



Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

LILIANE APARECIDA MASCARENHAS MAIA

TERAPIAS DE MANEJO DO MELASMA: REVISÃO DE LITERATURA

BELO HORIZONTE

2021

LILIANE APARECIDA MASCARENHAS MAIA

TERAPIAS DE MANEJO DO MELASMA: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de especialização em Harmonização Orofacial.

Área de concentração:

Orientador: Aline Elizabeth Batista

BELO HORIZONTE

2021

FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia intitulada “**TERAPIAS DE MANEJO DO MELASMA: REVISÃO DE LITERATURA**” de autoria de Liliane Aparecida Mascarenhas Maia aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Aline Elizabeth Batista
Orientadora

Data: BELO HORIZONTE, 20 de novembro de 20

Dedico esta monografia

Ao meu esposo, que me incentiva todos os dias e que sonha os meus sonhos.

E, aos meus filhos, que se apoiam diante de minha ausência.

Tudo é por vocês e para vocês!

BELO HORIZONTE

2021

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento é a Nosso Deus Criador, que me amparou e me mostrou que eu era capaz de superar a maior dor que já senti, porque persistir era necessário para que eu alcançasse mais esse sonho e junto a ele vieram muitas mudanças, dificuldades e realizações.

Obrigada Meu Deus por ter colocado pessoas tão especiais em minha vida durante esse período, como meus colegas de curso, em especial, minhas amigas, Álida, Tânia, Kátia, Valéria, Ladice, que, em alguns momentos foram essenciais e que quero sempre por perto.

Obrigada Meu Deus por ter me presenteado com um mestre tão especial, dedicado, competente, compreensivo, humilde e gigante em conhecimento e coração: prof. Allyson Fonseca.

Obrigada Meu Deus por ter dado tanta paciência e conhecimento a nossa orientadora Marcela Thebit.

RESUMO

O melasma, uma causa comum de procura de cuidados dermatológicos, é uma condição crônica de hiperpigmentação da pele, caracterizada por manchas escuras ou máculas localizadas nas bochechas, testa, lábio superior, queixo e pescoço. Seu tratamento envolve o uso de agentes tópicos de hipopigmentação, como hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico e seus derivados, bem como intradermoterapia, peelings, terapias antioxidantes (como niacinamida), plasma rico em plaquetas, dentre outros. Considerando-se tais afirmativas, este trabalho se propôs a descrever, por meio de uma revisão de literatura, alguns dos agentes mais utilizados no tratamento do melasma. Para tanto, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados do Pubmed, Scielo e Lilacs. Ao final, concluiu-se que a terapia combinada oferece resultados melhores e mais duradouros. Destaque para a intradermoterapia, cujo objetivo é aplicar uma quantidade adequada de medicamentos diretamente na área problemática e evitar o uso de medicamentos orais; e, para o Plasma rico em plaquetas, que contém cerca de 30 fatores de crescimento, os quais estão associados à produção de colágeno, cicatrização de feridas e controle da homeostase. O desenvolvimento recente do ácido tranexâmico sugeriu resultados promissores no melasma induzido por raios ultravioletas. Entretanto, reforça-se o uso dos fotoprotetores para a manutenção do sucesso terapêutico. Assim, deve-se orientar o paciente a incluir nos seus cuidados diários com o corpo, o uso de fotoproteção, que deve incluir o uso de filtros solares de amplo espectro.

Palavras-chave: Dermatologia. Melasma. Tratamento.

ABSTRACT

Melasma, a common cause for seeking dermatological care, is a chronic condition of hyperpigmentation of the skin, characterized by dark spots or macules located on the cheeks, forehead, upper lip, chin, and neck. Its treatment involves the use of topical hypopigmentation agents, such as hydroquinone, tretinoin, azelaic acid and its derivatives, as well as intradermotherapy, peelings, antioxidant therapies (such as niacinamide), plasma rich in packets, among others. Considering these statements, this study aimed to describe, through a literature review, some of the agents most used in the treatment of melasma. For that, a bibliographic search was carried out in the Pubmed, Scielo and Lilacs databases. In the end, it was concluded that the combination therapy offers better and longer lasting results. Emphasis on intradermotherapy, whose objective is to apply an adequate amount of medication directly to the problem area and avoid the use of oral medications; and, for platelet-rich plasma, which contains about 30 growth factors, which are associated with collagen production, wound healing and homeostasis control. The recent development of tranexamic acid has suggested promising results in UV-induced melasma. However, the use of sunscreens to maintain therapeutic success is reinforced. Thus, patients should be instructed to include in their daily body care the use of photoprotection, which should include the use of broad-spectrum sunscreens.

Keywords: Dermatology. Melasma. Treatment.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|--|
| % | Porcentagem |
| + | Mais |
| ADSC-CM | Células-tronco derivadas de adipócitos |
| AT | Ácido tranexâmico |
| DMAE | Dimetilaminoetanol |
| EA | Eventos adversos |
| EVA | Escala visual analógica |
| FPS | Fator de proteção solar |
| GAIS | Escala global de melhora estética |
| HQ | Hidroquinona |
| MASI | Índice de Área de Melasma e Severidade |
| mg | miligramas |
| mL | mililitro |
| mm | Milímetro |
| MN | Microagulhamento |
| NAG | N-acetil-glucosamina |
| PDGF | Fator de crescimento derivado de plaquetas |
| PRP | Plasma rico em plaquetas |
| RMV | Valor relativo de melanina |
| R-UVA | Radiação ultravioleta A |
| SA | Ácido salicílico |
| TCA | Ácido Tricloroacético |
| TGF | Fator de crescimento transformador |
| Trans-AMCHA, TA | Ácido trans-4-(aminometil) ciclo-hexanocarboxílico |
| UMCC | Unidade miocutâneo-circulatória |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Melasma gravídico | 13 |
| Figura 2 | Melasma na face, testa, lábio superior e queixo | 15 |
| Figura 3 | Melasma na testa | 16 |
| Figura 4 | Melasma nas iminências malares | 16 |
| Figura 5 | Melasma no lábio superior | 16 |
| Figura 6 | Lado direito antes do tratamento (foto à esquerda) e lado direito após o tratamento com TCA + solução de Jessner (Foto à direita) | 19 |
| Figura 7 | Quatro pacientes antes e depois do tratamento, 4 semanas após o último peeling | 22 |
| Figura 8 | Técnicas ponto a ponto (A) e nappage (B e C) | 32 |
| Figura 9 | Tratamento com microagulhamento antes e depois. | 34 |
| Figura 10 | Tratamento com microinjeções: antes e depois | 34 |
| Figura 11 | Paciente tratada com injeção intradérmica de AT; A) antes do tratamento; B) 3 meses após o término do tratamento. Boa melhora. | 36 |
| Figura 12 | Paciente tratada com creme tópico de silimarina. A) Antes do tratamento. B) 3 meses após o término do tratamento. Excelente melhora | 36 |
| Figura 13 | Paciente tratada com peeling de ácido glicólico a 50%. A) Antes do tratamento. B) 3 meses após o término do tratamento. Melhora muito boa | 37 |
| Figura 14 | Aparência da pele antes da mesoterapia com vitamina C mais peeling com ácido salicílico | 38 |
| Figura 15 | Aparência da pele após dois meses de peeling com ácido salicílico e mesoterapia com vitamina C | 38 |
| Figura 16 | Resultado da mesoterapia com ácido tranexâmico. O lado esquerdo da imagem (a) mostra a paciente com melasma na testa, bochechas e no nariz. O lado direito (b) mostra a hiperpigmentação reduzida em 50% após a 4ª semana | 39 |

- Figura 17 Fotografias clínicas representativas de 2 lados da face no início e nas semanas 4, 8 e 12. A e C – fotografias tiradas usando luz natural, do lado utilizando tratamento combinado MN + AT; e o lado utilizando só AT. B e D – menos melasmas foram visualizados com microagulhamento + Ta em comparação com o TA sozinho 40
- Figura 18 Fotos de pré-tratamento (imagem à esquerda) e pós-tratamento (imagem à direita) após 16 semanas de administração hidroquinona creme a 4% 42
- Figura 19 Fotos de pré-tratamento (foto à esquerda) e pós-tratamento (foto à direita) após 16 semanas de terapia combinada com ácido tranexâmico intradérmico + hidroquinona a 4% 42

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 13 |
| 2.1 Melasma | 13 |
| 2.2 Tratamento | 18 |
| 2.2.1 Peelings | 18 |
| 2.2.2 Niacinamida | 23 |
| 2.2.3 Plasma rico em plaquetas | 26 |
| 2.2.4 Ácido tranexâmico | 27 |
| 2.2.5 Hidroquinona | 29 |
| 2.2.6 Intradermoterapia | 30 |
| 3 DISCUSSÃO | 43 |
| 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 47 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |

1 INTRODUÇÃO

O melasma é uma entidade patológica pertencente ao grupo das discromias, de desenvolvimento lento, caracterizada por uma mácula hiperpigmentada na face (MATOS; CAVALCANTI, 2009).

Observam-se máculas marrom-acinzentadas ou marrom-escuras, simétricas, com bordas irregulares, que compromete frequentemente a face. Predomina em jovens do fototipo mais alto, porém pode acometer ambos os sexos e iniciar-se após a menopausa (COSTA et al., 2012).

A pigmentação desenvolve-se lentamente, sem sinais de inflamação e pode ser fraca ou escura. Os negros, asiáticos e hispânicos são as populações mais suscetíveis (HABIF, 2012).

De etiologia ainda não esclarecida, mas com múltiplos fatores contribuintes, o melasma pode ser influenciado pela predisposição constitucional, gravidez, estrógenos-progestágenos (OLUWATOBI et al., 2017), sendo a radiação ultravioleta um fator de fundamental importância no aparecimento da doença. Tal fato pode ser corroborado pela observação da piora da hiperpigmentação nos meses de verão, por conta da exposição solar mais intensa, bem como da sua recorrência após a suspensão da fotoproteção (MATOS; CAVALCANTI, 2009).

O impacto psicológico e na qualidade de vida do paciente pode ser devastador (HABIF, 201). Neste contexto, destaca-se o MELASQoL um questionário padronizado, com 10 questões relacionadas ao impacto do melasma no estado emocional, relações sociais e atividades diárias, que auxilia a captar o grau de insatisfação desses pacientes, bem como a mensurar a evolução desse impacto mediante os tratamentos médico instituídos (COSTA et al., 2012).

Seu tratamento envolve o uso de agentes tópicos de hipopigmentação, como hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico e seus derivados, bem intradermoterapia, peelings, terapias antioxidantes (como niacinamida), creme combinado triplo, vitamina C tópica, ácido tranexâmico, microagulhas. Atualmente, o plasma rico em plaquetas (PRP) (MERCHÁN et al. 2019; ZHAO et al., 2021; MUMTAZ et al., 2021; TUKNAYAT et al., 2021) e intradermoterapia, também denominada mesoterapia (MAMMUCARI et al., 2015; OLUWATOBI et al., 2017),

evidenciaram-se como técnicas interessantes para o tratamento desta hiperpigmentação.

Entretanto, o tratamento do melasma tem sido um desafio por causa de sua etiologia obscura, natureza obstinadamente refratária e recorrente (NICOLAIDOU e KATSAMBAS, 2014; PIQUERO-CASALS et al., 2020). Miot et al. (2009) também destacaram esta mesma questão, salientando que é um tratamento insatisfatório pela grande recorrência das lesões e pela ausência de uma alternativa de clareamento definitivo.

De acordo com Steiner et al. (2009), o tratamento do melasma é difícil devido à sua cronicidade e falta da definição etiopatogênica. A estratégia para tratamento da mancha consiste, segundo Miot et al. (2009), em diminuir estímulo dos melanócitos e da síntese de melanina, eliminar a melanina e os seus grânulos.

Considerando-se tal importância, este trabalho aborda a importância de diversas terapias comuns para tratamento do melasma, usando uma revisão de literatura.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Melasma

Melasma, um termo derivado do grego, em que *melas* significa negro, é uma hiper melanose adquirida, comum, de evolução crônica, recidivante e que impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes. É também conhecido por cloasma ou máscara gravídica (**Figura 1**) (NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014; BALEVI et al., 2017).



