

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

VERA LUCIA DE ANDRADE CAZELATTO

**MELASMA: UMA AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E INDICAÇÃO
DE TERAPIAS NÃO INVASIVAS**

Guarulhos

2021

VERA LUCIA DE ANDRADE CAZELATTO

**MELASMA: UMA AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E INDICAÇÃO
DE TERAPIAS NÃO INVASIVAS**

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

Orientador: Profa. Márcia Valéria Queiroz

Guarulhos

2021

Andrade Cazelatto, Vera Lucia de
Melasma: uma avaliação de tratamentos
disponíveis e indicação de terapias não invasivas / Vera
Lucia de Andrade Cazelatto - 2021.

53 f.il

Orientador: Márcia Valéria Queiroz
Monografia Especialização Faculdade Sete Lagoas -
2021.

1. Melasma 2. Hiperpigmentação 3. Agentes
Clareadores

I. Título. II. Márcia Valéria Queiroz



Monografia intitulada **“Melasma: uma avaliação de tratamentos disponíveis e indicação de terapias não invasivas”** de autoria da aluna Vera Lucia de Andrade Cazelatto.

Aprovada em 18/05/2021 pela banca constituída pelos seguintes professores:

Prof^a Márcia Valéria Queiroz – Orientador - Facsete

Prof. Dr. Tarley Eloy Pessoa de Barros - Facsete

Prof. Fábio Oliveira - Facsete

Guarulhos, 18 de Maio de 2021.

DEDICATÓRIA

*“A cura está ligada ao tempo e às vezes
também às circunstâncias....”*

(Hipócrates)

RESUMO

A Harmonização Orofacial como uma especialidade das Ciências Odontológicas, traz como o próprio nome indica a busca pelo belo. Aliada à ciência da matemática, atrai a arte das formas, dos números e das proporções perfeitas ao alcance do profissional Cirurgião-Dentista que soma mais um passo na direção de harmonizar a beleza da face. Remodelando e esculpindo não só osso e pele, mas também devolvendo o bem-estar físico, psíquico e emocional dos pacientes acometidos pelas lesões hiperpigmentares, em especial, o Melasma.

Muitos são os caminhos para se obter este resultado, dentro desse novo e promissor ramo científico. As distintas facetas dos terapêuticos existentes ou recém-descobertos, permitem uma tratativa eficaz, mais acessível, moderna e com nuances técnicas a serem eleitas pelos pacientes e profissionais. Dessa forma, observa-se como a evolução do mundo contemporâneo torna tangível a relação harmoniosa entre corpo e alma, a ser aproveitada em todo seu potencial e sua efemeridade.

Palavras-Chave: Melasma, Hiperpigmentação, Agentes Clareadores

ABSTRACT

Orofacial Harmonization as a specialty of Dental Sciences, brings, as the name indicates, the search for beauty. Allied with the science of mathematics, it attracts the art of shapes, numbers, and perfect proportions within reach of the professional Dental Surgeon who adds another step towards harmonizing the forms in the beauty of the face. Remodeling and sculpting not only bone and skin, but also restoring the physical, psychological, and emotional wellness of patients affected by hyperpigmentation injuries, especially Melasma.

There are many ways to obtain this result, within this new and promising science branch. The different dimensions of existing or newly discovered therapies, allow an effective, more accessible, modern treatment with technical nuances to be chosen by patients and professionals. Thus, it is observed how the evolution of the contemporary world becomes tangible in relation to the harmony between the body and the soul, to be used to its full potential in its ephemerality.

Key Words: Melasma, Hyperpigmentation, Whitening Agents

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Fitzpatrick	15
Tabela 2 - Agentes envolvidos na melanogênese	20
Tabela 3 - Principais ativos e seu principal mecanismo de ação	35
Tabela 4 - Principais clareadores que atuam na cascata da melanogênese	38
Tabela 5 - Tipos de Laser	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da Pele.....	16
Figura 2 - Fisiologia da Melanogênese	19
Figura 3 - Esquema da síntese de melanina	20
Figura 4 - Disposição dos melanócitos e ceratinócitos na epiderme	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UV: Ultravioleta

m²: Metros quadrado

RUV: Radiação Ultravioleta

DNA: Ácido desoxirribonucleico

POMC: Pró-opiomelanocortina

α -MSH: Hormônio estimulante de alfa-melanócitos

β -MSH: Hormônio estimulante de beta-melanócitos

MC1-R: Receptor de melanocortina 1

TRP-1: Proteína relacionada à tirosinase 1

TRP-2: Proteína relacionada à tirosinase 2

PMEL: Proteína pré-melanossoma

MITF: Fator de transcrição de microftalmia

PPAR γ : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

SCF: Fator de Células Estaminais

GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos

Melan-A: Marcador de melanócitos imuno-histoquímica

WNT-1: Proteína Proto-oncogene

ROS: Espécie reativa de oxigênio

PAR-2: Receptor ativado por protease 2

RAB-27A: Proteína que em humanos é codificada pelo gene RAB27A

SNC: Sistema Nervoso Central

RUVA: Radiação Ultravioleta Tipo A

RUVB: Radiação Ultravioleta Tipo B

RUVC: Radiação Ultravioleta Tipo C

ASP: Proteína Estimulante de Acilação

RNA: Ácido ribonucleico

AHA: Ácido alfa-hidroxiácido

TCA: Ácido tricloro acético

UVA: Raios Ultravioleta do Tipo A

UVB: Raios Ultravioleta do Tipo B

UVC: Raios Ultravioleta do Tipo C

FPS: Fator de Proteção Solar

PPD: Persistent Pigment Darkening

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	111
1.1	CARACTERIZAÇÃO DO MELASMA	111
2.	METODOLOGIA	133
3.	PELE	144
3.1	COR DA PELE	144
3.2	ESTRUTURA DA PELE	155
3.2.1	Epiderme	16
3.2.2	Derme	17
3.2.3	Hipoderme	17
3.2.4	Dinâmica da Pele	17
3.3	ENVELHECIMENTO DA PELE	18
4.	MELANOGÊNESE	19
4.1	MELANÓCITOS	23
4.2	RADIAÇÃO-ULTRAVIOLETA	24
4.3	HORMÔNIOS	25
4.4	MELANINA	26
4.4.1	Tipos de Melanina	26
5.	DISFUNÇÕES PIGMENTARES	28
6.	MELASMA	30
6.1	TRATAMENTO DO MELASMA	30
6.1.1	Ativos	31
6.1.2	Tipos de Tratamentos	39
7.	DISCUSSÃO	45
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico acompanhado da massificação, transforma as pessoas em objeto. É normal a exposição da vida rotineira, dita “a vida como ela é”. O interesse pela arte é aparente, na fotografia, o desarrumado deve ser belo e obtido depois de muitas tentativas e terminadas após grande elaboração de efeitos.

Neste contexto, a busca pelo belo elege um padrão que todos almejam conquistar.

O Melasma é uma doença inestética, caracterizada pela presença de manchas escuras pelo corpo, predominantemente na região mais nobre deste, a face. Os portadores, em geral, apresentam baixa autoestima por não aceitarem sua aparência e, frequentemente, tem tendência ao isolamento social ou desenvolvem ansiedade e depressão.

O Melasma não tem cura. Seu tratamento é insatisfatório pela ausência de clareadores definitivos e por apresentar alta recidiva após tratamento. Ele é o motivo de grande procura por tratamentos dermatológicos.

Este trabalho destinou-se a coletar artigos atualizados, com interesse nos tratamentos e ativos mais atuais para garantir a menor biotoxicidade e invasividade, maior eficácia e biossegurança, aliadas a maior acessibilidade financeira, para obter uma solução satisfatória. O foco dividiu o interesse pelos ativos clareadores que, combinados às diversas técnicas, possibilitam melhores resultados para o tratamento das lesões hiperpigmentares, em especial, as do Melasma.

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO MELASMA

Melasma é uma lesão considerada hiperpigmentante, crônica, recidivante, com aparecimento de manchas escuras na pele, em geral, no rosto, produzidas pelo próprio organismo pela combinação de uma rede de fatores tanto externos quanto internos. Essas máculas se expressam através da exacerbação de clones de células locais que fabricam maior quantidade de melanina, alterando nessa região a percepção da cor. A melanina é uma proteína que pigmenta a pele e confere proteção contra os efeitos deletérios da radiação ultravioleta sobre o DNA celular.

As manchas possuem coloração castanho-escuras, marrom-acinzentadas ou enegrecidas, com limites bem demarcados, mas formato irregular (SHIBAYAMA, MARANHÃO e DE OLIVEIRA, 2019). Segundo Da Silva e Fernandes (2019), elas afetam, em menor incidência, o colo e membros superiores por serem regiões menos expostas ao sol. Há predomínio dos indivíduos com fototipos mais altos e que vivem em áreas com elevados índices de radiação ultravioleta (UV).

O Melasma é encontrado em todas as raças e todos os sexos, com maior frequência nas mulheres, em geral, em decorrência da elevação dos níveis séricos do hormônio MSH, do estrógeno e da progesterona. Ele ainda representa 70% das dermatoses descritas em gestantes e ocorre em 35% das mulheres que usam anticoncepcionais. As mulheres representam 90% da população que sofre com a dermatose (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019). Existem três padrões de distribuição ao exame clínico na face: centro-facial (63%), malar (21%) e mandibular (16%).

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento do Melasma incluem cosméticos derivados do petróleo e outras drogas fotossensibilizantes, anticoncepcionais, anticonvulsivantes, inflamações cutâneas, hiperpigmentação pós-inflamatória, além da predisposição hereditária, já que a maioria dos pacientes com tal afecção possui familiares afetados pela mesma disfunção.

Sua etiologia não se encontra totalmente definida, sendo recorrente e refratária, o que a torna um desafio para as ciências dermatológicas, em instalar uma resposta terapêutica adequada, de acordo com Costa, De Souza, Conradesque e Carniel (2020). A finalidade do tratamento é conseguir o clareamento das manchas e a prevenção da resposta do organismo frente aos ativos clareadores.

2. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura sobre a doença Melasma, utilizando a plataforma do Google Acadêmico, em português, com artigos no espaço temporal de 2017 a 2021. Utilizou-se as palavras-chave: Melasma, Hiperpigmentação e Agentes Clareadores. Desta pesquisa foram encontrados 78 artigos, sendo que alguns não apresentaram relevância para a análise. Foram eleitos 20 trabalhos, que expressaram correspondência ao tema da pesquisa. Valeu-se também da plataforma SciElo com um artigo de 2009, intitulado Fisiopatologia do Melasma, de Miot, Miot, Da Silva e Marques (2009), por discorrer sobre estrutura e mecanismos enzimáticos envolvidos na síntese do pigmento melanina, e outro, de 2019, com a mesma denominação, de De Macedo (2019), que se completam na elucidação sobre estrutura e mecanismos enzimáticos envolvidos na síntese do pigmento melanina. Agregou-se à pesquisa breves consultas, na plataforma Google, para coleta de indicadores ou busca por uma linguagem mais simples de algum item em pauta. Evidenciou-se as novas terapias e os novos ativos clareadores envolvendo vitaminas, enzimas, ácidos, *peeling*, laser, microagulhamento, *drug-delivery*, microcorrente, radiofrequência e eletroterapia.

