

Como citar esse artigo:

Brito AN, Araújo NC, Maciel EP. FISIOPATOLOGIA DO MELASMA E ALGUNS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 61- 75.

Arlete Nascimento Brito
Nathália de Castro Araújo
Elane Priscila Maciel

Resumo

Introdução: O Melasma é uma hiperpigmentação melanocítica que causa diversos problemas estéticos, principalmente na face de mulheres em idade fértil. Embora de difícil tratamento, são inúmeros os protocolos utilizados para diminuir a intensidade do melasma, bem como o desenvolvimento de novos princípios ativos biotecnológicos, é primordial para evitar problemas decorrentes dos tratamentos. **Objetivos:** descrever a fisiopatologia do melasma e tratamentos disponíveis para essa hipermelanose. **Materiais e Métodos:** estudo descritivo de revisão de literatura utilizando a base de consulta sites de pesquisas tais como: Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, com os seguintes descritores: melasma, melanogênese e tratamento melasma. **Resultado:** foram encontrados 8 (oito) estudos nos quais os princípios ativos são aplicados topicamente. Destes, 1 (um) pode ser injetável. A maioria é aplicada através de *peelings*, sendo que alguns apresentam mais efeitos adversos que outros. **Conclusão:** a busca por tratamentos mais eficazes é imprescindível para evitar efeitos indesejados, como o efeito rebote.

Palavras-Chave: 1. melasma; 2. melanina; 3. tratamento.

Abstract

Introduction: Melasma is a melanocytic hyperpigmentation that causes several aesthetic problems, especially in the face of women of childbearing age. Although difficult to treat, there are numerous protocols used to decrease the intensity of melasma, as well as the development of new active biotechnological principles, it is essential to avoid problems arising from treatments. **Objectives:** to describe the pathophysiology of melasma and treatments available for this hypermelanosis. **Materials and Methods:** descriptive study of literature review using the basis of consultation research sites such as: Google Academic, Scielo, Pubmed, with the following descriptors: melasma, melanogenesis and melasma treatment. **Result:** eight (eight) studies were found in which the active ingredients are applied topically. Of these, 1 (one) can be for injection. Most are applied through peelings, and some have more adverse effects than others. **Conclusion:** the search for more effective treatments is essential to avoid unwanted effects, such as the rebound effect.

Keywords: 1. melasma; 2. melanin; 3. treatment.

Contato: elane.maci@icesp.edu.br, nathalya.araujo@souicesp.com.br, arlete.brito@souicesp.com.br.

Introdução

O melasma é uma hiperpigmentação que causa alteração da cor da pele, resultante do aumento da atividade melanocítica. Essa indução pode ser causada pela radiação ultravioleta, elevação nos níveis de hormônios e fatores genéticos (MIOT *et al*, 2009). De acordo com a profundidade ele pode ser classificado em epidérmico, dérmico ou misto (HAMMERSCHMIDT, M. *et al* 2012).

O melasma é descrito como alteração do processo de síntese de melanina na pele (BRIANEZI, 2016). É caracterizado pelo surgimento de manchas com coloração castanha, bem limitadas, porém sem regularidade (HANDEL, 2013). Acomete principalmente áreas com uma maior exposição ao sol (IKINO, 2013). A face é o local com o maior acometimento, seguido do colo e por fim o antebraço (SCHAEFER, 2018).

Desses, a face é o principal local, acometendo principalmente mulheres em idade fértil, sendo mais comum em hispânicas, asiáticas e latino americano (IKINO, 2013).

Por mais que essa hiperpigmentação não tenha cura, alguns tratamentos ajudam a disfarçar as hiperpigmentações, tornando-as quase imperceptíveis. Tais tratamentos agem impedindo o processo da melanogênese, diminuindo a produção de melanina, entre outros modos de

ação. Porém, algumas intervenções podem causar o aumento da inflamação, evolução da hiperpigmentação, bem como da tonalidade (LEMO 2020).

Com isso, existe uma grande procura por estudos acerca do tema, que vai desde uma pesquisa sobre princípios ativos já usados em cabine, e um levantamento bibliográfico dos tratamentos disponíveis, para que dessa forma os profissionais da área de estética consigam fazer a escolha do melhor ativo para o protocolo de suas clientes.

Materiais e Métodos

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo que foi constituído por revisão bibliográfica. Para este fim foram utilizados como base de consulta sites de pesquisas tais como: Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, com os seguintes descritores: pele, melasma, melanogênese e tratamento de melasma. Foram aceitas publicações entre os anos de 2002 a 2021, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão passaram pela seleção de artigos condizentes com os descritores, sendo estes tanto estudo de caso quanto revisão bibliográfica, dentre esses trinta e um artigos falam sobre melasma, melanogênese e tratamentos melasma, os outros cinco falam sobre anatomia e fisiologia da pele. Entre os critérios de exclusão foi realizada a

retirada de artigos que falem sobre outros tipos de hipermelanoses como o cronose e hemossiderina, exceto os referentes à pele.

Resultados

As bases bibliográficas pesquisadas relatam os ativos ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido

kójico, ácido mandélico, ácido retinóico, ácido tranexâmico, alfa-arbutin e niacinamida como as principais substâncias utilizadas no controle do melasma. O quadro 1 mostra os autores e ativos relacionados nesta pesquisa.

Relação de Artigos Referente aos Tratamentos	
Ácido Ascórbico	
Autores	Modo de ação
ALMEIDA. P., 2018.	Atua impedindo o processo de formação da melanina. Desempenha um papel na proteção das células, agindo nos melanócitos proporcionando a uniformização do tom da pele.
BAGATIN, J. T., 2018.	
BATISTA, E. F.; MEJIA, D. P. M., 2012.	
KISNER, J. P.; DEGENHARDT, L. T., 2020.	
LIMA, F. E. et al., 2018.	
OLIVEIRA, N. S. M., 2011	
SCHAEFER, L. V., 2018.	
SOUZA, C. T. A., 2019.	
Ácido Glicólico	
Autores	Modo de Ação
COSTA. A. et al., 2012.	Atua fazendo uma esfoliação, deixando a camada epidérmica da pele mais fina e minimizando a atração entre os corneócitos. Pode-se assim dizer que age de forma a causar uma alteração na epiderme por ocasionar uma descamação, dessa forma o pigmento presente nas lesões de melasma são dispersados de forma rápida.
CUNHA. I. G.; SILVA. C. C.; OLIVEIRA. G. B. B., 2020.	
KISNER, J. P.; DEGENHARDT, L. T., 2020.	
MACEDO, J. R. B., 2019.	
MAGALHÃES. G. M. et al., 2011.	
OLIVEIRA, A. R. et al., 2021.	
OLIVEIRA, N. S. M., 2011.	
PONTES, C. G.; MEJIA. D. P.M., 2014.	
SANTOS, C. G. et al., 2021.	
SOUZA, C. T. A., 2019.	
Ácido Kójico	
Autores	Modo de Ação
ALMEIDA, P. J., 2018.	
BAGATIN, J. T., 2018.	
COSTA. A. et al., 2012.	