Figura 1 – Melasma gravídico

Fonte: Nicolaidou; Katsambas (2014)

O melasma é caracterizado por máculas acastanhadas, circunscritas de cor café claro a escuro, de contornos irregulares e limites nítidos, que afeta áreas foto-expostas da pele, principalmente na face e, ocasionalmente, no pescoço e antebraços (NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014). É mais comum em mulheres, principalmente durante a gestação e, na maioria dos casos, a condição desaparece após o parto. Estudos relataram que os homens representam apenas 10% dos casos (NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014).

A literatura descreve três tipos de melasma: 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 melanófagos. Possui nuances variando do castanho ao azulado, às vezes até acinzentado, em razão do aumento de melanina nos macrófagos da derme (OLUWATOBI et al., 2017).

As populações latino-americanas são uma mescla heterogênea de populações caucásicas, asiáticas, africanas e indígenas e são as etnias mais propensas a desenvolverem o melasma. Os fototipos de pele mais afetados são o III, IV e V (BALEVI et al., 2017)

Os fatores que podem influenciar o seu aparecimento são os genéticos, hormonais, ambientais e étnicos. Os fatores genéticos e os étnicos contribuem bastante para a patologia da doença, fato comprovado pela alta incidência do melasma entre pessoas da mesma família, e pelo fato da dermatose ser mais comum entre latinos (NEWMAN, 2011).

A origem da hiperpigmentação está relacionada à elevação sérica dos hormônios melanotrófico, estrogênio e, possivelmente da progesterona, especialmente no terceiro trimestre da gestação. Os níveis hormonais de estrógeno e progesterona estão modificados nestas situações e trabalhos atuais demonstram receptores específicos para o estradiol em cultura de melanócitos. O estrógeno ou a progesterona isoladamente não parece provocar o mesmo tipo de estímulo. O nível de hormônio melanotrófico é normal nos pacientes com melasma (NEUMANN, 2011).

O fator ambiental mais importante para o desenvolvimento do melasma é a exposição à luz solar. Nos homens, este fator está relacionado também à predisposição familiar. A radiação ultravioleta pode causar peroxidação dos lipídios nas membranas das células, levando ao surgimento dos radicais livres, esses então estimulam os melanócitos a produzirem em excesso melanina (NEUMANN, 2011).

Outros fatores relacionados com o surgimento do melasma são a gravidez e os hormônios exógenos, isto é, contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (BUDAMAKUNTLA et al., 2013; NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014) e o uso de cosméticos e de certas medicações, como anticonvulsivantes, substâncias fotossensibilizantes, disfunção da tireoide (HABIF, 2012) e endocrinopatias (MIOT et al., 2009).

No tocante às 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 e destacam-se manchas simétricas e hiperpigmentadas em áreas fotoexpostas, acomete principalmente a face, pescoço, colo e braços. A pigmentação é macular, mal delimitada e de coloração marrom-clara ou mais escura, dependendo da exposição recente à luz solar (MIOT et al., 2009).

O número de manchas hiperpigmentadas pode variar de uma única lesão, de várias manchas localizadas geralmente de forma simétrica na face (**Figura 2**) e, ocasionalmente, no nariz, testa (**Figura 3**), queixo e pescoço, iminências malares (**Figura 4**) lábio superior (simulando um bigode – **Figura 5**). As manchas são serrilhadas, bordas irregulares, e geográficas. De acordo com a distribuição das manchas, são reconhecidos três padrões clínicos de melasma segundo Nicolaidou e Katsambas (2014):

- Padrão centrofacial = Este é o padrão mais comum. Envolve a área da testa, bochechas, lábio superior e queixo (**figura 2**);
- Padrão malar = acomete as regiões malares das bochechas e do nariz (**Figura 4**)
- Padrão mandibular = este padrão envolve o ramo mandibular e afeta de 9% a 16% dos casos.



Figura 2 – Melasma na face, testa, lábio superior e queixo
Fonte: Habif (2012)



Figura 3 – Melasma na testa
Fonte: Nicolaidou e Katsambas (2014).

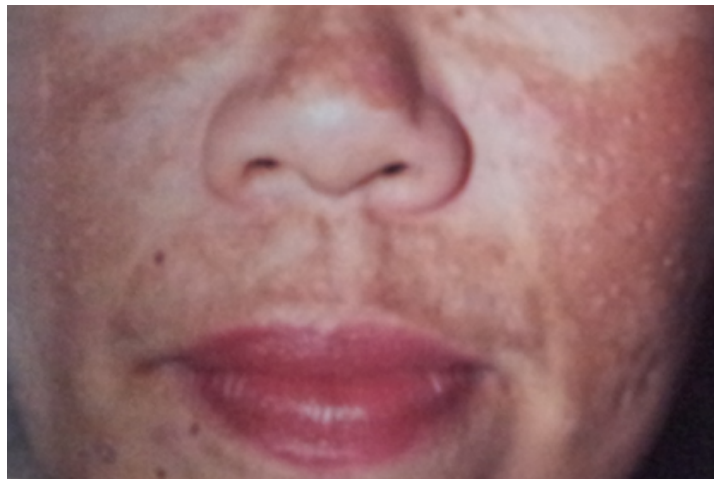


Figura 4 – Melasma nas iminências malares
Fonte: Habif (2012).

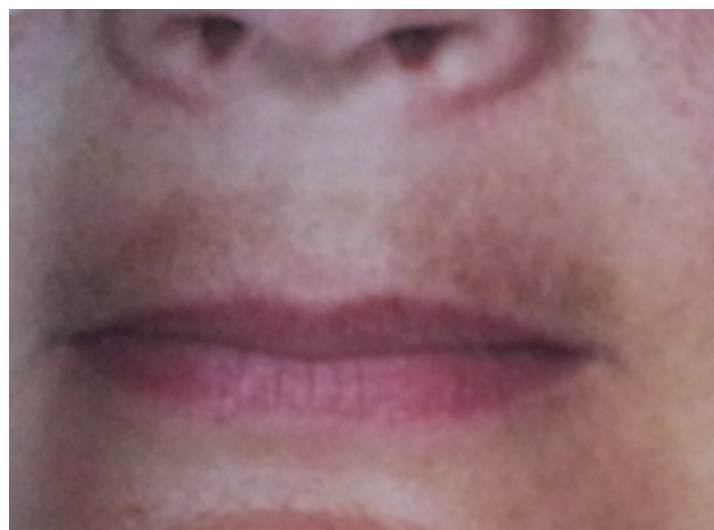


Figura 5 - Melasma no lábio superior
Fonte: Habif (2012).

O exame pela lâmpada de Woods pode ser empregado para

determinar a profundidade da pigmentação melânica da pele (HABIF, 2012). Ele nos permite uma visão instantânea das anomalias da pele, inclusive de manchas que ainda não são vistas a olho nu. E, dependendo da profundidade destas manchas, será escolhido o tratamento mais eficaz para cada caso. O exame deve ser realizado em local totalmente escuro, com a lâmpada de Woods a aproximadamente 15cm da área a ser avaliada (MATOS; CAVALCANTI, 2009).

Assim, tem-se que o melasma pode ser classificado em tipos 4 histológicos, utilizando-se a lâmpada de Wood's, que faz uso da radiação ultravioleta A (R-UVA) (NEWMAN, 2011; NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014):

- No tipo epidérmico, a pigmentação é intensificada diante da lâmpada de Woods. Há um aumento do contraste da cor e caracteriza-se histologicamente pelo aumento do número de melanócitos e aumento do depósito de melanina nas camadas basais dos queratinócitos. Apenas alguns melanófagos dispersos podem ser observados na derme papilar.
- No tipo dérmico: a pigmentação não é aumentada em análise com a lâmpada de Woods. Muitos melanófagos estão em toda a derme; Macrófagos com melanina em uma localização perivascular encontrados na derme superficial e mesoderme. Este tipo não é acentuado em contato com a luz de Wood e não responde bem ao tratamento.
- No tipo misto, sob a lâmpada de Wood's, a pigmentação fica mais evidente apenas em algumas áreas, enquanto em outras não há nenhuma mudança. A melanina é aumentada na epiderme, e existem muitos melanófagos dérmicos.
- Tipo indeterminado. Aqui há deposição de melanina encontrada na derme. A lâmpada de Wood's não traz nenhum benefício em indivíduos com pele tipo VI.

No tocante ao diagnóstico diferencial, este deve ser feito com hiperpigmentação pós-inflamatória, nevo adquirido bilateral similar ao nevo de Ota, hiperpigmentação periorbitária, eritrose peribucal pigmental de Brocq, eritromelanose folicular facial, lentigo simples, efélides, melanoses solares, melanose de Riehl e Líquen plano actínico, doença de Addison, fotossensibilidade

induzida por drogas, lúpus eritematoide discoide, mastocitose, poiquilodermia de Civatte, pigmentação relacionada com hipertireoidismo, pigmentação por ingestão de hidantoína, pigmentação relacionada à infecção por VIH e dermatite cosmética pigmentada. A dermatite cosmética pigmentada apresenta pigmentação cinza-amarronzada a marrom-avermelhada que frequentemente é da redução do pigmento epidérmico (HABIF, 2012).

2.2 Tratamento

2.2.1 Peelings

O *peeling* é um procedimento destinado a retirar parte da superfície da pele para estimular sua renovação. Consistem na aplicação de um ou mais agentes químicos ablativos na superfície da pele, a fim de induzir a ceratólise ou ceratocoagulação (CHAUDHARY; DAYAL, 2013). Esse processo causa a destruição controlada de toda ou parte da epiderme ou derme, resultando na esfoliação posterior dessas camadas. Após o ferimento, a regeneração e a remodelação da epiderme e da derme acontecem, levando à melhora da aparência e da textura da pele tratada (AMARGANDY; RAGGIO, 2021).

Existem *peelings* superficiais (leves), médios e profundos. A evolução e o tempo de recuperação são muito distintos nos 3 tipos (SAMARGANDY; RAGGIO, 2021). Os *peelings* superficiais são mais comumente usados para distúrbios leves de pele como discromia, acne, hiperpigmentação pós-inflamatória, melasma, e queratose actínica. Os *peelings* de profundidade média são usados para queratoses ou lentigos solares, distúrbios pigmentares e cicatrizes superficiais. *Peelings* químicos profundos são usados para o tratamento de fotoenvelhecimento, cicatrizes profundas ou rugas e lesões de pele pré-cancerosas (CASTILLO; KERI, 2018).

Segundo Sarkar et al. (2017), os *peelings* produzem um bom resultado no melasma epidérmico de <1 ano de duração. Eles são úteis para melhorar a pigmentação epidérmica sendo que os *peelings* superficiais não têm papel no pigmento dérmico. No *peeling* químico, o agente utilizado causa efeitos superficiais, ou seja, permite a remoção da melanina epidérmica, assim como a melanina dos queratinócitos, impede a transferência do melanossomo para os queratinócitos,

sendo, portanto, uma modalidade indispensável no tratamento do melasma. O tipo de substância química, sua concentração, número de camadas aplicadas e duração da aplicação são os principais fatores que afetam a eficácia e os efeitos adversos também. Conseqüentemente, os resultados podem ser variáveis com agentes iguais ou diferentes em pacientes diferentes e podem ser repetidos e rotacionados como e quando necessário para efeitos ótimos.

Os agentes químicos esfoliantes mais utilizados são o ácido tricloroacético (TCA), o ácido glicólico, a solução Jessner, o ácido salicílico e a tretinoína. De acordo com seu mecanismo de ação, estes agentes são classificados em cáusticos (TCA), metabólicos (tretinoína, alfa-hidroxiácidos) e tóxicos (fenol, resorcinol, ácido salicílico) (SAMARGANDY; RAGGIO, 2021).

