

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

ANDREA PAZ MOLINA URRUTIA

TRATAMENTOS PARA O MELASMA

Guarulhos

2019

ANDREA PAZ MOLINA URRUTIA

TRATAMENTOS PARA O MELASMA

Monografia apresentada ao Programa de pós-
graduação em Odontologia da
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito
parcial para obtenção do título de especialista
em Estética Orofacial.

Orientador: Prof. Ms. Rafael Aleixo Corveloni

Guarulhos

2019

Molina Urrutia, Andrea Paz
Tratamentos para o Melasma / Andrea Paz
Molina Urrutia - 2019.

40 f.

Orientador: Rafael Aleixo Corveloni

Monografia Especialização Faculdade Sete
Lagoas - 2019.

1. Sorriso Gengival 2. Toxina Botulínica 3.
Estética 4. Gengiva 5. Harmonização Orofacial
I. Título. II. Rafael Aleixo Corveloni



Monografia intitulada **“Tratamentos para o Melasma”** de autoria da aluna Andrea Paz Molina Urrutia.

Aprovada em 24/07/2019 pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Ms. Rafael Aleixo Corveloni – Orientador - Facsete

Prof^a Ms. Daniela Vieira Amantéa - Facsete

Prof^a Joara Scherril Oliveira Dix - Facsete

Guarulhos, 24 de Julho de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo o apoio e contenção, meus amigos por me encorajarem em todos os momentos, Mykon, meu amigo e irmão, por toda a sua orientação, e Deus acima de tudo, que permitiu que este desejo se cumprisse, por Ele todo a glória.

“Como é precioso o teu amor, ó Deus! Os homens encontram refúgio à sombra das tuas asas.”

Salmos 36:7

RESUMO

O Melasma é uma hipermelanose adquirida, crônica, recorrente e simétrica caracterizada por manchas em áreas expostas ao sol, circunscrita, de cor marrom claro a marrom escuro e ocasionalmente acinzentada, de tom variável. Os três principais padrões de pigmentação no melasma são centrofacial (bochechas, testa, lábio superior e nariz), malar (bochechas e nariz) e mandibular (área mandibular das bochechas). Os fatores etiológicos mais comuns são radiação ultravioleta (UV), influências genéticas, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas fototóxicas e anticonvulsivantes. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática na literatura para identificar os tratamentos mais eficazes e seguros contra o melasma. Incluindo os tópicos, os orais e os procedimentais. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa no período de 25 de maio a 28 de junho de 2019, utilizando quatro bases de dados: Pubmed Central (PMC), Cochrane Library, Scielo e UpToDate. Após o estabelecimento dos critérios de seleção, os melhores estudos controlados e comparativos foram descritos individualmente. Resultados: Foram detectados 90 artigos, dos quais 34 foram selecionados, 6 artigos em CENTRAL PUBMED, 3 em NCBI, 4 em MEDIGRAPHIC, 8 artigos em Scielo, 2 em Cochrane Library, y 11 foram extraídos do mecanismo de busca UpToDate. **Limitações:** Heterogenicidade dos estudos, poucos com delineamento adequado. **Conclusão:** Devido à sua natureza recorrente e refratária, o tratamento do melasma é difícil e visa prevenir ou reduzir a área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos. O tratamento de primeira linha geralmente consiste em compostos tópicos que afetam o modo de produção de pigmentos e a foto-proteção de amplo espectro. A terapia de combinação tripla, baseada em hidroquinona, um retinóide e corticosteroide, é a mais comumente usada atualmente, seguida por outros agentes clareadores que incluem ácido retinóico, ácido azelaico e ácido kójico. A terapia de segunda linha consiste frequentemente na adição de peelings químicos. O tratamento com laser e luz pulsada representam opções potencialmente promissoras para pacientes resistentes a outras modalidades.

Palavras-chave: melasma, cloasma, tratamento tópico para melasma, tratamento processual para melasma.

ABSTRACT

Melasma is an acquired, chronic, recurrent and symmetrical hypermelanosis that is characterized by spots in areas exposed to the sun, circumscribed, light brown to dark and occasionally grayish in color. The three main patterns of pigmentation in the melasma are centrofacial (cheeks, forehead, upper lip and nose), malar (cheeks and nose) and mandibular (mandibular area of the cheeks). The most common etiological factors are ultraviolet radiation (UV), genetic influences, pregnancy, hormonal therapies, cosmetics, phototoxic drugs and anticonvulsant medications. **Objective:** Perform a systematic review in the literature to identify the most effective and safe treatments for melasma. Included the topics, oral and surgical procedures for melasma. **Method- ology:** A survey was conducted in the period from May 25 to June 28, 2019, using four databases: Pubmed Central (PMC), Cochrane Library, Scielo and UpToDate. Sub- sequently, selection criteria were established, the best controlled and comparative studies. Results: A total of 90 articles were detected, of which 34 articles were selected, 6 articles in PUBMED CENTRAL, 3 in NCBI, 4 in MEDIGRAPHIC, 8 articles in Scielo, 2 in Cochrane Library, and 11 are extracted. of the UpToDate search engine. **Limitations:** Heterogenicity of studies, few with adequate delineation. **Conclusion:** Due to its recurrent and refractory nature, the treatment aims to prevent or reduce the affected area, with fewer possible adverse effects. The treatment of the first line usually consists of topical compounds that through the production of pigment and photoprotection broad spectrum. The combination of triple therapy, based on hydro- quinone, a retinoid and corticoid, is the most widely used today, followed by other agents that include retinoic acid, azelaic acid and kojic acid. The second line therapy often involves the addition of chemical peels. Laser treatment and light pulsing represent the options.

Keywords: melasma, chloasma, topical treatment for melasma, procedural treatment for melisma.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TCS	Corticosteroide tópico
TCC	Crema de combinação tripla
UV	Ultra Violeta
AzA	Ácido azelaico
AA	<i>Ácido ascórbico</i>
GA	Acido Glicolico
AK	Ácido kójico
SA	Ácido salicílico
TXA	Ácido Tranexámico
TCA	Ácido tricloroacético
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
C	Carotenoides
EA	Efectos adversos
HPI	Hiperpigmentação pós-inflamatória
MAS	Melasma Area and Severity Index
M	Melatonina
N	Niamiacida
PIH	Hiperpigmentación post inflamatoria
PDL	Láser de colorante pulsado
ERBIUM: YAG LÁSER	Laser Erbium: itrio-aluminio-granate
Nd: YAG	Láser de itrio-aluminio-granate QS
IPL	Luz intensa pulsada
QSRL	Láser Q Switched Rubí
QSAL	Láser QS de alejandrita
OMS	Organización Mundial de la Salud
PL	Polypodium leucotomus
P	Procianidina vía oral
MTZ	Zonas micro tratamiento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. MÉTODOS.....	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
4. DISCUSSÃO.....	23
5. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

O melasma é um transtorno de pigmentação da pele, adquirido com frequência, e é caracterizado por uma pigmentação macular simétrica das partes do corpo expostas ao sol, como é o caso da face. Pode ser classificado como epidérmico, dérmico e misto, também como facial e extra facial, e ainda, como leve, moderado ou grave. Existe outra classificação que se baseia na distribuição facial da pigmentação, sendo centofacial (bochechas, testa, lábio superior e nariz), malar (bochechas e nariz) e mandibular (área mandibular das bochechas). (SARKAR *et al.*, 2017)

A incidência do melasma varia entre 1.5% e 33.3% dependendo da população. Em gestantes, o índice é entre 50-70%. Também afeta aos homens, porém é menos comum. Neles, o padrão malar é mais recorrente, diferentemente das mulheres, nas quais os padrões centro faciais e mandibulares são mais frequentes. Por sua alta incidência, é sumamente importante estudar a fundo os melhores tratamentos, avaliando sua eficácia e efeitos adversos. (SARKAR *et al.*, 2014)

Os fatores etiológicos consideram influencia genética, ultravioleta (UV), gravidez, terapias hormonais, cosméticos, medicamentos fototóxicos e medicamentos anticonvulsivos.

Pessoas de cor de pele marrom claro e que vivem em regiões do mundo de alta exposição solar, são mais propensas a desenvolver o melasma.

