



# **CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS**

*Redeenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607, de 17/10/05, D.O.U. nº 202, de 20/10/2005*  
*ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL*

**Gleiciane Rodrigues Cesário**

**PRINCIPAIS ATIVOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO MELASMA**

**Palmas – TO**

**2015**

**Gleiciane Rodrigues Cesário**

**PRINCIPAIS ATIVOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO MELASMA**

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do Curso de Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas, sob coordenação da Profª MSc. Grace Priscila Pelissari Setti, pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

**Palmas – TO**

**2015**

Gleiciane Rodrigues Cesário

PRINCIPAIS ATIVOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO MELASMA

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do Curso de Farmácia do Centro Universitário Luterano de Palmas, sob coordenação da Prof<sup>ª</sup>. MSc. Grace Priscila Pelissari Setti, pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2015.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>ª</sup>. MSc. Juliane Farinelli Panontin  
Orientadora – CEULP/ULBRA

---

Prof<sup>ª</sup>. MSc. Grace Priscila Pelissari Setti  
Examinadora – CEULP/ULBRA

---

Prof<sup>ª</sup>. MSc. Isis Prado Meirelles de Castro  
Examinadora – CEULP/ULBRA

Palmas – TO

2015

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa vitória a minha rainha, amada e querida mãe Benilde Rodrigues Neto de Souza,  
que superou junto comigo essa trajetória e hoje tenho o prazer de concedê-la!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por esse sonho concretizado, por me guiar, proteger e segurar na minha mão nos momentos mais difíceis dessa trajetória.

A minha rainha, minha base, mãe Benilde Rodrigues Neto de Souza a qual dedico essa vitória e agradeço todos os dias da minha vida por existir, pela dedicação, apoio incondicional, paciência e por tudo. Se não fosse pela senhora não chegaria onde cheguei, TE AMO!!

Ao meu pai, Pedrocino Cesário de Souza que esteve comigo, sempre me dando todo apoio necessário, me incentivando e protegendo. Te amo Pai!

Aos meus irmãos, Glebson Rodrigues Cesário e Ruguebson Rodrigues Cesário por estarem junto comigo durante todo esse tempo, me aturando e me ajudando em tudo que eu precisava. Obrigado, amo muito vocês!

A todos os meus familiares, avós, tios (segundos pais), primos, obrigado pelo apoio e por me incentivar sempre. Guardo vocês no meu coração!

Aos meus amigos, que partilharam comigo todo esse tempo, os que estão mais próximos e os distantes, cada um com sua importância única. Obrigado meus amores!

Aos meus eternos colegas e amigos farmacêuticos, foram muitas alegrias, tristezas, lágrimas, festas, noites e noites acordados estudando, todos os momentos juntos ficaram pra sempre na minha memória e no meu coração. Obrigado por tudo!! Sem vocês com certeza não conseguiria realizar o meu sonho. Meu coração já estremece de saudades...

A minha querida orientadora MSc. Juliane Farinelli Panontin, por me acolher e me ajudar na realização desse sonho tão esperado. Obrigado pela paciência, dedicação e apoio.

A minha querida e mãezona MSc. Grace Priscila Pelissari Setti que esteve me apoiando e incentivando durante toda essa trajetória.

Aos meus amados e inesquecíveis mestres, que trilhou esse caminho e me proporcionou um ensinamento de vida. Obrigado, nunca esquecerei de cada um de vocês!

Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente passaram pela minha vida e hoje celebram comigo essa vitória! OBRIGADOO!

“...Dentro de mim  
Minha alma se abateu  
Mas Tua mão contudo me escondeu  
Em tua presença, oh Deus  
Quando eu chorar, vou me lembrar  
Que até aqui Tua mão me sustentou  
Digo à minha alma "espera em Deus"  
Pois ainda O louvarei, eu O louvarei...”

Bruna Karla

## RESUMO

CESÁRIO, Gleiciane Rodrigues. **Principais ativos utilizados no tratamento do melasma.** 2015. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), Palmas-TO, 2015.