CUNHA. I. G.; SILVA. C. C.; OLIVEIRA. G. B. B., 2020.	Tem efeito despigmentante, pois impede a tirosinase, onde ocorre uma menor produção de melanina e também diminui a quantidade de eumelanina em células com pigmentação desigual.
KISNER, J. P.; DEGENHARDT, L. T., 2020.	
MARANZATTO, C. F. P., 2016.	
OLIVEIRA, A. R. et al., 2021.	
OLIVEIRA, N. S. M., 2011.	
PONTES, C. G.; MEJIA. D. P.M., 2014.	
Ácido Mandélico	
Autores	Modo de ação
CUNHA. I. G.; SILVA. C. C.; OLIVEIRA. G. B. B., 2020.	Ele causa descamação leve e dessa forma pode induzir a despigmentação de áreas lesionadas pelo melasma. Tal ativo age impedindo a formação da melanina
KISNER, J. P.; DEGENHARDT, L. T., 2020.	
NOLASCO, I. M. M. L.; RESENDE, J. R., 2020.	
SANTOS, C. G. et al., 2021.	
Ácido Retinóico	
Autores	Modo de Ação
ALMEIDA, P. J., 2018.	Promove a separação dos grãos de pigmento presentes nos queratinócitos e provoca a interposição causando o deslocamento dos melanossomas, o que acaba por induzir a perda da cor no local. Foi também identificado que esse ácido pode impedir a síntese da tirosinase no processo de formação da melanina.
COSTA. A. et al., 2012.	
MAGALHÃES. G. M. et al., 2011.	
OLIVEIRA, A. R. et al., 2021.	
PONTES, C. G.; MEJIA. D. P.M., 2014.	
Ácido Tranexâmico	
Autores	Modo de Ação
BAGATIN, J. T., 2018.	Age tirando da ordem o plasminogênio, onde seu ativador que é afetado pela exposição à radiação ultravioleta atua inibindo a ação do plasminogênio e impedindo a melanogênese. Faz também com que não ocorra a interação entre os melanócitos e os queratinócitos, também inibe a atividade da plasmina, que é responsável por aumentar a soltura do hormônio estimulador de alfa-melanócitos.
BRIANEZI , G., 2016.	
CUNHA. I. G.; SILVA. C. C.; OLIVEIRA. G. B. B., 2020.	
LEMO, A. C. C. E., 2020.	
NOGUEIRA, M. N.; FERREIRA, L. A., 2018.	
OLIVEIRA, A. R. et al., 2021.	
SCHAEFER, L. V., 2018.	
SOUZA, C. T. A., 2019.	
Alfa-arbutin	

Autores	Modo de Ação
ALMEIDA, P. J., 2018.	Atua diminuindo a pigmentação e tem como ferramenta vedar a ação da tirosinase.
COSTA. A. <i>et al.</i> , 2012.	
OLIVEIRA, A. R. <i>et al.</i> , 2021.	
Niacinamida	
Autores	Modo de Ação
COSTA. A. <i>et al.</i> , 2012.	Tem a função de impedir a transição dos melanossomas presentes nos melanócitos para os queratinócitos, dessa forma uniformizando o tom da pele.

Referencial teórico

Pele

A pele, por fazer a cobertura corporal, é extremamente importante, pois mantém a integridade do organismo (HARRIS, 2018). É o órgão com maior extensão do corpo humano e compreende cerca de 7% do peso de um indivíduo (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014).

Por servir como barreira, a pele possui diversas funções já que atua na regulação da temperatura, é responsável pela proteção contra invasão de microrganismos e traumas. Também é encarregada da produção de vitamina D e pela síntese de melanina (BOHJANEN, 2017).

Fitzpatrick (1983) classificou as tonalidades da pele em seis fototipos entre uma pele mais branca (fototipo I) e uma pele mais negra (fototipo VI), conforme a figura 1 (MOTA; BORJA, 2002).

Figura 1 - Classificação dos fototipos da pele segundo Fitzpatrick (1983).

Fototipos*	Descrição	Sensibilidade ao Sol
I - Branca	Queima com facilidade, nunca bronzeia	Muito sensível
II - Branca	Queima com facilidade, bronzeia muito pouco	Sensível
III - Morena Clara	Queima moderadamente, bronzeia moderadamente	Normal
IV - Morena Moderada	Queima pouco, bronzeia com facilidade	Normal
V - Morena Escura	Queima raramente, bronzeia bastante	Pouco sensível
VI - Negra	Nunca queima, totalmente pigmentada	Insensível

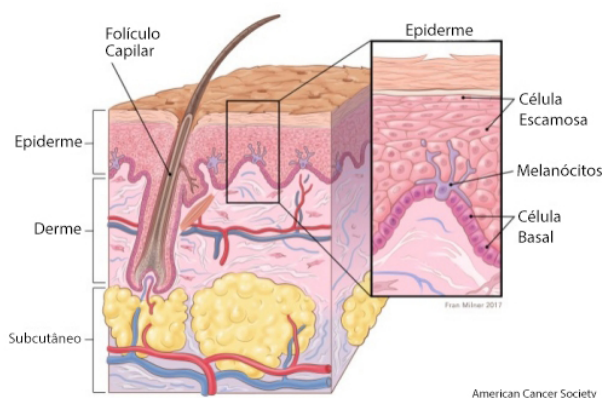
Fonte: <https://slideplayer.com.br/slide/4898398/>.

De acordo com Fitzpatrick e Mosher (1983) citado por Mota e Barja (2002), a descrição da cor da pele se dá por conta da influência genética (constitutiva), pela exposição à radiação solar,

intervenção de hormônios e processo de envelhecimento (facultativa). Outros pontos que influem para a pigmentação da pele é a raça, e como cada região do corpo reage às condições propiciadas pelo meio.

A pele é composta por três camadas, sendo que a mais exposta é a epiderme, a intermediária é a derme e a mais interna é a hipoderme (Figura 2). Cada camada apresenta uma característica particular, que serão descritas a seguir (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014).

Figura 2 - Camadas da pele.



Fonte: <http://www.oncoquiza.org.br/conteudo/a-pele/750/146/>

A camada mais externa que compõe a pele é a epiderme, que é avascular, sendo assim sua nutrição é através da derme (HARRIS, 2018). Tem como principal função impedir a entrada de organismos estranhos e também a perda de água para o meio (BOHJANEN, 2017).

As células em maior abundância na epiderme são os queratinócitos, que são incumbidas de produzir queratina, os melanócitos, as células de Merkel e as de Langerhans

(HARRIS, 2018). A epiderme é fracionada em cinco camadas, o estrato córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e basal (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014), além da membrana basal que faz a divisão entre a derme e epiderme (HARRIS, 2018).

O estrato basal é a camada mais interna, onde ficam localizados os queratinócitos mais jovens, as células de Merkel, que são responsáveis pela percepção tátil (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014).

Outra célula encontrada nesta porção são os melanócitos (Figura 2), encarregados de produzir a melanina (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014).