Ainda, se tem observado melasma com pílulas anticoncepcionais orais que contem estrógeno e progesterona e o tratamento com dietilestilbestrol para o câncer de próstata. (BASIT, 2019)

O diagnóstico do melasma se baseia no histórico do paciente e manifestações clínicas. Como auxílio, pode ser utilizado a luz de Wood e, em algumas situações, a dermatoscopia. O diagnóstico diferencial se aporta com um estudo histopatológico.

O índice MASI (Melasma Area Severity Index – Índice de área e gravidade do melasma) foi proposto por KIMBROUGH-GREEN *et al.* (1994) para quantificar clinicamente a gravidade do melasma facial, sendo hoje, a ferramenta mais utilizada para avaliar seu estado. (MENDOZA *et al.*, 2007)

Esse transtorno pode trazer sérias consequências estéticas, afetando psicologicamente aos pacientes.

O objetivo do tratamento do melasma é clarear a intensidade da hiperpigmentação e reduzir a extensão da área afetada; evitar a recidiva; melhorar a qualidade de vida; educar ao paciente para evitar os fatores de risco e aprofundar no estudo de cada paciente, buscando fatores endógenos que geram a recidiva das manchas e que sejam suscetíveis de modificação.

O creme clareador mais usado é a Hidroquinona, que tem obtido bons resultados com mínimos efeitos adversos, sendo acessível para os pacientes. Criou-se uma combinação tripla de cremes à base de Hidroquinona, tretinoína e um corticosteroide, sendo a mais usada na atualidade a combinação de Kligman, modificada. No entanto, existem casos de hiperpigmentação que não permitem o uso de Hidroquinona. Esta investigação abordará esta problemática, buscando, através de uma revisão bibliográfica, tratamentos que sejam uma opção à hidroquinona, avaliando seus prós e contras.

Mesmo que seja comum, a manipulação deste transtorno ainda é um desafio, dada a compreensão incompleta de sua patogênese, sua cronicidade e as taxas de recidiva. Além dos tratamentos tradicionais para o melasma, existem novos tratamentos que são prometedores, incluindo terapias tópicas, orais e de procedimento. (MENDOZA *et al.*, 2007)

OBJETIVO: Realizar uma revisão sistemática na literatura para identificar os tratamentos mais eficazes e seguros contra o melasma. Incluindo os tópicos, os orais e os procedimentais. (STEINER *et al.*, 2009)

2. MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa no período de 25 de maio a 28 de junho de 2019, nos idiomas inglês, português e espanhol, utilizando quatro bases de dados: Pubmed Central (PMC), Biblioteca Cochrane, Scielo y UpToDate. As palavras-chave utilizadas foram: Melasma, cloasma, tratamento tópico para melasma, tratamento procedimental para melasma.

Foram detectados 90 artigos, dos quais 34 foram selecionados, 6 artigos em PUBMED CENTRAL, 3 em NCBI, 4 em MEDIGRAPHIC, 8 artigos em Scielo, 2 em Cochrane Library, y 11 foram extraídos do mecanismo de busca UpToDate.

Foram incluídos nessas categorias estudos controlados ou comparativos, randomizados ou não, cegos ou abertos.

Após o estabelecimento dos critérios de seleção, os melhores estudos controlados e comparativos foram descritos individualmente. O critério de exclusão foi por falta de qualidade metodológica. Limitações: heterogeneidade dos estudos, poucos com delineamento adequado.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A pele é o aspecto mais visível do fenótipo humano e sua cor é um dos seus traços mais característicos variáveis (BARTOLI MIOT *et al.*, 2009).

Cor normal da pele humana é influenciada principalmente pela produção de melanina, um pigmento marrom denso, de alto peso molecular, que parece mais escuro quanto mais concentrado é. (JANNEY *et al.*, 2019).

Acreditamos que as variações na cor da pele são evolutivas e estão relacionadas com a regulação da penetração da radiação ultravioleta (UVR). (BARTOLI MIOT *et al.*, 2009)

Melasma é uma hipermelanose facial simétrica, recidivante, adquirida e comum, sem terapia universalmente eficaz. (JANNEY *et al.*, 2019)

O diagnóstico de melasma é baseado na história e achados clínicos de máculas de cor castanho-escuro a castanho irregular, frequentemente confluyente e distribuído simetricamente no rosto, especialmente na testa, áreas malar e queixo. (GOLDSTEIN *et al.*, 2018)

Foi encontrada uma relação entre o fototipo da pele dos sujeitos, danos causados pelo sol e qualidade de vida. (LINCHETA, 2012)

É mais comum em mulheres com pele mais escura e geralmente começa durante a gravidez. (GOLDSTEIN *et al.*, 2018)

Embora o melasma não distinga sexo, raça ou idade, ocorre com maior frequência em mulheres e em pessoas com fototipo III; sua incidência em homens é muito menor, calculando 10% de todos os pacientes afetados; em ambos os sexos, o melasma apresenta a mesmas características clínicas e histológicas. (ALCALÁ PÉREZ, 2015).

Sob luz natural o Melasma epidérmica e mista têm uma cor castanha clara a escura, enquanto o melasma dérmico tem um tom azulado ou cinza claro. Exame sob luz de Wood O melasma epidérmico é ele observa melhor quando visto

sob a luz de Wood, enquanto o melasma dérmico não. A maioria dos pacientes têm um "misto" no exame de luz de madeira, com alguns destaques áreas e nenhum em outros. (OGBECHIE-GODEC, 2017).

O escore total correlaciona-se com a maior gravidade possível da doença. Diagnóstico diferencial do melasma inclui o líquen plano pigmentoso, o lúpus eritematoso discoide, dermatite fototóxica, eritema discromático, fitofotodermatite contato, dermatite de contato, policondermite, eritema epitelial, fisiopatias, parasitas, lentigos, sardas, amiloidose macular e hiperpigmentação pós-inflamatória. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

Melasma causa enorme desconforto emocional e psicossocial em pacientes, o que desempenha um papel importante na deterioração da qualidade de vida (MENDOZA *et al.*, 2017)

Embora o melasma seja uma causa amplamente reconhecida de desfiguração cosmética significativa Em todo o mundo, faltam diretrizes para o manejo do melasma. (SHANKAR *et al.*, 2014)

O melasma é um transtorno complexo e vários fatores estão envolvidos em sua patogênese, identificação nos ajudará a desenvolver melhores opções de tratamento de forma mais eficaz, menos efeitos colaterais e períodos mais longos de remissão. (SARKAR *et al.*, 2014)

Níveis elevados de estrogênio, progesterona e hormônio estimulador de melanócitos, especialmente no terceiro trimestre da gravidez, eles podem estar envolvidos na estimulação dos melanócitos. Os receptores de estrogênio e progesterona foram mostrados em melanócitos humanos *in vitro*, e a expressão de receptores estrogênicos parece ser aumentado na pele lesada pelo melasma. (STEINER *et al.*, 2009)

Há um aumento no melasma quatro vezes nas doenças da tireóide (BASIT, 2019)

Nos últimos tempos, foram realizados estudos que esclareceram outros fatores que poderiam estar envolvido na patogênese do melasma. Estes incluem vários fatores de crescimento vasculares, fatores genéticos e o papel do H19, óxido

nítrico sintase indutível (iNOS) e modulando genes da rota Wnt. A identificação desses fatores poderia facilitar o desenvolvimento de novas opções de tratamento para o melasma (SARKAR *et al.*, 2014)

A exposição à radiação UV aumenta os níveis do hormônio estimulante alfa-melanócito e o hormônio adrenocorticotrófico, que por sua vez regulam positivamente a proliferação de melanócitos e melanogênese (STEINER *et al.*, 2009)

A genética desempenha um papel no desenvolvimento da doença. Descobertas atuais sugeriria que os genes responsáveis envolvem respostas inflamatórias pigmentares, hormonal e possivelmente vascular. Pacientes com tipo de pele de Fitzpatrick (FST) II e III menos propensos a ter uma história familiar positiva do que os pacientes com tipos de pele mais escura (IV-VI). (STEINER *et al.*, 2009)

Fatores dérmicos também podem ter um papel no desenvolvimento do melasma. A superexpressão do fator de células-tronco dos fibroblastos e do receptor de tirosina quinase c-kit é foi encontrado em lesões de melasma e pode estar associado ao aumento de melanogênese. O aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido demonstrado pelo melasma, que suporta a observação de um aumento na vascularização da pele do melasma. (MOTA, 2003)

Temos a obrigação de promover estilos de vida saudáveis, entre os quais devemos ter um lugar importante para mostrar o comportamento adequado quando se bronzear. Lembre-se de que A fotoproteção é incluída pela OMS em seu agora famoso decálogo contra o câncer.

