas GSSG (250 mg/d), GSH (250 mg/d) ou placebo	Mostraram que a glutaciona oral, 250 mg/dia, tanto na forma reduzida quanto na forma oxidada, influencia efetivamente as propriedades da pele. No geral, a glutaciona em ambas as formas é bem tolerada.	Weschawalit et al., 2017
30 mulheres adultas saudáveis com idade entre 30 e 50 anos.	Os indivíduos aplicaram loção GSSG 2% (peso/peso [p/p]) em um lado do rosto e uma loção placebo no outro lado duas vezes ao dia durante 10 semanas. Foram medidas objetivamente as mudanças nos valores do índice de melanina, teor de umidade do estrato córneo, suavidade, formação de rugas e elasticidade da pele.	loção GSSG 2% e uma loção placebo	Concluíram que o GSSG tópico é seguro e efetivamente clareia a pele e melhora a condição da pele em mulheres saudáveis.	Watanabe et al., 2014
O estudo inicial foi realizado em 50 pacientes (25 no grupo A tratados com glutaciona e 25 no grupo B com placebo)	Foram administradas 2 injeções por semana durante 6 semanas com um total de 12 injeções foram administradas. Uma injeção de 5 ml foi diluída em 10 ml de água destilada. A agulha borboleta foi usada para dar injeções intravenosas lentas ao longo de 30 minutos.	Injeção GSH Detox forte® 1200 mg e soro fisiológico intravenoso como placebo	Não recomendam a glutaciona para o clareamento da pele, questionaram a segurança como droga intravenosa, recomendam mais ensaios para avaliar a eficiência da glutaciona como agente clareador da pele pela via intravenosa.	Zubair et al., 2016

74 mulheres indonésias saudáveis, com idade média de 33,3 ± 5,9 anos	Cada sujeito recebeu aplicações supervisionadas de Facial Wash duas vezes ao dia, Day Cream com protetor solar e Night Cream. Os indivíduos foram divididos em 3 grupos com base nos ingredientes ativos dos produtos testados, que incluíam glutatona reduzida (GSH) 0,1%, GSH 0,5% e sem GSH.	Produtos para cuidados com a pele contendo glutatona na forma reduzida em duas concentrações diferentes: GSH 0,1%, GSH 0,5% e o placebo sem GSH	Concluíram que os produtos para cuidados com a pele contendo GSH 0,1% e 0,5% foram eficazes no clareamento da pele facial.	Etnawati et al., 2019
30 mulheres saudáveis com idade entre 22 e 42 anos.	Trinta mulheres filipinas com tipos de pele Fitzpatrick IV ou V receberam uma pastilha contendo glutatona diariamente por oito semanas.	Pastilha contendo GSH	Mostraram diminuição significativa nos índices de melanina da linha de base, se tornou evidente em menos de duas semanas.	Handog et al., 2015
31 pacientes do sexo feminino com HOP	A injeção de carboxiterapia foi feita na área periorbitária direita, e MN com glutatona tópica (área periorbitária esquerda), por 6 sessões quinzenais.	Injeção de carboxiterapia e Microagulhamento com glutatona tópica	A carboxiterapia mostrou uma melhora significativa maior em comparação com MN com glutatona durante a fase de tratamento ativo e durante a fase de acompanhamento.	Assaf et al., 2022
47 pessoas com diagnóstico clínico de melasma.	A glutatona sérica foi examinado através de sangue venoso com método ELISA, e a gravidade do melasma foi avaliada usando o índice de severidade da área de melasma (MASI).	A glutatona sérica foi examinado através de sangue venoso com método ELISA, e a gravidade do melasma foi avaliada usando o índice de severidade da área de melasma (MASI).	A glutatona plasmática tem uma forte correlação negativa com o escore MASI em pessoas com melasma.	Etnawati et al., 2019
20 casos com melasma e 20 voluntários saudáveis normais pareados por idade e sexo.	Biópsia por punção de dois milímetros foi realizada em condições assépticas completas, precedida por uma injeção de lidocaína a 2% em anestesia local da pele envolvida de pacientes com melasma e de locais correspondentes de indivíduos controle.	Biópsia por punção de dois milímetros.	GPX1 expressou-se difusamente na epiderme de todos os casos controles (100%), oito deles de intensidade leve e 12 de intensidade moderada enquanto expresso na maioria dos casos de melasma de forma focal com expressão de intensidade leve.	Ashkar et al., 2022

Quadro 2. Dados característicos dos artigos da amostra final

Fonte: do autor

O GSH consegue eliminar as espécies reativas de oxigênio (EROs) geradas nas células epidérmicas após a exposição aos raios UV e, assim, previne a melanogênese induzida pelas EROs (WATANABE; HASHIZUME; CHAN; KAMIMURA, 2014).