Logo após é encontrado estrato espinhoso, constituído por células consideradas uma pré-queratina (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014). Outra célula que se encontra são as de Langerhans, tendo como função garantir a proteção do corpo (CAMARA, 2009). Seguindo é visto o estrato granuloso, que é constituído por camadas de queratinócitos e também por filamentos de pré-queratina (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014). A seguir é identificado o estrato lúcido, que é encontrado na pele grossa, como a sola dos pés (HARRIS, 2018). Essa é formada por uma pequena camada de queratinócitos mortos (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014). O último estrato é o córneo, que é composto por muitos queratinócitos mortos. A essa camada é conferida ação protetora contra a abrasão, além de trazer impermeabilidade (HARRIS, 2018).

A união entre a derme e epiderme se dá graças à membrana basal, que proporciona a troca de nutrientes entre as camadas. Essa membrana é rica em antígenos ajudando no processo de defesa (HARRIS, 2018).

Abaixo da epiderme encontra-se a derme, que é subdivida em derme papilar, essa localizada mais próxima à epiderme (HARRIS, 2018). Possui estruturas denominadas de papilas dérmicas ligadas diretamente a epiderme, onde atuam fazendo troca de gases, nutrientes entre as camadas (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014). E derme reticular que é composta por fibras de colágeno tipo 1 entre as fibras elásticas, sendo essas encarregadas de manter a elasticidade e resistência à pele (CÂMARA, 2009).

Por fim, a camada mais interior é a hipoderme (Figura 2), que tem como principal função atar a pele aos músculos (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014). É dividida por lóbulos de gordura que são constituídos por colágeno (CÂMARA, 2009). É incumbida pelo armazenamento de gordura, por isso tem a função de minimizar a entrada e saída de calor (MARIEB; WILHELM; MALLAT, 2014).

Estruturas que Conferem Pigmento a Pele

Os melanócitos (Figura 3) são células que têm como função a síntese de melanina (MACEDO, 2019). Antes de maduros, os melanócitos passam pelo estágio de melanoblastos, que são células compostas por grânulos de melanina. Tais células são derivadas da crista neural, que em sua fase embrionária migram para diversos locais do organismo (MAGALHÃES, 2019).

A relevância dos melanócitos está além do fato de pigmentar a pele, pois também são indispensáveis para a sua proteção, já que estão diariamente expostas a radiação ultravioleta (MIOT *et al*, 2009).

Por mais que estejam presentes na epiderme, são transpassados até a derme (MIOT *et al*, 2009). A produção de melanina se sucede em uma estrutura que recebe o nome de melanossomas (MACEDO, 2019).

Os melanócitos encaminham os melanossomas para queratinócitos através da camada espinhosa, sendo que essa união resulta em uma unidade denominada epidermo-melânica. Essa unidade em humanos é formada por aproximadamente um melanócito e trinta e seis queratinócitos (MIOT *et al*, 2009).

A não igualdade da pigmentação entre as raças não está relacionada à quantidade de melanócitos, mas sim com relação a sua ação na formação de melanina e melanossomas, sendo o equilíbrio de eumelanina e feomelanina muito importante (MIOT *et al*, 2009).

Os melanossomas (Figura 3) são estruturas responsáveis por formar e armazenar a melanina (MIOT *et al*, 2009). Existem proteínas contidas nos melanossomas como a pré-melanossoma, tirosinase e proteína I, dessa forma essa estrutura tem relação direta com a melanogênese (MAGALHÃES, 2019).

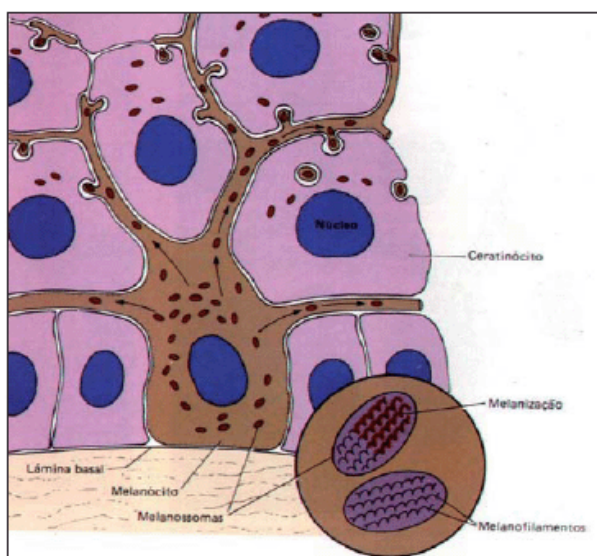
Pessoas com fototipos mais altos tem como características melanossomas maiores e mais maduros e são deteriorados de forma mais lenta o que favorece a pigmentação alta (MIOT *et al*, 2009).

Por fim, temos a melanina que é responsável por dar cor a pele e cabelos, porém, além disso, também é considerada como uma forma de proteção contra a radiação solar (MACEDO, 2019). É uma macromolécula proteica formada graças ao processo de hidroxilação, que é a adição de um composto orgânico da L-tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA), onde ocorre a soltura de uma molécula de água estimulada pela tirosina (MACEDO, 2019).

A partir de então é determinado se irá surgir

a eumelanina, pigmento que varia de marrom a preta, ou em feomelanina, pigmento que varia de amarelo a vermelho (MIOT; *et al*, 2009). Pessoas que têm a pele mais pigmentada possuem mais eumelanina fazendo com que a luz ultravioleta mude de direção, diminuindo as consequências causadas pela RUV. Já indivíduos com pele clara produzem mais feomelanina, que como resposta à exposição à radiação solar produzem moléculas instáveis, o que danifica o DNA (MIOT *et al*, 2009).

Figura 3 – Células e estruturas responsáveis pela melanização.



Fonte: MIOT, L. D. B. *et al*. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v. 84, n.6, p. 623-635, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/qnfdb3Lp8fzRWqptsifYtqr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 mai. 2022.

Melasma

O melasma é descrito como alteração do processo de síntese de melanina na pele (BRIANEZI, 2016). É caracterizado pelo surgimento de manchas com coloração castanha, bem limitada, porém sem regularidade (HANDEL, 2013). Acomete principalmente áreas com uma maior exposição ao sol (IKINO, 2013). A face é o local com o maior acometimento, seguido do colo e por fim o antebraço (SCHAEFER, 2018).

A população mais atingida pelo melasma são os asiáticos, hispânicos e os latinos que vivem em locais com uma maior foto exposição (IKINO, 2013).

Essa hiper melanose é mais comum em mulheres podendo se desenvolver com idade entre 25 e 35 anos (LE MOS, 2020), porém a sua persistência é diminuída após a menopausa. Por mais que acometa mulheres de várias etnias (BRIANEZI, 2016), as com fototipo entre III e V são as que mais desenvolvem essa disfunção tornando essa uma das hiper melanoses mais diagnosticadas no Brasil (LE MOS, 2020). Por

mais que não seja tão comum, homens podem também ser afetados por essa hiperpigmentação (BRIANEZI, 2016).

Pode ser caracterizado como persistente, que reaparece independente dos tratamentos (BRIANEZZI, 2016), o que gera grande impacto na vida de seus portadores e muitas vezes causa frustração já que a terapêutica nem sempre traz resultados satisfatórios (MAGALHÃES. 2019).

