



Priscila Nogueira Jaenicke Monteiro Soares

FUNDAMENTOS E CONSEQUÊNCIAS DO MELASMA: Revisão Bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina

Juiz de Fora
2018

Priscila Nogueira Jaenicke Monteiro Soares

**FUNDAMENTOS E CONSEQUÊNCIAS DO MELASMA:
Revisão Bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio Carlos,
como exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Michel Machado
Co-orientador: Ana Marcella Neves Dias

Juiz de Fora
2018

Priscila Nogueira Jaenicke Monteiro Soares

**FUNDAMENTOS E CONSEQUÊNCIAS DO MELASMA:
Revisão Bibliográfica**

BANCA EXAMINADORA

Prof. MS. Ana Marcella Neves Dias

Prof. Michel Machado

Prof. Wanessa Aparecida de Oliveira Mota

Resumo

Introdução: Atualmente os profissionais da área da saúde, não só dermatologistas, mas também biomédicos estetas recebem em seus consultórios pacientes à procura de tratamentos para manchas, muitas das vezes diagnosticados como melasma. Essa alteração pigmentar é caracterizada por manchas acastanhadas com diâmetro maior que um centímetro na pele, acometendo principalmente as regiões da face. Geralmente são desencadeados por fatores exógenos e endógenos. Possuem maiores incidências em pessoas com fototipo III, que vivem principalmente em regiões com elevados índices de raio ultra violeta (ruv). Verifica-se também em gestantes e mulheres usuárias de anticoncepcionais hormonais. Essas alterações não representam nenhum risco a saúde, porém causam um desconforto estético, ou seja, impacto negativo na qualidade de vida e danos na imagem corporal. **Objetivo:** Abordou os aspectos gerais do melasma, as alterações fisiológicas e morfológicas, indicando as principais causas, métodos avaliativos e os melhores tratamentos. **Métodos:** Foi realizado uma revisão bibliográfica nas bases virtuais de dados, tais como: Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs (Literatura Latino _Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Científica Eletronic Library Online, Estados Unidos da América), bem como em revistas de conhecimento científico, livros técnicos e teses, nos idiomas inglês e Português, sem restrição de tempo. **Desenvolvimento** As alterações bioquímicas iniciam quando a tirosina (aminoácido) sofre atuação química da tirosinase transformando esse aminoácido em dopa , conseqüentemente dopaquinona, seguindo em dopracromo, resultando em pigmento melânico. A célula responsável em leva esse pigmento na camada córnea da epiderme é o melanócito, mais especificamente o melanossomo, uma organela pertencente a essa célula. Isso ocorre principalmente pela exposição da radiação UVB, podendo ser intensificado com a radiação UVA, e também pelas alterações hormonais como progesterona e estrógenos que ocorre após a primeira menstruação. Para prevenção e tratamento do melasma atualmente realizamos uma avaliação para identificar a profundidade do pigmento, através de uma Lâmpada de wood, com isso escolhemos o melhor procedimento a realizar, como os despigmentantes, peelings, microagulhamentos, mesoterapia e lasers. **Conclusão:** Por meio de um equipamento específico conhecido como lâmpada de wood, conseguimos definir o melasma analisando as suas características, identificando a profundidade dessas manchas, determinando, portanto, o tratamento mais adequado. Por sua vez, este trabalho buscou maior esclarecimento dessa patologia, alcançando uma melhor compreensão do tema, ampliando os conhecimentos dos profissionais, para que possam atuar com mais clareza na prevenção e remoção dessas manchas.

Descritores: Melasma. RUV. Exógenos. Endógenos. Lâmpada de Wood.

Abstract

Intodutction: Currently health professionals, not only dermatologists, but also biomedical aesthetes receive patients in their clinics looking for treatments for stains, often diagnosed as melasma. This pigmentary alteration is characterized by brown spots with a diameter greater than one centimeter in the skin, affecting mainly the regions of the face. They are usually triggered by exogenous and endogenous factors. They have a higher incidence in people with phototype III, who live mainly in regions with high ultra violet rays (uvr) rates. It is also seen in pregnant women and women who uses hormonal contraceptives. These changes do not pose any health risk, but cause an aesthetic discomfort, that is, negative impact on quality of life and damage to body image. **Objective:** It addressed the general aspects of melasma, the physiological and morphological changes, indicating the main causes, evaluation methods and the best treatments. **Method:** A bibliographical review was carried out on the virtual databases of data, such as: Bireme (Virtual Health Library), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Scielo (Cientifica Eletronic Library Online, United States of America), and as in scientific knowledge journals, technical books and theses, in the English and Portuguese languages, without restriction of time. **Development:** Biochemical alterations begin when the tyrosine (amino acid) undergoes chemical action of the tyrosinase transforming that amino acid into dopa, consequently dopaquinone, following in dopracromo, resulting in melanic pigment. The cell responsible for carrying this pigment in the corneous layer of the epidermis is the melanocyte, more specifically the melanosome, an organelle belonging to that cell. This is mainly due to the exposure of UVB radiation, which can be intensified with UVA radiation, and also by the hormonal changes such as progesterone and estrogen that occurs after the first menstruation. For the prevention and treatment of melasma, we currently perform an evaluation to identify the depth of the pigment through a wood lamp, so we choose the best procedure to perform, such as depigmenting, peeling, microneedles, mesotherapy and lasers. **Conclusion:** By means of a specific equipment known as wood lamp skin, we were able to characterize the melasma by analyzing the general aspects, identifying the depth of these spots, thus determining the most appropriate treatment. In turn, this work sought to clarify this pathology, reaching a better understanding of the subject, increasing the knowledge of the professionals, so that they can act with more clarity in the prevention and removal of the melasma.

Keywords: Melasma. UVR. Exogenous. Endogenous. Wood lamp skin.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

FIGURA 1 – Esquema bioquímico da formação da eumelanina e feumelanina.....	13
FIGURA 2 – Classificação de Fitzpatrick	15

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	MÉTODOS.....	9
3	DESENVOLVIMENTO	10
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A pele é um órgão de grande importância no corpo humano, na qual envolve processos físicos e químicos bastante elaborados, principalmente quando é submetida à ação de agressores externos. Seu papel se estende além das propriedades de revestimento e proteção do corpo. Ela possui uma relação singular com os demais órgãos e está integrada aos sistemas de maneira que permite o equilíbrio dinâmico de todo o organismo e o equilíbrio deste com o ambiente externo. No entanto, se ocorre algum dano, pode levar ao comprometimento do tecido, especialmente do estrato córneo, a mais externa de todas as camadas. O tempo e a intensidade do mecanismo de defesa podem comprometer as propriedades e funções desse órgão, desencadeando mudanças em sua histologia até estágios patológicos com sinais e sintomas clínicos evidentes.¹

É considerado discromia, essas alterações cutâneas provenientes da mudança na cor da pele, podendo ser caracterizada por menor pigmentação, ausência ou ainda aumento de pigmento na pele.²

Existem várias formas de manifestações das hiperpigmentações na pele, o melasma é considerado de maior relevância, devido a sua incidência. Clinicamente é uma mancha de cor acastanhada, simétrica, com bordas irregulares e bem delimitada.³

O melasma representa um distúrbio pigmentar da pele, considerada a principal hipermelanose facial crônica adquirida, acometendo especialmente as regiões frontal e malar, podendo ocorrer também em outras áreas. Essas manifestações podem acontecer em todas as raças, porém, possuem maiores históricos em pessoas com fototipos III e IV (classificação da coloração da pele de acordo com Fitzpatrick), que vivem principalmente em regiões com elevados índices de raios UV.⁴

Essa mudança pigmentar afeta mais o sexo feminino, podendo ocorrer em gestantes, no primeiro ou no segundo trimestre de gestação, verifica-se também em usuárias de anticoncepcionais hormonais e na menopausa, podendo ser desencadeada por agentes endógenos.⁵

O objetivo desse trabalho é abordar os aspectos gerais do melasma.