3. PELE

A pele é o aspecto mais visível do fenótipo humano e fator mais variável (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009). É o maior e mais pesado órgão do corpo humano, revestindo 1,5 a 2 m² e pesando 1/6 do peso, ou cerca de 15% do peso, do indivíduo.

Desempenha algumas funções, sendo as principais: proteção, termorregulação, reserva de nutrientes e ainda contém diversas terminações nervosas sensitivas. Segundo De Souza e Dos Reis (2017), a termorregulação é a função mais importante, já que mantém a conservação da homeostasia. A função sensorial é intermediada por receptores nervosos localizados na derme e, as funções de defesa contra agressões físicas, químicas e biológicas, são realizadas por todo o conjunto (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

3.1 COR DA PELE

A cor da pele tem relação com aspectos culturais e as variações podem estar ligadas a ganhos evolutivos regulados pela presença da radiação ultravioleta, pela síntese de vitamina D, por degradação de ácido fólico pela radiação ultravioleta, pela resistência à exposição solar direta e pela atuação hormonal. Esses mecanismos podem explicar a distribuição fenotípica nas diferentes latitudes do planeta.

A pele possui um mecanismo intrínseco, o da melanogênese, onde a pigmentação estará na dependência do tamanho, da composição e da distribuição dos melanossomos no citoplasma do melanócito e da natureza química da melanina sintetizada nestes melanossomos. Os melanócitos e os melanossomos tem seu número relativamente constante em diferentes etnias e, portanto, não repousa em suas quantidades os efeitos sobre a percepção da cor (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

Outros fatores associados a expressão que podemos destacar são: os pigmentos exógenos amarelados obtidos dos carotenoides, o vermelho endógeno da hemoglobina oxigenada nos capilares da derme e o azul endógeno da hemoglobina reduzida nas vênulas.

A cor da pele é dita constitutiva, quando não sofre influência da luz solar, e é a cor geneticamente determinada. Ela é facultativa quando expostas a ação da luz do sol ou de doenças pigmentares, havendo modificações fenotípicas, garantindo a capacidade genética ao bronzeamento. Esta capacidade foi utilizada, em 1976, pelo médico norte-americano Thomas B. Fitzpatrick, para criar a classificação que leva o seu nome.

Tabela 1 - Classificação de Fitzpatrick

Fototipo	Características
I	Sempre Queima Nunca bronzeia
II	Geralmente Queima Às vezes bronzeia
III	Às vezes queima Geralmente bronzeia
IV	Nunca queima Sempre bronzeia
V	Moderada pigmentação constitucional
VI	Marcada pigmentação constitucional

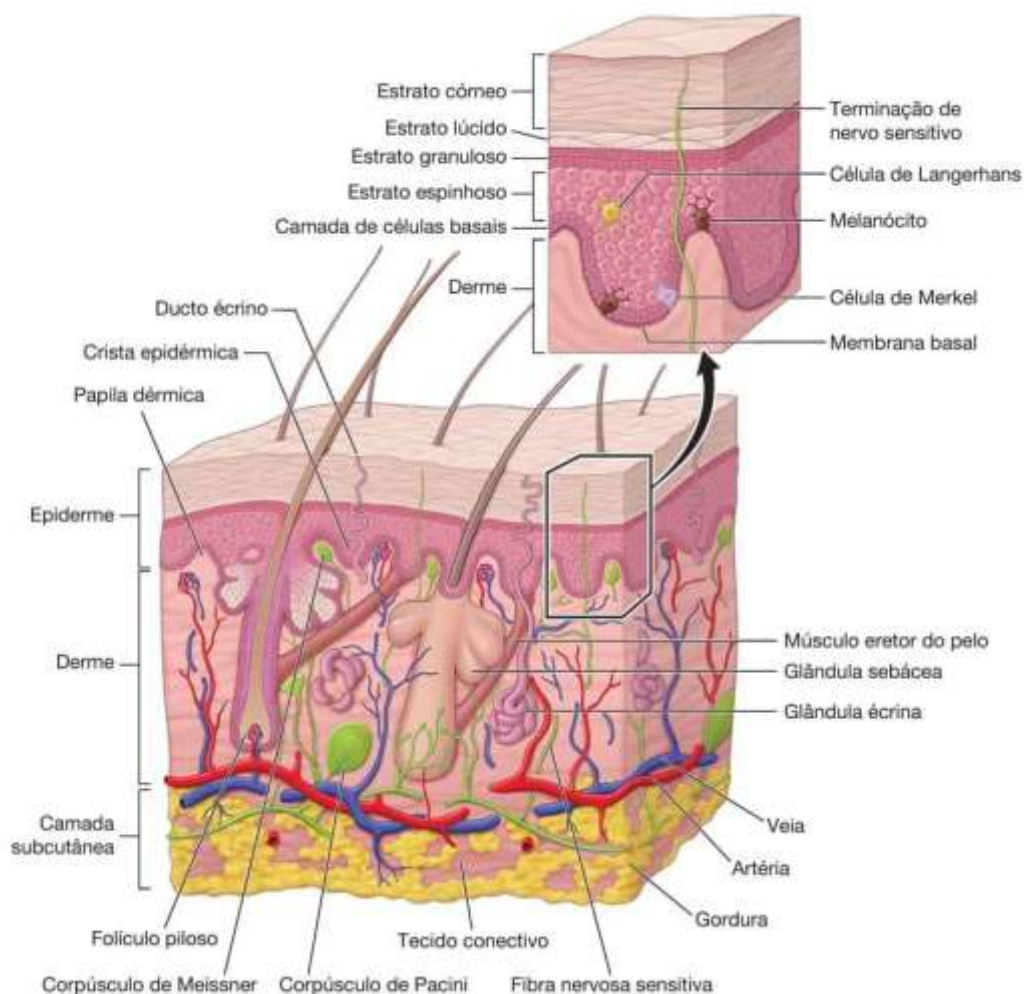
Fonte: CARVALHO (2019)

3.2 ESTRUTURA DA PELE

A pele apresenta-se dividida em três camadas principais: a epiderme, camada mais superficial, a derme, sendo a intermediária, e, a hipoderme, representando a mais profunda. Há também uma transição entre a epiderme e a derme denominada de junção dermoepidérmica (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018). A soma das funções das três camadas confere uma arquitetura que possibilita importância vital ao organismo.

Embriologicamente, a epiderme tem origem na ectoderme. É a camada mais superficial, é avascular e é a principal barreira de defesa. É constituída de um epitélio escamoso estratificado e dividida em cinco tipos de células histologicamente distintas e com atividades específicas. Da superfície para a profundidade são: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granular, estrato espinhoso e a camada basal (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018), observados na figura ilustrada a seguir:

Figura 1 - Anatomia da Pele



Fonte: MENTGENS (2018)

3.2.1 Epiderme

O estrato córneo é a camada mais externa da epiderme. Formado por células mortas e achatadas semelhantes a escamas de peixe, sofre descamação contínua, sendo substituída ininterruptamente.

O estrato lúcido é composto por várias camadas de células, achatadas e interligadas, onde existe perda de estruturas citoplasmáticas, com exceção das fibras de queratina. Ela regula as transferências de substâncias químicas e agentes infecciosos na derme e previne a perda rápida de água da epiderme para o ambiente.

A camada granulosa possui os precursores de queratina do estrato córneo e as células de Langerhans, componente crucial de defesa imunológica da pele e dos melanócitos (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

O estrato espinhoso é composto de várias fileiras de células poliédricas, com função de fortalecer a epiderme contra distorções mecânicas. Estão presentes nele os desmossomos e os queratinócitos.

Por fim, o estrato germinativo ou basal é o mais profundo e o mais importante, pois sintetiza lipídios e proteína que renovam toda a epiderme. No limite entre epiderme e derme temos as papilas dérmicas (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

3.2.2 Derme

A derme é uma estrutura resistente e elástica, devido às fibras colágenas e fibras de elastina. Possui pelos, unhas, glândulas sebáceas e sudoríparas, terminações nervosas e vasos sanguíneos. É responsável pela irrigação sanguínea da epiderme.

3.2.3 Hipoderme

A hipoderme é composta de tecido adiposo cercado de septos fibrosos, por onde transcorrem vasos e nervos cutâneos de maior volume. Possui as funções de reservatório nutritivo, conservação da temperatura corporal e proteção mecânica contra pressões e traumas externos (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

3.2.4 Dinâmica da Pele

A camada de células mais interna, definida como epitélio germinativo, é formada por células que se multiplicam continuamente, e, dessa forma, as novas células geradas empurram as mais velhas para cima, em direção à superfície do corpo. À medida que envelhecem, as células epidérmicas tornam-se achatadas e passam a fabricar e a acumular dentro de si uma proteína resistente e impermeável, a queratina. As células mais superficiais, quando se tornam repletas de queratina, morrem e passam a constituir um revestimento resistente ao atrito e altamente

impermeável à água, definido como camada queratinizada ou córnea (BORBA, 2018).

3.3 ENVELHECIMENTO DA PELE

Com o passar dos anos, ocorre o envelhecimento humano de maneira inexorável e inevitável, que leva a uma diminuição do metabolismo, das defesas orgânicas e da resposta às agressões externas. Na pele, esse processo afeta, principalmente, os componentes celulares da matriz extracelular. As agressões externas do sol, do tabagismo, da poluição, das drogas, da alimentação desregrada e sem qualidade e do sono deficiente, promovem o envelhecimento acelerado ou precoce do organismo. No envelhecimento natural, a pele perde elasticidade, torna-se fina, flácida e frágil, por conta da diminuição das fibras colágenas e elásticas, o que promove o aparecimento das temidas rugas (MENTGES, 2018).