O melasma pode ser diagnosticado através da dermatoscopia ou da lâmpada de Wood, onde é possível classificá-lo em epidérmico, dérmico, misto e inaparente (TAMLER, C. *et al* 2009).

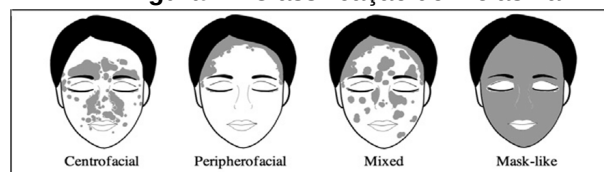
O melasma epidérmico, onde sua coloração é acastanhada (HAMMERSCHMIDT, M. *et al* 2012), sendo a distribuição do pigmento regular (TAMLER, C. *et al* 2009) e as manchas são encontradas na camada mais superficial da pele, especificamente na camada basal (SANTANA, 2021).

Já o dérmico tem a cor cinza-azulada (HAMMERSCHMIDT, M. *et al* 2012), onde é visto que a distribuição do pigmento é irregular (TAMLER, C. *et al* 2009) e as manchas são encontradas entre os vasos sanguíneos (SANTANA, 2021). No misto é encontrado as características presentes em ambos (HAMMERSCHMIDT, M. *et al* 2012).

Identificando a camada onde se encontra o melasma, é possível construir o tratamento de forma a alcançar o melhor resultado, principalmente se a região acometida for a epidérmica, sendo esse o tipo menos rigoroso (HAMMERSCHMIDT, M. *et al* 2012).

Também pode ser classificado de acordo com a região de acometimento na face, sendo assim pode ser dito como centofacial, onde as manchas são encontradas na glabella, fronte, nariz, lábio superior e mento; periférico, onde são identificados nas têmporas, pré-auricular e ramos mandibulares; e por fim podem ser encontrados de forma mista como indicado na figura 4 (LE MOS, 2020).

Figura 4 - Classificação do melasma.



Fonte:

https://www.researchgate.net/figure/illustrations-of-centrofacial-peripherofacial-mixed-and-mask-like-facial-psoriasis_fig2_353024417

Também são encontradas manchas fora da região facial, nomeado assim melasma extra facial e são encontrados em locais como o colo,

membros superiores e cervicais. Esses costumam aparecer tardiamente, por isso podem ter relação com a terapia de reposição hormonal (BRIANEZI, 2016).

Fisiopatologia do Melasma

A fisiopatologia do melasma tem uma procedência dérmica e epidérmica. Esta desordem está além dos limites dos melanócitos, sendo que na pele acometida é observado o envelhecimento cutâneo devido à exposição às radiações ultravioletas (RUV), aumento do número de mastócitos e das glândulas sebáceas, modificações na membrana basal, elastose solar e o aumento do fluxo sanguíneo (MAGALHÃES, 2019).

Alguns fatores expelidos por fibroblastos estão conectados com a gênese do melasma (MAGALHÃES, 2019). É observado que RUV provoca a senescência dos fibroblastos, o que aumenta a taxa de proteínas expelidas, essas associadas ao envelhecimento, dentre as quais estão as citocinas melanogênicas (LEMOS, 2020). Os fibroblastos também exibem um retardo na divisão celular, considerado determinante no envelhecimento (LEMOS, 2020). Com relação às células endoteliais, há uma ativação da coloração por endotelina 1 (MAGALHÃES, 2019). A exposição ao sol causa o envelhecimento da pele, sendo esse um fato que agrava os casos de melasma, o que corrobora para a radiação ultravioleta ser causador dessa disfunção (HANDEL 2013).

É visto que na derme existem fatores que podem gerar uma inflamação e oxidação, como o aumento da atividade de metaloproteínas, da microvasculatura, um número maior de mastócitos, linfócitos CD4+, macrófagos, que podem assim influenciar na pigmentação melanogênica (BRIANEZI, 2016).

Os mastócitos são células do sistema imunológico que liberam histaminas que são responsáveis por controlar as reações inflamatórias podendo assim desencadear a melanogênese (LEMOS, 2020).

Na face as áreas mais afetadas pelo melasma são as maçãs do rosto, testa e acima dos lábios, um fato interessante, pois essas regiões possuem grande quantidade de glândulas sebáceas. Essas glândulas são aptas a sintetizar vitamina D, a eliminar citocinas como a interleucina 1 (IL 1) e interleucina 6 (IL 6) e os fatores de crescimento, como angiopoetina e adipocina podendo fazer com que ocorra uma indução maior da função dos melanócitos (MAGALHÃES, 2019).

Já com relação à estrutura da membrana basal pode ser caracterizada por anormalidade e

interrupção, além de surgir projeções dos melanócitos até a derme, denominados melanócitos em pêndulo. Essa proeminência pode contribuir para que haja contato com os impulsos advindos dos fibroblastos e também pelas células inflamatórias (SCHAEFER, 2018).

Além de ser observado que a quantidade e espessura do colágeno IV estão menores que as habituais, também é identificado um número maior de enzimas que fazem a degradação de proteínas na derme. Esses fatores geram um ambiente inflamatório e oxidativo fazendo com que ocorra uma multiplicação dos vasos sanguíneos e com que haja liberação de citocinas inflamatórias, sendo que foi constatado o aumento de c-kit e stemcell fator em pacientes com melasma tendo potencial para a síntese de melanina, sem a ação do hormônio estimulante e alfa melanócitos (BRIANEZI, 2016).

Estudos realizados através de Imuno-histoquímica por Kim *et al* (2007) mostram que na pele lesionada a quantidade de vasos sanguíneos está aumentada, diferente das áreas não afetadas. Esse fato pode estar relacionado com a angiogênese, como também a teleangiectasias.

Alguns estudos tornam evidente que uma pele com melasma tem uma maior quantidade de melanina, mas não há alteração no número de melanócitos, porém os mesmos são encontrados com o seu tamanho aumentado e com uma quantidade maior de melanossomas, como o trabalho de Grimes (2005 apud IKINO, 2013).

Também foi observado que os melanócitos estão anormalmente desenvolvidos, os seus dendritos estão mais proeminentes e com uma maior atividade funcional. Com relação aos melanossomas, os mesmos são deslocados com uma maior frequência para os queratinócitos, além de sofrerem menor deterioração (BRIANEZI, 2016).

É indicado que as alterações provocadas na pele lesionada circundam toda a unidade epidermo-melânica, já que foi evidenciado diferenças entre os fenótipos dos queratinócitos contendo modificações no complexo de DNA, RNA e proteínas (BRIANEZI, 2016)

Os lipídeos presentes na pele são deteriorados pela exposição à radiação ultravioleta, tendo então a capacidade de estimular a formação de melanina em melanócitos podendo ter relação com a gênese do melasma (MAGALHÃES, 2019).

Estudos in vitro esclarecem que níveis reduzidos de H19, um gene não codificante, podem causar a melanogênese e o depósito de melanossomas nos queratinócitos e não foi encontrado esse gene nos melanócitos. Dessa

forma os indícios da participação dos queratinócitos na formação dessa disfunção são fortalecidos (BRIANEZI, 2016).