2 MÉTODOS

Essa pesquisa foi um estudo fundamentado de revisão bibliográfica nas bases virtuais de dados, tais como: Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs (Literatura Latino _Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Cientifica Eletronic Library Online, Estados Unidos da América). Os critérios selecionados foram trabalhos, artigos científicos publicados, revistas indexadas, bem como livros técnicos e teses relacionados com o tema, na língua portuguesa e inglesa, sem restrição de tempo.

3 DESENVOLVIMENTO;

3.1 Fisiologia da pele

A pele é um tecido de proteção que possibilita a adaptação do ser humano ao meio ambiente, na qual corresponde a mais de 15% do seu peso corporal. É considerado o maior órgão do nosso corpo e o mais complexo, através de uma análise histológica de uma amostra de 3cm de diâmetro, encontramos mais de três milhões de células, entre 100 e 340 de glândulas sudoríparas, 50 terminações nevosas e 90 centímetros de vasos sanguíneos e milhões de receptores sensoriais.⁶ As duas principais camadas que constituem a pele são, epiderme, camada superficial compostas de células epiteliais intimamente unidas e a derme camada mais profunda composta de tecido conjuntivo denso irregular.⁷ Abaixo se encontra uma camada de células adiposas, a hipoderme, que age como isolante térmico, tecido de reserva de energia e acolchoamento das protuberâncias ósseas.⁸

Na epiderme, estão presentes as células de Langerhans, responsáveis por participar da função imunológica, e os melanócitos, que contribuem na determinação da cor da pele e a protegem da radiação UV ao produzirem melanina. Células de Merkel, conhecidas por serem mecano receptores (sensíveis ao tato), também podem ser encontradas. Essa camada é constituída por cinco camadas, são elas: a camada basal ou estrato germinativo, espinhosa, granulosa, lúcida e cornea.⁹

A camada basal, formada por células germinativas, compreendendo tanto células tronco quanto células proliferativas, sendo estas responsáveis pela intensa atividade mitótica e constante renovação celular.⁷

As células desta camada são colunares e dispostas perpendicularmente à membrana basal, com núcleos volumosos situadas no centro do pólo celular. Neste estrato basal unicelular, a irrigação sanguínea é fornecida diretamente pelos capilares realizando desta forma a nutrição tecidual.¹⁰

A espinhosa ou de Malpighi é constituída por células espinhosas ou escamosas, que possuem formato poliédrico achatando-se progressivamente em direção à superfície.⁹

Os queratinócitos espinhosos ou filamentosos que contém tonofibrilas são resultantes de células basais e formam prolongamentos que vão até as células vizinhas, deixando espaços livres entre as células permitindo dessa forma a

passagem do fluido nutritivo.¹⁰ Assim as células dessa camada, têm como função a manutenção da coesão epidérmica e conseqüentemente resistência ao atrito .⁷

A terceira camada é conhecida como granulosa, possui células também poliédricas de diversos tamanhos que apresentam em seu citoplasma grânulos de querato-hialina importantes para tornar a camada impermeável a água.¹¹

Já a camada lúcida é constituída por várias camadas de células achatadas, e intimamente ligadas que perdem suas inclusões citoplasmáticas com exceção das fibrilas de queratina e de algumas gotículas de eleidina. É encontrada na palma das mãos e planta dos pés e apresenta-se como uma linha clara, brilhante e homogênea.¹²

A quinta e última subdivisão da epiderme é conhecida como camada córnea ou estrato córneo (porção mais superficial da epiderme), essa camada não possui mais células vivas e está intimamente unida. Seu citoplasma é substituído por uma substância fibrosa denominada queratina que lhes proporciona grande resistência, apresentando como principal componente lipídico as ceramidas, que por sua vez, tem um papel importante na função protetora de barreira.¹²

A derme possui material fibrilar de vários tipos: fibras colágenas, fibras elásticas , fibras reticulares e células próprias: fibroblastos, histiócitos, mastócitos, células mesenquimais indiferenciadas e células de origem sanguínea, como plasmócitos e leucócitos.¹⁰

A derme é formada por uma camada papilar, constituída de tecido conjuntivo frouxo, que adere e nutre a epiderme, e uma camada reticular, constituída de tecido conjuntivo denso. São encontrados vasos sanguíneos, linfáticos, os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas.¹³ Similarmente a derme organiza as fibras colágenas e elásticas, ou seja, responsável pela tensão e elasticidade da pele.⁸

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, consiste basicamente em uma estrutura adiposa cercada de septos fibrosos por onde transcorrem vasos e nervos subcutâneos de maior volume, desempenhando uma função de reservatório nutritivo, conservação da temperatura corporal e proteção mecânica do organismo contra traumas externos.⁹

Um funcionamento eficiente e de forma harmônica das estruturas que compõe a pele garante saúde ao órgão e permite que este possa proporcionar uma boa aparência ao indivíduo.¹⁴

3.2 Melanina

Os melanócitos são células dentríticas com braços citoplasmáticos se originam da crista neural do embrião e migram para pele na camada basocelular (epiderme), no início da vida embrionária. Sua principal função é sintetizar pigmentos de melanina marrons, vermelhos e amarelos, que dão coloração distintas a pele. Essas células possuem organelas submicroscópicas distintas (melanossomos) dentro das quais a melanina é sintetizada.^{15,16}

Os melanossomos, armazenam a tirosinase sintetizada pelos ribossomos e representam a sede dos episódios bioquímicos em que originam a melanina.¹⁷

Nos indivíduos negros essas organelas são maiores e mais maduras do que nos brancos. Nos ceratinócitos, a degradação dos melanossomas maiores é retardada, o que também contribui para os níveis mais altos de pigmentação cutânea. Os processos, aos quais se levam a essa diferença de comportamento, precisam ser melhores elucidados. Pesquisas científicas tem esclarecido que a diferença racial não está relacionada com o número de melanócitos que o individuo possui, mais sim ao tipo, forma, agregação e cor dos melanossomos e sua distribuição.¹⁸

Na pele, os melanócitos residem na junção derme-epidérmica na qual produzem e transferem melanina aos queratinócitos adjacentes, em resposta a estímulos hormonais e externos, especialmente luz ultravioleta, que resulta em bronzeamento. Essas células possuem receptores celulares de superfície que permite a sua interação com outras células em seu microambiente, incluindo queratinócitos e células de Langerhans.⁷

Os melanócitos são essencialmente os produtores de melanina. Em condições normais um hormônio da glândula hipófise – hormônio estimulante de melanócito (MSH) inicia o processo. Outro hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), bem como a radiação ultravioleta também são capazes de disparar a formação de melanina.¹⁷