Concluiu-se que a medida terapêutica mais importante no tratamento do melasma é a fotoproteção. Na medida em que o médico enfatiza essas indicações e o paciente adere para eles, melhores resultados serão obtidos com a terapia de despigmentação. (MENDOZA *et al.*, 2007)

Evitar a exposição a fontes de luz ultravioleta, como a luz solar, pode reduzir o risco de desenvolver melasma.

Nenhuma evidência incontestável apoia qualquer intervenção terapêutica em mulheres grávidas ou mulheres lactantes. A opinião atual sugere que tais mulheres com melasma pode se beneficiar do uso de protetores solares de amplo espectro e evitar a exposição a Luz ultravioleta como a luz do sol. (HYWEL *et al.*, 2014)

A última década viu o surgimento de novas terapias tópicas, orais, processuais e combinadas. Uma maior compreensão da patogênese do melasma ajudará no desenvolvimento de futuros tratamentos para esta condição comum, mas desafiadora. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

Existem diferentes maneiras de classificar os agentes despigmentantes. Eles podem ser agrupados devido à sua origem química em agentes fenólicos e não fenólicos. Por seu mecanismo de ação em: inibidores da tirosinase, inibidores da síntese de melanina; Inibidores não seletivos da melanogênese, indutores da toxicidade seletiva da melanócitos, agentes que promovem a absorção de ingredientes despigmentantes.

Eles são classificados como monoterapias ou terapias combinadas.

Em termos gerais e de acordo com o consenso médico, o tratamento com melasma é dividido em duas fases: a fase intensiva e a fase de manutenção.

Este artigo avalia principalmente a fase intensiva, que deve sempre ser acompanhada por um Produto de proteção solar de amplo espectro.

O MASI é a principal variável utilizada neste documento, para a qualificação dos tratamentos marcados. (ARANGO, 2015)

De acordo com os estudos realizados, concluímos que a melhor alternativa no tratamento de melasma é a aplicação do creme tópico com hidroquinona, evitar o sol, e nenhuma exposição ao estrogênio, uma vez que se provou ser um tratamento eficaz e com o menor risco de efeitos colaterais para o paciente. (BIAGGI, 2013)

A espectrofotometria derivada de UV foi utilizada para a determinação quantitativa de hidroquinona em cremes. O método proposto é simples, barato e

fornece resultados confiáveis para ser usado no controle de qualidade de cremes contendo hidroquinona, como princípio ativo. (GARCÍA *et al.*, 2007)

Além da crescente preocupação com relatos de casos de ocronose exógena, a FDA alarme expresso sobre os estudos conduzidos em roedores, indicando que o HQ pode ser um carcinogênico. Em resposta, os argumentos foram feitos mostrando que o risco de ocronose é baixa, especificamente em formulações de HQ sem receita a 2% e quando usada adequadamente sob vigilância clínica. (BALL AREFIEV *et al.*, 2012)

A hidroquinona melhorou independentemente da adição de filtro solar ao seu tratamento. A evidência é insuficiente para apoiar o uso de esteróides tópicos no melasma. Verificou-se que 20% de ácido azelaico é superior a 2% de hidroquinona na obtenção de melhora nas pessoas com melasma, mas o ácido azelaico foi associado a uma maior incidência de efeitos secondary. (HYWEL *et al.*, 2014)

Ácido azelaico (20%) foi significativamente mais efetivo que 2% de hidroquinona em melasma clareamento, mas não em comparação com 4% de hidroquinona.

Os eventos adversos mais comumente relatados foram leves e transitórios, como irritação pele, ardor e comichão. (RAJARATNAM, 2010)

Outros agentes de limpeza mais comumente usados incluem ácido retinóico e ácido kójico. Combinações terapêuticas aumentam a eficácia em comparação com monoterapias. Peelings tratamentos químicos e físicos e laser e luz intensa pulsada constituem modalidades exames complementares utilizados para tratar o melasma. (STEINER *et al.*, 2009)

Encontramos evidências limitadas de que uma combinação de vitaminas C e E é melhor do que vitamina C sozinha. Não encontramos evidências dos efeitos dessas terapias em comparação com placebo (FRANCO, 2012).

Os efeitos inibitórios de análogo de resveratrol em atividade estudaram-se tirosinase fúngica. Os resultados atuais indicam que essas moléculas podem ter utilidade farmacológica no futuro próximo. Estudos da relação entre comportamento in vitro dos novos análogos e sua atividade in vivo podem contribuir para o

desenvolvimento de tratamentos de branqueamento da pele mais eficazes (FRANCO, 2012).

O ácido tranexâmico (TA) é uma nova molécula que está sendo explorada na terapia de melasma e mostrou resultados otimistas em ensaios preliminares. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia da solução tópica de 5% de AT com o creme de 3% HQ no tratamento de melasma na pele da Índia. A solução tópica de TA (ácido tranexâmico) a 5% é tão eficaz quanto o creme de 3% HQ no melasma com maior satisfação do paciente (JANNEY *et al.*, 2019)

Os agentes orais, especialmente o ácido tranexâmico, foram bem estudados e utilizados, mas eles precisam de mais acompanhamento para efeitos colaterais. (SARKAR *et al.*, 2017)

Eficácia e segurança do ácido tranexâmico no melasma: uma meta-análise e revisão sistemática Os resultados suportam a eficácia e segurança do ácido tranexâmico, isoladamente ou em adjuvante das modalidades de tratamento de rotina para o melasma. O ácido tranexâmico é uma nova opção de tratamento para o melasma; no entanto, não há consenso sobre seu uso.

Os efeitos colaterais foram menores, com alguns casos relatando hipomenorreia, desconforto abdominal leve e irritação transitória da pele. (JUNG *et al.*, 2017)

A terapia de primeira linha para o melasma consiste em combinações triplas. Quando as combinações triplas não estão disponíveis ou quando os pacientes têm hipersensibilidade a eles, eles serão considerados ingredientes ou agentes individuais.

Os peelings químicos e lasers podem produzir resultados imprevisíveis e são associados aos efeitos adversos, incluindo necrose epidérmica, hiperpigmentação, cicatrizes pós-inflamatórias e hipertróficas.

Estas intervenções são terapias de segunda linha e são usadas apenas se a medicação tópica Falhou. Em mãos experientes, peelings químicos e lasers são geralmente seguros eles podem produzir resultados mais rápidos que os medicamentos tópicos. (BASIT, 2019)

Verificou-se que a terapia de combinação tripla foi a mais eficaz, mas aproximadamente 40% dos pacientes desenvolvem eritema.

Os tratamentos atuais disponíveis para o melasma permanecem insatisfatórios. Muitos de os estudos careciam de acompanhamento a longo prazo. As limitações da literatura atual incluem a heterogeneidade dos desenhos do estudo, os pequenos tamanhos das amostras e taxas de rastreamento fracas. (RIVAS, 2013)

Este estudo demonstra que as esfoliações com ácido glicólico em série proporcionam um efeito adicional a um regime tópico que é uma modificação do regime de Kligman (hidroquinona 5%, tretinoína a 0,05%, acetato de hidrocortisona a 1% numa base de creme) testada tempo para o tratamento do melasma em indivíduos de pele escura, se usado de forma judiciosa e sob supervisão. Isso mostra que peelings químicos superficiais são benéficos no tratamento do melasma (SARKAR *et al.*, 2002)

A monitorização cuidadosa dos efeitos secundários dos corticosteróides deve ser feita. Cremes tópicos que contenham mometasona ou fluticasona devem ser completamente desestimulados. Um grande número de novos agentes botânicos oferece uma alternativa adequada e deve usado para manter o clareamento do melasma. O tratamento de condições médicas concomitantemente é importante. As esfoliações e lasers formam terapias de segunda e terceira linha, respectivamente. (SARKAR *et al.*, 2017)

Os peelings representam uma das terapias mais utilizadas, especialmente as superficiais e significa, nas consultas do dermatologista. Um novo conceito de peeling semioclusivo é descrito chamado Cimel, orientado para, entre outras coisas, despigmentar o tratamento. Aquele que consiste em concentrações variáveis de 3% de ácido salicílico, 6% de hidroquinona, ácido kójico 5%, 1% de ácido ascórbico, 0,1% de ácido retinóico em ciclodextrina e 9% de ácido láctico e 5% de rucinol, em forma de máscara por um período de 4 a 8 horas. Para a manutenção do Cimel foi utilizado Conservative-C. No grupo de hiperpigmentações, excelentes resultados foram observados 90% dos casos. Os efeitos imediatos foram eritema e peeling fino. As complicações foram nulas.