Melasma é uma discromia comum, caracterizada pela hiperpigmentação facial adquirida, que afeta na maioria das vezes mulheres. Se predispõem de fatores relacionados à genética, exposição à radiação solar, gravidez, terapias hormonais, dentre outras. O objetivo desse estudo foi verificar os ativos alternativos à hidroquinona que possam ser utilizados na potencialização ou substituição da ação despigmentante no tratamento do melasma, estudar a melanogênese, bem como, identificar a problemática do uso da hidroquinona. No período de março a junho de 2015, pesquisou-se o tema proposto em livros didáticos e artigos científicos publicados na base de dados do Google acadêmico, SCIELO, CAPES e periódicos, nos idiomas inglês, espanhol e português. O tratamento do melasma é difícil, fazendo-se necessária a prevenção e utilização de protetores solares de amplo espectro. A indicação dos dermatologistas para esse distúrbio pigmentar soma-se da aplicação de diversos agentes despigmentantes clareadores, sendo o principal e o mais comum a hidroquinona tópica, *peelings* químicos e tratamentos a lasers. Conclui-se, que dos despigmentantes usados no tratamento do melasma, isolados ou em combinações, com diversas concentrações e diferentes formas farmacêuticas, ao ser comparados com a ação da hidroquinona, se destacam o ácido azelaico, ácido glicólico, ácido retinóico ou tretinoína, fosfato de ascorbil magnésio, ácido kójico, ácido mandélico, ácido ascórbico ou vitamina C, todos com ação semelhante à hidroquinona. Já os ativos que potencializam a ação despigmentante da hidroquinona, são o ácido glicólico tamponado, antioxidantes como a vitamina C e E, ácido kójico, ácido glicólico, tri-retinol, tretinoína ou ácido retinóico, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, usados isoladamente ou associados à hidroquinona. E por fim, dos despigmentantes apresentados, os que agem alternativamente à hidroquinona, estão em maior relevância o ácido azelaico, ácido glicólico, gel de adapeleno, tretinoína ou ácido retinóico, ácido láctico, dexametasona, monometil éter de hidroquinona, hidrocortisona, vitamina C, soro de rucinol, ácido alfa-hidroxi, niacinamida e o ácido tranexâmico, ambos usados por fornecer uma maior segurança ao paciente, reduzindo os riscos de desenvolver efeitos adversos.

Palavras-chaves: discromias, hiperpigmentações, tratamento do melasma, despigmentantes.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Corte histológico das camadas da pele composta pela epiderme e derme.....	15
Figura 2 – Corte histológico identificando as camadas que compõe a epiderme: camada córnea, granulosa, espinhosa e basal e a localização dos melanócitos e queratinócitos na camada basal da epiderme.....	16
Figura 3 – Corte histológico da junção dermoepidérmica, evidenciando a separação da epiderme da derme pela membrana basal.....	17
Figura 4 – Melanogênese.....	18
Figura 5 – Processo de migração da melanina através dos melanócitos na camada epidérmica.....	19
Figura 6 – Exemplos de discromias: hipocromia (pitíriase versicolor), acromia (vitiligo misto), hiperchromia (efélides) e leucodermia (poliose), respectivamente.....	21
Figura 7 – Manchas acastanhadas do melasma. Regiões: A. Região malar, nasal e supra-nasal. B. Testa, bochecha e nasal. C. Fronte e bochecha. D. Testa, bochecha, lábio superior e queixo.....	23
Figura 8 - Exemplos de acromia em confete (A) e ocronose exógena (B) com manchas castanho-escuras e castanho-acinzentadas na face, desenvolvida pelo uso prolongado de hidroquinona.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificações das discromias por desordem de produção de melanina.....	20
Tabela 2 – Tabela de Fitzpatrick.....	22
Tabela 3 – Fotoprotetores solares recomendados para cada tipo de pele.....	25
Tabela 4 – Ativos usados nas formulações de fotoprotetores orgânicos e inorgânicos.....	26
Tabela 5 – Ativos utilizados no tratamento do melasma.....	27
Tabela 6 – Hidroquinona e Monometil éter de hidroquinona (Mequinol) com suas formas farmacêuticas e concentrações usados no melasma.....	28
Tabela 7 – Artigos que comparam o uso da hidroquinona com formulações contendo hidroquinona e outros ativos dermatológicos para o tratamento do melasma.....	34
Tabela 8 – Artigos que apresentam ativos dermatológicos usados que potencializam o efeito da hidroquinona no tratamento do melasma.....	35
Tabela 9 – Artigos que apresentam ativos despigmentantes que substituem a hidroquinona no tratamento do melasma.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