A Melanina é caracterizada como biopolímeros heterogêneos quinóides de estrutura definida, com função crítica na absorção de radicais livres e como escudo contra vários tipos de radiações ionizantes. É o principal pigmento biológico envolvido na pigmentação cutânea, sendo determinante das diferenças na coloração da pele.¹⁷

O elemento inicial do processo biossintético da melanina é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo

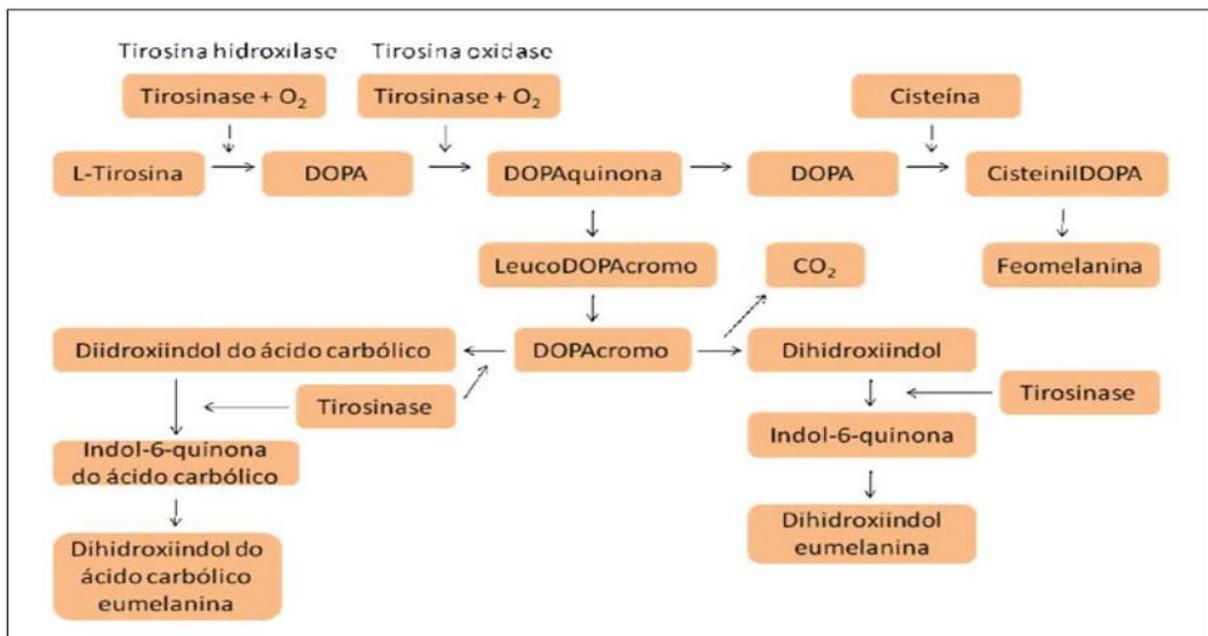
enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido através do retículo endoplasmático para o aparelho de golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomas.¹⁹

No estado oxidativo da molécula tirosinase, ocorre a transformação de tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e conseqüentemente essa em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina.²⁰

Na falta de cisteína (glutathiona), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e esta em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa,5,6 diidroxiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiindol-2-ácido carboxílico) em menor quantidade (FIGURA1). Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (Typr 2-Dct). Por fim, estes diidroxiindóis são oxidados surgindo melanina.²⁰

A tirosinase referente à proteína 1 (Typr 1) está envolvida na catalisação da oxidação da DHICA à eumelanina. Por outro lado, na presença de cisteína, dopaquinona rapidamente reage com tal substância para gerar 5-S-cisteinildopa, e, em menor proporção, a 2-S-cisteinildopa. Logo, as cisteinildopas são oxidadas em intermediários benzotiazínicos e, finalmente, produzem feomelanina.²⁰

FIGURA 1 – Esquema bioquímico da formação da eumelanina e feomelanina



Eumelanina é responsável pela coloração da pele (indivíduos brancos, amarelos, mulatos e negros) pelos e olhos escuros.²⁰

Já Feomelanina é responsável pela produção de pêlos claros ou ruivos, pele branca com sardas e olhos claros.²²

Há uma variação na cor da pele em seres humanos, esta variação se deve a diferenças no número, tamanho e localização dos grânulos de melanina dentro das células da epiderme.²³

Nas peles tipo I e II, os melanosomas são menores (0,3-0,5 μ m) em diâmetro e localizados principalmente na camada basal da epiderme. Enquanto na pele do tipo VI, os melanosomas são maiores (0,5-0,8 μ m) em diâmetro e mais amplamente distribuídos pelas diversas camadas da epiderme.²⁴

3.3 Melasma

Melasma é uma hipermelanose comum, adquirida, simétrica, caracterizada por máculas acastanhadas, mais ou menos escuras, de contornos irregulares, mas limites nítidos, nas áreas fotoexpostas, especialmente, face, fronte e têmporas. Já o cloasma consiste na hiperpigmentação que aparece de forma regular e borrada na segunda metade da gestação.²⁷

Essas hiperpigmentações são facilmente diagnosticada ao exame clínico, porém, apresentam uma cronicidade característica, com recidivas frequentes, grande refratariedade aos tratamentos existentes e ainda muitos aspectos fisiopatológicos desconhecidos.²⁸

Uma combinação de fatores está associada ao seu desenvolvimento, como predisposição genética, fatores hormonais e estilo de vida. Este último componente agrega: inadequação da alimentação e hidratação, exposição solar e cuidados diários.²⁸ Particularmente encontramos essa pigmentação nos fototipos de pele III, IV e V, de acordo com a classificação de Fitzpatrick³⁰ (FIGURA 2).

FIGURA 2 – Classificação de Fitzpatrick

Grupo	Eritema (vermelhidão)	Bronzeado	Sensibilidade
I Branca	Sempre	Nunca	Muito sensível
II Branca	Sempre	Às vezes	Sensível
III Morena Clara	Moderado	Moderado	Normal
IV Morena moderada	Pouco	Sempre	Normal
V Morena escura	Raro	Sempre	Pouco Sensível
VI Negra	Nunca	Pele muito pigmentada	Insensível

Fonte: Arellano et al.