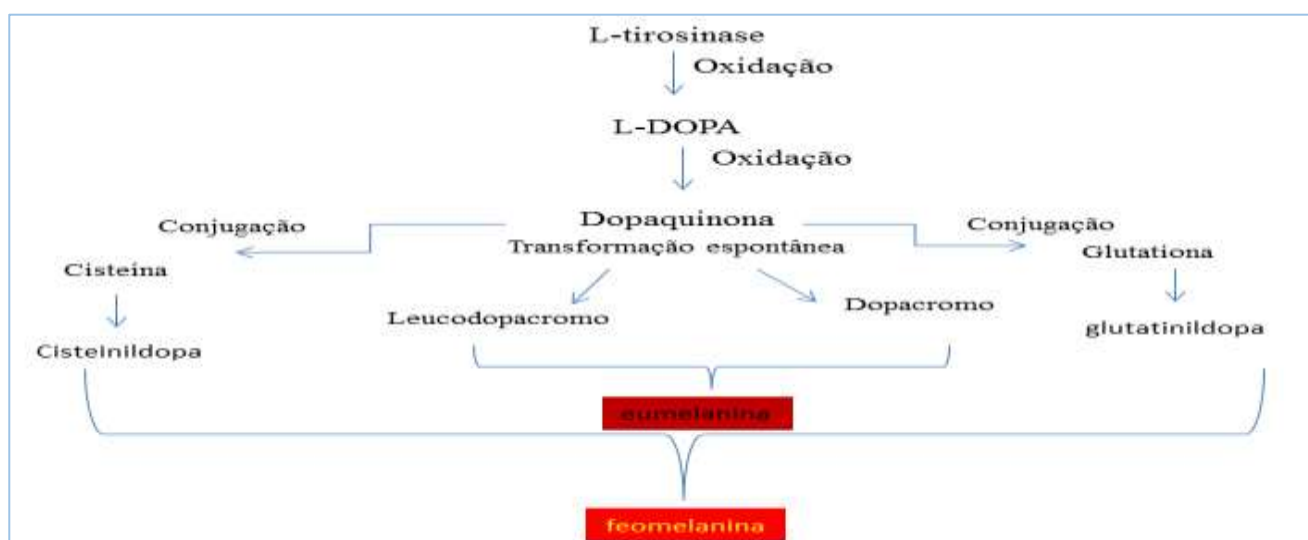
De acordo com Borba (2018):

“Outro grande fator associado ao envelhecimento são os radicais livres, moléculas de oxigênio que perderam um elétron nas interações com outras moléculas. Resultam em moléculas extremamente instáveis ou reativas. Na tentativa de se equilibrar, os radicais livres retiram elétrons de outras moléculas saudáveis, gerando outros radicais livres e danificando os componentes das células”.

4. MELANOGÊNESE

Quando a luz solar, principalmente as RUVs, incidem sobre a pele, gera uma resposta inflamatória que desencadeia uma série de reações em série e sinaliza aos melanócitos a síntese de melanina para proteção do DNA celular. Tem início o processo da melanogênese no corpo humano.

Figura 2 - Fisiologia da Melanogênese



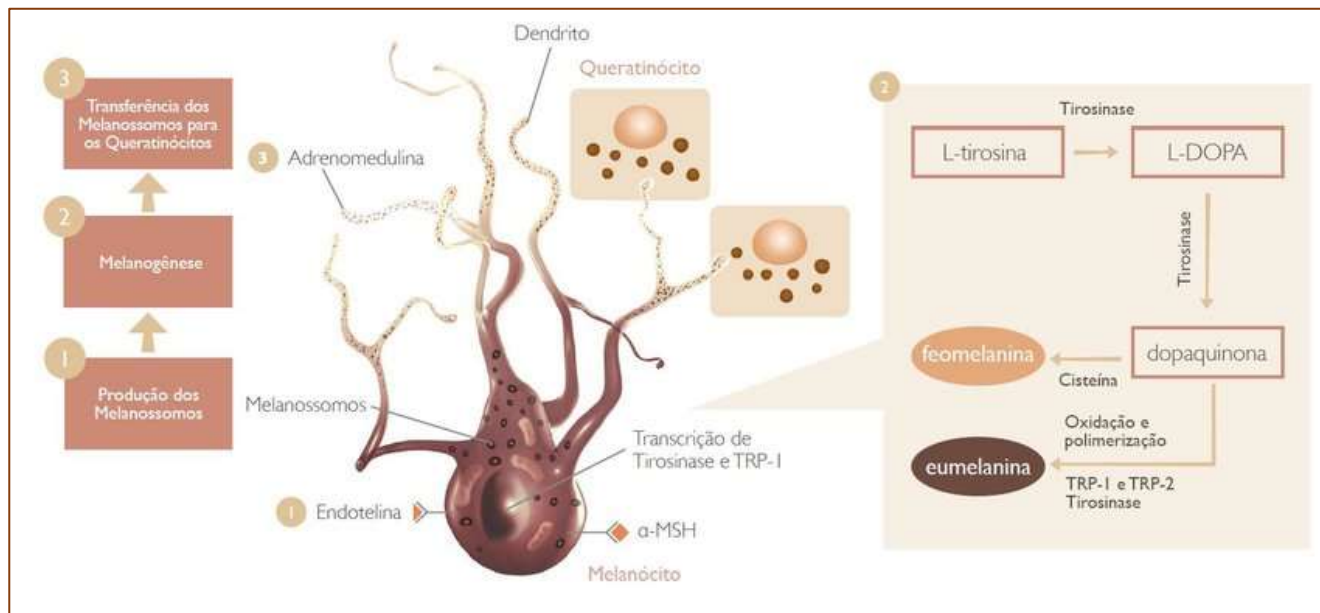
Fonte: DA SILVA e FERNANDES (2019)

A tirosina é um aminoácido proveniente da dieta e da hidroxilação da fenilalanina no fígado, quando o seu nível está baixo no organismo (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009). Ela é metabolizada em tirosinase e armazenada nos melanossomos. Na presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em DOPA (dioxifenilalanina) e esta, em dopaquinona. Na presença de cisteína, os processos bioquímicos subsequentes darão origem a feomelanina, e, na sua ausência, será produzida a eumelanina.

A síntese de melanina sofre intensa atuação hormonal e sabe-se que mais de 120 genes atuam também nesta regulação. No controle hormonal, a pró-opiomelanocortina (POMC) é sintetizada pela glândula pituitária, sendo a precursora do α -MSH. Este hormônio também é produzido por queratinócitos, células de Langerhans e melanócitos que tem papel fundamental na regulação da síntese de melanina. A atuação do α -MSH tem o controle de um receptor, o MC1-R, expresso

na superfície dos melanócitos. Este mecanismo hormonal é considerado o ponto-chave para a pigmentação (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

Figura 3 - Esquema da síntese de melanina



Fonte: DA SILVA e FERNANDES (2019)

O melanossomo protege o organismo da absorção de raios ultravioleta e dos efeitos antioxidantes, pois eliminam os radicais livres, produto da exposição da pele aos raios UVAs (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

Segundo De Souza e Reis (2017):

“O elemento inicial do processo biossintético da melanina é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os Melanossomas”.

Tabela 2 - Agentes envolvidos na melanogênese

Agente	Ação
Melanina	Determinante na pigmentação da pele.
Queratinócitos	Recebem os melanossomas.

Melanócitos	Derivados dos melanoblastos e sintetizam a melanina.
Melanossomas	Responsáveis pela síntese e deposição de melanina e deposição da tirosinase.
PMEL	Forma os melanossomas.
Cobre (Cu)	Fundamental na formação de pigmentos melânicos, pois a tirosinase é uma enzima cobre dependente.
Tirosinase (TYR)	Atua na síntese da melanina, catalisando a hidroxilação de tirosina em DOPA e em seguida oxidando em dopaquinona.
TRP-1 e TRP-2	Atuam como enzimas modificadoras de velocidade da eumelanogênese, regulando e/ou estabilizando esse processo.
Glutathiona/Cistina	Atua na síntese de proteínas com a metabolização de xenobióticos regulando a melanogênese.
MITF	Regula a expressão de enzimas envolvidas na melanogênese e conseqüentemente sintetiza eumelanina.
POMC	Ativa MC1-R estimulando o acúmulo de eumelanina.
Alfa-MSH	Aumenta o número de melanócitos e queratinócitos, com estímulo da produção de melanossomas e conseqüentemente sua migração e transferências aos queratinócitos.
PPARγ	Regula MITF interferindo na melanogênese.
SCF	Mecanismo primário para a regulação dos processos de proliferação e diferenciação dos

	melanócitos.
Endotelina	Presente no desenvolvimento de melanócitos com proliferação, diferenciação e migração de precursores.
GM-CSF	Proteína liberada pelos queratinócitos estimulando a melanogênese e a dendritogênese.
Melan-A	Proteína fundamental para regulação, expressão, estabilidade e ativação da PMEL-17.
WNT-1	Glicoproteína secretada por queratinócitos e fibroblastos que através da rota Wnt/b-catenin ativa a melanogênese via MITF.
Mediadores inflamatórios	Prostaglandina E2 (PGE2) é um mediador inflamatório que estimula a melanogênese e dendritos via AMPc.
ROS (espécies reativas de oxigênio)	Lesiona a membrana estimulando a formação de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, a melanogênese.
PAR-2	Única proteína reguladora da captação de melanina. Sua ativação resulta no aumento da atividade de fagocitose nos queratinócitos.
RAB-27A	Essencial na regulação da localização periférica de melanossomos e funciona na ancoragem de melanossomas à actina cortical.
Miosina	Proteína envolvida no transporte e fusão transmembrana.
Plasmina	Ativa a secreção de precursores da fosfolipase A2, que atuam na produção do ácido

	araquidônico e induzem a liberação de fator de crescimento de fibroblasto (bFGF).
--	---

Fonte: DA SILVA e FERNANDES (2019)

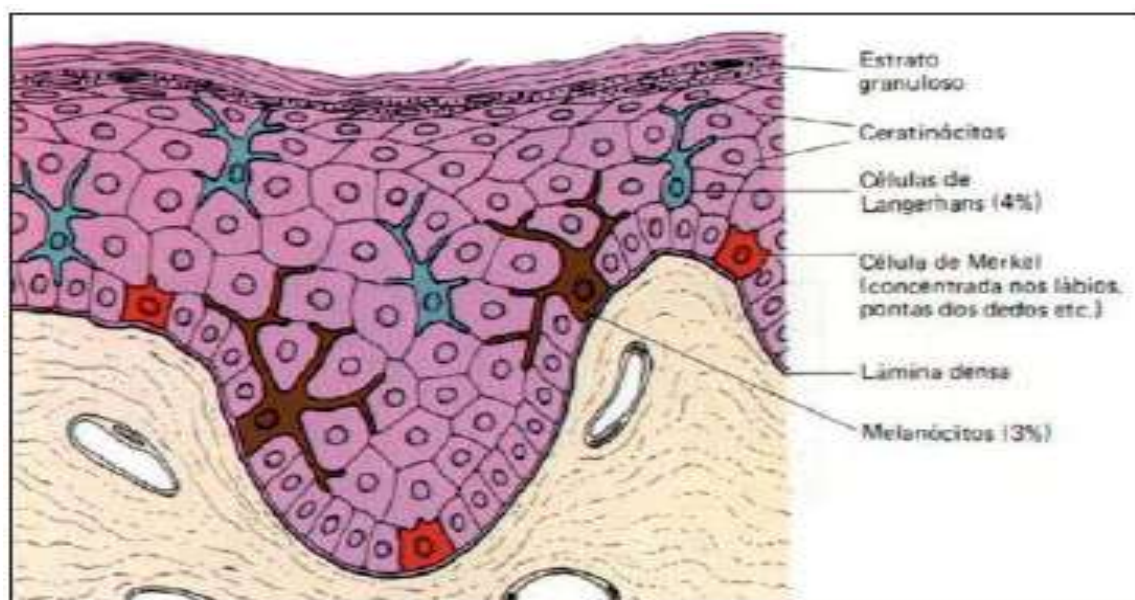
4.1 MELANÓCITOS

Os melanócitos são a sede de síntese do pigmento melanina, processo que se origina através de uma organela que armazena a tirosinase, os melanosomos, onde a amelogênese se processa. São células dendríticas, originárias dos melanoblastos da crista neural e migram para a pele ou outros destinos após o fechamento do tubo neural, em processo pouco conhecido. Estão presentes em algumas estruturas como: olhos, ouvidos, sistema nervoso central (SNC), leptomeninges, matriz dos pelos, mucosas e pele. Suas ramificações, denominadas dendritos, projetam-se à epiderme e alcançam os ceratinócitos, depositando o pigmento.