JDE - Junção dermoepidérmica  
DOPA - Diidroxifenilamina  
O<sub>2</sub> - Oxigênio  
UV - Ultra Violeta  
UVB - Ultra Violeta B  
HQ - Hidroquinona  
QS - Quality-Switched  
FPS - Fator de Proteção Solar  
AHA - Ácido alfa-hidroxiácidos  
TXA - Ácido tranexâmico  
CTP - Combinação tripla de creme  
DOPA - Diidroxifenilamina  
S - Enxofre  
TRP<sub>2</sub> - DOPA cromo taumerase  
TRP<sub>1</sub> - 5,6-diidroxindol oxidase  
ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária  
ATA- Ácido tricloroacético  
VC-PMG - Fosfato de ascorbil magnésio  
MMEH - Monometil éter da hidroquinona

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo geral .....	13
2.2 Objetivos específicos .....	13
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
4.1 Pele .....	15
4.2 Melanogênese .....	17
4.3 Discromias .....	20
4.3.1 Melasma .....	22
4.3.1.1 Fatores determinantes .....	23
4.3.1.2 Tratamentos .....	24
4.3.1.2.1 Comparações entre os ativos despigmentantes utilizados no tratamento do melasma	33
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios hiperpigmentares na pele, como o melasma, incomodam e afetam a auto estima do paciente, causando desde estresse emocional, ansiedades e doenças sistêmicas até patologias mais graves como depressão (ABDEL-HAFEZ et al., 2009; AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; FINLAY et al., 2012; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Dos pacientes que desenvolvem distúrbios na pele, estima-se que cerca de um terço sofrem de problemas emocionais e psicológicos, na maioria das vezes é devido ao aspecto das lesões, por permanecerem visíveis, problema esse que afeta o relacionamento pessoal, social e profissional do paciente ao se relacionar com outras pessoas, sendo necessária uma preocupação maior na avaliação dos fatores que influenciam nas alterações que afetam à qualidade de vida desses pacientes, como estas desordens hiperpigmentares, como a história natural da doença, as características do indivíduo, a área do corpo em que está localizada a patologia e o diagnóstico prévio da doença (ABDEL-HAFEZ et al., 2009; AVRAM et al., 2008; FINLAY et al., 2012).

A terapia do melasma pode ser frustrante para os pacientes, levando a estresses emocionais, como também gera uma preocupação para os médicos, devido a certa dificuldade no clareamento das manchas com aplicações de diversos ativos dermatológicos e métodos, tendo apenas uma pequena melhora no clareamento das manchas hiperpigmentadas na maioria das vezes (AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004).

Todos os tipos de pele estão propícios ao desenvolvimento dos distúrbios pigmentares, porém, em pacientes com pele mais escura a terapia geralmente é dificultada, exigindo aplicação tópica de agentes despigmentantes como a hidroquinona, prevenção e proteção solar e às vezes, aplicações de *peelings* químicos, com o intuito de reduzir a hiperpigmentação, tomando um certo cuidado no clareamento indesejado da pele normal (AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; KAKITA; LOWE, 1998).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Comparar estudos do uso associado e isolado da hidroquinona bem como descrever os ativos alternativos que potencializam ou substituem a ação despigmentante da hidroquinona no tratamento do melasma.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Estudar melanogênese;
- Identificar a problemática da hidroquinona;
- Apresentar ativos que potencializam ação despigmentante da hidroquinona.

### **3 METODOLOGIA**

A pesquisa realizou-se durante o período do mês de março ao mês de maio de 2015, por meio de livros didáticos e bases de dados: Google acadêmico, SCIELO, Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram incluídos artigos e periódicos a partir do ano de 1981 até 2015 que evidenciaram o assunto para o estudo de revisão, considerando o objetivo proposto no trabalho e excluídos os artigos que não abordam o assunto. O local da pesquisa englobou a biblioteca do Centro Universitário Luterano de Palmas (CELP/ULBRA) e a da Universidade Federal do Tocantins (UFT). As palavras-chaves utilizadas foram: discromias, hiperpigmentações, tratamento do melasma, despigmentantes.