As lesões do melasma facial pode ser categorizada em centrofacial e periférico. O tipo centrofacial engloba os casos em que as lesões predominam no centro da face, ou seja, glabellar, frontal, nasal, zigomático, labial superior e mento. O melasma periférico corresponde ao comprometimento das regiões fronto-temporais, pré-auriculares e ao longo dos ramos mandibulares.³⁰

As causas precisas do melasma não são totalmente compreendidas, apesar de alguns fatores desencadeantes serem descritos, como exposição solar, gravidez, terapia de reposição hormonal, cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes, processos inflamatórios da pele e eventos estressantes.²⁹ Isto sugere que o desenvolvimento do melasma sofra influência multifatorial, e dependa da interação de elementos ambientais e hormonais, com substrato genético susceptível.³¹

Os melasmas são divididos em três tipos: epidérmico, dérmico e misto, conforme o local de depósito deste pigmento. A maioria dos casos possui padrão misto. No epidérmico, a concentração maior de melanócitos e melanina ocorre na camada basal e epiderme, proporciona uma coloração castanha à pele, com um aumento da melanina nos melanócitos e queratinócitos da epiderme. No melasma dérmico o pigmento encontra-se na derme dentro dos macrófagos, possui nuanças variando do castanho ao azulado, às vezes até acinzentado.³³

As manifestações clínicas do melasma, estas iniciam-se após a puberdade, geralmente entre os 20 e 30 anos de idade, surgindo de forma súbita ou gradualmente em áreas fotoexpostas, acomete principalmente a face, pescoço, colo e braços.³⁴ As manchas variam de acordo com o fototipo dos pacientes e da quantidade de depósito de melanina.³⁵

O padrão epidérmico é o mais evidenciado nos consultórios em torno de 70% e o dérmico de 10-15%.⁵ Essa profundidade do pigmentado melânico é observada com a Lâmpada de Wood/aparelho Dermaview, diferenciando melasma dérmico do epidérmico, devido às características apresentadas. No tipo epidérmico, o pigmento é intensificado durante o exame com o Dermaview e sua resposta é satisfatória diante de agentes despigmentantes, mais que outros tipos. Já o tipo dérmico não é visualizado com tanta nitidez no diagnóstico do Dermaview e responde insignificamente a agentes despigmentantes.⁴⁰ Os Tipos mistos ocorrem em 5 a 20% em mulheres grávidas. Neste, caso com oxilação de profundidade. Em um pequeno grupo de pacientes de fototipo V com melasma (2-3%), ao utilizar o Dermaview não localizamos o pigmento e esses indivíduos são classificados como tipo indeterminado, ou seja, não existe contraste entre o melasma e a pele normal.⁴

3.5 Fatores Endogenos

Hormônios são substâncias químicas que transferem informações e instruções entre as células. Também chamados de "mensageiros químicos do corpo", os hormônios regulam o crescimento, o desenvolvimento, controlam as funções de muitos tecidos, auxiliam as funções reprodutivas e regulam o metabolismo. Suas respostas enviadas as células são mais vagarosas e seus efeitos mantêm-se por um período mais longo.⁴⁵

Os efeitos dos hormônios e suas funções podem ser complexas e distintas. Alguns hormônios alteram a permeabilidade da membrana celular, outros podem alterar a atividade enzimática e alguns estimulam a liberação de outros hormônios. Pesquisas atuais demonstram que os efeitos mais prolongados dos hormônios acabam por resultar na ativação de genes (unidades funcionais hereditárias) Esse fenômeno acontece quando um hormônio esteróide entra numa célula, e se liga a um receptor no citoplasma da célula. Conseqüentemente esse receptor torna-se ativo e penetra no núcleo da célula, onde se liga a áreas específicas do ácido desoxirribonucleico

(DNA - longas moléculas que contêm genes individuais). Resultando em ativar alguns genes e desativa outros, alterando a atividade da célula. Os hormônios também regulam ácidos ribonucleicos (RNA), em sínteses de proteínas.⁴⁶

O corpo humano feminino produz os hormônios estrogénos, a estrona, estradiol e estriol. No estado de não-gravidez, a estrona e o estradiol são produzidos pelos ovários em quantidades de apenas 100 a 200 microgramas por dia, estriol é apenas um escasso subproduto do metabolismo da estrona. Durante a gravidez, no entanto, a placenta é a principal fonte de estrógenos, e o estriol é produzido em miligramas, ao passo que a estrona e o estradiol são produzidos em microgramas, sendo o estradiol excretado em menor quantidade.⁴⁷ Após a menopausa, a estrona continua a ser produzida através da conversão do esteróide adrenal chamado androstenediol, principalmente nos tecidos gordurosos e células musculares. Quanto mais gordura, mais estrona é produzida. Na verdade, algumas mulheres obesas produzem mais estrogênio na menopausa do que mulheres magras na pré-menopausa.⁴¹

O estrogênio é responsável pelas alterações que ocorrem nas meninas na puberdade, como o crescimento e desenvolvimento da vagina, do útero e das trompas de Falópio. Ele causa o aumento no tamanho dos seios, através dos crescimentos dos ductos, de tecido estromal e da gordura. O estrogênio contribui para a modelagem (conteúdo gorduroso) dos contornos do corpo feminino e para a maturação do esqueleto. Ele também é responsável pelo crescimento dos pêlos das axilas e pubianos, bem como pela pigmentação das aréolas e mamilos dos seios.⁴⁶

Altos níveis de hormônio estimulante dos melanócitos (MSH - melanocytestimulatinghormone), influenciados, entre outros fatores, por estrogênio e progesterona, especialmente no terceiro trimestre da gestação, são frequentemente encontrados em associação com melasma. Além das alterações hormonais, as características raciais, medicações, cosméticos e endocrinopatias parecem influenciar no seu surgimento.⁴⁸ A placenta é rica em moléculas bioativas, além do estrogênio e da progesterona, que podem induzir a pigmentação.⁴⁹ O melasma costuma desaparecer completamente até um ano após o parto, mas cerca de 30% das pacientes evoluem com alguma sequela da mancha. Recorrências são comuns em gestações subsequentes.⁴⁸

Foi realizada uma pesquisa comparativa na Índia, dos seguintes hormônios: FSH, LH, prolactina, estrogênio e progesterona entre 36 mulheres com melasma e

controles da mesma idade. Resultando diferença nos níveis de -estradiol no início do ciclo menstrual entre os grupos, sugerindo que estrogênios circulantes possam ser fatores de risco e mantenedores da doença.⁵⁰

Uma outra pesquisa foi executada com 138 mulheres no Paquistão, na qual evidenciou aumento significativo nos níveis de estradiol, tanto na fase lútea como folicular, das pacientes com melasma em comparação aos controles. Prática realizada através de dosagens séricas de estradiol, progesterona e prolactina.⁵¹

No sexo masculino, há um relato do desenvolvimento de melasmas devido ao uso oral com estimuladores da produção de testosterona, um composto incluindo DHEA (deidroepiandrosterona), androstenediona, indol-3-carbinol e tribulus terrestris, um estimulador gonadotrópico que eleva o LH.⁵⁵

Também foram identificados níveis aumentados de LH e reduzidos de testosterona em 15 homens com melasma, na Índia.⁵⁶

Relatou-se na França um homem com hipogonadismo completo, que desenvolveu melasma facial, em razão do aumento expressivo LH e FSH, e redução de testosterone.⁵⁷

3.6 Fatores Exógenos

Fatores inerentes ao ambiente como temperaturas extremas influenciam na saúde da pele. No frio a pele reage encolhendo os vasos sanguíneos para proteger o corpo da perda excessiva de calor. As temperaturas frias contante reduzem a secreção das glândulas sebáceas e causam o ressecamento da pele, podendo levar a lesões epidérmicas, conseqüentemente a uma pigmentação cutânea. O uso de Produtos Químicos também pode ser um fator exógeno importante, altera o Ph da pele, ou seja, detergentes agressivos (como o laurilsulfato sódico e produtos hidratantes com pH alcalino) exigem demasiadamente da capacidade neutralizadora natural da pele, prejudicando a estrutura celular e deteriorando a função de barreira da camada mais externa da epiderme. Como resultado, a pele pode ressecar e ficar suscetível a infecções, erupções aumentando assim a produção de melanina no local.⁷

A exposição solar, é o fator desencadeante mais importante do melasma. A RUV aumenta diretamente a atividade melanogênica, provocando a pigmentação epidérmica, mais intensamente nas regiões com melasma que na pele adjacente.