Diversos estudos avaliaram a eficácia dos peelings no combate a esta hiperpigmentação. Safoury et al (2009) compararam o uso de uma solução Jessner modificado com o *peeling* de ácido tricloroacético (TCA), em uma amostra de 20 mulheres com melasma epidérmico. Primeiramente, desinfetou-se a pele aplicou-se a solução Jessner e depois o TCA. A seguir, retirou-se o ácido e aplicou-se um corticoide suave. O tratamento durou 8 semanas e observou-se somente o eritema transitório como reação adversa. Houve melhora do melasma e redução do escore MASI em todas as voluntárias. A figura 6 mostra a evolução de uma das voluntárias antes e após o tratamento.



Figura 6 – Lado direito antes do tratamento (foto à esquerda) e lado direito após o tratamento com TCA + solução de Jessner (Foto à direita).
Fonte: Safoury et al. (2009).

Sharad (2013) descreveu que o *peeling* de ácido glicólico pode ser um útil adjuvante para o tratamento tópico, especialmente após o pré-tratamento de um paciente com hidroquinona durante 2 semanas, para minimizar o risco para a pós-procedimento hiperpigmentação. A profundidade de ação do ácido glicólico depende da concentração utilizada, do número de camadas aplicadas e o tempo para o qual ele é aplicado. Assim, ele pode ser utilizado para melasma superficial ou até mesmo para melasma com profundidade média. Verificou-se sua eficácia em pacientes com fotoenvelhecimento de Fitzpatrick tipo de pele I-IV.

Magalhães et al (2010) realizaram um estudo sobre o uso do *peeling* de ácido láctico a 88% no tratamento do melasma fototipo IV, em 30 mulheres, com idade média de 40 anos. Verificou-se que em 34,4% das mulheres as manchas apareceram durante a gravidez ou pioraram depois da mesma. Os escores médios da escala MASI no início do tratamento foram mais elevados entre mulheres com fototipos IV e V, sem história pregressa ou atual de uso de anticoncepcional e que não tiveram início do melasma durante a gravidez. Todas as pacientes relataram melhora do melasma, 7 pacientes tiveram queda significativa do MASI. Constatou-se eritema e edema leve após a sessão, a qual melhorou com o passar dos dias. Observou-se significativa redução do MASI antes e após cinco sessões de *peeling* de ácido láctico, como tratamento exclusivo do melasma. Concluiu-se que o *peeling* de ácido láctico é eficaz e seguro no tratamento do melasma, como monoterapia.

Magalhães et al (2011) compararam o uso do ácido retinóico a 5% e o ácido retinóico a 10% no tratamento do melasma de 30 pacientes, avaliadas através do MAIS e pelo MelasQol. Não houve diferença estatística entre ambos os ácidos, mas quando avaliados isoladamente, foram capazes de produzir melhora clínica, que não correspondeu, necessariamente, a melhora proporcional na qualidade de vida. Houve melhora do melasma em todas as pacientes e os autores concluíram pela eficácia do ácido retinóico no tratamento do melasma. Os autores enfatizaram a segurança desse *peeling*, medida pela ocorrência de poucos eventos adversos, ainda que 50% dos pacientes tivessem fototipo IV.

Faghihi et al (2011) compararam o *peeling* com ácido tretinoína a 1% versus o *peeling* com ácido glicólico a 70%, utilizados em 4 sessões, com intervalos de duas semanas, no tratamento de 63 mulheres com diagnóstico de melasma. Um lado da face foi tratado com a tretinoína e o outro com o ácido glicólico. Ao final do tratamento a eficácia da tretinoína foi semelhante ao ácido glicólico.

Considerando a questão de que os *peelings* devem ser combinados com terapia tópica e os tratamentos de manutenção com agentes tópicos são obrigatórios para prevenir a recorrência. Os emolientes podem reduzir a irritação com agentes primários tópicos, Chaudhary e Dayal (2013) avaliaram a eficácia da combinação de esquema tópico (2% hidroquinona, 1% hidrocortisona e 0,05% tretinoína) com peeling de ácido glicólico no tratamento do melasma epidérmico moderado a grave, em 40 pacientes indianos, divididos em dois grupos: Um grupo (grupo de peeling) recebeu regime tópico (2% de hidroquinona, 1% de hidrocortisona e 0,05% de tretinoína) com peeling de ácido glicólico em série e outro grupo de controle recebeu regime tópico (2% de hidroquinona, 1% de hidrocortisona, 0,05% de tretinoína). Os resultados mostraram que houve uma diminuição geral no MASI da linha de base em 24 semanas de terapia em ambos os grupos. O grupo que recebeu o peeling de ácido glicólico com esquema tópico apresentou melhora precoce e maior do que o grupo que recebeu apenas esquema tópico. Este estudo concluiu que a combinação do regime tópico (2% hidroquinona, 1% hidrocortisona e 0,05% tretinoína) com peeling de ácido glicólico em série aumenta significativamente a eficácia terapêutica do peeling de ácido glicólico.

Outro estudo mais recente usando peelings químicos com TCA sozinho ou combinado com ácido glicólico mostrou uma melhora significativa no melasma em ambos. Este resultado derivou de uma comparação da eficácia terapêutica e dos efeitos colaterais de um peeling facial completo de ácido glicólico (AG) a 35% sozinho ou em combinação com um peeling local de TCA 10% ou 20%. Trinta pacientes foram divididos em 3 grupos iguais. O grupo A foi tratado com um peeling facial completo de AG 35%, o Grupo B e C com peeling de AG 35% seguido por um peeling de TCA 10% e 20%, respectivamente, uma vez a cada 15 dias. Quatro peelings foram realizados a cada 15 dias. A resposta ao tratamento foi avaliada pela redução percentual na pontuação do índice de gravidade da área do melasma (MASI). Todos os 3 grupos tiveram redução significativa do MASI, mas não houve diferença significativa entre os grupos. O grupo A teve efeitos colaterais mínimos. Sendo assim, concluiu-se que os peelings químicos com AG sozinho ou em combinação com TCA resultam em uma melhora significativa no melasma, mas a combinação dos peelings na mesma sessão não parece ter nenhum efeito aditivo ou sinérgico, embora possa aumentar os efeitos colaterais (GARG et al., 2019).

Piquero-Casals et al. (2020) determinaram os efeitos clínicos de um

protocolo de tratamento com peeling contendo 30% de ácido tricloroacético, 2% de ácido fítico, 8% de ácido-L-ascórbico, extrato de folha de *Camellia sinensis* e extrato de semente de *Vitis vinifera* em pacientes com melasma refratário. O tratamento domiciliar foi um soro despigmentante (4-butil resorcinol, ácido hidroxifenoxipropiônico e niacinamida), um protetor solar específico FPS50 + e um suplemento oral (*Polypodium leucotomos*; extrato de chá verde; *Vitis vinifera*; vitaminas C, E e D; e carotenóides), todos pela manhã e, à noite, um gel-creme composto (4% de hidroquinona, 0,025% de tretinoína e 1% de hidrocortisona). Após 16 semanas, o gel-creme foi interrompido; o restante do regime (tópico e oral) foi continuado por mais 12 semanas. O melasma foi avaliado por meio da escala de gravidade do melasma (MSS) antes de iniciar o protocolo e 4 e 12 semanas após o último peeling. As fotos foram tiradas antes do tratamento e na última avaliação. Os pacientes indicaram sua satisfação em uma escala de 5 pontos. Todos os pacientes tiveram boa tolerância aos procedimentos. Três mostraram uma melhora excelente (> 75%) e um mostrou uma melhora boa (50–75%) (**Figura 7**). Todos os quatro ficaram muito satisfeitos. No acompanhamento (12 semanas após o último *peeling*), nenhum paciente apresentou recorrência.



Figura 7 - Quatro pacientes antes e depois do tratamento, 4 semanas após o último peeling.

Fonte: Piquero-Casals et al. (2020)

2.2.2 Niacinamida

A niacinamida, também conhecida como nicotinamida, é a forma amida da niacina ou vitamina B3 solúvel em água (ácido nicotínico, niacina) (BOO, 2021). A niacinamida bloqueia a transferência de melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos. Tem um efeito anti-inflamatório e aumenta a biossíntese de ceramidas, bem como outros lipídios do estrato córneo com função de barreira à permeabilidade epidérmica aprimorada (NAVARRETE-SOLIS et al, 2011).

Em um estudo randomizado de oito semanas, esquerdo e direito, 27 mulheres com melasma foram randomizadas para receber niacinamida a 4% de creme em um lado da face e hidroquinona a 4% no outro. A pontuação no Índice de Área e Gravidade Melasma (MASI) diminuiu 70% em relação à linha de base nos lados tratados com hidroquinona e 62% nos lados tratados com niacinamida. Além disso, houve melhora boa a excelente em 44% dos pacientes com niacinamida e 55% com hidroquinona 4%. A niacinamida reduziu o infiltrado de mastócitos e também mostrou melhora na elastose solar (NAVARRETE-SOLÍS et al., 2011).

Estudo de centro único, randomizado, duplo-cego e controlado, realizado por Viyoch et al. (2010) avaliou a eficácia de uma formulação contendo uma combinação de ácido trans-4- (aminometil) ciclohexanocarboxílico/azeloil diglicinato de potássio/niacinamida em comparação com um controle baseado em emulsão no tratamento de pacientes tailandeses com melasma facial leve a moderado (valor relativo de melanina [RMV] na faixa de 20-120), os quais foram randomizados para a aplicação do teste ou da emulsão- produto baseado (controle) pela manhã e antes de dormir por 8 semanas. Os indivíduos foram avaliados quanto à intensidade de sua área de pele hiperpigmentada medindo a diferença no valor absoluto de melanina entre a pele hiperpigmentada e a pele normal (RMV). A gravidade do melasma foi determinada visualmente usando o Índice de Área e Gravidade de Melasma (MASI) pontuado independentemente por 3 investigadores. As avaliações da intensidade do melasma e outras propriedades da pele foram realizadas antes da administração (semana 0) e a cada 2 semanas a partir de então por até 8 semanas. Outras propriedades da pele, incluindo teor de umidade, pH e vermelhidão foram medidos. Os eventos adversos (EAs), incluindo eritema, descamação e

edema, também foram avaliados por um dermatologista. 91% (30) dos 33 pacientes no grupo de teste e 88% (30) dos 34 pacientes no grupo de controle completaram as 8 semanas de estudo. As diferenças significativas nas pontuações médias do MASI entre os grupos de teste e controle foram inicialmente observadas nas semanas 4 e 8, respectivamente. Outros parâmetros, incluindo pH da pele, eritema e teor de umidade não mudaram significativamente em relação à linha de base em qualquer momento do estudo. A incidência de EAs não foi diferente entre os grupos teste (4/33 [12%]) e controle (5/34 [15%]). As diferenças significativas nas RMVs entre os grupos teste e controle foram observadas após 6 semanas de tratamento, tanto na população primária quanto na de tratamento. A incidência de pacientes com EAs não foi significativamente diferente entre os grupos teste e controle.

Estudo clínico duplo-cego, controlado por veículo, de face inteira, de grupo paralelo de 10 semanas, conduzido em mulheres com idades entre 40 e 60 anos, avaliou o efeito de uma combinação de niacinamida e N-acetil-glucosamina (NAG) em uma formulação de hidratação tópica na pigmentação facial irregular. Após um período de lavagem de 2 semanas, os indivíduos usaram um regime diário de um fator de proteção solar matinal (FPS) 15, loção hidratante de proteção solar e um creme hidratante noturno, cada um contendo 4% de niacinamida + 2% de NAG (formulação de teste; n = 101) ou o Veículos de loção e creme FPS 15 (controle de veículo; n = 101). As mudanças induzidas pelo produto na pigmentação aparente foram avaliadas capturando imagens fotográficas digitais das mulheres após 0, 4, 6 e 8 semanas de uso do produto e avaliando as imagens por análise de imagem de computador baseada em algoritmo para fração de área de mancha colorida, por classificação visual de especialista. Os resultados mostraram que, por todas as quatro medidas, o regime de formulação de niacinamida + NAG foi significativamente ($P < 0,05$) mais eficaz do que o regime de formulação de controle de veículo na redução da área detectável de manchas faciais e o aparecimento de pigmentação. A referida formulação reduziu o aparecimento de pigmentação irregular incluindo hipermelaninização (KIMBALL et al., 2010).