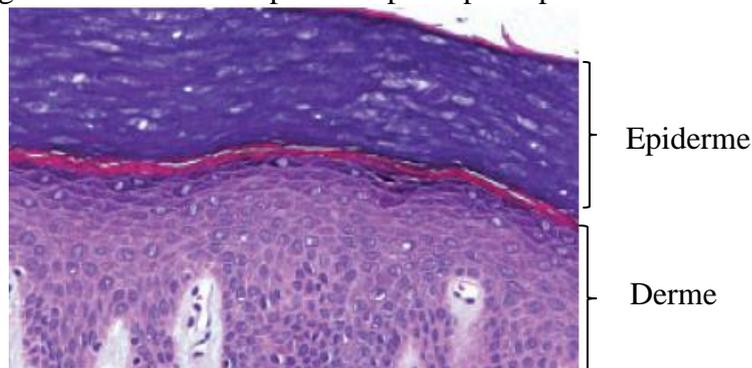
## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Pele

O maior órgão do corpo humano é a pele, correspondendo a 16% do peso corporal, com a principal função de manter o equilíbrio do organismo pela capacidade de renovação e reparação das células, secreção, proteção, isolamento dos componentes orgânicos do meio extracelular, protege contra radiação solar, conservando a homeostasia e também sintetiza a vitamina D. Constitui-se por uma porção epitelial que tem origem a partir das estruturas epiteliais, neurais, epiderme e derme, tecido adiposo e anexos cutâneos (GONCHOROSKI; CÔRREA, 2005; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; RIBEIRO, 2010; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Basicamente, este órgão se divide em duas camadas principais (Figura 1) com funções específicas: epiderme e derme (BAUMANN et al., 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

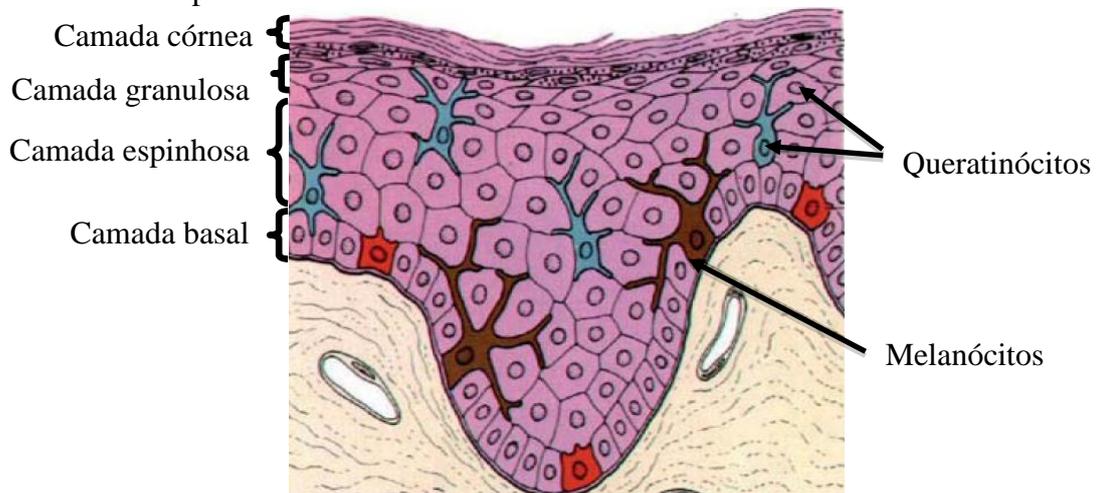
Figura 1 – Corte histológico das camadas da pele composta pela epiderme e derme.