Em conclusão O peeling de Cimel é uma grande inovação no campo dos Dermocosméticos seus resultados e sua versatilidade, cobrindo várias indicações Tem um efeito de peeling suave papila epidérmica e dérmica e meio. (CISNEROS, 2003)

Novos compostos estão sendo desenvolvidos, especialmente extratos botânicos e tratamentos com base em dispositivos, e adicionado à lista de opções disponíveis para tratamento. Sem no entanto, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar sua eficácia em comparação com os tratamentos conhecidos disponíveis. Também é necessário definir a função protocolos de terapia combinada e design para fornecer resultados e prevenir recaídas. (SARKAR *et al.*, 2014)

Foi realizado um estudo sobre um produto despigmentante à base de elementos naturais, gel, chamado emclarex®, que contém uma associação de ingredientes ativos como a diacetilboldina, Phylantus emblica e filtros solares de amplo espectro. Da mesma forma, a medição basal foi feita ou melanina inicial, em área com melasma e outra sem melasma (área de controle) e foi realizado registro fotográfico antes da aplicação do produto. Este estudo permitiu determinar a eficácia despigmentante do produto emclarex®, pois mostrou uma queda de 57,7% índice de melanina em 89,7% dos voluntários diagnosticados com melasma, após 60 dias de uso. (ARANGO, 2015)

Um novo creme branqueador é criado, fabricado pela Beitaini Biotechnological Co., Ltd. (China), que contém porcelana de camélia (1%), sanchi (0,5%), óleo de prinsepia utilis (0,5%) e portulaca Oleracea (1%). Um creme sem ingredientes ativos foi usado como placebo, e creme foi usado arbutin como controle adicional. O creme testado e os controles foram certificados pela Administração de Alimentos e Medicamentos da China (CFDA). O creme que contém a mistura de ervas é seguro e eficaz para o melasma. (ZHANG *et al.*, 2019)

Em 2 estudos em que a tretinoína foi comparada com placebo, as medidas objetivas demonstraram reduções significativas na gravidade. Em conclusão, as evidências limitadas atuais apoiam a eficácia de múltiplas intervenções aleatorizados. (JUTLEY *et al.*, 2014)

Peelings químicos e terapias a laser podem produzir resultados mistos, com aumento do risco de irritação e hiperpigmentação subsequente, particularmente em indivíduos com pele mais escura. Portanto, Os tratamentos atuais disponíveis para o melasma permanecem insatisfatórios. (RIVAS, 2013)

Para pacientes com melasma refratário, peelings químicos ou terapias podem ser usados com base em laser e luz, juntamente com agentes clareadores da pele. No entanto, esses tratamentos devem ser usados com extrema cautela em pacientes com tipos de pele mais escuros que aumento do risco de hiperpigmentação pós-inflamatória. (GOLDSTEIN *et al.*, 2018)

O uso de lasers no tratamento do melasma foi abordado nos relatos de caso, mas não existe consenso na literatura sobre a segurança, eficácia ou durabilidade dos tratamentos em laser. Além disso, dados os riscos potenciais da intervenção do laser na pele hiperpigmentada, os riscos e benefícios do relacionamento com o laser devem ser comparados com mais abordagens de tratamento conservador e tradicional. Em todos os casos em que o laser foi usado como monoterapia, a durabilidade da melhora do melasma foi limitado. Em estudos que compararam tratamentos a laser com tópicos, baseados em laser de monoterapia não mostrou benefícios em relação aos tratamentos tópicos. Esta análise sugere que o uso do laser não pode recomendar o tratamento do melasma devido à segurança e eficácia imprevisíveis, melhora clínica por um tempo limitado e não há benefício claro sobre os tratamentos convencionais. (HALACHMI, 2013)

Tendo em conta o resultado a curto prazo da terapia com laser e hidroquinona, podemos aplicá-lo para obter resultados positivos mais a curto prazo. No entanto, devido à falta de diferenças significativas entre os dois métodos e também o alto custo da terapia com laser, parece melhor não recomendar o laser de CO 2 fracionado aos pacientes como terapia complementar ao tratamento a longo prazo do melasma. (ABADCHI, 2019)

Recomenda-se que a fotoproteção e a fórmula de Kligman modificada possam ser usadas como terapia de primeira linha por até 12 semanas. Na maioria dos pacientes, a terapia de manutenção será necessária com produtos que não contenham hidroquinona (HQ) ou uma combinação tripla fixa intermitentemente,

duas vezes por semana ou com menos frequência. Ele deve oferecer camuflagem concomitante ao paciente em qualquer fase da terapia. Ele recomenda acompanhamentos mensais para avaliar a conformidade, a tolerância e a eficácia o therapy. (ABADCHI, 2019)

A qualidade dos estudos que avaliam os tratamentos de melasma foi geralmente deficiente e os tratamentos disponíveis eram inadequados. Ensaio controlado são necessários randomização de alta qualidade em participantes bem definidos com resultados a longo prazo para determinar a duração da resposta. (RAJARATNAM, 2010)

Ensaio controlado em participantes bem definidos com resultados em longo prazo são necessários. (JUTLEY *et al.*, 2014)

Sabe-se que o tratamento do melasma é menos satisfatório, muitas vezes incompleto e recidivante. É freqüente. Embora existam muitas opções de tratamento disponíveis, elas são conhecidas como inseguras em uso a longo prazo ou o seu perfil de segurança a longo prazo é desconhecido. Pacientes frequentemente usar vários medicamentos, incluindo preparação tópica à base de esteróides sem supervisão por um período prolongado, o que torna a pele inadequada para muitos dos os medicamentos disponíveis. Portanto, tem havido uma grande disparidade entre os médicos que medicamentos e que regime são mais adequados para diferentes categorias de pacientes com melasma e em diferentes situações. Neste contexto, muitos medicamentos novos, em principalmente combinações de algumas moléculas patenteadas ou mesmo extratos de plantas desconhecido, inundou o mercado para a gestão do melasma. Informações sobre a eficácia ou a segurança desses produtos é quase desconhecida. (SARMA, 2017).

Recentemente, o interesse em medicamentos orais e suplementos dietéticos aumentou melhorar o melasma. Procuramos avaliar a eficácia e segurança / tolerabilidade de medicações orais e suplementos dietéticos para o tratamento do melasma.

Os medicamentos orais e os suplementos dietéticos avaliados incluem o ácido tranexâmico, extrato de *Polypodium leucotomos*, beta carotenóide, melatonina

e procianidina. Esses agentes eles parecem ter um efeito benéfico na melhora do melasma.

Em conclusão, os medicamentos orais têm um papel no tratamento do melasma e provou ser eficaz e tolerável com um número mínimo e gravidade dos eventos adversos. Portanto, os dermatologistas devem manter medicamentos orais e suplementos dietéticos em seu arsenal para o tratamento do melasma. (ZHOU, 2017)

Em geral, o prognóstico do melasma é favorável. Há uma redução em sua prevalência, na intensidade das lesões com a idade e na atenuação da pigmentação com o tratamento.

Devido à incompleta compreensão de sua patogênese, os tratamentos com melasma têm objectivo, essencialmente, bloquear a radiação solar e reduzir a quantidade de melanina epidérmica, em vez de apontar para a disfunção causal da doença. Portanto, terapias de longo prazo eles são necessários, uma vez que as taxas de recorrência são altas. Estudos epidemiológicos controlados podem apoiar hipóteses de pesquisa sobre fisiopatologia e estratégias terapêuticas, além de promover a prevenção primária em grupos de risco. (HANDEL *et al.*, 2014)

Muitos dos estudos careciam de acompanhamento a longo prazo. Limitações da literatura corrente deve incluir a heterogeneidade dos desenhos do estudo, as amostras eram pequenas e taxas de rastreamento ruins. (RIVAS, 2013)

4. DISCUSSÃO

Dada a etiologia multifatorial do melasma, é importante ter um enfoque terapêutico multimodal que aborde fatores como a fotoproteção, a inflamação, a vascularização, a pigmentação e as influências hormonais. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

Devem ser evitados fatores desencadeantes como a exposição intensa a radiação UVA, UVB, infravermelhos e luz visível, assim como o uso de anticoncepcionais hormonais e fármacos fotossensibilizantes (grade a1). (MENDOZA *et al.*, 2017)

Por tanto, a base do tratamento para o melasma é o creme fotoprotetor. Sendo importante usar esta medida como maneira de prevenção ou manutenção da condição.