Lee et al. (2014) avaliaram a eficácia de uma combinação de niacinamida e ATX como formulação de hidratação tópica para tratamento de pigmentação facial irregular. Um total de 42 mulheres coreanas (30-60 anos de idade) foram incluídas neste estudo por 8 semanas e usaram um regime duas vezes ao dia de um creme hidratante contendo 2% de niacinamida + 2% de ATX (formulação de teste; n = 21)

ou veículos de creme (controle de veículo; n = 21), além de um protetor solar atribuído a cada manhã. A pigmentação foi medida de forma objetiva com mexâmetro e cromômetro, além da avaliação médica por meio de fotografias clínicas. Os resultados mostraram que o regime de formulação de niacinamida + ATX foi significativamente mais eficaz do que o regime de formulação de controle de veículo na redução do aparecimento de pigmentação.

Em um estudo randomizado de 43 pacientes com melasma ou hiperpigmentação pós-inflamatória, um soro facial contendo ácido tranexâmico, tetrapeptídeos, extratos de plâncton, niacinamida, feniletil resorcinol e undecilenoil fenilalanina mostrou eficácia global comparável à hidroquinona a 4% (MAKINO et al., 2016).

Em outro estudo de 12 semanas avaliando uma formulação de combinação diferente, um soro facial contendo 3% de ácido tranexâmico, 1% de ácido kójico e 5% de niacinamida reduziu a hiperpigmentação em 55 mulheres brasileiras com melasma leve a moderado (n=48) ou hiperpigmentação pós-inflamatória comparado com a linha de base (DESAI et al., 2019).

Um ensaio clínico avaliou a eficácia de cosméticos contendo nicotinamida e vários outros ingredientes ativos (sericina da seda, diacilglicerol, álcoois graxos, retinol, resveratrol, hexilresorcinol e/ou meio de cultura de células-tronco. Esses produtos mostraram um efeito de melhoria das rugas em comum, e certos produtos foram avaliados como tendo efeitos de melhoria na umidade da pele, barreira da pele, elasticidade, morfologia da superfície, clareza da pele e / ou pigmentação. Especialmente o tratamento tópico pós-laser com meio contendo células-tronco derivadas de adipócitos (ADSC-CM) em combinação com a niacinamida apresentou um efeito anti-envelhecimento da pele. Índice de rugas, índice de melanina, escore de satisfação do paciente e escala global de melhora estética (GAIS) do investigador após o uso de ADSC-CM mais niacinamida foram significativamente maiores do que após o uso do creme veículo. Os ensaios de irradiação UVB in vitro com queratinócitos humanos mostraram níveis diminuídos de citocinas pró-inflamatórias após incubação com ADSC-CM mais niacinamida, e o ensaio de raspagem celular exibiu expressão diminuída de MMP-1 e MMP-2, bem como expressão aumentada de colágeno Tipo 1 (LEE et al., 2021).

2.2.3 Plasma rico em plaquetas

O plasma rico em plaquetas (PRP) é definido como um pequeno volume de plasma autólogo que contém uma alta concentração de plaquetas, ou seja, bem acima dos níveis normais, obtido por centrifugação de sangue autólogo e subsequente suspensão de plaquetas. O PRP tem sido usado no tratamento de alopecia, hiperpigmentação, acne e outras doenças de pele. É bem conhecido que os grânulos alfa de plaquetas no PRP contém cerca de 30 fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformante (TGF) β 1 e TGF- β 2, sendo o TGF- β um dos fatores de crescimento com papel predominante no tratamento do melasma, pois estão associados à produção de colágeno, cicatrização de feridas e controle da homeostase (MERCHÁN et al., 2019; TUKNAYAT et al., 2021). O TGF- β diminui a transdução de sinal do fator de transcrição induzido pela microftalmia e, assim, diminui a tirosinase e as proteínas relacionadas à tirosinase (TUKNAYAT et al., 2021).

Zhao et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de estudar a eficácia e segurança do PRP no tratamento de pacientes com melasma, quando usado sozinho ou como terapia adjuvante. Os estudos tomados em conjunto incluíram um total de 395 pacientes com melasma. Todos os casos / pacientes incluídos eram adultos, 90% dos quais mulheres. A gravidade do melasma foi avaliada pelo MASI e pela avaliação subjetiva (dois estudos com o escore MASI médio, 7 estudos com o escore mMASI, 8 estudos com a avaliação subjetiva). Três regimes terapêuticos foram usados para o tratamento de PRP: microinjeção (1 estudo), microagulhamento (2 estudos), injeção intradérmica (8 estudos). O tempo de tratamento variou de aproximadamente 4 a 12 semanas. Nove estudos relataram uma redução no escore MASI, definida como a diferença no escore MASI pré e pós-tratamento. Em relação ao tratamento com PRP para melasma, a redução média padronizada no escore mMASI foi de 1,18. A avaliação geral da eficácia do PRP revelou que quase um terço dos participantes teve uma resposta excelente e dois terços relataram um alto nível de satisfação (incluindo “excelente” e “satisfeito”); a taxa de resposta insatisfatória foi de 9,1%. Quando comparou-se a terapia combinada com PRP com o tratamento isolado de PRP, os resultados mostraram uma maior satisfação dos pacientes com a terapia combinada do que

com o tratamento isolado. Com a combinação PRP + laser comutado Q recebendo o maior índice de satisfação (79,5%). A análise do microagulhamento e da injeção intradérmica de PRP mostrou que a terapia com microagulhamento + PRP recebeu uma classificação mais alta e teve uma taxa de eficácia excelente do que a injeção de PRP isolada (34,5 vs 26,3%). A avaliação subjetiva da satisfação com o tratamento com PRP mostrou que o melasma tratado com a terapia combinada de PRP + microagulhamento pode ter sido o tratamento mais eficaz em comparação ao PRP sozinho ou em combinação com injeção intradérmica. As reações adversas foram menores, com apenas alguns pacientes relatando congestão local, eritema temporário, hiperpigmentação e descoloração.

Ensaio controlado não randomizado realizado por Mumtaz et al. (2021) comparou a eficácia do PRP intradérmico com ácido tranexâmico intradérmico no tratamento do melasma em pacientes com idades entre 20 e 40 anos, divididos em 2 grupos: os casos do grupo A foram tratados com 1 ml de plasma rico em plaquetas (PRP) intradérmico e os do grupo B receberam ácido tranexâmico intradérmico na dose de 4 mg. O tratamento foi oferecido a cada 4 semanas e por um período total de 12 semanas; e o resultado final foi visto na 24ª semana. Em cada visita, os casos foram anotados por sua pontuação MASI média. Os resultados mostraram que o PRP superou significativamente o ácido tranexâmico no tratamento do melasma da semana 4 à 24, sugerindo que a terapia com PRP pode ser superior a outros procedimentos. Além de recuperar uma tez mais equilibrada e estável, muitos pacientes com PRP também melhoraram a qualidade da pele, incluindo níveis de rugas, elasticidade e hidratação da pele.

2.2.4 **Ácido tranexâmico**

O ácido tranexâmico oral, um agente hemostático com atividade antiplasmina, é uma opção à hidroquinona, que mostrou eficácia no tratamento do melasma na dose média de 250 mg duas vezes ao dia. Recaídas invariavelmente ocorrem após a interrupção da terapia oral (DEL ROSARIO et al., 2018; COLFERAI et al., 2018; ZHANG et al., 2018)

Embora a dose usada em estudos clínicos para o tratamento do melasma seja

consideravelmente menor do que a utilizada no tratamento de condições hemorrágicas (3500 mg por dia), persistem preocupações gerais quanto ao perfil de segurança, dada a propensão do ácido tranexâmico induzir fenômenos tromboembólicos (GRIMES et al., 2019). Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente selecionados quanto a fatores de risco trombóticos antes de iniciar esta terapia (OGBECHIE-GODEC et al., 2017).

Uma solução tópica de ácido tranexâmico a 5% foi comparada com HQ a 3% em um estudo randomizado de 12 semanas, incluindo 100 pacientes com melasma. Ambos os tratamentos reduziram a pontuação do MASI em 27% a partir da linha de base. Eritema leve e irritação foram relatados em 19 de 50 pacientes no grupo HQ e apenas em 3 de 50 no grupo tranexâmico (JANNEY et al., 2019).

Uma revisão sistemática de 20 estudos randomizados (2125 participantes) examinando a eficácia de 23 tratamentos concluiu que o TCC era mais eficaz no melasma em comparação com a HQ 4% sozinha ou combinações duplas de hidroquinona e tretinoína ou tretinoína ou hidroquinona e fluocinolona e acetinado de fluocinolona. No entanto, os estudos incluídos eram geralmente de baixa qualidade e não podiam ser agrupados para análise devido à considerável heterogeneidade (RAJARATNAM et al., 2010).

Um ensaio clínico randomizado foi conduzido por Basit et al. (2021) com uma amostra de 63 pacientes paquistaneses com melasma. Esses pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos de tratamento. O Grupo A recebeu creme de combinação tripla e ácido tranxêmico oral, enquanto o Grupo B recebeu creme de combinação tripla por 8 semanas. O creme de combinação tripla, ou seja, um corticosteróide de potência média (acetinado de fluocinolona 0,01%), um retinóide (tretinoína 0,05%) e hidroquinona 4%, é um dos medicamentos tópicos amplamente usados no tratamento do melasma em todo o mundo. A gravidade do melasma foi avaliada pelo MASI, que foi calculado no início e no final da semana 8. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada em ambos os grupos de tratamento para diminuição média no escore MASI ($6,4933 \pm 4,38358$ no grupo A em comparação com $5,7833 \pm 5,04251$ no grupo B; valor de p 0,56). A adição de ácido tranexâmico oral não contribuiu significativamente na diminuição do escore MASI quando usado em combinação com esquema triplo tópico. Pode ter um papel como adjuvante do creme tópico de combinação tripla.

2.2.5 Hidroquinona

O estudo de Vanaman Wilson et al. (2017) comparou a eficácia e a tolerabilidade de um novo sistema de 7 produtos sem HQ ou um sistema de 7 produtos baseados em HQ, por 12 semanas para a melhoria da hiperpigmentação facial e fotoenvelhecimento em 30 indivíduos com de Fitzpatrick tipos III a VI com hiperpigmentação moderada a grave. Os resultados mostraram que ambos os sistemas, livres de HQ e baseados em HQ, produziram melhorias significativas na Hiperpigmentação Geral, que foram mantidas até a semana 12. O sistema baseado em HQ demonstrou melhora na hiperpigmentação geral nas semanas 4, 8, 12. Os indivíduos relataram significativamente mais desconforto com o sistema sem HQ na semana 8; os graus de irritação foram os mesmos entre os grupos. Toda irritação foi descrita como leve a moderada. Enfim, os indivíduos demonstraram satisfação com ambos os tratamentos e relataram apenas irritação leve a moderada usando qualquer um dos sistemas.

O estudo de Vanaman Wilson et al. (2018) avaliou o uso de um laser de diodo não ablativo, fracionado de 1927nm, com e sem creme tópico de hidroquinona a 2%. Quarenta adultos foram submetidos a 4 tratamentos a laser em intervalos de 2 semanas e foram randomizados para aplicação diária de creme ou hidratante HQ a 2%. Os acompanhamentos foram realizados 4 e 12 semanas após o tratamento final com laser. O laser produziu melhora significativa na hiperpigmentação na pele de Fitzpatrick tipos III-V em 4 semanas, com manutenção dos resultados em 12 semanas após o tratamento, mesmo sem HQ.