Conforme Borba (2018):

“As funções realizadas pelo sistema tegumentar são múltiplas, entre as quais, graças à camada córnea que reveste a epiderme, protegem o organismo contra a perda de água por evaporação e contra o atrito; além disso, através das suas terminações nervosas, recebe estímulos do ambiente; por meio dos seus vasos, glândulas e tecido adiposo, colaboram na termorregulação do corpo. Suas glândulas sudoríparas participam na excreção de várias substâncias. A melanina, que é produzida e acumulada na epiderme, tem função protetora contra os raios ultravioleta, além da pigmentação da pele”.

Figura 4 - Disposição dos melanócitos e ceratinócitos na epiderme



Fonte: MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES (2009)

4.2 RADIAÇÃO-ULTRAVIOLETA

A radiação ultravioleta e a luz visível constituem o espectro fotoativo e, basicamente, expressam os efeitos de bronzeamento e queimaduras (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

O espectro de luz, em geral, compreende a faixa de 200-1700nm. Em uma ponta, estão os raios cósmicos, que são os ultra raios X e, na outra ponta, os infravermelhos, considerados indutores de calor. As radiações de menor comprimento de onda não atingem a Terra, pois são absorvidas pelo oxigênio e o ozônio atmosférico. Elas compreendem a faixa de 200-290nm e formam as radiações ultravioleta C. Também possuem características germicidas.

Após uma única exposição ao sol haverá aumento do tamanho dos melanócitos, maior atividade da tirosinase e, para exposições repetidas, haverá aumento do número de melanossomas transferidos aos ceratinócitos, o que amplia o número de melanócitos ativos e torna a densidade dos mesmos maior nas áreas fotoativas.

Quando a luz solar, principalmente, as radiações ultravioleta A e B, incide sobre a pele, o primeiro sinal clínico é o eritema, seguido do ardor produzido pelos raios ultravioleta, especialmente, o **RUVB**, cujo espectro de luz está entre 290 a 320nm. Este estímulo gera a resposta inflamatória e sinaliza à produção de

pigmentos de proteção, fenotipicamente, surge o bronzeamento e ocasionalmente queimaduras na pele. Estas alterações estarão na dependência do tempo à exposição, ao fototipo de pele e genética do indivíduo, além de outros fatores ainda desconhecidos.

O **RUVA** aumenta a penetração dos raios sobre a pele, apresenta comprimento de onda entre 320 a 400nm e promove pigmentação. É clinicamente percebida por meio do bronzeamento, porém queima com mais intensidade. O RUVA é o maior indutor de fotossensibilidade humana e essa radiação afeta os fototipos mais susceptíveis às alterações cancerígenas, fato explicado pela composição da melanina e observadas nas pessoas de cabelo claro ou ruivos e olhos azuis (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

4.3 HORMÔNIOS

A radiação ultravioleta apresenta também efeito sobre os hormônios dos melanossomos, pois ocorre um aumento de pigmentação pelo estímulo da produção de melanocortina, dentro dos melanócitos e ceratinócitos. No Melasma, há uma característica básica de melanização epidérmica aumentada, sem proliferação melanocítica, explicado pela atuação do receptor de melanocortina do tipo 1, o MC1-R, controlador da taxa de eumelanina e de feomelanina.

Os principais fatores que regulam a quantidade e qualidade da melanina produzida pelos melanócitos incluem radiação ultravioleta, α -MSH (hormônio estimulante de melanócitos do tipo α ou melanocortina), ASP (proteína sinalizadora AGOUTI) e o receptor de melanocortina tipo 1 (MC1-R), de acordo com Miot, Miot, Da Silva e Marques (2009).

A pró-opiomelanocortina (POMC), é um polipeptídeo que no processo de clivagem, na glândula pituitária dará origem a vários subprodutos dentre eles o alfa-MSH. Ele se expressa e sofre clivagem em outros locais, sendo um destes no cérebro e na pele.

Os ceratinócitos sintetizam alfa e beta-MSH. O alfa-MSH também é produzido nas células de Langerhans. Mais de 120 genes foram identificados e parecem regular a pigmentação. Os efeitos do alfa-MSH são mediados pelo receptor MC1-R, presente nas superfícies dos melanócitos e é considerado o ponto chave da pigmentação. Este receptor, MC1-R, está presente em outras células como

monócitos, neutrófilos, astrócitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, células de glioma e nos ceratinócitos. O receptor MC1-R tem uma distribuição tecidual ampla, fato que o relaciona a um grande número de funções biológicas. O receptor de melanocortina 1, MC1-R, é considerado fator importante na determinação da pigmentação e um dos maiores marcadores de susceptibilidade para neoplasias malignas cutâneas (DA SILVA e FERNANDES, 2019). Em 1990, foi demonstrado o receptor de melanocortina e seu antagonista, a AGOUTI proteína sinalizadora (ASP). Ao MC1-R ligam-se o α -MSH, beta e o gama e o ACTH (MIOT, MIOT, DA SILVA e MARQUES, 2009).

Os hormônios sexuais presentes nas células cutâneas, os estrogênios, atuam sobre melanócitos e fatores pré-pigmentares dos queratócitos por outra via distinta e ativam fibroblastos e mastócitos, na ausência ou presença da radiação ultravioleta. O estrógeno atua na contagem de células endoteliais e pode aumentar as concentrações de Endotelina-1, porém não induzem a melanogênese isolada durante a gravidez. Atua em sinergia às RUVB em pessoas predisponentes. Também aumentam o número de vasos sanguíneos e com isto o nível de Endotelina-1 (DA SILVA e FERNANDES, 2019).

4.4 MELANINA

A melanina é um pigmento endógeno, responsável pela dispersão da radiação ultravioleta, que incide sobre a pele e provoca o seu escurecimento. É considerada uma ferramenta de proteção do organismo. Existem dois tipos de melanina: a eumelanina - acastanhada à preta, predominante em pele com tonalidade escura e, a feomelanina - amarelada à avermelhada, predominante em pele com tonalidade clara (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019).

Em indivíduos negros, os melanossomas são maiores e mais maduros e a degradação da melanina sofre retardamento, o que contribui para o aumento da pigmentação cutânea da pele negra em comparação à pele clara.

4.4.1 Tipos de Melanina

Estes pigmentos são classificados de acordo com a sua estrutura química: eumelanina, feomelanina, neuromelanina e alomelanina.

- **Eumelanina** (poli 5,6 indolquinona): forma mais comum, de coloração marrom ou preta, alcalina e insolúvel em água. Dá cor aos cabelos, olhos e pele, e, exerce efeito protetor. Na retina, influencia nos processos de adaptação à luz após um período de escuridão. Quanto menos eumelanina, maior será a dificuldade de adaptação à claridade (DE SOUZA e REIS, 2017).
- **Feomelanina** (poli dihidrobenzothiazina): forma menos comum, alcalina e solúvel em água, com coloração vermelha ou laranja, mais frequente em pessoas ruivas.
- **Neuromelanina**: produzida, sobretudo, por humanos, presente somente no sistema nervoso, principalmente, no mesencéfalo, nos neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos. Ela é formada pela junção de pigmentos e é considerada híbrida. Atua na transmissão dos impulsos elétricos e confere a cor escura da substância negra do cérebro, responsável pela produção de dopamina. Demonstra forte correlação com a Doença de Parkinson, por esta ser ocasionada pela falta de dopamina.
- **Alomelanina**: encontrada nos fungos, são as DHF-melaninas, que derivam do dihidrofumarato. As demais, derivam da Dopa.

A eumelanina mostra-se mais potente que a feomelanina, mas, por outro lado, esta exposta aos raios UVs gera radicais livres, que causam danos ao DNA celular, contribuindo para efeitos fototóxicos da radiação. A feomelanina apresenta maior quantidade em percentual nas pessoas claras, classificadas em fototipo I de Fitzpatrick: pele clara, olhos azuis e cabelos ruivos.

5. DISFUNÇÕES PIGMENTARES

Devido a traumas, inflamações, ou mutações, os melanócitos podem sofrer alterações e passam a produzir menor ou maior quantidade de melanina, locais ou generalizadas, representando disfunções pigmentares. Estas são classificadas, de acordo com a distribuição anormal de melanina, em: acromias, hipocromias e hiperacromias (DE SOUZA e REIS, 2017).

- **Acromias:** ausência total de pigmento.
 - Albinismo tipo I ou oculocutâneo: uma total ausência de melanina.
- **Hipocromias:** baixa produção de pigmento.
 - Vitiligo: surgem lesões esbranquiçadas na pele, devido à diminuição ou ausência dos melanócitos nos locais afetados. De causa ainda desconhecida, relacionada a fatores autoimunes.
 - Hipomelanogênese: caracterizada por manchas arredondadas e hipopigmentadas na pele, de causa não definida. Parece ter participação do microrganismo *Propionibacterium acnes*, que pode interferir na produção de melanina.
- **Hiperacromias:** aumento na produção de pigmento.
 - Hiperacromia pós inflamatórios: se dá pelo aumento de melanina em lesões inflamadas exposta aos raios solares ou após traumas repetidos na pele (fricção e escoriação).
 - Efélides: são máculas hiperacrômicas de pequeno porte. Acomete indivíduos geneticamente predispostos de pele clara. Apresentam boas respostas aos tratamentos clínicos pelo motivo de serem superficiais. Causadas pelo aumento dos melanossomas e maior produção de melanina e não pelo aumento do número de melanócitos ativos (DE SOUZA e REIS, 2017).
 - Hiperpigmentação periorbital: é uma desordem pigmentar de difícil tratamento, sendo motivo de grande queixa por interferirem na aparência facial, uma vez que o paciente tem aspecto de cansaço e baixa autoestima (DE SOUZA e REIS, 2017).
 - Melanose solar ou Lentigo Senil: segundo De Souza e Reis (2017), são máculas hiperacrômicas de cores variadas, bordas irregulares,

lisas e achatadas que, predominantemente, acometem a face, colo, ombros, braços e dorso das mãos de indivíduos com idade avançada.

- Melasma: excesso da produção de melanina, hipermelanose que provoca manchas escuras, sobretudo, na face. Vários fatores estão envolvidos, sendo que os mais comuns são a predisposição genética e a exposição às irradiações solares (DA SILVA e FERNANDES, 2019).