Estudos mostraram que o uso de filtro solar de amplo espectro UVA e UVB, associado com cremes clareadores, conformam uma base fundamental no tratamento do melasma. Recomenda-se o uso de protetor solar com óxido de ferro UV. Por conseguinte, um filtro solar com amplo espectro, não só impede as recidivas do melasma, mas também melhora a eficácia de outras terapias tópicas. (SARKAR *et al.*, 2017)

É importante considerar que nenhuma evidência incontestável apoia qualquer intervenção terapêutica em mulheres grávidas ou lactantes. Por tanto, a opinião atual indica que tais mulheres com melasma podem ser beneficiadas com o uso de filtros solares de amplo espectro e evitando a exposição à luz ultravioleta, tais como a luz solar. (HYWEL *et al.*, 2014)

De um modo geral, e em conformidade com o consenso médico, o tratamento de melasma é dividido em duas fases: a fase intensiva e a fase de manutenção. Pensa-se que a fase intensiva deve, idealmente, obter resultados subjetivos e objetivos satisfatórios dentro de oito semanas, alcançando uma redução de 50% na escala mais, seguido por uma fase de manutenção de seis meses, durante o qual se espera alcançar uma maior redução. (ARANGO, 2015)

Considerando todos os resultados dos estudos descritos acima, se recomenda escolher como primeira linha de terapia, os compostos tópicos, enquanto que as esfoliações químicas devem ser adicionados gradativamente na terapia de segunda linha. Terapias com laser e luz representam opções potencialmente promissoras para pacientes refratários a outras modalidades (SHANKAR *et al.*, 2014)

Conclui-se também que o uso concomitante de várias terapias tópicas com diferentes mecanismos de ação é preferível em relação à monoterapia. A ação sinérgica dos três agentes tópicos atinge uma despigmentação significativamente maior do que qualquer agente simples ou comparada a combinações duplas. Ingredientes ou agentes simples serão considerados apenas quando as combinações triplas não estiverem disponíveis ou quando os pacientes tiverem hipersensibilidade a elas. (BASIT, 2019) São recomendadas as combinações duplas em caso de que as combinações triplas não estejam disponíveis ou se os pacientes forem intolerantes a elas. As disponíveis na Índia incluem HQ e GA, HQ e ácido kójico, e mequinol e tretinoína. (SHANKAR *et al.*, 2014)

Alguns autores ressaltam que os regimes combinados, sendo mais eficazes e de ação mais rápida do que as monoterapias, encurtam a duração do tratamento e reduzem os efeitos adversos em comparação com uma medicação individual, razão pela qual o uso de terapias combinadas é preferível.

A hidroquinona continua sendo o agente isolado mais eficaz, provando ser seguro, com poucos efeitos adversos, tanto no tratamento como na preparação da pele para peelings químicos ou físicos. (SARKAR *et al.*, 2017). É o creme de tratamento de melasma mais utilizado, mas deve ser usado com cautela, em relação ao tempo de uso e indicações.

Embora alguns estudos revelem que o HQ seja muito eficaz e seja dosificado em diferentes concentrações, pode causar dermatite irritante em alguns indivíduos e o seu uso crônico pode levar a uma ocronose exógena (OGBECHIE-GODEC, 2017).A concentração superior a 5% pode causar mais irritação e agravamento da hiperpigmentação sob a forma de ocronose exógena em uso prolongado. (SARKAR *et al.*, 2017)

Devem ser tomados cuidados antes de escolher o produto a ser usado, uma vez que tanto o uso de hidroquinona como de ácido kójico estão associados a algumas reações adversas que podem agravar o aparecimento das manchas e prejudicar a saúde do usuário. Além disso, os efeitos sistêmicos e secundários destas substâncias não foram totalmente clarificados . Por estas razões, a utilização de cosméticos que contenham hidroquinona é proibida na União Europeia e rigorosamente controlada nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA). (FRANCO, 2012)

Efeitos adversos, como atrofia cutânea e telangiectasia, foram bastante baixos, mesmo que este regime seja continuado por mais de 6 meses. No entanto, o tratamento diário a longo prazo está associado a mais efeitos adversos, enquanto a terapia intermitente foi associada a uma maior recidiva de melasma em um estudo. (SARKAR *et al.*, 2017)

O uso isolado de ácido retinóico é capaz de reduzir o melasma, porém em altas concentrações pode levar a resultados indesejáveis.

O retinol tópico (cosmecêutico) usado como monoterapia é ineficaz no tratamento do melasma (MENDOZA *et al.*, 2017).

Dos retinóides, o mais usado é a tretinoína (ALCALÁ PÉREZ, 2015). Estudos confirmaram o uso benéfico do creme de tretinoína 0,1% para o tratamento de melasma em pacientes negros. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

O efeito da hidroquinona e do ácido retinóico é reforçado quando ambos são usados em combinação com corticosteroides, mostrando maior eficácia e menor custo total de tratamento. Por esta razão, a utilização da fórmula de Kligman modificada é preferível no âmbito dos tratamentos combinados.

Os pesquisadores descobriram que os esteróides fluoretados eram mais eficazes e seguros do que os não fluoretados, como o fluocinolona acetona 0.01% e fluticasona (SHANKAR *et al.*, 2014) , sendo recomendados o seu uso. A terapia de combinação tripla (TCT) com HQ 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolona acetona 0,01% foi superior à monoterapia de HQ 4% ou dupla terapia, na melhora do melasma (RIVAS, 2013) (SHANKAR *et al.*, 2014), mas uma grande porcentagem

deles relatou aumento do eritema, irritação da pele e desconforto. (OGBECHIE-GODEC, 2017) Essas combinações incluem a fórmula de Kligman (5% HQ, 0,1% tretinoína e 0,1% dexametasona), a fórmula de Kligman modificada (4% HQ, 0,05% tretinoína e 1% acetato de hidrocortisona), Pathak (2% HQ e 0,05-0,1% tretinoína) e a fórmula de Westerhof (4,7% de N-acetilcisteína, 2% de HQ e 0,1% de acetona de triancinolona). A combinação do HQ microencapsulado 4% com retinol 0,15% e antioxidantes também foi testada em melasma com estudos que mostraram melhora na gravidade da doença, intensidade da pigmentação, área de lesão e avaliações colorimétricas. (SARKAR *et al.*, 2014)

Além de alguns estudos sobre a TCC com fluocinolona, há uma escassez de estudos que avaliem a segurança da TCC para uso a longo prazo. (SARKAR *et al.*, 2017)

Não é recomendável esfregar vigorosamente os cremes triplos em áreas hiperpigmentadas, pois pode piorar a situação. A ocronose pode ocorrer com exposição prolongada a potentes cremes esteróides, portanto, são recomendadas verificações sistemáticas para evitar a ocorrência de efeitos adversos. Além disso, pelo acima exposto, faz-se necessário desenvolver alternativas de tratamento. (SARKAR *et al.*, 2014)

Na última década, a TCC tem sido utilizada de forma desenfreada e por mais tempo do que o recomendado, que é de 6 meses, tanto como medicação prescrita como de venda livre. Este uso desenfreado resultou em um número de efeitos adversos em muitos pacientes. (SARKAR *et al.*, 2017) Recomenda-se, portanto, evitar o uso prolongado dos corticosteróides na face (mais de 12 semanas), de média potência, como a mometasona, que pode causar atrofia cutânea, telangiectasia e/ou erupção acneiforme. (SHANKAR *et al.*, 2014)

Os corticosteróides não são usados como monoterapia, pois tem sido demonstrado que, embora sejam bem sucedidos nas combinações acima mencionadas, é improvável que sejam superiores aos despigmentantes, como o HQ. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