Além disso RUV aumenta a proliferação epidérmica por irritação química da camada germinativa, produzindo um espessamento do estrato córneo, conseqüentemente aumentando os danos como carcinogênese e o envelhecimento cutâneo.^{58,59}

Apesar das variações de energia, radiação solar emitida ocupa todo o espectro eletromagnético, onde inclui energia cósmica de alta e baixa energia; raios gama; raios ultravioletas (UV) de alta e baixa energia; luz visível; radiação infravermelha (IV); microondas, e por fim ondas de rádio.⁶⁰

A radiação infravermelha (IV) pode ser percebida sob a forma de calor, pois tem um grande potencial de infiltração, rompendo a barreira da epiderme, sendo absorvida pela derme, onde sua energia se transforma em calor, aumentando a temperatura da pele. A radiação visível apesar de atravessar facilmente a atmosfera, apresenta sua energia bastante escassa ao atingir o solo, devido a partículas de poeira e fumaça que ficam suspensas na troposfera, sendo percebida pelas diferentes cores detectadas pelo sistema óptico. A radiação ultravioleta pode ser percebida através de reações fotoquímicas, podendo afetar a pele de forma aguda ou crônica.⁶¹

A radiação ultra violeta se encontra entre os comprimentos de onda de 200 nm a 400 nm pode ser subdividindo-se em três faixas, UVA, UVB e UVC, levando em consideração suas características de propagação e efeitos fisiológicos, suas características de propagação e efeitos fisiológicos.⁶²

A radiação UVA tem o seu comprimento de onda compreendido entre 320 a 400 nm e subdividido em UVA-II ou curto de 320 – 340 nm, responsável por grande parte dos efeitos fisiológicos do UVA na pele, e UVA-I ou longo de 340 a 400 nm, alterando sua vascularização e as fibras de colágeno. Os raios UVA apresentam fraca ação bactericida, não produzem eritema, dependendo da pele e da radiação. São responsáveis pelo bronzeamento, ou seja, uma pigmentação imediata, de curta duração promovida pelo escurecimento da melanina devido à oxigenação celular das camadas externas da epiderme. Podem também potencializar os efeitos dos UVB, ou seja, desencadeando uma fotosensibilização resultando em uma pigmentação direta intensa A radiação UVA penetra mais profundamente na pele do que a UVB, podendo penetrar na epiderme e chegar até a derme.⁶³

A radiação UVB compreende 4% da energia solar que atinge a superfície da terra. É considerada uma radiação de ondas curtas, seu comprimento de onda situa-se entre 290 a 320 nm, atinge principalmente a camada epidérmica da pele, provocando eritemas, portanto, queimaduras solares e bronzeamento. A radiação

UVB pode desencadear eritema com lesões nas paredes celulares e ácidos nucleicos, aumentando o risco de mutações fatais, o que pode acarretar em câncer de pele, pois estes raios reduzem a chance de uma célula maligna ser reconhecida e destruída pelo organismo.⁶⁴ São responsáveis também pela transformação do ergosterol (um esterol) epidérmico em vitamina D.⁶⁵

As radiações UVC apresentam faixa de comprimento de onda entre 200 a 290 nm, com elevada energia são altamente eritematógenas e prejudiciais ao tecido vivo, ocasionando efeitos carcinogênicos e mutagênicos, esses raios apresentam propriedades germicidas ou bactericidas. Porém a camada de ozônio absorve a maior parte dos raios UVC, portanto uma pequena quantidade chega à superfície terrestre.⁶⁶ Essa forma de irradiação é encontrada em fontes artificiais como lâmpadas fluorescentes e em lâmpadas de bronzamento.⁶¹ As lâmpadas de descarga de mercúrio (Hg) utilizadas em hospitais para fins de esterilização, e as lâmpadas de arco de xenônio nas clínicas de bronzamento. O espectro emitido por elas é o de linhas, comprimento de onda referente a radiação UVC no qual representa o espectro de uma lâmpada germicida com onda em torno de 253,7 nm.⁶⁰

A pele pode ser submetida há duas formas de pigmentação, imediato ou tardio. A pigmentação imediata fenômeno de Meibrowsky, inicia horas após a exposição solar, este tendendo a desaparecer gradualmente após algumas horas. Este efeito está relacionado com a radiação UVA e visível, que, promoverá o escurecimento da pele não envolvendo a formação de melanina. Já a tardia inicia entre 48 a 72 horas de exposição à radiação, sendo mais duradoura, podendo durar por semanas ou meses. Este sim é responsável pela melanogênese, isso ocorre com o aumento de tamanho dos melanócitos, produção de melanossomas e sua taxa de transferência para os queratinócitos. Este processo varia de pessoa para pessoa, dependendo de fatores genéticos e étnicos, é provocado principalmente pela radiação UVB, e pequena participação da UVA e visível.⁶⁶

3.7 Tratamentos

O tratamento do melasma tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução das áreas afetadas, com o menor efeito colateral possível.⁶⁷

Para eliminar as pigmentações melânicas, primeiramente tem-se que inibir ou interromper a produção desta. A melanina é produzida por melanócitos, empacotada em melanosomas e transferida aos ceratinócitos. Uma enzima contendo cobre, a tirosinase, catalisa a produção de melanina a partir da tirosina, um aminoácido. Inativar a tirosinase ou interferir na sua função é a melhor forma para impedir a produção do pigmento.⁶⁸

Os despigmentantes possuem diferentes mecanismos de ação, porém todos relacionados a produção ou transferência de pigmentos, dentre os principais destaca-se a destruição seletiva de melanócitos, inibição da biossíntese de tirosinase, inibição da formação de melanina, inibição na formação de melanosomas e alteração de sua estrutura, alteração química da melanina, degradação de melanosomas e queratinócitos.³⁶

O ácido kójico é denominado de 5-hidróxi-2-hidroximetil-4H-piran-4-ona, possui fórmula molecular $C^6H^6O^4$, apresenta-se como um pó cristalino branco amarelado, seu pKa é de 7.9 à 8.03, é um metabólito fúngico obtido a partir fermentação do arroz pelas espécies *Aspegillus orizae*, *Flavus tamorii* e *Aspergillus esporulantes*. É empregada na concentração entre 1 e 3% de ativo, pode ser conjugada com outras substâncias como o exemplo arbutin em tratamento para hiperpigmentação em domicílio ou junção aos peelings de consultório.³⁶

Classificado um potente despigmentante e tem como vantagens ser solúvel em água, etanol e acetona, não citotóxico, não irritante e não fotossensibilizante, atua no processo de hiperpigmentação, como a conversão de tirosina em dopa, desta em dopaquinona, por inibição parcial da ação enzimática da tirosinase.⁶⁹

Alfa-arbutin, considerado como hidroquinona – D- glicopiranosida pela *Internacional Nomenclature Of cosmetic Ingredient* (INCI). Um agente de origem natural, glicosídeo da hidroquinona, extraída de bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* L), com perfil de estabilidade físico-química muito superior a hidroquinina, inibe a atividade da tirosinase melanossômica em baixas concentrações, ao invés de de suprimir a síntese e a expressão desta enzima, com atuação clareadora praticamente isenta de efeitos irritativos para pele.⁷⁰