6. MELASMA

O Melasma é considerado uma lesão crônica, recidivante, de difícil tratamento. As lesões compõem-se de manchas escuras, produzidas pelo próprio organismo, através da combinação de uma rede de fatores tanto externos quanto internos e que se expressam através da exacerbação de clones de células locais que fabricam maior quantidade de melanina, alterando, nessa região, a percepção da cor. As manchas possuem coloração castanho-escuros, marrom-acinzentadas ou enegrecidas. Possuem limites bem demarcados, mas formato irregular (SHIBAYAMA, MARANHÃO e DE OLIVEIRA, 2019). Elas podem estar espalhadas pelo corpo e são encontradas na face, colo e membros superiores, por serem regiões mais expostas ao sol. Afetam mais os indivíduos com fototipos altos (III e IV) e que vivem em áreas com elevados índices de radiação ultravioleta (DA SILVA e FERNANDES, 2019).

O diagnóstico pode ser realizado com a lâmpada de Wood e será classificado de acordo com a profundidade que o pigmento se encontra. O epidérmico é o mais comum, também denominado superficial, seguido pelo dérmico, misto ou indefinido, que são mais profundos e menos frequentes.

A hiperpigmentação melanogênica melhora no inverno e tem maior expressão no verão por conta da exposição aos raios solares. O uso de protetor solar de alta proteção reduz em 50% o aparecimento do Melasma e diminui sua incidência em até 90% na gravidez (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019).

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento do Melasma incluem cosméticos derivados do petróleo e outras drogas fotossensibilizantes, anticoncepcionais e anticonvulsivantes, inflamações cutâneas, hipercromia pós-inflamatória, além da predisposição hereditária, já que a maioria dos pacientes com tal afecção possui familiares afetados pela mesma disfunção.

6.1 TRATAMENTO DO MELASMA

No tratamento do Melasma, há a exigência de uso de fatores de proteção tecidual. Esta fotoproteção deve ter correspondência com os fotoprotetores desenvolvidos para cada tipo de pele. Esta recomendação deve ser adotada para

toda a população como preventivo das lesões de pele provocadas pelas radiações solares.

Conforme De Macedo (2019), os ativos clareadores utilizados, em sua grande maioria, atuam na inibição da enzima tirosinase. Outros, tem atuação na modulação hormonal e, alguns, em genes e enzimas que participam da expressão da cor da pele.

Os tratamentos mais empregados são: microagulhamento, *drug-delivery*, *peeling* químico, laser, radiofrequência e a microcorrente. Estes procedimentos podem ser associados ou combinados com a utilização de ativos clareadores, o que pode ocasionar grandes ganhos e melhores resultados (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019).

Os cuidados devem ser redobrados com as radiações solares, principalmente, em horários de maior incidência solar, alertando-se ao cumprimento do uso de protetor solar com alto fator proteção. Recomenda-se às pessoas que vivem em latitudes de alta incidência solar para que tenham cuidados adicionais e frequente reposição do protetor, uma vez que, nestes locais, os índices das lesões pigmentares são expressivos. Deve-se também associar o uso de trajes adequados como: óculos de sol com lentes apropriadas, viseiras, guarda-sol, chapéus e roupas com filtro UV.

6.1.1 Ativos

Os ativos atuam proporcionando clareamento das hiperpigmentações e podem ser combinados para a obtenção de resultados expressivamente positivos.

- **Hidroquinona:** despigmentante e clareador, já foi muito utilizado. Atualmente em desuso, por conta de seus efeitos adversos. Tem a capacidade de inibir a tirosinase, não havendo a conversão da LDopa. Destrói melanócitos, faz a degradação dos melanossomos e a inibição da síntese de DNA e RNA. Vale ressaltar alguns efeitos adversos: dermatite de contato irritativa e alérgica, hiperpigmentação pós-inflamatória, catarata e ocronose, segundo Mota, Rocha, Langella (2019).

A fórmula de Kligman é uma combinação de ácido retinóico, hidroquinona e corticoide, com o objetivo de potencializar o efeito clareador da hidroquinona

e reduzir os efeitos causado pelo seu uso (LEITE, DE SOUSA e DO EGYPTO, 2020).

Ainda, de acordo com Mentges (2018):

“Entre os tratamentos para hipermelanoses, estão os despigmentantes hidroquinona e arbutin, eles agem através da inibição da tirosinase, que é a enzima que sintetiza a melanina e, também, elimina as manchas que já estão presentes. O arbutin é um derivado natural da hidroquinona e causa menos toxicidade e irritação na pele, já a hidroquinona pode causar irritabilidade, diferentemente do arbutin, o que torna sua aplicação mais segura”.

- **Alfa-Arbutin:** foi criado para substituir a hidroquinona, que é lesiva em contato com a pele e por apresentar alta instabilidade em presença da luz e calor. Mas, não deve ser associado com o ácido glicólico na mesma formulação, devido à perda de sua atividade. O alpha arbutin atua de forma mais eficiente, rápida e segura e é indicado na manipulação de cremes, loções e produtos solares. Sua concentração usual varia de 1 a 3% (BODO, RODRIGUES e RABITO-MELO, 2019).
- **Nutripeptídeos:** penetram rapidamente na pele renovando o metabolismo celular, estimulando a proliferação de fibroblastos e reforçando as células de defesa da pele. Ativa a síntese das fibras colágenas e aumenta a capacidade de recuperação celular após exposição ao sol e à poluição. Sua recomendação usual varia de 1 a 4%. Nota-se visível melhora na hidratação após uma semana, e, após 2 meses, há uma suavização dos sulcos e linhas de expressão, deixando a pele nutrida, revitalizada, oxigenada e com menos rugas. Pode ser associado a outros ativos em formulações (DEHAVEN, 2020).
- **Lipossomas:** são potentes carregadores, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos tóxicos em associação. Eles podem encapsular substâncias hidrofílicas e/ou lipofílicas, são biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos. Potencializa o efeito terapêutico e são empregados em produtos estéticos como géis, loções, sprays e cremes. Sua finalidade é prevenção da queda de cabelo, promoção do crescimento capilar,

retardamento do envelhecimento da pele, clareamento da pigmentação cutânea e prevenção da celulite (DEHAVEN, 2020).

- **Metimazol:** é um agente antitiroidiano utilizado por via oral. Quando aplicado topicamente tem ação na síntese de melanina com resultado despigmentante. Em estudo, foi observado que, em pacientes resistentes a hidroquinona e tratados com 5% de metimazol uma vez ao dia, houve maior taxa de sucesso no tratamento indicado com a utilização deste ativo (DA SILVA e FERNANDES, 2019).
- **Biolumitá®:** é um potente ativo clareador e uniformizador do tom da pele, extraído do rizoma da *Alpina officinarium*, planta conhecida como gengibre chinês. O ingrediente é padronizado e rico em galangina, composto da classe dos flavonoides (DA SILVA e FERNANDES, 2019).
- **Ácido Tranexâmico:** inibe a conversão de plasminogênio em plasmina e, possui ação antifibrinolítica. Atua no controle da melanogênese em vasos neoformados e, por este fato, é considerado um ativo que atua em outros pigmentos. É anti-inflamatório, indicado em pós cirurgias e problemas das menorreias femininas. Recomenda-se o uso tópico, oral e injetável, que, associados ao microagulhamento, promovem melhores resultados (REIS, 2020).
- **Niacinamida:** é uma das formas da vitamina B3 e é responsável por diversas reações enzimáticas. Seu uso tópico propõe alto poder anti-inflamatório, proteção do DNA e age na manutenção do manto hidrolipídico (DEHAVEN, 2020).
- **Nopigmerin®:** inibe a tirosinase e outras enzimas (TRP1 e TRP2) envolvidas na melanogênese, além de realizar o bloqueio da transcrição dessas enzimas. É considerado um fator de crescimento de terceira geração. Derivado do Oligopeptídeo e associado ao ácido ferúlico, consagrado antioxidante. Atua inibindo a fagocitose dos melanossomas pelos queratinócitos e eleva a atividade dos lisossomas (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019).
- **Licopeno:** é o extrato da casca de *Pinus pinaster*, um antioxidante potente e bem conhecido, rico em compostos fenólicos monoméricos e flavonoides (COSTA, DE SOUZA, CONRADESQUE e CARNIEL, 2020).

- **Cisteamina:** despigmentante, clareador e oxidante potente, não carcinogênico ou mutagênico. Usado em pacientes que apresentam resistência à fórmula clássica de tratar a doença. Uma combinação de hidroquinona, ácido retinóico e corticoide compõem a fórmula de Kligman. Usado em baixas concentrações haverá a transformação na melanogênese como resultado em feomelanina. É um dos poucos ativos que podem ser usados por períodos longo, como adjuvantes, até 3 anos, para impedir recidiva no Melasma. Há necessidade de mais pesquisas (LEITE, DE SOUZA e DO EGYPTO, 2020).
- **Extrato de *Polypodium leucotomos*:** tem propriedades e ação imunomodulada, antioxidante e fotoprotetora, e, por esse efeito, o seu uso como adjuvante é empregado para várias outras doenças dermatológicas, como o Melasma.
- **Hidroxitirosol:** é o principal fenol antioxidante encontrado no extrato de oliva, que apresenta ação antioxidante, anti-inflamatória, supressora tumoral e neuro-protetora. Indicado nos tratamentos adjuvantes para Melasma. É o antioxidante mais efetivo, sendo melhor que o ácido ascórbico (BAGATIN, BAGATIN e CAMPOS, 2020).
- **Vitamina A:** ativo de grande utilidade para a melhoria de peles envelhecidas, minimizando a aspereza e rugas finas. Leva a alterações no metabolismo cutâneo da epiderme e da derme, devido a suas propriedades antioxidantes (BORBA, 2018).
- **Vitamina do Complexo B:** vitamina B5 ou D-Pantenol, com propriedades hidratantes, anti-inflamatórias, promovendo a proliferação celular e a cicatrização. Combate a descamação das camadas mais externas da pele, aumentando a resistência e diminuindo os efeitos nocivos dos raios ultravioletas (BORBA, 2018).
- **Vitamina C:** promove o surgimento de fibras colágenas e elásticas e ajuda a proteger a pele dos efeitos da radiação solar (BORBA, 2018).
- **Oli-Ola:** extrato bruto de oliva, composto da agricultura orgânica do sul da região mediterrânea. O seu ativo é o hidroxitirosol, utilizado nas discromias leves, nas hiperpigmentações pós-inflamatórias e no Melasma. Estudos

demonstram seu poder antioxidante superior à das vitaminas C e E (DEHAVEN, 2020).

Tabela 3 - Principais ativos e seu principal mecanismo de ação

Ativo	Composição	Atividade
Niacinamida	Nicotinamide	Inibe PMEL.
Actiwhite	Maltodextrin, Sucrose Dilaurate, Sodium Cocoyl Glutamate, Pisum Sativum (Pea) Extract	Inibe PMEL.
Ácido kojico	Ácido kojico	Quela o cobre.
Alpha Arbutin	Alpha Arbutin	Inibe a tirosinase.
Biolumitá	Maltodextrin (and) Lecithin (and) Alpinia officinarum Root Extract	Inibe TRP-1.
Acticidol	Butylresorcinol	Inibe TRP-1.
Albatin (ácido 1-anainoetil-fosfínico)	Aminoethylphosphinic Ácido (and) Butylene Glycol (and) Water.	Inibe TRP-2 estabilizando a DOPAcromo, em uma etapa chave na reação de melanogênese, evitando sua transformação em melanina.
Synovea® HR	Hexylresorcinol.	Produz o aumento da glutathione.
TGP2 Peptídeo	Oligopeptíde 34.	Inibe MITF.
Neurolight. 61.G	Glycerin (and) Water (and) Pancratium maritimum extract	Inibe o POMC (Pro-opiomelanocortin).