De acordo com Weschawalit et al. (2017) após a administração da glutatona na forma reduzida e na forma oxidada, os índices de melanina e manchas ultravioleta foram menores em todos os locais em comparação com o placebo.

Em um estudo analisando a eficácia de produtos de cuidados com a pele contendo glutatona realizado em mulheres indonésias, Etnawati, Adiwarni, Susetiati, Sauchi e Ito (2019) constataram um clareamento significativo na pele das mulheres comparado com a linha de base (que foi utilizada como placebo) que incluiu produtos de cuidados com a pele sem GSH. Os grupos GSH (0,1% e 0,05%), ainda demonstraram ser superiores ao placebo no clareamento da pele, principalmente nas lesões hiperpigmentadas. Ainda conforme os autores o efeito do clareamento da pele é mais visível em lesões hiperpigmentadas, o que segundo eles, vai de encontro aos achados que GSH atua na nova melanogênese.

Nos estudos realizados por Watanabe, Hashizume, Chan e Kamimura (2014) foram

avaliados os efeitos da glutathione oxidada (GSSG) e mostraram que o índice de melanina da pele diminuiu consideravelmente com o tratamento com a loção de GSSG quando comparado ao placebo, o resultado já foi observado desde as primeiras semanas após iniciar os estudos até o término.

Zubair, Hafeez e Mujtaba (2016) fizeram um estudo avaliando a Eficácia da glutathione intravenosa em relação ao placebo no clareamento do tom da pele, e os resultados provocam a capacidade de clareamento da pele com o uso da glutathione. Após aplicação de 12 injeções de glutathione administradas por 6 semanas, apenas 37,5% dos participantes perceberam no mínimo um nível de melhora no tom da pele, porém semelhante ao grupo placebo. No entanto, esta melhora não durou e após seis meses sem o tratamento, apenas 6,2% dos pacientes manteve o resultado. Apesar da baixa eficácia, não apresenta um bom custo-benefício. Eles também associaram os níveis séricos elevados de glutathione administrada por via intravenosa a maiores riscos e efeitos colaterais.

Handog, Datuin e Singzon (2015) utilizaram em seu estudo uma pastilha contendo glutathione para avaliar a segurança e eficácia desta molécula no clareamento da cor da pele em mulheres filipinas. Os autores escolheram como via de administração a mucosa oral, pois vai direto para a circulação sistêmica evitando o mecanismo de primeira passagem. Nos resultados obtidos observaram uma diminuição significativa nos índices de melanina, em menos de duas semanas e não relataram nenhum efeito adverso grave e os resultados dos exames laboratoriais continuaram normais, então concluíram que é uma forma segura e eficaz.

Outro estudo foi realizado por A Assaf, Ahmed e Abdelhamed (2022) avaliando a eficácia e segurança da carboxiterapia em contraste com o microagulhamento combinado com glutathione tópica no tratamento de pacientes com Hiperpigmentação Periorbital (HOP). Então, fizeram o uso de injeção de carboxiterapia na área periorbitária direita, e microagulhamento (MN) com glutathione tópica na área periorbitária esquerda, por 6 sessões quinzenais. E concluíram que a carboxiterapia proporcionou uma melhora significativa maior que o microagulhamento com glutathione durante o tratamento ativo na fase de acompanhamento. Em relação à segurança dos pacientes, não houve diferença significativa entre os dois olhos.

Ashkar, Khaled e Abdou (2022) realizaram um estudo visando avaliar o papel da glutathione peroxidase (GPX1) no melasma. Eles relataram que houve uma diferença significativa entre casos de melasma e pele normal quanto à distribuição epidérmica do GPX1 e intensidade. Também notaram uma associação significativa entre a intensidade epidérmica e a distribuição de GPX1 e a gravidade do melasma, e a diferença entre a intensidade e distribuição epidérmica de GPX1 e o grau de inflamação dérmica. Além disso, também mostraram nos resultados uma tendência de casos de melasma em pessoas que receberam terapia hormonal, objetivando evidenciar a expressão dérmica positiva de GPX1 do que casos que não receberam a terapia.

Wiraguna, Hari e Praharsini (2020) fizeram um estudo sobre a correlação entre o plasma de glutatona com o grau de gravidade do melasma em mulheres balinesas e examinaram os níveis séricos de glutatona na gravidade do melasma. E resultou em uma forte correlação negativa significativa entre glutatona plasmática e o melasma, no melasma leve apresentou níveis plasmáticos de glutatona mais elevados que o melasma moderado e grave. Os autores concluíram que a glutatona plasmática apresentou uma forte correlação negativa com o escore Índice de Gravidade do Melasma Simplificado (MASI) em pessoas com melasma.

Os possíveis mecanismos de ação pelos quais o GSH inibe a melanogênese são três, de acordo com Watanabe, Hashizume, Chan e Kamimura (2014), porém eles foram estudados in vitro. O primeiro é pela inibição da atividade da tirosinase, o segundo é a ativação da via da feomelanina e o terceiro eles atribuem à atividade antioxidante do GSH.