Ácido retinóico, vitamina A ácida ou ainda conhecido como tretinoína, é uma substância lipossolúvel que necessita da presença de uma proteína específica (CRABP) para ser transportado, cujos níveis são maiores na epiderme do que na derme. A função do ácido retinóico nos tratamentos de despigmentação está

essencialmente ao aumento no turnover epidérmico e à esfoliação aumentada do estrato córneo, o que torna mais fácil a drenagem das unidades pilossebáceas. Esse ácido tem sido usado com sucesso por muitos anos no tratamento da acne, melasma e hiperpigmentação pós inflamatória. A melhora do melasma foi relatada em estudo com porcentagem de peeling de 1% a 5%, também é utilizado para tratamento contínuo, com dosagem em entre 0,025 - 1 %.⁷¹

Ácido mandélico é um derivado da hidrólise do extrato de amêndoas amargas e tem sido estudado nos tratamentos para pele destacando-se para fotoenvelhecimento, hiperpigmentação irregular e acne. Esse apresenta cadeia carbônica grande, assim demonstra-se baixa irritabilidade, quando se compara com um ácido glicólico. Na hiperpigmentação, o produto atua na inibição da síntese da melanina já depositada na superfície da epiderme, ajudando a promover uma eficaz remoção dos pigmentos hiper-crômicos. Na concentração de 20% em pH 2 a 3, conseguimos um peeling de ação superficial a mediana, podendo ser aplicado nas peles de tipo I a IV, com intervalos de 10 a 20 dias, com no mínimo quatro aplicações.⁷²

Ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido encontrado em fonte vegetal, como a cana-de-açúcar e possui propriedades ideais para ser usado na dermocosmética. Possui uma penetração cutânea superior a outros ácidos, conseguindo agir como um solvente na matriz intercorneócita reduzindo a excessiva queratinização em diferentes camadas da pele.⁷³

Geralmente utilizado de 5% a 10% nos cosméticos, nos peelings a concentração vai de 30 a 70 %. Ele diminui o pigmento por vários mecanismos, incluindo a esfoliação do estrato córneo, aumentando a epidermólise, dispensando a melanina na camada basal da epiderme.⁷⁴

A hidroquinona é um agente despigmentante tópico, quimicamente pertence aos grupos dos fenóis, é designada como p-di-hidroxibenzeno, com fórmula empírica $C_6H_6O_2$ empregado para clarear áreas hiperpigmentadas da pele, em manifestações como cloasma e melasma.⁷²

É substrato natural da tirosinase, inibindo suas atividades e, portanto, a síntese da melanina. São observadas reações adversas e transitórias, caracterizando-se por irritação, ou seja, eritema, prurido ou queimação e descamação. Tais reações ocorrem comumente com o uso de concentrações elevadas.⁷⁴

Devido os efeitos colaterais, a hidroquinona é proibida em vários países. No Brasil, ainda é utilizada para o tratamento agudo de hiperpigmentações decorrentes do

deposito de melanina. O uso de hidroquinona na concentração de 2-4% por um período que não excede há seis meses.⁷⁵

O ácido salicílico é um beta-hidroxiácido ou ácido 2hidroxibenzóico, usado em concentração de no máximo 20% em peelings, é representada por $C_7H_6O_3$ na fórmula molecular em concentrações moderadas 0,5 até 3% de uso em soluções, loções, cremes, pomadas, shampoo, sabões e géis. Efetivo no tratamento de acne comedogênica e inflamatória, no fotoenvelhecimento, e no clareamento das hiperpigmentações pós-inflamatórias e melasmas epidérmicos. Isso acontece mediante a ação queratolítica, desencadeando uma descamação tecidual, resultando em uma revitalização da tecidual.⁷⁶

O ácido tranexâmico (AT) representada pela fórmula molecular $C^8H^{15}NO^2$, tem como principal função impossibilitar a plasmina, que tem como missão ativar a secreção de precursores da fosfolipase A2, que atuam na produção do ácido araquidônico e induzem a liberação de fator de crescimento de fibroblasto. Trata-se de um potente fator de crescimento de melanócito. Em algumas patologias esse ácido é administrado por via oral, com objetivo de atuar como agente antifibrinolítico (inibem o processo que dissolve os coágulos, reduzindo assim o sangramento).⁸⁰

A utilização de ácidos ou agentes químicos nas alterações estéticas vem se tornando cada vez mais eficazes. Na maioria dos tratamentos faciais, uma das etapas dos procedimentos é sua aplicação no consultório, também pode ser usado home care como tratamento auxiliar. Os peelings são classificados de acordo com o nível de profundidade, na qual a penetração será determinada devido ao objetivo do tratamento, ou seja, espessura da pele, característica das manchas, hidratação tecidual, fototipo e idade. A concentração e o PH do agente químico usado durante a aplicação caracterizam o tipo de tratamento e o nível tecidual atingido.⁸²

Os Peelings muito superficiais e superficiais atingem apenas a epiderme, pode ser utilizado em qualquer tipo de pele, por ser menos agressivo os melhores resultados são obtidos com aplicações seriadas, realizadas em intervalos curtos. A descamação subsequente costuma ser fina e clara, não alterando a rotina diária do paciente. Os agentes dos peelings superficiais são: ácido glicólico 30%, ácido salicílico 30%, resorcina de 20 %, ácido tricloroacético 10% e ácido retinóico 5%.⁸³

Já os Peelings médios provocam descamação espessa e escura, demandando de sete a 15 dias para retorno à vida normal. São indicados para manchas e rugas mais pronunciadas. Podemos utilizar nesse peeling as seguintes

substâncias: ácido glicólico 70%, solução de Jessner + ácido tricloroacético 35%, ácido glicólico 70% + ácido tricloroacético 35%, ácido tricloroacético 35 a 50% e ácido retinóico 10%.⁸³

Um outro tratamento importante que usa agentes químicos é o microagulhamento, consiste em uma técnica realizada através de um rolo recoberto por agulhas finas. É produzido em aço inoxidável cirúrgico e seu comprimento pode variar de 0,25 mm a 2,5 mm de diâmetro. O tratamento é realizado por meio da perfuração do extrato córneo, sem danificar a epiderme. A função dessa técnica de microagulhamento é potencializar a permeação de princípios ativos cosmetológicos, uma vez que os microcanais facilitam a absorção do ativo, aumentando a penetração de moléculas maiores em até 80%. Sendo assim, é possível afirmar que a ação combinada do microagulhamento e de ativos cosméticos pode potencializar os resultados desejados como o melasma.⁸⁴

Já a técnica de mesoterapia consiste na injeção de medicamentos por via intradérmica, atuando diretamente na área a ser tratada, ou seja, na lesão. As concentrações das substâncias e as frequências são menores que em técnicas tradicionais, como via oral e são absorvidos mais lentamente. Essa técnica visa a chegada de princípios ativos ao local a ser tratado e ampliando os resultados obtidos com o tratamento tópico, sem evoluir para efeitos colaterais, que poderiam ocorrer com o uso sistêmico de determinadas substâncias.⁸⁵