Sepiwhite™ MSH	Undecylenoyl Phenylalanine	Antagoniza os efeitos do alfa – MSH nos melanócitos.
Melavoid	Propanediol, Water, Boerhavia Diffusa Root Extract.	Atua na via Peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR γ).
Regu® Fade	Resveratrol	Inibe SCF (Stem Cell Factor). Inibe a miosina e RAB27A.
Belides	Bellis Perennis Flower Extract.	Inibição de endotelina.
Wonderlight	Caprylic/Capric Triglyceride – Humulus Lupulus (Hops) Strobile	Inibe a proteína GM-CSF.
β-White™	Water, Butylene Glycol, Hydrogenated Lecithin, Sodium Oleate, Oligopeptide-68, Disodium EDTA	Desregula o MITF por inibir fatores de transcrição associados ao mesmo, ou seja, inibição da maturação das enzimas TRP1 e TRP2, envolvidas no processo de melanogênese.
BRIGHLETTE TM	Butylene Glycol, Water (Aqua), Plankton Extract	Ação sobre Melan-A nas diversas etapas da pigmentação, reduzindo a produção de melanina na epiderme. Atua também sobre WNT-1, inibindo assim a ativação do melanócito.
Eps White	Glycerin & aqua & phenoxyethanol & saccharide Isomerate.	Inibe mediadores inflamatórios.

Vitamina C	Ácido ascórbico	Inibe ROS (espécies reativas de oxigênio).
Nopigmerin	Feruloyl Oligopeptide-33.	Inibe o receptor PAR-2.
WHITONYL®	Water & Palmaria palmata extract	Inibe a RAB27A.
Ácido Tranexâmico	Ácido tranexâmico	Inibe a plasmina, cascata de inflamação e outros fatores.
Metimazol	Methimazole	Indicado para pacientes que apresentam resistência ao tratamento com hidroquinona.
Brightenyl	Glycerin (and) Aqua (and) Diglucosyl Gallic Acid	1. Inibição da formação de ROS;
		2. Prevenção da formação de lesão de DNA;
		3. Regulação da expressão de MITF;
		4. Redução de PGE2 – redução da vasodilatação e vermelhidão;
		5. Controla a ação do Nf-kB - redução da inflamação;
		6. Inibe a transferência da melanina.
		7. Bloqueia a síntese de melanina, mesmo sob condições de UV WHITENS a pele.

Flutamida	Flutamida	Processos depilatórios induzem a irritação e inflamação do local promovendo manchas. Flutamida inibe o crescimento do pelo nessas áreas, evitando assim a formação de manchas escurecidas.
------------------	-----------	--

Fonte: DA SILVA e FERNANDES (2019)

Tabela 4 - Principais clareadores que atuam na cascata da melanogênese

Ativo	Ação	Efeito Adverso	Indicação
Hidroquinona	<ul style="list-style-type: none"> - Clareadora - Inibição da tirosinase - Redução dopa em melanina - Inibe síntese de RNA e DNA 	Em desuso, devido aos seus efeitos adversos: dermatite de contato irritativa e alérgica, hiperpigmentação pós inflamatórias, catarata, ocronose	<ul style="list-style-type: none"> - Melasma - Hiperpigmentações
Ácido Kojico*	Inibidores da Tirosinase	*Não citotóxico, não irritante e não fotossensibilizante	-
Ácido Fítico			
Alfa Arbutim - alfa-glicosídeo de hidroquinona			
Vitamina C	Antioxidante, Despigmante e Ação Fotoprotetora	Não apresenta	<ul style="list-style-type: none"> - Melasma - Hiperpigmentações

AHAs - Álfahidroxiácido, Mandélico, Glicólico e Lático	- Despigmmentantes e renovadores celulares - <i>Peelings</i> químicos	Em grandes concentrações, provocam lesões na pele e conseqüente inflamação	-
Ácido Tranexâmico	Na melanogênese: - Inibição da plasmina - Atua em outros pigmentos também - Anti-inflamatório	-	Resultado maior sobre hiperchromia pós-inflamatória
Licopeno 2cp 50mg 90 dias	- Antioxidantes - Comprimido oral	Seguro	-
Cisteamina	- Despigmmentante - Antioxidante	- Eritema - Odor desagradável	Seguro
Hidroxitirosol 2% oral 3% tópico Extrato de oliva	- Despigmmentante potente - Antioxidante potente - Anti-inflamatório - Inibe tirosinase competição MMP9	Não citotóxico	- Hiperchromias - Melasma - Eritemas

Fonte: CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018

6.1.2 Tipos de Tratamentos

Os tratamentos podem ser invasivos, quando não há preservação da epiderme, deixando o tecido descontínuo. E, os não invasivos, aqueles onde há preservação de estruturas. Não usam agulhas, medicamentos ou cirurgias.

6.1.2.1 Microagulhamento

É a terapia que facilita a entrada de ativos através da epiderme e potencializa sua penetração por romper a barreira da epiderme, a camada córnea, conseguindo que o ativo entre mais profundamente e elevando sua absorção. A técnica utiliza um roller, isto é, um tambor pequeno contendo diversas fileiras de agulhas com diferentes comprimentos, entre 0,25 à 3,0 mm, e posicionadas paralelamente. Este equipamento provoca microperfurações na pele, com a intenção de induzir uma inflamação local para obter a resposta inflamatória, visando o aumento da proliferação celular, principalmente, de fibroblastos, resultando na síntese de colágeno e elastina. Outras substâncias teciduais podem restituir a integridade da pele. Neste processo, pode haver a combinação de ativos no próprio roller ou permear a pele após seu uso. Haverá ganhos na permeação e maior penetração dos ativos obtendo resultados benéficos mais significativos (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

6.1.2.2 *Drug-Delivery*

Conhecido também como “Indução Percutânea de Colágeno”, é uma técnica utilizada para o clarear as manchas. Promove rejuvenescimento facial, melhora as marcas de cicatrizes de acne ou de cirurgias, rugas, flacidez e colabora para o rejuvenescimento facial. Apresenta maior efetividade para as manchas de Melasma e maior eficácia quando associado a ativos nas aplicações percutâneas. Os ativos mais utilizados nesta terapia são: ácido kojico, ácido fítico, alfa arbutin e vitamina C. Todos possuem ação despigmentante e fotoprotetora, além de serem potentes antioxidantes com poucos efeitos adversos (MOTA, ROCHA e LANGELLA, 2019).

6.1.2.3 *Peeling* Químico

O *peeling* químico consiste na administração de agentes ácidos aplicados sobre a pele, promovendo esfoliação, numa concentração que possa haver controle da resposta inflamatória produzida pelo organismo frente ao trauma. No processo, há a liberação de mediadores da inflamação e das citocinas, que destroem partes da epiderme ou derme resultando em espessamento da epiderme pela renovação

celular com depósito de colágeno, reorganização dos elementos estruturais e aumento do volume dérmico (CHÁVEZ, DOREA e PINHEIRO, 2018).

São considerados tratamentos simples e de baixo custo, eficazes na maioria dos casos, porém, há muitos relatos de efeitos adversos. Há a necessidade de profissionais habilitados e capacitados, que sejam responsáveis no acompanhamento em *home care*, além de pacientes comprometidos e disciplinados. A escolha do *peeling* é essencial para o sucesso do tratamento e está na dependência do conhecimento do profissional e do diagnóstico do tipo de Melasma quanto a sua classificação. Os ácidos mais utilizados são: ácido glicólico, retinóico, tricloroacético e o fenol (BORBA, 2018).

6.1.2.3.1 Classificação dos *peelings*

Os *peelings* são classificados em profundidade e suas reações adversas estão relacionadas a esta segmentação, o que significa que quanto mais profundo for, maior a reação e piores os resultados.

- Muito superficial: localização na camada córnea e granulosa.
- Superficial na epiderme: localização na epiderme e início da derme. Ativos mais usados: os alfa-hidroxiácidos (AHAs), beta-hidroxiácidos (ácido salicílico), ácido tricloroacético (TCA), sendo indicado para caso de acne, fotoenvelhecimento leve, rugas finas e Melasma.
- Médio, localizado na derme papilar: utiliza, como substâncias ativas, as combinadas de TCA com solução de Jessner, TCA com ácido glicólico ou somente o TCA. São indicados para as mesmas indicações do superficial.
- Profundo, localizado na derme reticular: utilizados, como componentes ativos, o TCA 50% e o fenol. Indicado para os casos de lesões epidérmicas, manchas, queratoses, Melasma e lentigos (BORBA, 2018).

6.1.2.4 Laser

É a emissão de radiação eletromagnética, onde o comprimento de onda está no espectro visível entre ultravioleta e infravermelho, com comprimento de onda que será absorvido de forma adequada pelos cromóforos alvo presentes na melanina. Mais precisos e seguros que o *peeling*, emitem luz de alta energia para

atingir áreas específicas, destruindo células hiperpigmentadas em nível superficial (epiderme) ou profundo (derme). Podem ser dos seguintes tipos:

- Luz Intensa Pulsada;
- Laser Fracionado não Ablativo a 1550nm;
- Laser Granada de Ítrio dopada com Neodímio de 1064nm.

Deve-se eleger os que geram menos calor, pois este agrava o Melasma. O conhecimento profissional faz a diferença na indicação do melhor laser para cada paciente. Os aparelhos de picossegundo que entregam a mesma energia, porém, em tempo menor por diminuírem o calor local, são os mais eficientes, no tocante ao Melasma. Entretanto, sugerem-se melhores estudos no emprego desta modalidade para o tratamento do Melasma (HIRT e ESTORILLO, 2020).

Alguns cuidados são necessários: não se pode ter exposição de luz sobre os olhos, deve-se haver uso de lentes apropriadas para cada tipo de Laser, para a correta proteção dos olhos. Durante e após o tratamento é recomendável a utilização de fator de proteção solar e sua reaplicação de acordo com o fototipo de pele. Também indicado o uso de acessórios como chapéus, óculos escuros, sombrinhas e roupas com proteção UV.