Fonte: GUTIÉRREZ-PASCUAL et al., (2009)

A camada mais superficial é a epiderme, constituída de diferentes camadas, com estruturas e funções diferentes, composta pela camada basal germinativa, espinhosa (também chamada de Malpighi), granulosa e extrato córneo (Figura 2). Sua principal função é a formação de uma barreira, que serve de defesa contra fatores externos, como microrganismos, substâncias químicas e os demais agentes nocivos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; LEONARDI et al., 2008; RIBEIRO, 2010; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Figura 2 – Corte histológico identificando as camadas que compõe a epiderme: camada córnea, granulosa, espinhosa e basal e a localização dos melanócitos e queratinócitos na camada basal da epiderme



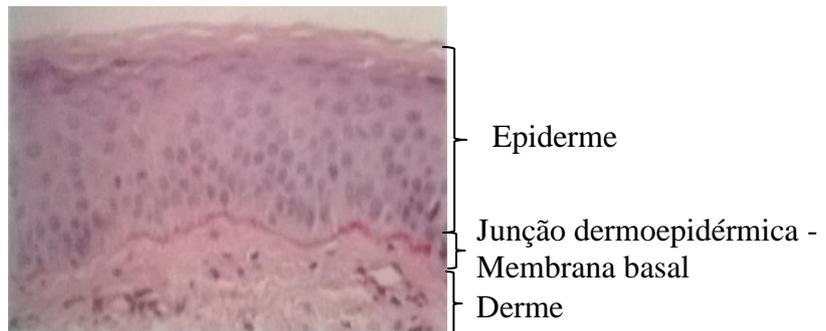
Fonte: MIOT et al., (2009)

O extrato, ou camada córnea superficial, atua como barreira semipermeável que protege a pele, prevenindo o transporte da água e mantendo a homeostasia do tecido, evitando a desidratação. Constitui-se pelos queratinócitos, células mortas, empilhadas, achatadas e anucleadas, responsáveis pela queratinização da pele. A camada granulosa é formada por células cheias de grânulos, que servem de resistência e estrutura da pele. Os desmossomos e queratinócitos, encontram-se na camada espinhosa, responsável pela adesão no interior das células, maior resistência da pele ao atrito e por sua coloração (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; LEONARDI et al., 2008; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Internamente, encontra-se a camada basal, também chamada germinativa, constituída pelas células basais, queratinócitos e os melanócitos, composta por uma estrutura de adesão entre a epiderme e a derme, responsável pela manutenção e suporte de toda a camada epidérmica, através da atividade constante de renovação celular dos queratinócitos. Os melanócitos são células derivadas dos melanoblastos na crista neural e constituem-se de um núcleo pequeno e citoplasma transparente, responsável pela produção do pigmento que dá cor à pele, a melanina (GOMES; DAMAZIO, 2009; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Separando a epiderme da derme, encontra-se a junção dermoepidérmica (JDE) (Figura 3), camada irregular, sendo envolvida pelos queratinócitos e melanócitos, células da membrana basal e responsáveis pela forma, suporte, disposição das camadas epidérmicas, dentre outras funções (HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Figura 3 – Corte histológico da junção dermoepidérmica, evidenciando a separação da epiderme da derme pela membrana basal.



Fonte: BAUMANN et al., (2004)

Por fim, mais profundamente encontra-se a derme, constituída principalmente de colágeno e sua composição é dividida em três porções: derme papilar (tecido conjuntivo frouxo), perianexial e reticular (tecido conjuntivo denso), no qual distribui-se de nervos, vasos sanguíneos e os órgãos (glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos). Essa estrutura promove a nutrição da epiderme, e tem função na resistência, sustentação, elasticidade, regulação térmica, proteção e irrigação da camada dérmica, funções essenciais para manter o equilíbrio e bem estar da pele, sendo uma das preocupações do ser humano, principalmente as mulheres (BAUMANN et al., 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; LEONARDI et al., 2008).