A introdução da agulha 30G1/2, na pele, pode ser perpendicular ou formando um ângulo de 30° a 60°, isso varia conforme ao autor. Há, contudo, concordância entre esses autores de que a agulha deve penetrar a uma profundidade máxima de 4mm. As injeções devem abranger somente a área a ser tratada e a distância entre elas também é variável, podendo distar de 1cm entre si. As aplicações relatadas nos artigos são feitas com periodicidade semanal ou mensal e o número de sessões mencionadas varia de quatro a dez. Sugere-se aplicar pequenos volumes por ponto, em média de 0,05 ml.⁸⁵

O procedimento a laser / luz pulsada sempre obtiveram uma boa resposta nos tratamentos de rejuvenescimento, cicatriz de acne, sardas e melanoses senis. Em relação ao melasma os lasers fracionados, eram utilizados como uma terceira linha de tratamento, em casos graves, que não respondiam a outros tratamentos e que estavam dispostos aos riscos de pós procedimento, popularmente falado como efeito inverso entre os especialistas.²⁸

Atualmente sabemos que o espectro da melanina é amplo dessa forma, achar-se no mercado diversos tipos de LASERS para a remoção de manchas hiperocrômicas, exemplos são o Q-switched Yag - Neodímio (QS Nd: YAG) de 532 nm e 1064 nm, Q-switched Ruby Laser (QSRL) de 694 nm, e o Q-switched Laser de Alexandrita que utiliza o comprimento de onda de 755 nm. Esses lases desencadeiam a fragmentação e a ruptura dos grânulos de melanina contidas no citoplasma.⁴⁴

3.8 Prevenção do melasma

As medidas terapêuticas recomendadas para prevenção e a regreção do melasma inclui proteção solar, agentes despigmentantes tópicos, que atuam na inibição da atividade da tirosinase, remoção da melanina e destruição dos grânulos de melanina. Frequentemente inclui a administração dos despigmentantes como hidroquinona ou outras substâncias, tais como tretinoína, alfa e beta-hidroxiácidos e corticoides tópicos usados como monoterapia ou em associação.⁴¹

A fotoproteção é a principal recomendação para a prevenção de doenças cutâneas, melasma e manutenção da saúde epitelial. O comportamento de fotoproteção envolve a forma de uso do protetor solar, o tempo de aplicação, ou seja, meia hora antes de se expor ao sol, seguido de reaplicações e reforço sempre que necessários. O valor numérico de proteção é importante, vai determinar o tempo de atuação, a escolha de um agente fotoprotetor também é fundamental, além do FPS, os dados relativos à substantividade (resistência à água), proteção UVA (PPD) e fotoestabilidade devem ser considerados para uma correta fotoproteção.³⁹

Atualmente, são empregados filtros solares dos grupos: salicilatos, antranilatos, cinamatos, benzofenonas e outros, os quais absorvem as radiações UVA e UVB.⁴⁸

O melasma é uma patologia recidivante e pode ser prevenido, restringindo-se à exposição solar excessiva e a não exibição à calor, câmaras de bronzeamento ou o uso estrógeno e exógeno, bem como a utilização de produtos irritativos para a pele pela fricção (esfoliação) e de produtos fotossensibilizantes.⁴⁹

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melasma é uma patologia multifatorial, não há uma causa definida para o seu surgimento. A exposição à radiação solar, fatores hormonais, predisposição genética e a gravidez são os motivos mais comuns. Atualmente temos vários recursos terapêuticos. Para definir o melhor tratamento é necessário identificar o melasma conforme a sua profundidade em epidérmico, dérmico ou misto, através da lâmpada de wood. Além disso é importante questionar os pacientes sobre o estilo de vida, o estado de saúde, o uso de medicamentos e o aparecimento das manchas.

Com esse estudo, conclui-se que o conhecimento científico das causas, alterações fisiológicas e o diagnóstico minucioso utilizando o instrumento de avaliação, são primordiais para eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa FS. Modelo de impedância de ordem fractional para a resposta inflamatória cutânea: ensaio biológico [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.
2. Tedesco IR, Adriano J, Silva D. Produtos cosméticos disponíveis despigmentantes nacionais no Mercado. 2011; [acesso em 2018 mar. 20]; 1(8): 3-8. Disponível em: <<http://www.biotecdermo.com.br/pdf/Revista%20Biotec%202.pdf>>.
3. Mascena TCF. Melasma e suas principais formas de tratamento. [Monografia] [internet]. Recife: Instituto de Ensino Superior e Pesquisa; 2016. [acesso em 2018 jan. 10]. Disponível em: <https://www.ccecursos.com.br/img/resumos/melasmas-e-suas-principais-formas-de-tratamento.pdf>.
4. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento de melisma: revisão sistemática. *Revista Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009; 45(11): 87-94.
5. Handel A C. Fatores de risco para o melasma facial em mulheres: um estudo de caso – controle. [Monografia]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
6. Maio M. Tratado de Medicina Estética. 2.ed. São Paulo: Roca, 2011.
7. Guirro E, Guirro R. Fisioterapia Dermato-Funcional. 3.ed. São Paulo: Manole; 2004.
8. Irion G. Feridas: Novas Abordagens, Manejo Clínico e Atlas em Cores. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2005.
9. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3.ed. São Paulo: Artes Médicos; 2001.
10. Noronha L, Medeiros F, Sepulcri RP, Neto JF, Torres LFB. Manual de Dermatopatologia. 1.ed. Curitiba; 2000.
11. Greither A. Dermatologia e Venereologia: Propedêutica e Sistemática. (Revisor técnico da Ed Brasileira Luiz Paschoal; Tradução José Franco e Joana Iracema); São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda, Editora Springer Ltda, São Paulo.
12. Fonseca A, Souza EM. Dermatologia Clínica. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1984.
13. Carneiro JL. Pele e anexos. *In*: Carneiro JL. Histologia básica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
14. Schneider L. V Curso Extensivo de Cosmetologia. Módulo I – Estrutura da Pele e seus Anexos. Porto Alegre; 2000.
15. Jones K, Hughes J, Hong M, Jia Q, Orndorff S. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res*. 2002; 15:335-40.
16. Bologna JL, Orlow SJ. Melanocyte biology. *In*: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2003; 1.
17. Rouzaud F, Kadarko AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*. 2005; 57:133-52.
18. Murisier F, Beermann F. Genetics of pigment cells: lessons from the tyrosinase gene family. *Histol Histopathol*. 2006; 2:567-78.
19. Jimbow K, Quevedo Jr WC, Fitzpatrick TB, *et al*. Biology of Melanocytes. *In*: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mcgraw-Hill; 1999; 1:192-220.
20. Ito S. A chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res*. 2003;16:230-236.
21. Sulaimon SS, Kitchell BE. The biology of melanocytes. *Vet Dermatol*. 2003;14: 57-65.