Tabela 5 - Tipos de Laser

Laser	Comprimento de Onda	Indicação
Rubi	694nm	Pele oleosa com cravos
		Acne
		Clareamento de manchas
Alexandrita	755nm	Lesões hiperpigmentadas
		Acne
		Clareamento de manchas
Nd YAG	523 a 1064	Remoção de cores
		Preta e Azul
		Remoção de Tatuagem

Q-Switched (QS)	532nm	Controverso para Melasma
	Explosão rápida de luz	Destrói o pigmento
Erbium Absorvem H2O Efeito Ablativo Não tem rebote	2940NM	Melasma e Lentigo
		Lesões pigmentadas
		Lesões não pigmentadas
		Cicatrizes, acne, ceratoses
		Xantenemas

Fonte: Elaborada pela autora

6.1.2.5 Luz Intensa Pulsada

Dispositivo que emite luz de alta intensidade, tem comprimentos de onda entre 400 a 1200nm com duração de pulso de 2 a 200ms. Indicado em hiperpigmentações das mais variadas. Quanto ao Melasma, a indicação é controversa, uma vez que há relatos de exacerbação da pigmentação (efeito rebote). Para sua utilização segura para o caso do Melasma, é indicado o cuidado com utilização de pulso longo e baixa energia para redução dos riscos (COSTA, DE SOUZA, CONRADESQUE e CARNIEL, 2020).

6.1.2.6 Radiofrequência

Ondas eletromagnéticas com frequência entre 30 KHz a 3000 KHz, espectro das ondas de rádio, que aumentam a temperatura da pele e dos músculos em 42°C, aproximadamente, amplificando as contrações para produção de fibras colágenas e de elastina, acelerando o metabolismo, degradando gordura e reduzindo a flacidez (BORBA, 2018).

6.1.2.7 Microcorrente

A microcorrente parece viável para tratar a hiperpigmentação. Consiste numa corrente de baixa intensidade, subsensorial na faixa dos microampéres,

assemelhando-se a carga elétrica endógena, reconhecida como corrente fisiológica (BORBA, 2018).

6.1.2.8 Eletroterapia

Por meio de correntes elétricas, galvânicas ou eletroforese, estimulam a contração muscular, melhorando o tônus muscular, atenuando rugas e linhas de expressão (BORBA, 2018).

7. DISCUSSÃO

Neste TCC, 20 artigos foram selecionados com preocupação de serem os mais atuais com relação ao objeto de estudo. A faixa de busca se restringiu entre os anos de 2017 e 2021, demonstrando a preocupação com ativos e terapias recentes dentro da Dermatologia.

Apenas 2 artigos ficaram fora deste período, sendo 1 de 2009 - Fisiopatologia do Melasma, com temas sobre a estrutura e o mecanismo intrínseco da amelogênese que acontece na região da epiderme. E outro, de 2017 - Experiências estéticas na redução da hiperpigmentação da pele, por ser um tema com muita relevância à pesquisa atual.

As diversas áreas das ciências dermatológicas estiveram presentes na composição dos 20 artigos, 02 deles foram elaborados por médicos, 03 por biomédicos, 06 por esteticistas, 02 por farmacêuticos e 01 por uma dentista especializada em Harmonização Orofacial (HOF). Os 06 restantes não relataram as profissões, porém são todos universitários do campo das ciências biomédicas.

O tema abordou publicações na área de ativos, alguns tão antigos quanto a hidroquinona e outros novos como a Cisteamina. Os artigos elucidaram os potentes clareadores, como a Cisteamina e o Licopeno, melhores inibidores, como Alfa-Arbutin e Hidroxitirosol, que aceleram ou degradam estruturas (Hidroxitirosol), para formar novos compostos ou similares (Cisteamina na conversão à Feomelanina) e, com isto, modificar a resposta tecidual, numa tentativa de diminuir ou mesmo breçar os efeitos adversos pela ação citotóxica sobre o organismo. Alguns artigos mostraram resultados de testes duplo cego, com melhores escolhas de ativos e menores efeitos colaterais apresentados.

Movidos pela busca incessante para o aprimoramento das técnicas e visando a qualidade, os artigos compararam e mostraram, em casos clínicos, através de fotos, os resultados alcançados. Explicaram também, o local específico dentro do ciclo da amelogênese, ou, para os hormônios, o seu antagonico. E discorreram sobre a competição com receptores existentes na membrana celular de melanócitos, que inibem a síntese de melanossomas ou que diminuem o transporte da melanina por diminuição da atividade dendrítica do melanócito.

Alguns artigos apresentam dados de comparação, como, por exemplo: a Eficácia e segurança de agentes despigmentantes em relação à Hidroquinona ou o Estudo comparativo da eficácia de tratamento para o Melasma: Kligman e Cysteamine: uma análise de caso.

O paciente quer clarear as pigmentações, o profissional quer melhores ativos clareadores e saber, como proceder e, onde intervir com segurança para solução das manchas que se espalham pelo corpo e face. Como atuar contra a vigília poderosa que o organismo opera às invasões de agentes estranhos, como enfrentar esta resposta inflamatória causando menores danos com eficácia e segurança, para obter melhores e maiores resultados dos já existentes.

Sabe-se que, aproximadamente, 25 diferentes mecanismos atualizados de diferentes ativos dermocosméticos atuam no processo de clareamento de manchas na pele. A partir desse conhecimento é possível proceder com associações de ativos no tratamento de manchas hiperocrômicas e obter a satisfação, tanto de profissionais, quanto a de pacientes.

Em 1976, o médico americano Fitzpatrick, utiliza-se, entre outros, desta característica para classificar os fenótipos humanos em seis fototipos que vai de I a VI. Sendo este último, o possuidor de maior quantidade de pigmento eumelanina, que confere maior proteção, ele nunca queima, é totalmente pigmentado e insensível ao sol. Este fato lhe confere uma pele firme e forte, pela composição de tecidos densos, repletos de fibras colágenas em constante atividade proliferativa. Possuidora de forte reatividade à estímulos externos ou traumáticos, a pele negra reage forte pela própria natureza de sua função, a de conferir proteção. Um alerta ao emprego de menores traumas, menores concentrações de soluções para a pele negra, um cuidado maior para evitar uma resposta potente inflamatória pela ação do trauma que se processará. A pele negra apresenta maior incidência de hiperpigmentações pós-inflamatórias, acnes e foliculites, que em geral acompanhadas por pigmentações.

A pele de tipo I possui olhos claros, cabelos ruivos ou loiros, situação em que a feomelanina tem predomínio na sua constituição, e, dessa forma, sempre queima e nunca bronzeia. Apresenta vulnerabilidade à ação dos raios ultravioleta, podendo ser o fator de susceptibilidade aos cânceres e às ocorrências de mutações genéticas, envelhecimento precoce, deficiência em fibrilas de colágeno, com o

surgimento precoce de rugas e cabelos brancos, em relação à pele negra. É frequente, entre os portadores, o isolamento social, por não aceitarem a sua aparência. As consultas dermatológicas e as queixas sobre Melasma são expressivas, dado este confirmado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

É sabido que o uso de protetor solar de alta proteção restringe, em 50%, o aparecimento do Melasma e diminui, em 90%, a incidência nas mulheres em período reprodutivo. Vale associar a compra dos dermocosméticos à leitura prévia das orientações do fabricante sobre sua composição, visando evitar aqueles que contém derivados de petróleo. Também é fortemente recomendável abster-se da exposição solar quando se faz uso de anticoncepcionais, alguns anticonvulsivantes e repositores hormonais e se resguardar na convalescência das pós-cirurgias ou nas lesões que promovem uma descontinuidade da pele, como nas acneicas. Considerando todas estas restrições, deve-se fazer uso criterioso e responsável de fator de alta proteção que apresentem na composição óxido de zinco ou dióxido de titânio, por conferir uma proteção maior pela cobertura.

Em resumo, o Melasma é uma doença de tratamento complexo e um desafio dermatológico. Seu tratamento possui amplo emprego de técnicas e ativos, devido a diversidade de fatores determinantes relacionadas a enfermidade. A dificuldade na eleição da técnica para obtenção do clareamento sem recidiva é um contexto que, apesar da dificuldade, traz tranquilidade, pois o profissional dispõe de muitos recursos que poderá escolher de acordo com a resposta individual de cada organismo, direcionando o melhor ativo ou procedimento mais adequado para melhorar a autoestima e estar mais perto da inclusão dos portadores de Melasma na vida ativa das comunidades.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na abordagem terapêutica do Melasma, o profissional deve examinar o paciente com alguns enfoques. O paciente deve ser tratado como um todo, sendo que o olhar não pode estar focado apenas na disfunção, mas levar em consideração: a história familiar, investigando o lado genético, e, a história médica, investigando-se as comorbidades (estresse, ansiedade e depressão), como fator imunológico de gatilho presente no Melasma. O paciente deve ser informado e esclarecido sobre os fatos que levam a uma piora do quadro, que dizem respeito ao uso de drogas como anticoncepcionais, terapias de reposição hormonal e cosméticos citotóxicos, que agravam o quadro para o Melasma.

Igualmente é essencial instituir o uso imediato de fator de alta proteção solar contra os raios ultravioleta, tanto UVA como UVB. O fator de proteção solar, FPS - *Frames Per Second*, confere proteção contra a incidência dos raios tipo B (UVB), em geral FPS=30. Esses raios provocam queimaduras e cânceres de pele. A proteção adicional contra os raios ultravioletas do tipo A (UVA), obtida através do PPD - *Persistent Pigment Darkening*, deve ser um terço do FPS. Esta radiação tem poder maior de penetração, atravessam a epiderme e causam alterações estruturais na derme causando fotoenvelhecimento, rugas, flacidez. As alterações podem manchar a pele e, em situações mais extremas, levar a cânceres. É também esta a radiação que afeta os olhos e que, portanto, recomenda-se o uso de óculos de proteção. Os cientistas alertam que a cada 1% de perda da camada de ozônio, surgem 50 mil novos casos de cânceres e 100 mil problemas oftálmicos ao redor do mundo.

É importante ressaltar que sol é um importante aliado, para a produção de vitamina D. Bastam 15 a 20 minutos, três vezes por semana em período não superior às 10 da manhã ou após às 16hs. A presença de vitamina D favorece a obtenção de cálcio pelo nosso organismo, para fortalecimento de ossos e dentes. Mas, deve-se instruir o uso de fator de proteção solar, visando aos cuidados com a saúde da pele da população, em especial para os portadores de lesões pigmentares como o Melasma.

A pele pigmentada necessita de um processo progressivo para a despigmentação, para evitar os gatilhos aos quais está inserida, como exposição

solar, aumento da regulação inflamatória, síntese de melanina, dendricidade dos melanócitos, transporte da melanina pelas alças dendríticas para o ceratinócitos e deste para o estrato córneo, além dos receptores hormonais presentes tanto nos melanócitos quanto nos ceratócitos. Os profissionais devem examinar o estado e aspecto da lesão, observando a intolerância da pele aos ativos e a reação à alguns estímulos. Na escolha dos ativos, este deve apresentar alta eficácia e baixa toxicidade e proporcionar a melhora da saúde geral da pele.

As terapias devem preconizar o uso criterioso no *peeling*, a homeostase com *pré-peeling* e uma baixa concentração é recomendada. Os *peelings*, por apresentar injúrias e descontinuidade tecidual, podem promover uma resposta inflamatória seguida de gatilhos no Melasma e sua resposta estará na dependência do individual. Serão, tanto maior e mais graves, quanto mais profundo o trauma acontecer.