A etiopatogenia do melasma não é totalmente esclarecida, até porque os fatores somados contribuem para o aparecimento da desordem (IKINO, 2013). Dentre as causas descritas para o aparecimento do melasma, pode-se citar como as principais a exposição a radiação ultravioleta, os fatores hormonais e a genética (BRIANEZI, 2016).

Os RUV têm relação com a ampliação da síntese de melanina, dessa forma a pigmentação em regiões com melasma é mais intensa (HANDEL, 2013). A tendência genética é identificada pois muitos pacientes confirmam o histórico dessa hipermelanose na família (MARANZATTO, 2016).

Já com relação ao papel dos hormônios no aparecimento do melasma, fatores como gestação, o uso de métodos contraceptivos orais ou com a terapia de reposição hormonal podem desencadear a patogênese (SCHAEFER, 2018).

Sendo assim, o mecanismo de produção de melanina - melanogênese - e os fatores responsáveis, quais sejam, melanócitos, melanossomas e outros são de fundamental importância para se entender o surgimento dos melasmas (MACEDO, 2019).

Melanogênese

A melanogênese é um processo que corresponde a reações químicas que fazem parte da constituição e síntese da melanina. Os melanócitos originados dos melanoblastos contêm organelas especializadas denominadas melanossomas responsáveis pela síntese e deposição de melanina (ALMEIDA, 2018).

A melanina pode ser encontrada na forma de eumelanina (preto-marrom) ou feomelanina (amarelo-vermelha), e a maior concentração de uma ou de outra nos indivíduos é o que caracteriza os diferentes tons de pele. Dessa forma indivíduos com a pele mais pigmentada possuem uma maior quantidade de eumelanina, essa absorve e dispersa a luz ultravioleta

reduzindo os efeitos nocivos do sol (MIOT *et al*, 2009).

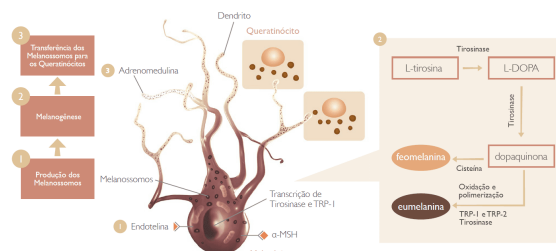
Por outro lado, pessoas com pele clara possuem mais feomelanina e esta produz mais radicais livres em resposta à radiação ultravioleta, podendo danificar o DNA e causar efeitos fototóxicos (MIOT *et al*, 2009).

A melanogênese (Figura 5) inicia-se com uma sequência de ações enzimáticas, das quais a tirosinase, na presença de oxigênio molecular, converte a L-tirosina em L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), e, posteriormente, esta última em dopaquinona (DOPA). A partir desse momento, as reações podem seguir por dois caminhos distintos. Um, na presença de cisteína, leva à formação de cisteinildopa que é convertida em feomelanina; no outro, a DOPA (na ausência de cisteína) é convertida, espontaneamente, à leucodopacromo e esta em dopacromo. Nesta etapa surgem dois caminhos para a formação de eumelanina, no primeiro a enzima Tyr-1 (Proteína relacionada à Tirosinase-1) forma DHICA (5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico-carboxílico), no segundo a enzima Tyrp-2 (Proteína relacionada à Tirosinase-2) degrada o dopacromo em DHI (dopa,5,6-dihidroxi indol) (BAGATIN, 2018).

É imprescindível destacar que a quantidade de melanócitos e de melanossomas é praticamente constante entre as etnias, logo o ponto que diferencia a cor da pele não é simplesmente o número de melanócitos presentes, mas sim a soma dos fatores como, número, qualidade e modo como a melanina está distribuída, e sobre como estão dispostos as enzimas e substratos melanogênicos (MIOT *et al*, 2009).

Após a formação da melanina (Figura 5), os melanossomas contendo este pigmento são transferidos para os queratinócitos através dos prolongamentos dendríticos dos melanócitos, e exercem a função de proteção dos núcleos destas células contra os raios ultravioletas (MIOT *et al*, 2009).

Figura 5 - Representação da melanogênese.



Fonte: (SOUZA *et al*, 2018)

A compreensão da regulação da melanogênese é de extrema importância para o estudo do melasma. Inúmeros fatores estão envolvidos nesse controle, seja estimulando ou inibindo a produção de melanina. Os mecanismos são abrangentes e de difícil compreensão, pois envolvem agentes hormonais, imunológicos, genéticos, e também fatores extrínsecos, como a RUV (BRANQUINHO, 2019).

Dentre os diversos reguladores destacam-se o α -MSH (hormônio estimulante de melanócitos do tipo α ou melanocortina), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), ASIP (proteína sinalizadora AGOUTI), MC1-R (receptor de melanocortina 1), MITF (Fator de Transcrição Associado à Microftalmia) e a RUV (MIOT *et al*, 2009).

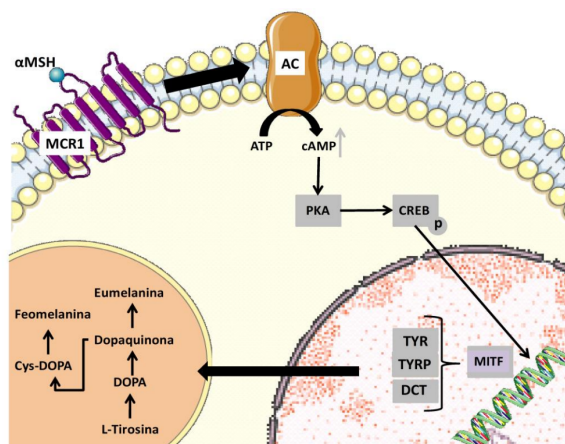
O α -MSH é um hormônio derivado da proopiomelanocortina (POMC). Ele é produzido principalmente nos queratinócitos e, além de estimular a melanogênese, induz a proliferação e diferenciação dos melanócitos. Outro importante efeito deste hormônio, refere-se ao fato dele estimular a eumelanogênese em maior grau que a feomelanogênese, o que explica o surgimento da coloração bronzeada da pele, após exposição aos raios solares (OLIVEIRA, 2011).

Os efeitos do α -MSH são mediados pelo MC1-R (Figura 6). Ao ligar-se a este receptor, presente na membrana plasmática dos melanócitos, este hormônio inicia uma cascata de sinalização que sintetiza cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) e ativa a proteína quinase A (PKA). Após, a PKA através de um processo de cascata, regula a expressão do MITF, responsável pela expressão de enzimas participantes da melanogênese, como a tirosinase, Tyrp-1 e Tyrp-2. O MC1-R e o MITF também estão envolvidos na regulação de outros hormônios como o ACTH que, assim como o α -MSH, está envolvido no aumento da melanogênese. (LIMA, 2017).