As limitações encontradas nos quatro estudos analisados foram várias, alguns exemplos foram o tamanho da amostra relativamente pequena, a curta duração dos estudos, falta de estudos anteriores para comparar seus resultados, restrição de público, período de acompanhamento curto após o término do estudo.

4 | CONCLUSÃO

Conforme os estudos analisados, ainda não há uma conclusão definitiva quanto ao uso, mas na forma oral e tópica os estudos apontam que é bem tolerada e eficaz no tratamento de hiperpigmentações, demonstrando ainda, outros efeitos benéficos além do clareamento das hiperpigmentações.

No entanto, há consenso entre esses estudos, de que são necessárias mais evidências para obter uma resposta concreta, buscando preencher as lacunas deixadas até o momento. As sugestões observadas vão desde o aumento do tamanho da amostra, estudos com uma duração mais longa, expandir o público alvo, além de oferecer acompanhamento maior após o término do estudo.

REFERÊNCIAS

A ASSAF, Hanan; AHMED, Dina; ABDELHAMED, Amr. Efficacy and safety of carboxytherapy versus combined microneedling with topical glutathione in the treatment of patients with periorbital hyperpigmentation: An evaluator-blind, split-face, controlled pilot clinical trial. **Indian Journal Of Dermatology**, [s. l.], v. 67, p. 504-511, 2022.

ASHKAR, Wesams. A. El; KHALED, Heshamn; ABDOLU, Asmaag. Evaluation of glutathione peroxidase enzyme in patients with melasma: a clinical and immunohistochemical study. **Menoufia Medical Journal**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 445, 2022.

BRIGANTI, Stefania; CAMERA, Emanuela; PICARDO, Mauro. Chemical and Instrumental Approaches to Treat Hyperpigmentation. **Pigment Cell Research**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 101-110, 5 mar. 2003.

ETNAWATI, Kristiana; ADIWINARNI, Dwi Retno; SUSETIATI, Devi Artami; SAUCHI, Yusuke; ITO, Hitomi. The efficacy of skin care products containing glutathione in delivering skin lightening in Indonesian women. **Dermatology Reports**, [S.L.], v.11, n.8013, p. 4-6, 29 mar. 2019.

HANDOG, Evangeline B.; DATUIN, Maria Suzanne L.; SINGZON, Ivan A.. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 153-157, 3 jul. 2015.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, [S.L.], v. 66, n. 3, p. 54-57, set. 2014.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008.

PANDYA, Amit G.; GUEVARA, Ian L.. DISORDERS OF HYPERPIGMENTATION. **Dermatologic Clinics**, [S.L.], v. 18, n.1, p.91-98, jan.2000.

SIMÃO, Daniele; ROSA, Patricia Viana da; DEUSCHLE, Viviane Cecilia Kessler Nunes; DEUSCHLE, Viviane Cecilia Kessler Nunes; MATIELLO, Aline Andressa; HIGUCHI, Celio Takashi; MARCUZZO, Miquela. **COSMETOLOGIA APLICADA I**. Porto Alegre: Sagah, 2019.

SONTHALIA, Sidharth; DAULATABAD, Deepashree; SARKAR, Rashmi. Glutathione as a skin whitening agent: facts, myths, evidence and controversies. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology, And Leprology**, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 262, 2016.

SONTHALIA, Sidharth; SARKAR, Rashmi. Glutathione for skin lightning: an update. **Pigment International**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 3, 2017.

WATANABE, Fumiko; HASHIZUME, Erika; CHAN, Gertrude P; KAMIMURA, Ayako. Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. **Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology**, [S.L.], p. 267, out. 2014.

WENNER, Kimberly; RAMBERG, Tiffany. An Open-Label Study Assessing the Efficacy and Tolerability of a Skincare Regimen in Subjects of Different Ethnicities with Moderate-to-Severe Hyperpigmentation. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 2497-2507, 18 out. 2021.

WESCHAWALIT, Sinee; THONGTHIP, Siriwan; PHUTRAKOOL, Phanupong; ASAWANONDA, Pravit. Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. **Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology**, [S.L.], v. 10, p. 147-153, abr. 2017.

WIRAGUNA, Anak Agung Gde Putra; HARI, Embun Dini; PRAHARSINI, I Gusti Ayu Agung. Correlation Between Glutathione Plasma with Degree Severity of Melasma in Balinese Women. **Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology**, [S.L.], v. 13, p. 455-459, jul. 2020.

ZUBAIR, Shazia; HAFEEZ, Sajia; MUJTABA, Ghulam. Efficacy of intravenous glutathione vs. placebo for skin tone lightening. **Journal Of Pakistan Association Of Dermatologists**. Multan, p. 177-181. mar. 2016.