Ranjan et al. (2016), em estudo recente, realizaram um estudo comparativo entre peelings utilizando-se hidroquinona a 4% (grupo hidroquinona (HQ) – 25 pacientes) versus ácido salicílico a 30% (grupo ácido salicílico – 25 pacientes). A maioria dos pacientes estava na faixa etária dos 20-30 anos e as mulheres compreendiam 74% da população de estudo. No grupo HQ, os pacientes foram solicitados a aplicar creme HQ a 4% durante a noite na área infraorbital por 12 semanas. Os pacientes foram aconselhados a usar o QG apenas uma vez para evitar qualquer possibilidade de irritação ou outros efeitos colaterais devido à maior concentração; e o grupo ácido salicílico o peeling foi aplicado em série a intervalos de 2 semanas a 0, 2, 4, 6, 8 e 10 semanas. A avaliação com escala visual analógica

(EVA) foi realizada às 4, 6 e 12 semanas e o desfecho dos pacientes foi analisado estatisticamente. Os resultados mostraram que na EVA, a maioria dos pacientes apresentou melhora leve (10-30%) com 12 semanas de tratamento em ambos os grupos. Ambos os tratamentos melhoraram significativamente o índice de qualidade de vida dermatológico dos pacientes, embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos. Concluiu-se que a HPO é menos responsiva aos tratamentos padrão devido à sua etiologia multifatorial e deposição de melanina na derme e epiderme. No entanto, mesmo a melhora leve a moderada da aparência pode causar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

2.2.6 Intradermoterapia

A mesoterapia ou intradermoterapia compreende uma técnica descrita pelo médico francês Michel Pistor, em 1958, cujo conceito fundamental é utilizar micropuncturas para injeção intradérmica de microdoses de determinada medicação ou princípio ativo diretamente na região acometida. Ou seja, ela cria pequenos canais na pele para administrar pequenas quantidades de drogas tópicas por via intradérmica (OLUWATOBI et al., 2017).

Dentro do enfoque terapêutico do envelhecimento, a mesoterapia ocupa um papel interessante a partir do emprego de medicamentos com propriedades hidratantes e tensoras, caracterizando-se por estimular o tecido que recebe os medicamentos tanto pela ação da punctura quando pela ação dos fármacos, e apregoa-se que sua vantagem é evitar o uso de medicação sistêmica (BUDAMAKUNTLA et al., 2013).

Algumas das principais substâncias que podem ser aplicadas são (MAMMUCARI et al., 2015):

- a) Ácido hialurônico –Por ser um mucopolissacarídeo relativamente estável, permite “absorver” moléculas de água em seu entorno, oferecendo à pele um nível de hidratação maior. Infelizmente, sua duração, se aplicado com esta técnica, é muito curta – aproximadamente 1 mês – já que o organismo (por meio das hialuronidase tissulares) logo o destrói.

- b) Dimetilaminoetanol a 3% (DMAE) – age como estabilizador e antioxidante da membrana plasmática celular, protegendo-a dos danos causados pelos radicais livres. Tem efeito marcante sobre o tônus cutâneo, evidenciando uma ação firmadora e tensora a curto e longo prazos.
- c) Vitamina C – estimula a síntese de colágeno e também é utilizada para reduzir a hiperpigmentação da pele e inibir a produção de melanina.
- d) Desoxicolato – É um agente que causa a quebra das células de gordura, os adipócitos, pois desestabiliza a membrana celular.
- e) Ácido tranexâmico (AT) – um composto que apresenta atividade denominada antifibrinolítica, que bloqueia a conversão de uma substância chamada plasminogênio em plasmina. Essa plasmina tem a capacidade de indiretamente estimular a produção de melanina, responsável pela tonalidade da mancha, por isso ao bloquear essa produção consegue-se obter como resultado o clareamento.

As técnicas de aplicação podem ser divididas em: nappage e ponto por ponto (**Figura 8**)

- a) Nappage: técnica que consiste em injetar a substância bem superficialmente (0,5 a 2mm). A distância entre um ponto e o precedente deve ser de 0,5 a 1cm.
- b) Ponto por ponto: técnica que consiste em injetar a substância mais profundamente (2 a 4 mm) ou com a ajuda de um injetor eletrônico. A distância entre um ponto e outro deve ser maior que 1cm.

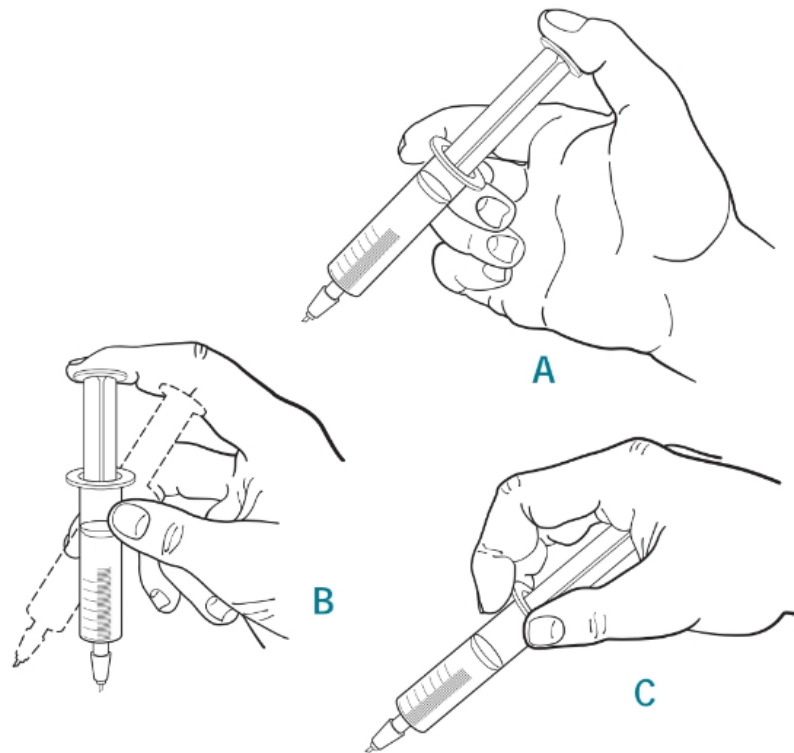


Figura 8 – Técnicas ponto a ponto (A) e nappage (B e C)

Fonte: Macelli-Torino

Os tratamentos mesoterápicos devem ser aplicados, de início, semanalmente. Porém, na maioria dos pacientes, a frequência habitual é a cada 15 dias. Já a quantidade de injeções depende da extensão da área a ser tratada. Às vezes, com apenas 3 sessões, o paciente já tem o resultado desejado (MAMMUCARI et al., 2015).

No tratamento do melasma, realizam-se pequenas pápulas com as microinjeções dentro do limite da mancha, as quais vão normalizando o seu aspecto ainda nas primeiras horas. As perfurações cutâneas induzidas por microinjeções também podem estimular uma resposta benéfica para cicatrização de feridas com menos efeitos colaterais do que os procedimentos convencionais. Essa técnica pode resultar em uma colocação mais profunda e mais uniforme da medicação na epiderme e na derme (OLUWATOBI et al., 2017).

Para evitar qualquer desconforto, pode-se utilizar previamente uma pomada anestésica e junto com os fármacos da mesoterapia também se associa um anestésico própria para essa via, evitando uma possível ardência (BALEVI et al., 2017).

Alguns estudos realizados com procaína, cetoprofeno e certas vacinas

comprovaram que a concentração dessas medicações após alguns minutos até horas era maior após a administração intradérmica quando comparada à intramuscular (HERREROS et al., 2011; MAMMUCARI et al., 2015). Além disso, observou-se o efeito das próprias punturas, o que elevou os níveis de endorfinas e outras citocinas.

Autores comprovaram que, quanto mais superficial a aplicação (até 4 mm), maior o tempo que a medicação leva para ser difundida e eliminada. Cinquenta por cento da quantidade de fármacos injetados a menos de 4mm de profundidade permaneceriam no ponto de injeção após dez minutos, enquanto que 16% dos fármacos injetados a mais de 4mm de profundidade permaneceriam no local após dez minutos (HERREROS et al., 2011). Assim, o conceito principal da intradermoterapia refere-se ao fato de que a lenta ação local possibilita doses menores a intervalos maiores para alcançar o efeito terapêutico. Entretanto, é importante ressaltar que cada medicamento tem uma farmacocinética própria (MAMMUCARI et al., 2015).

Budamakuntla et al. (2013), realizaram um estudo randomizado usando múltiplas microinjeções de ácido tranexâmico por via intradérmica em comparação com ciclos de microagulhamento isolado seguido pela aplicação tópica de AT, no tratamento de 60 pacientes com melasma, divididos em dois grupos. 30 pacientes foram recrutados para receber microinjeções localizadas de AT e outros 30 microagulhamento isolado seguido por aplicação de AT. Segundo os autores, o dispositivo de microagulhamento é um instrumento simples, de mão, que consiste de uma alça com um cilindro cheio de agulhas de aço inoxidável de 0,5 a 2 mm de comprimento. Para alcançar benefícios terapêuticos, este cilindro cravejado de agulha é enrolado na pele em várias direções para criar microcanais. No referido estudo, o procedimento foi realizado em intervalos mensais (0, 4 e 8 semanas) e acompanhados por três meses consecutivos. Imagens clínicas foram tiradas em cada visita, incluindo a pontuação MASI do Índice de Severidade de Área modificada Melasma, avaliação global do paciente e avaliação global do médico para avaliar a resposta clínica. No grupo de microinjeção, houve melhora de 35,72% no escore MASI comparado a 44,41% no grupo de microagulhamento, ao final da terceira visita de acompanhamento. Seis pacientes (26,09%) no grupo de microinjeções, em comparação com 12 pacientes (41,38%) no grupo de microagulhamento, apresentaram mais de 50% de melhora (**Figuras 9 e 10**). No entanto, não houve

eventos adversos importantes observados em ambos os grupos de tratamento. Com base nesses resultados, o AT pode ser usado como potencial agente terapêutico, mostrando-se eficaz, seguro e promissor no melasma. A medicação é facilmente disponível e acessível. Melhor resposta terapêutica ao tratamento no grupo de microagulhamento poderia ser atribuída à entrega mais profunda e uniforme do medicamento através de microcanais criados por microagulhamento.



Figura 9 – Tratamento com microagulhamento antes e depois.
Fonte: Budamakuntla et al. (2013)



Figura 10 – Tratamento com microinjeções: antes e depois
Fonte: Budamakuntla et al. (2013)

Segundo Na et al. (2013), utilizaram uma combinação de ácido tranexâmico oral (dois comprimidos por dia) e tratamento mesoterápico (durante oito semanas) e observaram diminuição do pigmento (95,5%) e eritema (90%) nos resultados clínicos. Avaliação histológica mostrou diminuição da vascularização e mastócitos na pele de pacientes tratados, o que indica a reversão das alterações dérmicas no melasma. A mesoterapia com ácido tranexâmico também parece ser segura e promissora como tratamento adjuvante para o melasma, pois este ácido é capaz de produzir resultados relativamente rápidos, sem efeitos colaterais significativos. Como pequenas quantidades da droga são diretamente injetadas na derme, há muito pouca chance de absorção sistêmica e, portanto, efeitos sistêmicos secundários.

Ebrahimi e Naeini (2014) compararam a eficácia e segurança da solução tópica de AT com uma solução combinada de hidroquinona + dexametasona como tratamento padrão do melasma em 50 mulheres. Foi realizado um estudo duplo-cego de 12 semanas e as pacientes receberam uma solução tópica de 3% de TA em um lado da face e, do outro lado, uma solução tópica de hidroquinona a 3% + dexametasona a 0,01%. Não foram observadas diferenças na satisfação das pacientes da melhora do melasma entre os dois grupos. No entanto, a associação hidroquinona + dexametasona apresentaram efeitos colaterais significativamente proeminentes em comparação com o AT. Sendo assim, pode-se considerar que o AT é eficaz e seguro no tratamento do melasma.