Outro importante fator de controle é a proteína ASIP regulada pelo gene AGOUTI. Ela age como um antagonista competitivo dos receptores MC1-R, bloqueando sua ativação pelo α -MSH e favorecendo a síntese de feomelanina. Também inibe a atividade da tirosinase e da Tyrp-1 (MIOT *et al*, 2009; BRANQUINHO, 2019).

Assim, variações gênicas no receptor MCR-1 ou qualquer outras alterações que impliquem um mau funcionamento destes receptores, pode provocar aumento ou diminuição da melanogênese, e conseqüentemente o aparecimento de problemas na pele, como melasma, ou até o surgimento de melanomas (MIOT *et al*, 2009).

Figura 6 - Regulação da melanogênese pela ativação do receptor MCR1.

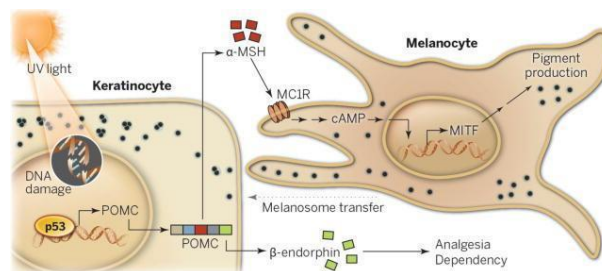


Fonte: (MEIRA, 2019, baseado em D'Mello, *et al*. 2016).

Por último, um dos moduladores mais importantes da melanogênese é a RUV (Figura 7). Os raios que incidem sobre a pele aumentam a proliferação de melanócitos e a transferência de melanossomos para os queratinócitos com a finalidade de proteger o DNA. Há também o aumento da expressão de POMC, MC1-R e enzimas melanogênicas nos queratinócitos e melanócitos (ALMEIDA, 2018).

Nos queratinócitos, além de desencadear a liberação de alfa-MSH e histamina que, por sua vez, levam à formação de melanina, estimulam a liberação de ACTH que ativam a tirosinase e favorecem a transferência de melanossomos para os queratinócitos. Também estimulam a expressão gênica e a ativação dos receptores MCR-1, deflagrando, dessa forma, o aumento da síntese de melanina (HARRIS, 2016).

Figura 7 - Esquema de indução da melanogênese por raios UV.



Fonte: (BRANQUINHO, 2019, baseada em Lo and Fisher, 2014).

Tratamentos

O ácido ascórbico conhecido também como vitamina C é encontrado principalmente em frutas cítricas (KISNER; DEGENHARDT, 2020). Além de todos os efeitos benéficos para a saúde, o ácido

ascórbico tem efeito clareador, já que atua impedindo o processo de formação da melanina. Desempenha um papel na proteção das células, agindo nos melanócitos proporcionando a uniformização do tom da pele (LIMA *et al*, 2018). É usado principalmente de forma tópica em cremes e sérums, sendo essa viável, pois é uma ótima forma de suavizar o melasma (BATISTA; MEJIA, 2012).

O ácido kójico é sintetizado a partir de um cogumelo e tem efeito despigmentante, pois impede a tirosinase (PONTES, MEJIA, 2014), onde ocorre uma menor produção de melanina e também diminui a quantidade de eumelanina em células com pigmentação desigual (Figura 9) (SANTOS *et al*, 2021). Pode causar sensibilidade e gerar irritação na pele (PONTES; MEJIA, 2014). A sua principal forma de administração é através de emulsões e podem ser incorporados a outros ativos como o ácido glicólico (SANTOS *et al*, 2021).

O ácido mandélico é um Alfa-hidroxiácido obtido através de amêndoas amargas que pode dissolver o óleo. Ele causa descamação leve e dessa forma pode induzir a despigmentação de áreas lesionadas pelo melasma (NOLASCO; RESENDE, 2020). Tal ativo age impedindo a formação da melanina e é usado em cabine através de peelings químicos (SANTOS *et al*, 2021).

O ácido tranexâmico age tirando da ordem o plasminogênio, onde seu ativador que é afetado pela exposição à radiação ultravioleta atua inibindo a ação do plasminogênio e impedindo a melanogênese. Faz também com que não ocorra a interação entre os melanócitos e os queratinócitos, também inibe a atividade da plasmina, que é responsável por aumentar a soltura do hormônio estimulador de alfa-melanócitos (NOGUEIRA; FERREIRA, 2018). Assim, esse ácido faz com que diminua a pigmentação que ocorre na pele com melasma (Figura 8). Por isso é considerado um ativo favorável no tratamento dessa hipermelanose (NOGUEIRA; FERREIRA, 2018). É usado de forma tópica e injetável e pode evitar o aumento da melanina provocado pela RUV, além de na forma injetável acarretar um clareamento veloz (CUNHA; SILVA; OLIVEIRA, 2020).

O ácido glicólico é um outro hidroxiácido usado como terapêutica para o melasma, pois o mesmo atua fazendo uma esfoliação. É responsável por deixar mais fina a camada epidérmica da pele e minimizar a atração entre os corneócitos (SANTOS *et al*, 2021). Pode-se dizer que age de forma a causar uma alteração na epiderme por ocasionar uma descamação, dessa forma o pigmento presente nas lesões de melasma são dispersados de forma rápida (Figura

10) (OLIVEIRA *et al*, 2021). É achado em alimentos como a cana de açúcar e possibilita uma maior hidratação para a pele. Pode ser usado em composições juntamente com vitaminas como a vitamina C e E (CUNHA; SILVA; OLIVEIRA, 2020).

O ácido retinóico advém da vitamina A e promove a separação dos grãos de pigmento presentes nos queratinócitos e provoca a interposição causando o deslocamento dos melanossomas, o que acaba por induzir a perda da cor no local (OLIVEIRA *et al*, 2021). Foi também identificado que esse ácido pode impedir a síntese da tirosinase no processo de formação da melanina. É muito usado em forma de peelings aplicados sobre a pele, além de possuir poucos efeitos adversos (MAGALHÃES *et al*. 2011).

O Alfa-arbutin atua diminuindo a pigmentação e é derivado da hidroquinona. Tem como ferramenta vedar a ação da tirosinase. É um bom ativo no tratamento do melasma (Figura 8) e pode ser aplicado juntamente ao laser e ou em forma de solução (COSTA *et al*, 2012).

A niacinamida é um ativo que tem a função de impedir a transição dos melanossomas presentes nos melanócitos para os queratinócitos, dessa forma uniformizando o tom da pele (Figura 8). O que a torna uma terapêutica válida para o melasma. Além de diminuir a pigmentação e ter efeito anti inflamatório, ajuda a reduzir os efeitos causados pela exposição ao sol (PONTILHO; PACHECO, 2016).

Figura 8- Antes e depois do tratamento realizado com os ativos arbutin, tranexâmico e niacinamida, antes e depois.



Fonte:
<https://blog.adatina.com/melasma-confira-o-antes-e-depois-do-tratamento/>

Figura 9- Tratamento realizado com Ácido Kójico, antes e depois.



Fonte:

<https://www.mundoboaforma.com.br/ácido-kojico-para-que-serv-e-antes-e-depois-concentração-manipulado-e-dicas/>

Figura 10- Tratamento realizado com Ácido Glicólico, antes e depois.