Estudos mostram que os retinóides podem causar dermatite, sendo o mais irritante o tazaroteno, seguido do ácido retinóico e, menos irritante, o

adapaleno. Em casos de irritação grave, observou-se hiperpigmentação pós-inflamatória. (MENDOZA *et al.*, 2007)

Assim como os corticosteroides, os retinóides, como o ácido tranexâmico tópico, também não são indicados para uso em monoterapia, devido ao seu limitado sucesso e menor eficácia. (OGBECHIE-GODEC, 2017) Também apresentou efeitos adversos conhecidos. Podendo ser usado em casos selecionados de melasma (recomendação Grau B). (SARMA, 2017)

No entanto, se compararmos a terapia oral com ácido tranexâmico (AT) com a terapia tópica, podemos ver que esta teve maior sucesso do que a formulação oral, já que a terapia tópica teve sucesso limitado e menor eficácia do que quando usada oralmente. (OGBECHIE-GODEC, 2017)

Portanto, podemos recomendar o uso de AT, devido ao seu bom perfil de segurança de AT (em doses para melasma usados via oral de 500 a 750mg) sozinho ou combinado com outros despigmentantes, com poucos efeitos indesejáveis. Além disso, é estável à temperatura ambiente, insensível aos raios UV e não oxida facilmente, por isso pode ser usado em SLC. (SARKAR *et al.*, 2014) No entanto, devido ao seu mecanismo de ação, antes de indicar a droga, é sugerido perguntar se existe histórico pessoal ou familiar de eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda) (grade a2). (MENDOZA *et al.*, 2017)

Também podemos recomendar o uso de 500mg de AT oral em combinação com TCC e laser, pois os estudos mostraram bons resultados. (LZHOU, 2017) Mas, ainda são necessários mais estudos para avaliar o seu potencial anti-melasma.

Novos tratamentos estão sendo estudados atualmente, compostos naturais, como *Polypodium leucotomus* (pl), Carotenóides, Melatonina (m), Procyanidin (p), por via oral, que teriam menos efeitos adversos que a combinação clássica, mas tiveram baixa capacidade de despigmentação (grau b2). (MENDOZA *et al.*, 2017).

Ácido ascórbico e ácido kójico, ácido azelaico (AA), *Bellis perennis*, em combinação com alcaçuz tópico e emblica. Outros compostos naturais tópicos utilizados, como lignina peroxidase, arbutina, soja e silimarina, Niamicida, nos quais não ocorreram efeitos adversos, em oposição ao tratamento conservador.

A melatonina oral 3mg também teve uma baixa capacidade de despigmentação, sozinha ou na companhia de melatonina tópica, mas sem efeitos adversos significativos (grau b2). (ZHOU, 2017)

Embora bastante recalcitrantes ao tratamento, os agentes tópicos como a hidroquinona, o regime de Kligman modificado, o ácido azelaico, o ácido kójico, a vitamina C e o protetor solar continuam sendo o pilar da terapia. (SARKAR *et al.*, 2017)

Se for necessária uma alternativa ao tratamento com HQ, os com ácido azelaico, ácido kójico e vitamina C podem ser feitos topicamente, que mesmo sendo mais fraco, é recomendado como alternativa aos cremes que contém hidroquinona. (SARKAR *et al.*, 2017)

É interessante destacar o uso de novas substâncias como o sulfato de zinco 10%, ácido elágico, pidobenzona 4%, metimazol, beta-caroteno, tópicos, peeling de ácido pirúvico 50%, picnogenol oral, ácido tranexâmico intradérmico e terapia fotodinâmica, com eficácia e segurança ainda não bem estabelecidas.

A vitamina C é um medicamento caro. A estabilidade é um problema. Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar a droga como monoterapia ou como coadjuvante. Maiores estudos são necessários para avaliar sua eficácia. Não há, ainda, nenhuma evidência para recomendar a vitamina E como monoterapia ao melasma. (SARMA, 2017) Ao comparar o extrato de planta de orquídea com a Vitamina C, eles foram semelhantes em eficácia. (SARKAR *et al.*, 2014)

Embora o AK possa ser usado como opção para a HQ, alguns estudos indicam que o ácido kójico é mais irritante que a hidroquinona e ocasionalmente produz dermatite por contato. (MENDOZA *et al.*, 2007)

A Food and Drug Administration (FDA) autorizou o AK para uso tópico apenas na concentração de 2%, que é a concentração considerada segura; entretanto, na monoterapia ela é eficaz apenas em 4%, e com um fraco efeito despigmentante (grau b2).⁶¹, Portanto, nessa baixa porcentagem, ele só pode ser usado com a adição de AK em 2% para outros despigmentantes, o que aumenta a eficácia da mistura no tratamento do melasma (grau c1). (MENDOZA *et al.*, 2017)

Estudos mostraram que o ácido azelaico 20% pode ter os mesmos resultados que o HQ 4%, portanto, pode ser usado em casos de intolerância ao HQ. (SHANKAR *et al.*, 2014) O AA de 20% em monoterapia é tão eficaz e seguro quanto a HQ no tratamento do melasma, e pode ser uma alternativa em pacientes sensíveis à HQ (grau b2). (MENDOZA *et al.*, 2017)

O uso do creme de ácido azelaico 20% é recomendado como adjuvante na terapia com laser Nd: YAG no melasma (recomendação Grade B). (SARMA, 2017)

O peeling é recomendado em procedimentos superficiais seriados com ácido glicólico parcialmente neutralizado (50% a 70%), ácido salicílico (20% a 30%), resorcinina (24%) e solução de Jessner. (MENDOZA *et al.*, 2007) Tretinoína, ácido tricloroacético, ácido láctico ou outros aminoácidos de frutos são comumente usados como procedimento adjuvante para melasma epidérmico, incluindo melasma misto, ou em casos recalcitrantes. (MENDOZA *et al.*, 2017)

Os peelings mais profundos são muito eficazes em mãos experientes, mas suas potenciais complicações os tornam incontroláveis na consulta dermatológica, portanto, no caso do melasma, recomenda-se o uso de peelings superficiais e médios. (CISNEROS, 2003)

O uso de sessões de peelings químicos ou de microdermo abrasão podem contribuir para uma resposta mais rápida, sendo os peelings de ácido glicólico e a solução de Jessner os mais estudados e com resultados mais positivos. Outro novo agente peeling que está sendo usado é a esfoliação com aminoácidos e frutas. É um potente antioxidante e também atua contra a fotopigmentação. Os efeitos adversos foram menores nas esfoliações com aminoácidos e frutas.

Existem estudos que aprovam a monoterapia de peeling com ácido glicólico. O uso de peeling serial superficial a cada duas semanas, com ácido glicólico 50-70%, com três a cinco minutos de contato mostrou melhores resultados no tratamento do melasma recalcitrante ou refratário, se comparado ao tratamento tópico (grau c2).

O peeling pode ser usado para aumentar o efeito clareador dos tratamentos tópicos, produzindo mais efeitos do que o tratamento tópico usado como monoterapia. O uso da TCC e a fotoproteção, em combinação com peeling superficial com ácido glicólico, em ciclos de duas semanas, diminui a intensidade do melasma moderado ou grave nos fototipos II a IV (grau c2). (MENDOZA *et al.*, 2017)

Embora existam estudos que negam a eficácia do peeling, outros estudos comprovam e indicam que a sua eficácia pode ser aumentada combinada com HQ 2% ou 0,25% de tretinoína. Além disso, pode ser adicionado a outras terapias como o ácido azelaico ou mesmo a TC para aumentar a eficácia global ou a taxa de melhoria, respectivamente (recomendação de Grau B). (SARMA, 2017)

Qualquer procedimento ablativo deve fazer parte de um tratamento abrangente com despigmentadores tópicos, protetores solares e só são indicados em pacientes que não responderam adequadamente à terapia tópica isolada. (MENDOZA *et al.*, 2007)

Algumas pesquisas relataram não encontrar diferenças significativas na redução de pigmentos quando se usa HQ 4% com GA 20-30% comparado ao HQ isolado. Outros estudos também não mostraram diferença no regime com ácido salicílico (SA) 20-30% de esfoliação e HQ 4% em relação à monoterapia com HQ. Os procedimentos de intervenção são usados em combinação com terapia tópica de primeira linha para tratar o melasma recalcitrante quando o paciente apresenta resposta fraca ou nula. As técnicas de intervenção foram consideradas terapia de primeira linha, pois podem causar HIP e são, muitas vezes, ineficazes.