Elfar et al. (2015) avaliaram e compararam a eficácia da injeção intradérmica de ácido tranexâmico com creme tópico de silimarina e peeling de ácido glicólico no tratamento de 60 pacientes do gênero feminino com melasma (fototipo III, IV e V). Estas foram divididas em 3 grupos de 20 pacientes cada. Grupo A – injeção intradérmica de 0,05 ml de solução de ácido tranexâmico, em solução salina normal (4mg/ml) na lesão de melasma a 1 cm de intervalo, semanalmente por 12 semanas; Grupo B – creme de silimarina tópico (14 mg/ml) duas vezes ao dia, por 12 semanas; Grupo C – peeling de ácido glicólico a 50%, em um período de 20 a 30 segundos iniciado na testa, continuando até as bochechas, o queixo e depois o nariz, a cada duas semanas, por 12 semanas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados quanto à resposta às diferentes modalidades

terapêuticas, com os melhores resultados no grupo C seguido do grupo B, sendo a menor resposta no grupo A. Houve diferença estatisticamente significativa entre A e B e C; assim, os grupos B e C apresentaram melhor resposta que o grupo A, enquanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos B e C (**Figuras 11, 12 e 13**). O creme de silimarina foi uma modalidade inovadora, eficaz e segura para o melasma, principalmente nos tipos epidérmico e misto no fototipo Fitzpatrick. III, IV e V, pois apresentou melhora significativa da lesão de melasma. Foi tão eficaz quanto o peeling com ácido glicólico a 50% no tratamento do melasma sem hiperpigmentação pós-inflamatória que ocorreu pelo peeling de ácido glicólico.



Figura 11 – Paciente tratada com injeção intradérmica de AT; A) antes do tratamento; B) 3 meses após o término do tratamento. Boa melhora.

Fonte: Elfar et al. (2015)



Figura 12 – Paciente tratada com creme tópico de silimarina. A) Antes do tratamento. B) 3 meses após o término do tratamento. Excelente melhora.

Fonte: Elfar et al. (2015)

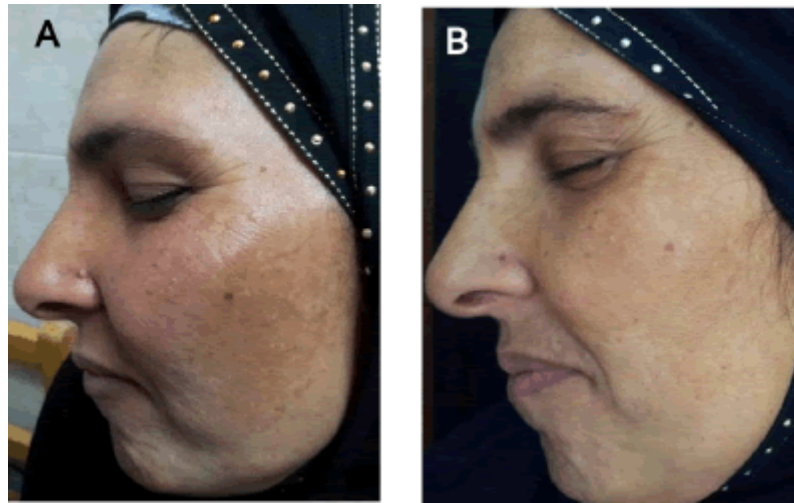


Figura 13 – Paciente tratada com peeling de ácido glicólico a 50%. A) Antes do tratamento. B) 3 meses após o término do tratamento. Melhora muito boa.

Fonte: Elfar et al. (2015)

Balevi et al. (2017) avaliaram a eficácia do peeling de ácido salicílico (SA) e da mesoterapia de vitamina C no tratamento do melasma, em uma amostra de 50 pacientes do gênero feminino, divididas em 2 grupos. Todas foram tratadas com peeling de ácido salicílico a 30% a cada duas semanas por dois meses. Para os pacientes do Grupo A, após a sensação de queimação e ardor foi reduzida usando um ventilador de mão portátil (3-10 minutos), uma injeção de cerca de 0,025 a 0,05 mL de vitamina C (Redoxan-C) foi realizada intradermicamente em toda a área afetada em intervalos de 1 cm usando uma seringa de insulina de 100 U / mL até um máximo de 500 mg, dependendo da extensão do envolvimento. Antes do ensaio clínico, realizamos mesoterapia de vitamina C intra-lesional em três pacientes sem creme anestésico tópico (EMLA®) para determinar se os pacientes eram capazes de suportar a dor da injeção; no entanto, uma vez que esses pacientes não podiam tolerar a mesoterapia sem anestesia local, todos os pacientes receberam anestésico antes de cada sessão de mesoterapia. Todos os pacientes foram acompanhados por 6 meses, durante os quais as taxas de recorrência foram avaliadas. Os escores MelasQoL e MASI dos pacientes de ambos os grupos diminuíram significativamente após o tratamento. Além de uma sensação de queimação, nenhum evento adverso foi observado e todos os pacientes toleraram bem o tratamento. O peeling de SA combinado com mesoterapia de vitamina C é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de melasma sem efeitos colaterais

significativos e tempo de inatividade mínimo. As **Figuras 14 e 15** mostram a evolução de um representante de cada grupo.



Figura 14 - Aparência da pele antes da mesoterapia com vitamina C mais peeling com ácido salicílico
Fonte: Belavi et al. (2017).



Figura 15- Aparência da pele após dois meses de peeling com ácido salicílico e mesoterapia com vitamina C
Fonte: Belavi et al. (2017).

Veggalam e Perumalla (2017) relataram caso clínico de uma mulher de 40 anos, que foi tratada com uma diluição mínima de ácido tranexâmico intradérmicas em regiões hiperpigmentadas localizadas. Os resultados foram anotados e analisados com fotografias tiradas durante o tratamento e considerando os escores de satisfação do paciente. As áreas pigmentadas da face foram limpas adequadamente e, em seguida, a diluição de TA de 0,40 ml foi administrada por via intradérmica nas lesões de melasma. Preparou-se uma diluição de 0,5625 mg/ml de TA utilizando uma seringa de insulina com 3 unidades de tranexâmico (TA 100 mg / ml) e 37 unidades de água estéril, que foi administrado nas regiões de bochechas

hiperpigmentadas do paciente com melasma com um intervalo de 1 cm, semanalmente por 4 semanas. O tratamento foi repetido uma vez por semana durante 4 semanas. Durante o tratamento, o paciente recebeu protetor solar isoladamente. Os resultados foram visíveis após a segunda semana, com um significativo clareamento das regiões hiperpigmentadas, como mostrado na **Figura 16**. As manchas de cor marrom nas bochechas começaram a diminuir a partir da segunda semana, e houve uma melhora global, também evidente com as fotografias e satisfação da paciente.



Figura 16 – Resultado da mesoterapia com ácido tranexâmico. O lado esquerdo da imagem (a) mostra a paciente com melasma na testa, bochechas e no nariz. O lado direito (b) mostra a hiperpigmentação reduzida em 50% após a 4ª semana.

Fonte: Veggalam e Perumalla (2017)

Xu et al. (2017) realizaram um estudo randomizado, autocontrolado em que incluíram 30 pacientes do gênero feminino com melasma. O lado esquerdo ou direito da face foi escolhido aleatoriamente para ser pré-tratado com microagulhamento (MN), seguido por uma solução tópica de ácido tranexâmico (AT) a 0,5% uma vez por semana, durante 12 semanas. A outra metade da face foi o controle, tratado com um dispositivo simulado mais uma solução tópica de TA a 0,5%. No início e nas semanas 4, 8 e 12 do tratamento, foram registradas avaliações clínicas (fotográficas). No início e na semana 12, os escores de satisfação do paciente e os parâmetros biofísicos também foram registrados. Os efeitos colaterais foram avaliados no início e no final das 12 semanas. No total, 28 mulheres (93,3%) completaram o estudo. As pontuações das manchas marrons foram significativamente menores no lado da terapia combinada do que no lado do controle

em 12 semanas após o início do tratamento; não houve diferença significativa entre os lados em 4 ou 8 semanas. Após 12 semanas, o índice de melanina (IM) diminuiu significativamente nos dois grupos, e o IM foi significativamente menor no lado combinado na semana 12 (**Figura 17**). A perda de água transepidérmica, rugosidade, hidratação da pele, elasticidade da pele e índice de eritema não mostraram diferenças significativas entre os 2 lados no início do estudo, 4, 8 e 12 semanas após o tratamento. Após 6 a 8 semanas de terapia combinada, a pigmentação dentro de manchas de melasma foi diminuída em um padrão pontuado e a borda das manchas começou a aparecer. Os autores teorizaram que este fenômeno pode estar relacionado à inibição da proliferação de melanócitos e da produção de melanina. O transporte reduzido de melanina a partir das protuberâncias dendríticas de melanócitos para queratinócitos levou a efeitos de branqueamento irregular no sistema pigmentado. As avaliações dos médicos das fotografias mostraram melhores resultados na semana 12 com a terapia combinada: > 25% de melhora foi observada nos MNs mais AT em 25 pacientes, e no lado da AT em apenas 10 pacientes. Escores subjetivos de satisfação em ambos os lados aumentaram significativamente. Os participantes ficaram mais satisfeitos com os resultados do lado da terapia combinada do que o lado do controle. Nenhuma reação adversa óbvia foi observada durante todo o estudo. Concluiu-se que a terapia combinada de microagulhamento + solução tópica de AT é um tratamento promissor para o melasma. Os autores descreveram ainda que as microagulhas podem fornecer uma maneira minimamente invasiva para a entrega transdérmica, visto que aumentam a liberação transdérmica de diclonina, insulina e outros produtos cosméticos.

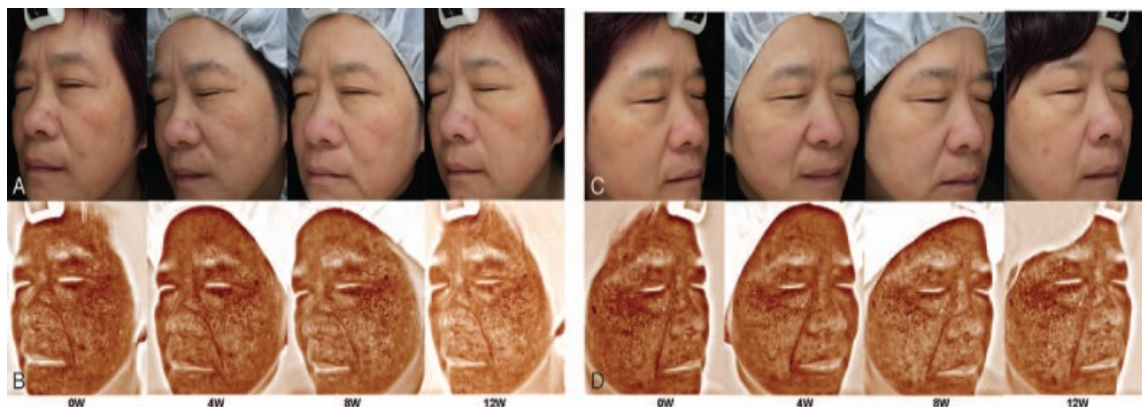


Figura 17 – Fotografias clínicas representativas de 2 lados da face no início e nas semanas 4, 8 e 12. A e C – fotografias tiradas usando luz natural, do lado utilizando tratamento combinado MN + AT; e o

lado utilizando só AT. B e D – menos melasmas foram visualizados com microagulhamento + Ta em comparação com o TA sozinho.
Fonte: Xu et al. (2017).

Saki et al. (2018) compararam a eficácia e segurança de injeções intradérmicas de ácido tranexâmico (grupo TA) com hidroquinona (Grupo HQ) no tratamento do melasma. Foi realizado um estudo controlado por face dividida. 37 pacientes foram randomizados para receber 3 sessões mensais de injeções intradérmicas de ácido tranexâmico do lado direito ou esquerdo da face e, hidroquinona local, uma vez por noite, durante três meses, do outro lado. Melanina e eritema foram medidos na linha de base e no final de cada mês. Os resultados mostraram uma redução no valor de melanina para TA e HQ separadamente (valor de $p < 0,001$). A injeção mensal de TA foi melhor que a HQ na redução do valor da melanina durante as primeiras quatro semanas (valor $p = 0,013$); mas após 20 semanas, as mudanças gerais não foram diferentes entre os dois grupos (valor de $p = 0,17$). Concluiu-se que as injeções intradérmicas mensais de TA podem ser um tratamento eficaz para o melasma.