A escolha mais acertada, atualmente, encontra-se na técnica do *drug-delivery* associado a ativos clareadores e antioxidantes, como ácido hialurônico e vitamina C. Um novo ativo em destaque pode ser a *Cysteamine* no uso adjuvante, podendo ser utilizada por três anos pós intervenção, visando impedir a recidiva do Melasma. A Cisteamina é o único ativo que pode ser de uso prolongado, como manutenção nos pós tratamento. Também se denotam em proeminência os produtos botânicos como Hidroxitiroso (um extrato de oliva), o Oli-Ola, o *Polypodium leucotomos*.

Nas terapias de microagulhamento, para o comprimento das agulhas recomenda-se até 1 mm.

Nos Lasers, luz intensa pulsada, laser fracionados ou ablativos e de CO₂, a literatura aponta controvérsias pelo aquecimento, que pode levar ao surgimento de reações inflamatórias, consideradas grandes pela destruição de melanócitos e aquecimento da região. As referências apontam alguns casos de surgimento de novas e persistentes pigmentações.

A pele com Melasma reage, semelhantemente, a pele negra, e, por isso, o lema é ser criterioso e cuidadoso. Ancorado nas pesquisas, aponta-se a eleição de terapias de baixo impacto, como tratamentos não invasivos baseados em uso de cremes, no *drug-delivery*, na microcorrente, na radiofrequência combinados e associados com ativos clareadores, representando técnicas que produzirão o menor

ou nenhum efeito adverso. Cabe destacar que são tratamentos que preservam a integridade tecidual, e os artigos pesquisados comprovam terem um custo financeiramente entre os mais acessíveis, o que permite que mais pessoas possam ser beneficiadas.

Outro fator em destaque são as Farmácias Magistrais, que com a RDC 67|07, atualizada, em 2009, pela RDC 2|09, conferiram a credibilidade e tranquilidade, atualmente, em grande ascensão. Um dos artigos selecionados compara medicamentos industrializados às formulações magistrais e atestam que são seguros e confiáveis. O importante é a possibilidade de formulações específicas para cada indivíduo, calculada com base em seu peso, o que ainda pode propiciar um menor custo.

Logo, o clareamento do Melasma deve ser feito através de um processo progressivo, o mais atraumático possível e pelo tempo necessário exigido por cada organismo. De restante, é ter paciência e certeza de que haverá satisfação ao fim do processo, tendo em vista as inúmeras opções de baixo custo e alta eficácia percorridas e recomendadas neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGATIN, Julio de Toledo; BAGATIN, Ediléia; CAMPOS, Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia. **Estudo clínico piloto para avaliar a eficácia do extrato de oliva contendo hidroxitirosol para tratamento oral e tópico do Melasma.** Biomedical and Biopharmaceutical Research: Jornal de investigação Biomédica e Biofarmacêutica, v. 17, n.1, p. 48-62, 2020.

BODO, Larissa Fernandes Leite; RODRIGUES, Thaissy da Silva; RABITO-MELO, Mirela Fulgêncio. **Eficácia e segurança de agentes despigmentantes em comparação à hidroquinona.** Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa, [S.l.], v. 34, n. esp., p. 154-163, abr. 2019, ISSN 2596-2809. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/1019>. Acesso em: 10 abr 2021.

BORBA, Yalle Renata Brito. **Complicações decorrentes do uso de peelings químicos em dermatologia.** 2018. 33 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Biomedicina Estética), Instituto de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional (CCE). Recife, 2018. Disponível em: <https://www.ccecurso.com.br/img/resumos/biomedicina-estetica/tcc---yalle-renata-brito-borba.pdf>. Acesso em: 21 abr 2021.

CARVALHO, Debora Renata dos Santos. **Tratamento com peeling em pele negra na hiperpigmentação pós inflamatória.** Revista Brasileira de Estética, vol. 7, n. 1, 2019.

CHÁVEZ, Claudia Ximena Bobadilla; DOREA, Janderson de Souza; PINHEIRO, Roberta Caroline Santos de Paula. **Utilização do peeling químico no tratamento de hiperchromias ou hiperpigmentação facial.** Journal of Specialist, [S.l.], v. 4, n. 4, p.1-22, Out-Dez, 2018, ISSN 2595-6256. Disponível em: <http://www.journalofspecialist.com.br/jos/index.php/jos/article/view/121/76>. Acesso em: 17 abr 2021.

COSTA, Franciely Vanessa; DE SOUZA, Letícia Silva; CONRADESQUE, Pâmela Raquel; CARNIEL, Priscila. **Resposta terapêutica da cisteamina no tratamento do Melasma.** Research, Society and Development, v. 9, n. 6, e75963468, 2020 (CC BY 4.0), ISSN 2525-3409.

CUNHA, Isadora Gonçalves; DA SILVA, Claudia Peres; OLIVEIRA, Geraldo B. B. **Principais tratamentos do Melasma.** Humanidades & Tecnologia Em Revista (FINOM), vol. 23, abr-jul 2020. Disponível em: http://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1185/863. Acesso em: 20 abr 2021.

DEHAVEN, Charleve. **Brilho e Saúde da Pele**. Cosmetics & Toiletries (Brasil), vol. 32, p. 4, jan-fev 2020. Disponível em: https://www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/63961-CT321_2D-5D.pdf. Acesso em: 10 abr 2021.

DA SILVA, Janádia Paula Castro; FERNANDES, Felipe Pereira. **Mecanismos de ação de ativos dermocosméticos envolvidos no processo de clareamento de manchas na pele**, p.19, 2019. Artigo - Faculdade do Vale do Jaguaribe – FVJ. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/331473471_Mechanisms_of_action_of_dermocosmetic_assets_involved_in_the_process_of_skin_stainless_clarification. Acesso em: 18 abr 2021.

DE MACEDO, Juliana Rodrigues Bueno. **Fisiopatologia do Melasma**. Monografia (Pós-Graduação em Biomedicina Estética) - Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga, São Paulo, p. 31, 2019. Disponível em: https://www.academia.edu/40459310/N%C3%BAcleo_de_Estudos_e_Treinamento_Ana_Carolina_Puga_NEPUGA_P%C3%B3s_Gradua%C3%A7%C3%A3o_em_Biomedicina_Est%C3%A9tica_FISIOPATOLOGIA_DO_MELASMA. Acesso em: 03 abr. 2021.

DE OLIVEIRA, Daiara Dávila Jorge; DE SOUZA, Moira Raísa Vasconcelos; JÚNIOR, Firmo Manoel Diógenes; SOUSA, Jordanna di Paula dos Santos; NETO, Bernardo Melo; MEIRELLES, Lyghia Maria Araújo. **Controle de qualidade de cremes à base de hidroquinona adquiridos em farmácias magistrais: uma análise comparativa**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, vol. 29, n. 1, p. 07-13, Dez 2019 - Fev 2020. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20191208_115803.pdf. Acesso em: 01 mai 2021.

DE SOUZA, Danielly José; DOS REIS, Natália Nascimento. **Experiências estéticas na redução da hiperpigmentação da pele**. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Bacharelado em Estética) - Centro Universitário Hermínio da Silveira - IBMR/*Laureate International Universities*, Rio de Janeiro, p. 35, 2017. Disponível em: <https://www.ibmr.br/files/tcc/experiencias-esteticas-na-reducao-da-hiperpigmentacao-da-pele-danielly-jose-de-souza-e-natalia-nascimento-dos-reis.pdf>. Acesso em: 10 abr 2021.

HIRT, Angelina Zippel; ESTORILLO, Adiajnye Leslye Antunes. **Cisteamina: seu papel no tratamento do Melasma**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 16, 2020. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/310/149>. Acesso em: 03 mai 2021.

LEITE, Lara Dayane de Medeiros; DE SOUSA, Milena Nunes Alves; DO EGYPTO, Livio Vasconcelos. **Estudo comparativo da eficácia de tratamentos para o Melasma: Kligman e Cysteamine**. Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras, v. 7, n. 1, p. 1131-1146. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342403382_ESTUDO_COMPARATIVO_DA_EFICACIA_DE_TRATAMENTOS_PARA_O_MELASMA_KLIGMAN_E_CYSTEAMINE. Acesso em: 21 abr 2021.

Medicamento: cisteamina é novidade para Melasma. **Folha Vitória**, 2019. Disponível em: <https://www.folhavitoria.com.br/saude/noticia/05/2019/medicamento-cisteamina-e-novidade-para-Melasma>. Acesso em: 01 mai 2021.

MENTGES, Karin Knob. **Avaliação do estudo duplo cego meia face de fórmula antienvelhecimento: estudo de caso**. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Estética da Saúde) - Universidade Regional Do Noroeste Do Estado Do Rio Grande Do Sul - UNIJUÍ. Rio Grande do Sul, p. 22, 2018. Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/5554/Karin%20Knob%20Mentges.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 02 abr 2021.

MIOT, Luciane Donida Bartoli; MIOT, Hélio Amante; DA SILVA, Márcia Guimarães e MARQUES, Mariângela Esther Alencar. **Fisiopatologia do Melasma**. Anais Brasileiros de Dermatologia. Rio de Janeiro, vol. 84, n. 6, p. 623-635, ISSN 0365-0596, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000600008>. Acesso em: 02 abr. 2021.

MOTA, Lidiane Rocha; ROCHA, Ieda Cristine Silva Santos; LANGELLA, Luciana Gonçalves. **A permeação de fator de crescimento de terceira geração e princípios ativos clareadores através do microagulhamento “drug-delivery” no tratamento do Melasma**, p. 9, [2019?]. Estudo Clínico - Universidade Nove de Julho, São Paulo. Disponível em: <https://www.belezatoday.com.br/wp-content/uploads/2019/09/Artigo-drug-delivery-Melasma-para-Beauty-fair-PDF.pdf>. Acesso em: 21 abr 2021

REIS, Rosana Pacheco. **Ácido tranexâmico no tratamento de Melasma**. Artigo Acadêmico (Curso de Harmonização Orofacial) - Faculdade Sete Lagoas, São Paulo, p. 12, 2020. Disponível em: <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/files/original/f0d85bd91d5f506d54316a41a91caf57.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2021.

SHIBAYAMA, Marília Dione Salvador; MARANHÃO, Geraldo Neves de Albuquerque; DE OLIVEIRA, Werbeston Douglas. **Estudo prospectivo sobre a cisteamina no tratamento do Melasma**. Cadernos de Prospecção. Salvador, v. 12, n. 5, p. 1488-1499, dezembro, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/32566/20683>. Acesso em 02 mai 2021.

SOUSA, Vera Lúcia de Medeiros; MORAIS, Márcia Pereira de Aguiar; SILVA, Mirian de Paiva; DA SILVA; Leiliane Martins; NAME, Khesller Patrícia Olázia. **Tratamento com método não invasivo**. ReBIS - Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, [Internet], 2020. Disponível em: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/114/106>. Acesso em: 01 mai 2021.

VARELLA, Maria Helena. **Melasma: doenças e sintomas**. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/Melasma/>. Acesso em: 03 abr 2021.