Fonte-

<https://www.mundoboaforma.com.br/ácido-glicólico-para-que-se-ve-como-usar-antes-e-depois-e-dicas/>

Conclusão

O melasma afeta principalmente mulheres com fototipo de pele entre o III e V, sendo as causas mais aceitas para o seu desenvolvimento a predisposição genética, exposição solar e os fatores hormonais. A padronização da melanogênese é muito importante para o estudo do melasma, pois inúmeros fatores estão envolvidos no controle, seja estimulando ou inibindo a produção de melanina.

Essa hipermelanose atinge toda a unidade epidermo melânica, onde foi observado que a pele acometida possui diversas alterações como o envelhecimento cutâneo devido à exposição às radiações ultravioletas (RUV), aumento do número de mastócitos e das glândulas sebáceas, modificações na membrana basal, elastose solar e o aumento do fluxo sanguíneo em estruturas afetadas.

Como o melasma não possui cura, o seu gerenciamento é de difícil execução e tem que ser realizado por um longo período. Outro fato que tem de ser salientado é o fato dos tratamentos por

muitas vezes não solucionarem a queixa, podendo ainda gerar efeitos adversos.

Sendo assim, é imprescindível o estudo dos ativos, para encontrar os que possuem uma menor chance de causar o efeito rebote, como os ácidos citados no presente trabalho. Dessa forma o curso do tratamento dessa hipermelanose será feito de forma eficaz e segura, podendo ter um melhor resultado.

Agradecimentos:

Agradecemos primeiramente a Deus por nos ter sustentado, guiado e nos mantido focadas durante toda a realização desse trabalho. Sem Ele não teríamos enfrentado todos os desafios com força, coragem e chegado aonde chegamos.

Agradecemos aos nossos pais Marcelo, Valéria, Nicolau e Azenate por toda a assistência, palavras de apoio, orações e por sempre estarem ao nosso lado. A minha avó Divina por sempre estar sempre ao meu lado.

Gratidão também aos nossos filhos Clarice, Carlos Henrique e Victoria pela paciência e compreensão pela ausência que impusemos a eles para a realização desse sonho

Aos nossos maridos Hugo e Daniel por terem sido a nossa base e ter nos ajudado nos momentos mais confusos e estressantes, através de apoio e ensinamentos que nos ajudaram nos momentos mais difíceis.

Aos nossos irmãos, principalmente Marcella, Adailton e Kátia, por se manterem presentes, nos dar força e incentivo durante todo o curso.

Aos nossos amigos e colegas pelas dicas, pela troca de conhecimentos, pela torcida, pelo companheirismo e por terem estado ao nosso lado para que esse sonho se tornasse realidade.

A todo corpo docente, principalmente aos nossos professores Túlio, Flávia, Rodrigo, Patrícia, Erica e Rayane, agradecemos pelo conhecimento passado, pelas broncas que nos fizeram crescer mais e mais, por toda paciência e carinho conosco.

Ao nosso professor e coordenador Eduardo por toda a assistência, ajuda e ensinamentos durante todo o curso.

Um agradecimento especial a nossa professora e orientadora Elane Maciel, que nos acompanhou, confortou, auxiliou em todo o processo de realização deste trabalho. Sem ela não teríamos conseguido.

E por último, mas não menos importante,

agradecemos imensamente e com muito carinho às professoras Beatriz Camargo e Fernanda Ramos que despertaram em nós a vontade de aprender. Vocês sempre serão referência em nossas vidas e carreiras.

Enfim, por todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa jornada e hoje podem celebrar conosco essa conquista.

Obrigado, amamos vocês!

Referências:

ALMEIDA, P. J. **Avaliação do efeito citotóxico em células B16F10 e CCD1059SK e do efeito na atividade da tirosinase do extrato de um fungo endofítico. 2018.** 46p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/23508/1/2018_PalomaDeJesusAlmeida_tcc.pdf. Acesso em: 13 mai. 2022.

BAGATIN, J. T. **Eficácia clínica dos tratamentos oral e tópico do extrato de oliva no controle do melasma. 2018.** 73f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-04102018-144603/publico/Dissertacao_corrigida_simplificada.pdf. Acesso em: 21 abr. 2022.

BATISTA, E. F.; MEJIA, D. P. M. **Ação da vitamina c no melasma. 2012.** 12p. Trabalho de Conclusão (Especialização em Estética e Cosmetologia) - Faculdade Sul Americana FASAM, Goiânia, 2012. Disponível em: https://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/39/12_-_AYYo_da_vitamina_c_no_melasma.pdf. Acesso em: 16 abr. 2022.

BRANQUINHO, M. S. F. **Papel do metabolismo de triptofano e do interferon-γ na melanogênese. 2019.** 58p. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde-18102019-135722/publico/Maryana_S_F_Branquinho_DO_Simplificada.pdf. Acesso em: 11 mai. 2022.

BRIANEZI, G. **Avaliação da atividade da unidade epidermo melânica e do dano dérmico no melasma. 2016.** 61p. Tese (Doutorado em Patologia) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Medicina – Campus Botucatu, Botucatu, 2016. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/134352/brianezi_g_dr_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 18 mai. 2022.

BOHJANEN, K. Estrutura e funções da pele. **Dermatologia Clínica. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento**, 2017. Disponível em: <https://www.booki.pt/userfiles/files/loja/preview/9788580553796.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2022.

CAMARA, V. L. Anatomia e Fisiologia da Pele, 2009. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2054/anatomia_e_fisiologia_da_pele_versao_preliminar.htm. Acesso em: 14 abr. 2022.

COSTA, A. *et al.* Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%.

Surgical & cosmetic dermatology, São Paulo, v.4, n.1, p. 22-30, mar. 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678005.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2021.

CUNHA, I. G.; SILVA, C. C.; OLIVEIRA, G. B. B. Principais tratamentos do melasma. **Humanidades e tecnologia em revista (FINOM)**, Minas Gerais, v.23, n.1, p. 302-315, abr.- jul., 2020. Disponível em: http://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1185. Acesso em: 06 abr. 2022.

HAMMERSCHMIDT, M. *et al.* Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 4, núm. 2, p. 155-158, abr.-jun., 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523046008.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HANDEL, A. C. **Fatores de risco para o melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle**. 2013. 100p. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina – Campus Botucatu, Botucatu, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/108638/000759919.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 16 mai. 2022.

HARRIS, M. I. N. C. **Pele: do nascimento à maturidade**. Senac, 2018. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=jzIWDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT2&dq=HARRIS,+2018&ots=9d5EnVs2n6&sig=BvSyelO90QwS78ADGFF12Lm--cs#v=onepage&q=HARRIS%2C%202018&f=false>. Acesso em: 22 abr. 2022.

IKINO, J. K. **Estudo da influência da inflamação na patogênese do melasma/ análise da qualidade de vida**. 2013. 51p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/101064/317535.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 17 mai. 2022.

KIM, E. H. *et al.* The vascular characteristics of melasma. **Journal of dermatological science**, v. 46, n. 2, p. 111-116, 2007. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.585.3209&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 19 mai. 2022.