Considerando que o ácido tranexâmico (TA) pode reduzir o conteúdo de melanina da epiderme, Tehranchinia et al. (2018) conduziram estudo para avaliar a eficácia e a segurança da infiltração local de ácido tranexâmico em combinação com o creme tópico de hidroquinona a 4% (grupo TA + HQ) em comparação com o creme tópico de hidroquinona a 4% isolado (Grupo HQ), em pacientes com melasma epidérmico malar bilateral. 55 pacientes foram inscritos, e cada lado de sua face foi alocado aleatoriamente para TA + HQ ou HQ sozinho. O escore MASI foi aplicado como uma medida objetiva para comparar dois grupos de tratamento. A satisfação do paciente com o tratamento do melasma foi avaliada usando uma classificação de quatro escalas também. De acordo com os resultados, observou-se que a média do escore MASI na semana 16 diminuiu significativamente nos dois grupos ($p < 0,01$). Os resultados terapêuticos foram significativamente melhores no grupo TA + HQ do que no grupo HQ ($p = 0,001$). A satisfação do paciente com o tratamento foi significativamente maior no grupo TA + HQ. A diferença entre os dois grupos em relação à ocorrência de efeitos colaterais não foi estatisticamente significativa. Concluiu-se que a adição de injeções de ácido tranexâmico à terapia com hidroquinona convencional pode aumentar a eficácia do tratamento tópico. As **figuras 18 e 19** mostram o pré e o pós-tratamento de ambas as terapias.



Figura 18 – Fotos de pré-tratamento (imagem à esquerda) e pós-tratamento (imagem à direita) após 16 semanas de administração hidroquinona creme a 4%
Fonte: Tehranchinia et al. (2018)



Figura 19 - Fotos de pré-tratamento (foto à esquerda) e pós-tratamento (foto à direita) após 16 semanas de terapia combinada com ácido tranexâmico intradérmico + hidroquinona a 4%
Fonte: Tehranchinia et al. (2018)

3 DISCUSSÃO

O melasma é uma condição clínica comum, adquirida, caracterizada por hiperpigmentação macular progressiva e simétrica, localizada em áreas fotoexpostas, tipicamente tipos de pele Fitzpatrick III a IV (COSTA et al., 2012; Recorrências durante o verão são muito comuns em pacientes com melasma (NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014; XU et al. 2017). A luz solar está entre os fatores mais importantes relacionados à patogênese do melasma (MIOT et al., 2009; NEWMAN, 2011; SHARAD, 2013). A intensidade da pigmentação pode variar, podendo ser discreta quase imperceptível ou muito acentuada. Cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino, mas também pode acometer homens (NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014). Na gravidez ocorre devido aos melanócitos hiperfuncionais específicos que causam a deposição excessiva de melanina na derme e epiderme (NEUMANN et al, 2011; NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014; XU et al., 2017).

A base do tratamento do melasma continua sendo a prevenção da exposição à luz solar e os agentes tópicos despigmentantes. A fotoproteção deve incluir proteção contra a luz azul, pois seu papel nos distúrbios da pigmentação é agora bem reconhecido. (MATOS; CAVALCANTI, 2009; NICOLAIDOU; KATSAMBAS, 2014).

O tratamento compreende um conjunto de medidas que vão inibir a formação e a distribuição da melanina para os queratinócitos e para a derme (MATOS; CAVALCANTI, 2009). A literatura afirma que a terapia combinando dois ou mais ativos clareadores na mesma formulação é mais eficaz do que os agentes individuais utilizados sozinhos (SHARAD, 2013; COSTA et al., 2012; NICOLAIDOU e KATSAMBAS, 2014; PIQUERO-CASALS et al., 2020).

A hidroquinona, um inibidor de tirosinase, é o padrão ouro no tratamento do melasma. Sua principal ação é através da inibição da tirosinase, pois impede a conversão da Dopa em melanina, mas degradação de melanossomos e destruição de melanócitos também são propostos (SHARAD, 2013; COSTA et al., 2012; NICOLAIDOU e KATSAMBAS, 2014; VANAMAN WILSON et al., 2017). Segundo Matos e Cavalcanti (2009), de todos os tratamentos empregados no melasma, a

hidroquinona é o mais efetivo e o mais utilizado, sendo o padrão ouro na terapia das hiperpigmentações. É utilizada em concentrações que variam de 1,5% a 5% e, frequentemente, vem sendo associada a outras substâncias, como o ácido glicólico e a tretinoína, com o objetivo de potencializar a ação clareadora sobre o melasma.

Entretanto, não pode ser utilizada por tempo indeterminado, possui capacidade de inibir a tirosinase, reduzindo a conversão de Dopa em melanina (VANAMAN WILSON et al., 2017) e nem na gravidez (GRIMES et al., 2019). Quando a mesma é combinada com um corticoide possui a sua ação aumentada e provoca menos irritações cutâneas (COSTA et al., 2012).

Peelings químicos também foram propostos no tratamento do melasma, mas seu uso permanece controverso devido ao risco de irritação da pele e pigmentação pós-inflamatória e à falta de estudos robustos que demonstrem a magnitude do efeito (SHARAD, 2013). Autores relataram pacientes que, não tendo respondido à terapia tradicional com hidroquinona tópica, tiveram uma resposta excelente após 2 meses de tratamento, quando os *peelings* mensais na clínica foram adicionados ao seu regime de tratamento. Isso demonstrou que, ao remover o excesso de camadas de queratina, os *peelings* químicos podem potencializar ou maximizar o efeito da hidroquinona ou de outros agentes despigmentantes (CHAUDHARY; DAYAL, 2013).

A grande revolução na dinâmica dos *peelings* químicos superficiais, médios e profundos é a possibilidade de utilizar o ácido retinoico e seus derivados, em concentrações entre 2% e 8%, para promover *peelings* de característica superficial, ou seja, leve epidermólise, além do seu potencial de estimulação dérmica profunda (forte vasodilatação) (SAMARGANDY; RAGGIO, 2021).

Estudos recentes demonstram o ácido glicólico quando associado a outros ácidos é mais eficiente (MAGALHÃES et al., 2010; SHARAD, 2013; SAFOURY et al., 2009). Safouri et al. (2009) associaram o TCA ao ácido glicólico e observaram eficiência na melhora do melasma. O ácido láctico foi utilizado com eficácia por Magalhães et al. (2010). Alguns autores sugeriram que a depuração do melasma é melhor e mais rápida quando os *peelings* químicos são combinados com a terapia tópica (SARKAR et al., 2017). Neste sentido, no estudo de Piquero-Casals et al. (2020), um protocolo de ácido tricloroacético, ácido fítico e peeling de ácido ascórbico combinado com um suplemento oral e tratamento diário tópico demonstrou ser uma opção de tratamento viável para o melasma refratário.

A possibilidade de administrar drogas que atuam localmente estimulou estudos a avaliarem os efeitos sobre a mesoterapia sobre a hiperpigmentação. A mesoterapia é baseada em microinjeções de ingredientes ativos na camada superficial da pele correspondente à área a ser tratada (NA et al., 2013; BALEVI et al., 2017). Estudo comparou peeling de ácido salicílico mais mesoterapia com vitamina C ao peeling de ácido salicílico sozinho, no tratamento de melasma misto e observou ótimos resultados em termos de escores de qualidade no protocolo em que se utilizou ácido salicílico mais mesoterapia (BALEVI et al., 2017).

Injeções intradérmicas ou administração intralesional de ácido tranexâmico foram relatadas como formas eficazes no clareamento da pele, especialmente na hiperpigmentação induzida por raios ultravioletas, incluindo o melasma (BUDAMAKUNTLA et al., 2013; EBRAHIMI; NAEINI, 2014; XU et al. 2017; VEGGALAM; PERUMALLA, 2017; SAKI et al. 2018). No estudo de Veggalam e Perumalla (2017) a paciente recebeu um total de 4 sessões de AT intradérmico e os resultados foram significativos, mostrando 50% de melhora junto com o branqueamento geral da pele. O estudo de Xu et al. (2017) observou que mais de 25% de melhora foi observada em 25 pacientes tratados com microagulhamento mais AT e apenas 10% foram encontrados no lado do controle da face, que foi tratado com apenas 0,5% de AT tópica. Ebrahimi e Naeini (2014) compararam os efeitos do ácido tranexâmico tópico/intradermal à hidroquinona associada com dexametasona no tratamento do melasma e concluíram que o AT é uma medicação eficaz e segura, com menos efeitos colaterais, em comparação à hidroquinona + dexametasona. Também Tehranchinia et al. (2018) associaram o AT à hidroquinona comparando esta associação ao uso de hidroquinona sozinha e concluíram que a adição de injeções de ácido tranexâmico à terapia com hidroquinona convencional pode aumentar a eficácia do tratamento do melasma. Já no estudo de Elfar et al. (2015), a microinjeção intralesional localizada de ácido tranexâmico foi uma modalidade terapêutica para o tratamento do melasma, mas foi menos eficaz que o creme de silimarina e o peeling de ácido glicólico a 50%.

Possíveis efeitos adversos com a atividade antiplasmina de administração de ácido tranexâmico, oral e intradérmica, são citados por Elfar et al. (2015); Veggalam e Perumalla (2017) e Xu et al. (2017): dor ardente (queimação), eritema e pápula no local da injeção.

Uma eficácia de clareamento melhorada pode ser esperada quando a

nicotinamida é usada em combinação com outros ingredientes ativos do que quando usada sozinha. Além disso, será possível aumentar a eficácia do clareamento aumentando a absorção dos ingredientes ativos na pele de uma forma especial, em vez de simplesmente aplicar a formulação na pele (LEE et al., 2014; LEE et al. 2021; BOO, 2021). Outro estudo anterior (LEE et al. 2014) concluiu que uma formulação contendo a combinação de niacinamida + ATX reduziu o aparecimento de pigmentação irregular de mulheres coreanas, proporcionando um efeito além do obtido com o filtro solar. Enquanto Desai et al. (2019) observaram que uma formulação contendo 3% de ácido tranexâmico, 1% de ácido kójico e 5% de niacinamida reduziu a hiperpigmentação em mulheres com melasma leve a moderado. Já o estudo de Kimball et al. (2010) observou que uma formulação contendo a combinação de niacinamida + n-acetil-glucosamina (NAG) reduziu o aparecimento de pigmentação irregular incluindo hipermelaninização, proporcionando um efeito além do obtido com filtro solar FPS 15. Boo (2021) sugeriu que a niamicina é útil como um ingrediente cosmecêutico para atenuar o envelhecimento da pele e a hiperpigmentação. E Lee et al. (2021) demonstraram que a aplicação tópica pós-laser de células-tronco derivadas de adipócitos em combinação com niacinamda produziu um efeito anti-envelhecimento na pele.

O plasma rico em plaquetas surgiu recentemente como um novo tratamento para o melasma (MERCHÁN et al. 2019; ZHAO et al., 2021; MUMTAZ et al., 2021; TUKNAYAT et al., 2021). Um estudo validou que o PRP é um tratamento e seguro, tanto sozinho quanto em terapia combinada, no tratamento do melasma (ZHAO et al., 2021). Além disso, o PRP também tem um benefício adicional de induzir a síntese de colágeno, melhorando assim a qualidade e a textura da pele (TUKNAYAT et al., 2021).

O melasma é uma condição recidivante, principalmente no verão (NICOLAIDOU e KATSAMBAS, 2014). Portanto, pacientes com melasma devem ser orientados a usar protetor solar e reaplicá-lo diversas vezes ao dia (MATOS e CAVALCANTI, 2009; SHARAD, 2013; NICOLAIDOU e KATSAMBAS, 2014).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desses resultados pode-se concluir que o melasma afeta todos os tipos de pele e possui no seu quadro etiológico predisposição genética, exposição solar e aos estrogênios.

Todos os protocolos de tratamento de melasma publicados reforçam o uso dos fotoprotetores para a manutenção do sucesso terapêutico. Assim, deve-se orientar o paciente a incluir nos seus cuidados diários com o corpo, o uso de fotoproteção, que deve incluir o uso de filtros solares de amplo espectro.