22. Thody AJ, Graham A. Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res.* 1998;1:265-277.
23. Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci.* 2005; 37:3-14.
24. Boissy RE. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol.* 2003;12 Suppl 2:5-12.
25. Szabo G, Hirobe T, Flynn EA, Garcia RI. The biology of the melanocyte. *Prog Clin Biol Res.* 1988; 256:463-74.
26. Rouzaud F, Hearing VJ. Regulatory elements of the melanocortin 1 receptor. *Peptides.* 2005;26:1858-70.
27. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(6):623-35.
28. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clinics in Dermatology.* 2014; 32: 66-72.
29. Urasaki MBM. Cuidados com a pele adotados por gestantes assistidas em serviços públicos de saúde. *Acta Paul Enferm.* 2011; 24(1):p.68-77.
30. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol.* 1997;15:35-43.
31. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, *et al.* Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24:1060-9.
32. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013; 88:76-83.
33. Souza RA, Garcez CE. *Temas de Medicina Estética.* 5.ed. Porto Alegre: IAAM/ASIME, 2005.
34. DU VIVER A. *Atlas de dermatologia clínica.* 3ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
35. Azulay RD. *Dermatologia.* 5.ed. Rev. E atual. Reimp. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
36. Gonchorosk DD, Correa G. Tratamento de hiperpigmentações pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. *Informa.* 2005;17(3/4):84-88.
38. Azevedo F. *A Cultura Brasileira.* 2.ed. Companhia Editora Nacional;1994.
39. Purim KSM, Avelar MFS. Fotoproteção, melasma e qualidade de vida em gestantes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2012;34(5).
40. Tamega AA, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HÁ, *et al.* Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:151-6.
41. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Trindadeneto PB, Hexsel D, Machado-Pinto J, Munhoz H, Rivitti-Machado MC, Sittart JA, Almeida, ART, Rego V, Paliargues F, Marques-Hassun K, *et al.* Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012;26:611-618.
42. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg.* 2010; 36:76-87.
43. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for Treatment of Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery.* 2012;5(2):93–103.
44. Levine VJ, Geronemus RG. Tattoo removal with the Q-switched ruby laser and the Q-switched Nd:YAG laser: a comparative study. *Cutis.* 1995; 55(5):291-6.

45. Schmidt BMW, Gerdes D, Feuring M. Rapid, nongenomic steroid actions: a new age? *Front Neuroendocrinol.* 2000; 21:57-94.
46. Guyton AC, Hall JE. Os hormônios adrenocorticais. *In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica.* Ed.elsevier; 2002.
47. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Feminina nates da Gravidez e os hormônios Femininos. *In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica.* Ed.elsevier; 2002.
48. Purim KSM, Avelar MFS. Fotoproteção, melasma e qualidade de vida em gestantes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2012; 34:228-234.
49. Gaedtke NG. Abordagem Terapêutica do Melasma na Gestação - Revisão Bibliográfica [Trabalho de Conclusão de Curso]. Curitiba: Pós-graduação em Medicina Estética, Universidade Tuiuti do Paraná; 2011.
50. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol.* 1998;25:510-2.
51. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007;21:976-94.
52. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2622-31.
53. Ediger TR, Kraus WL, Weinman EJ, Katzenellenbogen BS. Estrogen receptor regulation of the Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor. *Endocrinology.* 1999;140:2976-82.
54. Stemmer-Rachamimov AO, Wiederhold T, Nielsen GP, *et al.* NHE-RF, a merlin-interacting protein, is primarily expressed in luminal epithelia, proliferative endometrium, and estrogen receptorpositive breast carcinomas. *Am J Pathol.* 2001;158:57-62.
55. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed.* 2006;5:46-7.
56. Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ. Melasma in men: a hormonal profile. *J Dermatol.* 2000;27:64-5.
57. Poisson. Chloasma in a man with total hypogonadism. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1957;64:777-8.
58. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, *et al.* Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1060-9.
59. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88:76-83.
60. Okuno E, Vilella MAC. Radiação Ultravioleta: Características e Efeitos. São Paulo: Editora Livraria da Física; 2005.
61. Masson P, Scotti L. Fotoproteção: Um desafio para a cosmetologia. *Cosmetics & Toiletries.* 2003; 15(4):42-53.
62. Rangel VLBI, Corrêa MA. Fotoproteção. *Cosmetics & Toiletries.* 2002;14(6):88-95.
63. Machado JKFB, Marçal AL, Lima OJ, Ciuffi KJ, Nassar EJ, Calefi PS. Materiais Híbridos Orgânicos-Inorgânicos (ORMOSIL) Obtidos por SOL-GEL com Potencial uso como Filtro Solar. *Química Nova.* 2011; 34(6):945-949.
64. Oliveira, DAGC, Dutra EA, Santoro MIRM, Hackmann ERMK. Protetores Solares, Radiações e Pele. *Cosmetics & Toiletries.* 2004;16(2):68-72.
65. Mundstock MH, Frasson APZ. Avaliação da estabilidade físico-química de bloqueadores solares FPS 30. *Contexto & Saúde.* 2005; 5(8):57-66.
66. Matheus L, Kurebayashi A. Fotoproteção a radiação ultravioleta e sua influência na pele e nos cabelos. 1.ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.

67. Lozer PE, David RB. Melasma: uma abordagem nutricional. Rev Bras Nutr Clin. 2014; 29 (1): 86-90.
68. Andrade LF, Silva TO. Ação do ácido mandélico sobre o melanócito. VI Congresso multiprofissional em saúde. Londrina. 2012.
69. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. Dermatol Surg. 1996;22(5):443-7.
70. Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, Hayasaea H. Arbutin increases the pigmentation through mechanisms other than the of tyrosinase activity pigment. Cells Res. 1998; 11(1):12-17.
71. Alam M, Gladstone HB, Tung RC. Dermatologia Cosmética. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
72. Borges FS. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. 2.ed. São Paulo: Phorte, 2010.
73. Henriques BG, Sousa VP, Volpato NM, Garcia S. Desenvolvimento e avaliação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. Ver. Bras. Cienc. Farm. 2007; 43(1).
74. Monteiro EO. Melasma: abordagem tópica. R.B.M. Especial Cosmiatria 2. Moreira J.R. Editora. 2012; 69.
75. Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo cosmecêuticos: diagnóstico e tratamentos. 2.ed. São Paulo: Santos, 2011.
76. Bagatin, E. Peeling de ácido salicílico. In: Maio, M. Tratado de medicina estética. 2.ed. São Paulo: Roca, 2011.
77. Magalhães MG, Borges MF, Oliveira VJP, Neve RD. Peeling de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. Rev. Surg. Cosmet Dermatol. 2010;2(3):173-9.
78. Odo MEV, Chichierchio AL. Práticas em cosmiatria e medicina estética: procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. São Paulo: Tecnopress, 1998: 82-85.
79. Eberlim S. Avaliação dos efeitos de um ativo dermocosmético composto pelos extratos de *Paffiapaniculatae ptychopetalumolacoides* na prevenção e tratamento de desordens periorbitais. [tese] Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2008.
80. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do Melasma: revisão sistemática. Surg & cosmetic dermat. 2009; 1:87-94.
81. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Morais e Silva FA, Antiori ACP, Addor FAS, Folino BB, *et al.* Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. Surgical & Cosmetic Dermatology. 2009;1(4):174-177.
82. Gomes RK, Damasio MG. Cosmetologia descomplicando os princípios ativos. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009.
83. Rubin MG. Peeling Químico. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2007. Ordiz GI. Tratado de Mesoterapia. Alicante: PGP Campelo, 1993.
84. Piatti IL. Microagulhamento e fatores de crescimento. Revista Personalité. 2013;16(8): 22-25, 2013.
85. Mesoterapia ASP, Phelps RG, Goldberg DJ. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histological, and electron microscopic evaluation. Dermatol Surg. 2006;32:1467-72.