Peelings químicos e lasers podem produzir resultados imprevisíveis e estão associados a efeitos adversos, incluindo necrose epidérmica, hiperpigmentação pós-inflamatória e cicatrização hipertrófica. Estas intervenções são terapias de segunda linha e são utilizadas apenas se o medicamento tópico

falhar. Em mãos experientes, peelings químicos e lasers são geralmente seguros e podem produzir resultados mais rápidos do que os medicamentos tópicos. (BASIT, 2019). Entretanto, esses tratamentos devem ser usados com extrema cautela em pacientes com pele mais escura, que têm um risco aumentado de hiperpigmentação pós-inflamatória. (GOLDSTEIN *et al.*, 2018)

Recomenda-se o monitoramento próximo da despigmentação da pele e a terapia deve ser interrompida se forem observadas alterações na pigmentação da pele circundante. (BASIT, 2019)

Comparando o peeling com ácido glicólico a 20, 35, 50 e 70% *versus* aminofrutos a 20, 30, 40 e 50%, não mostram diferenças significativas para o tratamento do melasma; entretanto, concluiu-se que o peeling com aminofrutos é menos irritante (grau b2). (MENDOZA *et al.*, 2017)

Ao comparar peeling de Jessner e peeling com ácido salicílico, não foram encontradas diferenças significativas entre ambos. (RAJARATNAM, 2010)

Ao comparar os peelings em solução de Jessner com SA 30% e TCA 20%, houve uma diminuição estatisticamente significativa no MASI com Jessner em ambos os estudos, e os peelings com SA 30% foram menos eficazes do que com TCA 20%. (BALL AREFIEV *et al.*, 2012)

Mas, em última análise, a maioria dos autores conclui que todos estes peelings podem ser usados como terapia adicional a outra terapia ou como terapia de manutenção, esperando apenas eficácia leve a moderada (Grau de Recomendação D), e que não há vantagem significativa de um peeling sobre outro.

A seleção de peeling e sua força devem ser feitas de acordo com o nível de conforto e a experiência dos dermatologistas e a força mais segura pode ser selecionada. Apenas dermatologistas experientes devem usá-los. (SARMA, 2017)

Enquanto que a luz intensa pulsada e os tratamentos com laser devem ser realizados com cautela.

Não há evidências de que a terapia combinada de creme de hidroquinona combinada com luz intensa pulsada seja mais eficaz do que o creme de hidroquinona sozinho. (RAJARATNAM, 2010)

Os lasers têm um papel limitado no tratamento do melasma. Apesar do sucesso do uso de lasers Q-switching (QS) [50], lasers fracionários [57,62 - 66], IPL [56] e lasers combinados [67- 69] terem sido relatados, a resposta ao tratamento é imprevisível e a pigmentação é frequentemente repetida. Além disso, a HPI (hiperpigmentação pós-inflamatória) é comum em pacientes indianos. Portanto, um programa de manutenção deve ser iniciado e continuado. Por estas razões, os lasers não são geralmente recomendados como tratamento de escolha para o melasma em pacientes indianos. Pode ser usado em casos selecionados de resistência, a critério do médico assistente, após aconselhamento adequado. Um teste pode ser realizado antes do tratamento da lesão.

O laser QS sozinho ou em combinação com lasers fracionários de CO₂ ou IPL tem mostrado razoável sucesso no tratamento de melasma em pacientes asiáticos. Vários estudos têm demonstrado sucesso no tratamento do melasma com lasers fracionários [Erbio não-ablativo: Lasers de vidro de 1.540 / 1.550 nm], e são recomendados para todos os tipos de pele. (SHANKAR *et al.*, 2014)

Os lasers não ablativos para o tratamento do melasma são, portanto, preferíveis aos lasers ablativos, dada a tendência de causar menos inflamação e, portanto, menos alteração da pigmentação pós-inflamatória (PIPA) (OGBECHIE-GODEC, 2017)

A combinação de laser Qs Nd: YAG 1064 com peeling superficial de ácido glicólico a 30% mostra melhores resultados do que o uso de laser isolado no tratamento de melasma de disposição mista e recalcitrante. (MENDOZA *et al.*, 2017)

Em relação à eficácia do laser Nd: YAG de LFQS, verificou-se que ele aumentou quando foram adicionados coadjuvantes como TXA oral ou casca de GA ou vitamina C. Todas estas combinações eram melhores que a monoterapia a laser. Portanto, pode ser prudente usar tal combinação ao invés de monoterapia a laser (recomendação Grau D). São necessários mais estudos. Esse laser de baixa

fluência produz bons resultados, mas deve-se considerar o risco de recorrência e efeitos adversos, que limitam seu uso. (grau 2c).

Alguns autores concluíram que a monoterapia com laser Nd: YAG (1064nm) não é recomendada no melasma. (SARMA, 2017)

Embora os estudos demonstrem bons resultados no tratamento com laser fracionado não ablativo 1550nm, este não foi superior à fórmula tripla e também apresenta maior risco de efeitos adversos, como hiperpigmentação pós-inflamatória (grau 1c). (MENDOZA *et al.*, 2017) Portanto, o uso deste laser como monoterapia não é recomendado, preferindo o uso da TCC.

Através de estudos sobre o uso da combinação de lasers, podemos concluir que ela só deve ser usada para melasma refratário, dermatite de contato e hiperpigmentação em alguns pacientes, especialmente naqueles de pele mais escura.

Tendo em conta o resultado a curto prazo da terapia combinada com laser e hidroquinona, podemos aplicá-lo para obter resultados positivos. Entretanto, devido à falta de diferenças significativas entre os dois métodos e também ao alto custo da terapia com laser, parece melhor não recomendar o laser CO 2 fracionado aos pacientes como terapia complementar para o tratamento a longo prazo do melasma. (ABADCHI S, 2019)

São necessários mais estudos, pois a maioria dos artigos publicados apresentou metodologia inadequada e/ou um número muito pequeno de participantes.

O laser Nd: YAG é o preferido, considerando que a maioria dos estudos o usou até 6 sessões e algumas até 15 sessões. (SARMA, 2017)

Como terapia de manutenção, a prevenção do sol e a proteção solar são essenciais para alcançar e manter os resultados dos tratamentos de despigmentação.

Além da fotoproteção, a aplicação intermitente de agentes isolados (por exemplo, hidroquinona, ácido azelaico, retinóides tópicos) ou cremes de combinação

tripla pode ser útil na prevenção de recorrências em pacientes que alcançaram uma depuração completa ou quase completa após tratamento contínuo. Durante a fase de manutenção, a preparação tópica pode ser aplicada uma vez por dia, duas ou três vezes por semana; o tratamento continuado pode ser retomado se ocorrer uma recidiva.

Em termos de metodologia de estudo, observou-se predomínio de métodos subjetivos (opinião do paciente e do observador, análise fotográfica) e quantitativos (MASI e MAMI) para análise da eficácia, e poucos estudos realizaram análise histológica.

Sugere-se educar os pacientes sobre a exposição ao sol e o uso regular de protetor solar, os quais são pilares no tratamento do melasma.

Apesar da literatura ser extensa, constantemente atualizada e revisada, faltam mais estudos, especialmente para substâncias novas e menos estabelecidas, pois a informação é limitada, e algumas controvérsias persistem por causa da Heterogênese e uma escassez de estudos bem definidos.

Mais estudos são necessários para validar a associação entre hormônios e melasma. (SARKAR *et al.*, 2017)

A maioria dos estudos não comparou ou usou o HQ como controle; portanto, não podemos classificar qualquer tratamento sobre outro. (BALL AREFIEV *et al.*, 2012)

A durabilidade da melhora do melasma foi limitada em todos os casos em que o laser foi usado como monoterapia. (HALACHMI, 2013) Em estudos que compararam tratamentos laser com tópicos, a monoterapia com laser não mostrou benefícios superiores aos tratamentos tópicos, por isso, esta análise sugere que o uso de laser isolado não pode ser recomendado para tratamento contra o melasma devido à segurança e eficácia imprevisíveis, melhora clínica por tempo limitado e não há benefício claro sobre tratamentos convencionais. (HALACHMI, 2013)

5. CONCLUSÃO

Os tratamentos tópicos, incluindo a fotoproteção, costumam ser os tratamentos de primeira linha contra o melasma. Os agentes terapêuticos mais ocupados são aqueles que inibem a produção de melanina por meio da melanogênese e a proliferação de melanócitos. O uso concomitante de várias terapias tópicas com diferentes mecanismos de ação é preferente comparado à monoterapia.