A terapia combinada oferece resultados melhores e mais duradouros.

Destaque para a intradermoterapia, cujo objetivo é aplicar uma quantidade adequada de medicamentos diretamente na área problemática e evitar o uso de medicamentos orais; e, para o Plasma rico em plaquetas, que contém cerca de 30 fatores de crescimento, os quais estão associados à produção de colágeno, cicatrização de feridas e controle da homeostase.

Observou-se, assim, que o desenvolvimento recente do ácido tranexâmico, como uma opção de tratamento para o melasma, sugeriu resultados promissores no melasma induzido por raios ultravioletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

BALEVI, A.; USTUNER, P.; OZDEMIR, M. Salicylic acid peeling combined with vitamin C mesotherapy versus salicylic acid peeling alone in the treatment of mixed type melisma: a comparative study. **J Cosmet Laser Ther**, v. 19, n.5, p. 294-299, oct. 2017.

BASIT, A.; RAHMAN, A.; UDDIN, R. Oral tranexamic acid with triple combination cream (flucinolone + hydroquinone + tretinoin) versus triple combination cream alone in treatment of melasma. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 33, n.2, p. 293-298, 2021.

BOO, Y.C. Mechanicist basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (niacinamide) to control skin aging and pigmentation. **Antioxidants**. V. 10, n.8, p. 1315, 2021.

BUDAMAKUNTLA, L.; LOGANATHAN, E.; SURESH, D.H.; SHANMUGAM, S.; SURYANARAYAN, S.; DONGARE, A. et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. **J Cutan Aesthet Surg**. V.6, n.3, p. 139–143, 2013.

CASTILLO, D.E.; KERI, J.E. Chemical peels in the treatment of acne: patient selection and perspectives. **Clin Cosmet Investig Dermatol**, v. 11, p.365-72, jul. 2018.

CHAUDHARY, S.; DAYAL, S. Efficacy of combination of glycolic acid peeling with topical regimen in treatment of melasma. **J Drugs Dermatol**. v.12, n.10, p. 1149-53, 2013.

COSTA, A.; ARRUDA, L.H.F.; PEREIRA, E.S.P.; PEREIRA, M.O.; SANTOS, F.B.C.; FÁVARO, R. Estudo clínico para avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite e achromaxyl na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. **Surgical Cosmet Dermatol**. v.3, n.4, p.22-30, 2012.

DESAI S, AYRES E, BAK H, et al. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. **J Drugs Dermatol** v.18, n.454, 2019.

EBRAHIMI, B.; NAEINI, F.F. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. **J Res Med Sci**. v.19, p.753-757, 2014.

¹ Referências bibliográficas elaboradas segundo NBR 6023 de agosto de 2002. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

ELFAR, N.N.; EL-MAGHRABY, G.M. Efficacy of intradermal injection of tranexamic acid, topical silymarin and glycolic acid peeling in treatment of melasma: a comparative study. **J Clin Exp Dermatol Res** v.6, p.280, 2015. doi: 10.4172/2155-9554.1000280

FAGHIHI, G.; SHAHINGOHAR, A.; SIADATA, A.H. Comparison between 1% tretinoin *peeling* versus 70% glycolic acid *peeling* in the treatment of female patients with melasma. **J Drugs Dermatol**.v.10, n.12, p.1439-42, 2011.

GARG, S.; THAMI, G.P.; BHALLA, M.; KAUR, J.; KUMAR, A. Comparative efficacy of a 35% glycolic acid peel alone or in combination with a 10% and 20% trichloroacetic acid spot peel for melasma: a randomized control trial. **Dermatol Surg**. v. 45, n.11, p. 1394-1400, 2019.

GRIMES PE, IJAZ S, NASHAWATI R, KWAK D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. **Int J Womens Dermatol** v.5, n.30, 2019.

HABIF, T.P. **Dermatologia clínica**. Guia colorido para diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

HERREROS, F.O.C.; MORAES, A.M.; VELHO, P.E.N.F. Mesotherapy: a bibliographical review. **An Bras Dermatol**, v. 86, n.1, p.96-101, 2011.

JANNEY MS, SUBRAMANIYAN R, DABAS R, 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.63, 2019.

KIMBALL, A.B.; KACZVINSKY, J.R.; LI, J.; ROBINSON, L.R.; MATTS, P.J. et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. **Br J Dermatol**, v. 162, n.2, p. 435-41, 2010.

LEE, D.H.; OH, I.Y.; KOO, K.T.; SUK, J.M.; JUNG, S.W. et al. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. **Skin Res. Technol**. V. 20, n.2, p. 208-12, 2014.

LEE, H.C.; THNG, T.G.; GOH, C.L. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis. **J Am Acad Dermatol**, v. 75, p.385-392, 2016.

LEE, Y.I.; KIM, S.; KIM, J.; KIM, J.; CHUNG, K.B.; LEE, J.H.; Randomized controlled study for the anti-aging effect of human adipocyte-derived mesenchymal stem cell media combined with niacinamide after laser therapy. **J Cosmet Dermatol**. v. 20, n.6, p. 1774-1781, 2021.

MAGALHÃES, G. et al. *Peeling* de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. **Surg Cosmet Dermatol**.v.2,n,3,p.173-179, 2010.

MAGALHÃES, G.M.; BORGES, M.F.M.; QUEIROZ, A.R.C.; CAPP, A.A.; PEDROSA, S.V.; DINIZ, M.S. Estudo duplo-cego e randomizado do *peeling* de ácido retinóico a 5% e 10% no tratamento do melasma: uma avaliação clínica e impacto na qualidade de vida.**Surg Cosmet Dermatol**.v.3,n.1,p.17-22, 2011a.

MAKINO, E.T.; KADOYA, K.; SIGLER, M.L.; et al. Development and Clinical Assessment of a Comprehensive Product for Pigmentation Control in Multiple Ethnic Populations. **J Drugs Dermatol** v. 15, n.1562, 2016.

MAMMUCARI, M.; GATTI, A.; MAGGIORI, S.; BARTOLETTI, C.A.; SABATO, A.F. Mesotherapy, definition, radionale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. **Eur Rev Med Pharmacol Sci** v. 6, p.682-94, 2015.

MATOS, M.G.C.; CAVALCANTI, I.C. Melasma. In: KEDE, M.P.V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2009. Cap. 8.1. p. 357-362.

MERCHÁN, W.H.; GÓMEZ, L.A.; CHASOY, M.E.; RODRÍGUEZ, C.A.A.; MUÑOZ, A.L. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. **J Tissue Eng Regen Med**. V. 13, n.5, p. 892-901, 2019.

MIOT, L.; SILVA, M.G.; MIOT, H.A.; MARQUES, M.E.A. Fisiopatologia do melasma. **An Bras Dermatol**. v.84, n.6, p.623-635, 2009.

MUMTAZ, M.; CHANDIO, T.H.; SHAHZAD, M.K.; HANIF, N.; et al. Comparing the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) versus tranexamic acid (4mg/ml) as intradermal treatments of melasma. **J Coll Physicians Surg Pak**. V. 30, n.5, p. 502-505, 2021.

NA, J.I. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. **JEADV** v.27, p.1035-39, 2013.

NAVARRETE-SOLÍS, J.; CASTANEDO-CÁZARES, J.P.; TORRES-ÁLVAREZ, B.; et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. **Dermatol Res Pract** v.2011, n.379173, 2011.

NEUMANN, G. **Abordagem terapêutica do melasma na gestação – revisão bibliográfica**. Paraná: Universidade Tuiuti, 2011.

NICOLAIDOU, E.; KATSAMBAS, A.D. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. **Clinics in Dermatology**, v.32, p. 66-72, 2014.

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

OLUWATOBI, A.; OGBECHIE-GODEC, G.; ELBULUK, N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. **Dermatol Ther**, v. 7, n,3, p. 305-318, sep. 2017.

PIQUERO-CASALS, J.; GRANGER, C.; PIQUERO-CASALS, V.; GARRE, A.; BONAFÉ, J.F. A treatment combination of peels, oral antioxidants, and topical therapy for refractory melasma: a report of 4 cases. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v.13, p. 209-213, 2020.

RAJARATNAM R, HALPERN J, SALIM A, EMMETT C. Interventions for melasma. **Cochrane Database Syst Rev** CD003583, 2010.

RANJAN, R.; SARKAR, R.; GARG, V.K.; GUPTA, T. A comparative study of two modalities, 4% hydroquinone versus 30% salicylic acid in periorbital hyperpigmentation and assessment of quality of life before and after treatment. **Indian J Dermatol**, v. 61, p.413-7, 2016.

SAFOURY, O.S.; ZAKI, N.M.; NABARAWY, E.A.; FARAG, E.A. A study comparing chemical *peeling* using modified jessner's solution and 15% trichloroacetic acid versus 15% trichloroacetic acid in the treatment of melasma. **Dermatosurgery round**.v.54,n.3, 2009.

SAKI, N.; DARAYESH, M.; HEIRAN, A. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial **J Dermatolog Treat**. v.29, n.4, p. 405-410, jun. 2018.

SAMARGANDY, S.; RAGGIO, B.S. **Skin resurfacing chemical peels**. E-book. In: StatPearls. Treasure Island: jan. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613532/>>. Acesso em: 22 out. 2021.

SARKAR, R.; ARSIWALA, S.; DUBEY, N.; SONTALIA, S.; DAS, A.; ARYA, L.; GOKHALE, N. et al. Chemical peels in melasma: a review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. **Indian J Dermatol**, v. 62, n.6, p. 578-84, nov./dec, 2017.

SHARAD, J. Glycolic acid peel therapy – a current review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v.6, p. 281-288, 2013.

STEINER, D.; FEOLA, C.; BIALESKI, N.; SILVA, F.A.M. Tratamento do melasma: revisão sistemática. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. v.1, n.2, p.87-94, 2009.

TEHRANCHINIA, Z.; SAGHI, B.; RAHIMI, H. Evaluation of therapeutic efficacy and safety of tranexamic acid local infiltration in combination with topical 4%

hydroquinone cream compared to topical 4% hydroquinone cream alone in patients with melasma: a split-face study. **Dermatology Research and Practice**, v. 2018, ID 8340317, 5 p.

TUKNAYAT, A.; BHALLA, M.; THAMI, G.P. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma. **J Cosmet Dermatol**. v. 20, n.8,p. 2431-2436, 2021.

VANAMAN WILSON, M.J.; JONES, I.T.; BOLTON, J.; LARSEN, L.; FABI, S.G. The Safety and efficacy of treatment with a 1,927-nm diode laser with and without topical hydroquinone for facial hyperpigmentation and melasma in darker skin types. **Dermatol Surg**, v. 44, n.10, p. 1304-1310, oct. 2018.

VANAMAN WILSON, M.J.; JONES, I.T.; BOLTON, J.; LARSEN, L.; WU, D.C. et al. A randomized, investigator-blinded comparison of two topical regimens in Fitzpatrick skin types III-VI with moderate to severe facial hyperpigmentation. **J Drugs Dermatol**, v. 16, n.11, p. 1127-1132, nov. 2017.

VEGGALAM, V.; PERUMALLA, N. Intralesional tranexamic acid: Safe and effective way of treatment for melasma. **Indian J Drugs Dermatol** v.3, p.81-3, 2017.

VIYOCH, J.; TENGAMMUAY, I.; PHETDEE, K.; TUNTIJARUKORN, P.; WARANUCH, N. Effects of trans-4-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid-potassium azeloyl diglycinate/niacinamide topical emulsion in thai adults with melasma: a single-center, randomized, double-blind, controlled study. **Curr Ther Res Clin Exp**. V.71, n.6, p. 345-59, 2010.

XU Y, MA R, JULIANDRI J, et al. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: a randomized, self-controlled, split-face study. **Medicine** (Baltimore). v.96, n.19, p.e6897, 2017.

ZHAO, L.; HU, M.; XIAO, Q.; ZHOU, R.; LI, Y.; XIONG, L. et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in melasma: a systematic review and meta-analysis. **Dermatol Ther**. V. 11, n.5, p. 1587-1597, 2021.