KISNER, J. P.; DEGENHARDT, L. T. **A ação do ácido ascórbico no tratamento do melasma**. 2020 61p. Trabalho de conclusão de curso (Obtenção do Título de Tecnólogo em Estética)- FACULDADE SENAC RIO DO SUL, Rio do Sul, 2020. Disponível em: <http://repositorio.sc.senac.br/bitstream/handle/12345/13876/TCS%20-%20Juceli%20e%20Let%20c3%adcia.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 06 abr. 2022.

LEMONS, A. C. C. E. **Avaliação da autofagia, senescência celular e expressão de OPN3 na pele com melasma em comparação com a pele sã adjacente**. 2020. 64p. Tese (Doutorado em Patologia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina – Campus Botucatu, Botucatu, 2020. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/194519/lemons_acce_dr_bot_par.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em: 18 mai. 2022.

LIMA, F. A. **Estudo de associação de genes de pigmentação com cor da pele, cabelo e olhos para fenotipagem forense em amostra brasileira**. 2017. 144p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-31072017-155249/publico/FeliciadeAraujoLimaVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2022.

LIMA, F. E. *et al.* **Creme a base de ácido ascórbico para o tratamento do melasma**. 2018, 41p. Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (Técnico em Farmácia) – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, São Paulo, 2018. Disponível em: http://ric.cps.sp.gov.br/bitstream/123456789/5974/1/farm_2018_2_franciellyevangelista_cremeabasedeacido.pdf. Acesso em: 06 abr. 2022.

MACEDO, J. R. B. **Fisiopatologia do melasma**. 2019. 31p. Monografia (Especialista em Biomedicina Estética)- Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA, São Paulo, 2019. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/60723983/TCC_-_Juliana_Rodrigues_Bueno_de_Macedo_-_SPO3520190927-67770-10e3aly-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1653354167&Signature=bR8wntd8~MSvkSw2PwBriulJ6lJo~eeg3~OGawLDquIU-ha6bHBF~qop-EgnppqH6Es9fCr0gZPrOvUHaNaLSSoZiHR0nlwBX-KWW1kPsITOOHCi3NMsiKzTIlxxN9h49ZV~vPI6R1oA3-myUUWRKjgwujVANNXn3e4YZikJolLmB3eo6rpvMUwLRnILUOsV-0nywB49P2YAgsW1rvLWlp5pHwUOg4q9Avw2nS9fOfwludoyhKj0lCmS9F2HTJYIIXYziggkXrMWqLfFq5s70C3D0zK1106aEhxodjFwRB2U2RuEa1gETI~Pbm58vCMSb252KWgACI8WjzIXI9Divg__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA. Acesso em: 15 abr. 2022.

MAGALHÃES, G. M. *et al.* Estudo duplo-cego e randomizado do peeling de ácido retinoico a 5% e 10% no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. Minas Gerais, v. 3, n. 1, p. 17-22, jan.-mar., 2011. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265519582005.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

MARANZATTO, C. F. P. **Desenvolvimento e validação de um questionário multidimensional de avaliação da qualidade de vida relacionada ao melasma (HQR-Melasma)**. 2016. 225p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina – Campus Botucatu, Botucatu, 2016. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/136388/maranzatto_cfp_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 18 mai. 2022.

MARIEB, E. N.; WILHELM, P.B.; MALLATT, J. **Anatomia Humana**. 7ª edição. São Paulo. Editora. Person Education do Brasil, 2014. Disponível em: <https://enarm.com.mx/catalogo/20.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2022.

MEIRA, W. V. **Relação entre o metabolismo energético e a melanogênese em células de melanoma (B16-F10)**. 2019. 102p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2019. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/65351/T%20-%20WILLIAN%20VANDERLEI%20MEIRA.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2022.

MIOT, L. D. B. *et al.* Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v. 84, n.6, p. 623-635, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfdb3Lp8fzRWqptsjYtqr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 mai. 2022.

MOTA, J. P.; BARJA, P. R. Classificação dos fototipos de pele: análise fotoacústica versus análise clínica. **UNIVAP/IP&D/FASBio**, Paraíba, p. 2561-2564, 2002. Disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2006/epg/03/EPG00000385-ok.pdf. Acesso em: 16 abr. 2022.

NOGUEIRA, M. N.; FERREIRA, L. A. A eficácia do ácido tranexâmico tópico no tratamento do melasma: evidências clínicas. **Revista Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 17, n. 2, p. 236-241, mai./jun. 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/download/23920/17006>. Acesso em: 06 abr. 2022.

NOLASCO, I. M. M. L.; RESENDE, J. R. Uso do ácido mandélico no tratamento de hiperpigmentações pós inflamatória: uma revisão de literatura. **Scire Salutis**, v.10, n.2, p. 35-42, 2020. Disponível em: <http://sustenere.co/index.php/sciresalutis/article/view/CBPC2236-9600.2020.002.0005/2049>. Acesso em: 22 mai. 2022.

OLIVEIRA, A. R. *et al.* Tratamentos tópicos de melasma. **AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH**, v.9, n.2, p.77-88, mai. 2021. Disponível em: <http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/3448/1776>. Acesso em: 06 abr. 2022.

OLIVEIRA, N. S. M. **Avaliação da atividade antioxidante e efeito sobre a melanogênese de extratos das folhas de *Passiflora nitida* Kunth.** 2011. 84f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2011. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/4865/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o_N%C3%ADvea%20S.%20m.%20Oliveira.pdf. Acesso em: 15 mai. 2022.

PONTES, C. G.; MEJIA, D. P.M. **Ácido Kójico no Tratamento do Melasma.** 2014 12p. Trabalho da Pós-graduação em Dermatofuncional – Faculdade Cambury, Goiânia, 2014. Disponível em: https://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/18/113_-_Ycido_KYjico_no_Tratamento_do_Melasma.pdf. Acesso em: 22 mai. 2022.

PONTILHO, L.; PACHECO, H. Niacinamida e dermatologia. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR BJSCR**. São Paulo, vol.15, n3, p.123-129, jun – ago., 2016. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160804_222251.pdf. Acesso em: 22 mai. 2022.

SANTANA, P. M. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Medicus**, v.3, n.2, p.1-12, 2021. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2674-6484.2021.002.0001>. Acesso em: 20 de nov. 2022.

SANTOS, C. G. *et al.* Os principais ativos usados na prevenção e tratamento do melasma. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v.7.n.11. nov. 2021. ISSN- 2675 – 3375. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/3125>. Acesso em: 06 abr. 2022.

SCHAEFER, L. V. **Estudo proteômico do melasma facial em mulheres.** 2018 75p. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina – Campus Botucatu, Botucatu, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/152775>. Acesso em: 18 mai. 2022.

SOUZA, C. T. A.. **Melanossomas e tráfego de vesículas na pigmentação da pele e cabelo Estratégias no controle da pigmentação.** 2019. 50p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52367/1/MICF_Catarina_Alcobaca_Sousa.pdf. Acesso em: 17 mai. 2022.

TAMLER, C. *et al.* Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. 2009. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 1, núm. 3, p. 115-119, 2009. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265521005004.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.