Diante desses resultados, podemos concluir que combinar agentes tópicos como a HQ, tretinoína e um corticosteroide, além de educar os pacientes a respeito da exposição solar e o uso adequado e frequente de filtro solar continuam sendo os pilares do tratamento do melasma.

Mesmo que a literatura seja extensa, constantemente atualizada e revisada, ainda é limitada quanto às evidências de eficácia, principalmente para as substâncias novas e menos consagradas, e algumas controvérsias seguem sem solução devido à heterogeneidade e uma escassez de estudos bem definidos.

O melasma é um transtorno complexo e vários fatores estão envolvidos em sua patogenia, cuja identificação nos permitirá desenvolver melhores opções de tratamentos, com maior eficácia, menos efeitos secundários e períodos mais longos de remissão.

Estão sendo desenvolvidos compostos mais novos, especialmente extratos botânicos e tratamentos com base em dispositivos, e se juntam à lista de opções disponíveis para o tratamento. No entanto, são necessários mais ensaios aleatórios controlados para avaliar sua eficácia em comparação com os tratamentos disponíveis conhecidos. Também é necessário definir a função da terapia combinada e os protocolos de desenho para proporcionar ótimos resultados e prevenir retrocessos.

O tratamento médico do melasma com hidroquinona tópica ou creme de combinação tripla é o mais efetivo, mesmo que, desde a última década ou antes,

tem causado muitos efeitos secundários devido aos corticosteroides ou a hidroquinona usada sem supervisão em pacientes índios.

O ácido azelaico, o ácido kójico e a vitamínica C por via tópica, mesmo que mais fracos, oferecem uma alternativa aos cremes que contêm hidroquinona.

A avaliação inicial e o tratamento dos fatores médicos, a fotoproteção e o creme de combinação tripla funcionam bem e devem intercalar com outros agentes que não contenham hidroquinona. (SARKAR *et al.*, 2017)

Os objetivos particulares na busca por tratamentos, são, principalmente, diminuir a hiperpigmentação à satisfação do paciente, tanto em gravidade como em extensão; evitar a recidiva; melhorar a qualidade de vida; educar ao paciente para evitar os fatores de risco e aprofundar no estudo de cada paciente, buscando fatores endógenos que geram a recidiva das manchas e que sejam suscetíveis de modificação. (MENDOZA *et al.*, 2007)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABADCHI, S. N.; NAEINI, F. F.; BEHESHTIAN, E. Combination of Hydroquinone and Fractional CO₂ Laser versus Hydroquinone Monotherapy in Melasma Treatment: A Randomized, Single-blinded, Split-face Clinical Trial. **Indian J Dermatol.**, v. 64, n. 2, p. 129–135, Mar 2019.

ARANGO, A. P. M.; QUINTERO, L. J. V.; OSSA, M. I. A. Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. **CES Med**, v. 29, n. 1, Jan. /June 2015.

BALL AREFIEV, K. L. *et al.* Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature. **Dermatol Surg**, v. 38, n. 7, p. 971-984, Jul 2012.

BARTOLI MIOT, L. D.; *et al.* Fisiopatologia do melasma. **An. Bras. Dermatol**, v. 84 n. 6, Nov./Dec. 2009.

BASIT, H.; GODSE, K. V.; AL ABOUD, A. M. **Melasma**. StatPearls, Jan-2019.

BIAGGI, G. M. C.; MUÑOZ, P. A. Z. **Actualizaciones en el tratamiento del melasma**. **Master de medicina estética y de envejecimiento**, p. 1-101, 2013.

CISNEROS, J. L.; DEL RIO, R., BOUFFARD, F. Innovación en el concepto de peeling: CIMEL ICP, con acción despigmentante y rejuvenecedora. **Dermaclinic. Med Cutan Iber Lat Am**, Barcelona, España, v, 31, n. 3, p. 173-178, 2003.

FERNANDES, L. F.; MENDONÇA, C. R.; AMARAL, W. N. Alterações dermatológicas na gravidez: revisão da literatura. **FEMINA**, v. 42, n. 2, Março/Abril 2014.

FRANCO, D. C.; *et al.* Inhibitory effects of resveratrol analogs on mushroom tyrosinase activity. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 11816-11825, Oct 2012.

GARCÍA, P. I.; *et al.* Determination of optimum wavelength and derivative order inspectrophotometry for quantitation of hydroquinone in creams. **Rev. Bras. Cienc**, v. 43, n. 3, jul./set., 2007

GOLDSTEN, B. G.; *et al.* Melasma. **Rev. Saúde**, v. 4, n. 8, p. 160-173, Setembro 2018.

HALACHMI, S.; HAEDERSDAL, M.; LAPIDOTH, M. Melasma and laser treatment: an evidenced-based analysis. **Lasers Med Sci**, London, v. 29, n. 2, p. 589-598, Mar 2013.

HANDEL, A. C.; *et al.* Melasma: a clinical and epidemiological review. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 5, p. 771–782, Sep-Oct 2014.

HYWEL, W.; *et al.* **Evidence based dermatology**. BMJ Book. p. 552-567, 03 junio 2014.

JANNEY, M. S.; *et al.* A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. **J Cutan Aesthet Surg**, v. 12, n. 1, p. 63–67, Jan 2019.

JUNG, K. H.; *et al.* Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. **Acta Derm Venereol**, v. 97, n. 7, p. 776–781, Jul 2017.

JUTLEY, G. S.; *et al.* Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: An abridged Cochrane review. **J Am Acad Dermatol**, v. 70, n. 2, p. 369-373, Feb 2014.

LINCHETA, L. F.; CARDOSO, B. M. Dermatoses provocadas por la luz solar e influencia en la calidad de vida. **Rev Cub Med Mil**, Ciudad de la Habana, v. 41, n. 3, jul-set. 2012.

MENDOZA, I. A.; *et al.* Melasma: Consensus of the Mexican Working Group for the Study of Pigmentary Disorders. **Consenso Dermatología CMQ**, v. 5, n. 2, p. 112-122, 2007.

MENDOZA, I. A.; *et al.* Melasma: Diagnostic and Management Guidelines. **Dermatología CMQ**, v. 16, n. 1, p. 12-23, Dec 2017.

MOTA, E. D.; PÁEZ, M. T. C.; SERRANO, S. C. El sol y los filtros solares. **Medifam**, v. 13, n. 3, p. 159-165, Mar 2003

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. **Dermatol Ther (Heidelb)**, v. 7, n. 3, p. 305–318, 2017.

PÉREZ, D. A.; VILLASEÑOR, N. E.; SANTA CRUZ, F. J. Melasma en hombres. **Rev Cent Dermatol**, Pascua, v. 24, n. 1, Ene-Abr 2015.

RAJARATNAM, R.; HALPERN, J.; SALIM, A.; EMMETT, C. Interventions for melasma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, Jul 2010.

RIVAS, S.; PANDYA, A. G. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. **Am J Clin Dermatol**, v. 14, n. 5, p. 359-76, Oct 2013.

SARKAR, R.; *et al.* Melasma update. **Indian Dermatol Online J**, v. 5, n. 4, p. 426–435, Oct-Dec 2014.

SARKAR, R.; *et al.* Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. **Indian J Dermatol**, v. 62, n. 6, p. 558–577, Nov-Dec 2017.

SARKAR, R.; *et al.* The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. **Dermatol Surg**, v. 28, n. 9, p. 828-32, Sep 2002.

SARMA, N.; *et al.* Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma. **Indian Dermatol Online J**, v. 8, n. 6, p. 406-442, Nov-Dec 2017.

SHANKAR, K.; *et al.* Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert Opinion and a Review. **Dermatol Ther (Heidelb)**, v. 4, n. 2, p. 165–186, Dec 2014.

STEINER, D.; *et al.* Tratamiento de Melasma: Revisión sistemática. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 87-94, 2009.

ZHANG, Q.; *et al.* A cream of herbal mixture to improve melasma. **J Cosmet Dermatol**, p. 1-8, Feb 2019

ZHOU, L. L.; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. **Int J Dermatol**, v. 56, n. 9, p. 902-908, Sep 2017.