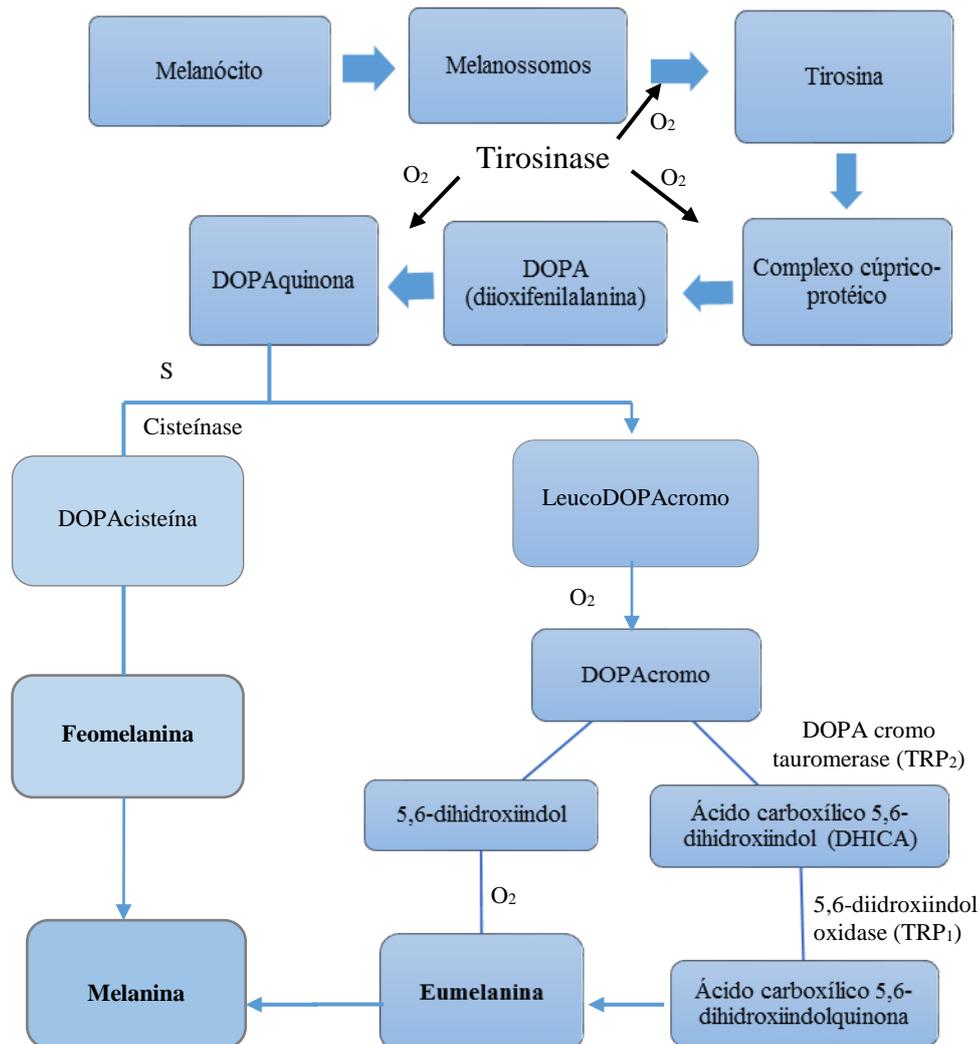
Os distúrbios ou transtornos pigmentares são ditos como patologias, porém, não são necessariamente uma doença, por serem comuns atualmente. São chamados assim por causarem estresse e incômodo esteticamente, dentre outros problemas, e são tratados com produtos que contenham em sua formulação ativos que reparam a integridade normal da pele, minimizando por exemplo o envelhecimento desse órgão, desencadeado principalmente pelas radiações solares. Estas radiações também estimulam a melanogênese que causará uma hiperpigmentação do tecido, sendo a quantidade de melanina na camada epidérmica maior em indivíduos de pele negra (ALCHORNE; ABREU, 2008; AVRAM et al., 2008; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; SMIT et al., 1998).

#### 4.2 Melanogênese

A melanogênese (Figura 4) é um processo que ocorre nos melanossomos, no interior dos melanócitos, com estimulação de luz solar. O substrato inicial é a tirosina, aminoácido armazenado, que sofre oxidação pela enzima tirosinase, formando um complexo enzimático cúprico-proteico, envolvidos pelo melanossomos, no qual são sintetizados nos ribossomos e

transferido através do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. Em presença de oxigênio ( $O_2$ ), a enzima tirosinase oxida o complexo enzimático em dihidroxifenilalanina (DOPA), e este em dopaquinona (MIOT et al., 2009; RIBEIRO, 2010; ROCHA; MORERIA, 2007; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Figura 4 – Melanogênese



Fonte: Adaptado de BAE et al., (2006); CARDEN et al., (1998); RIBEIRO, (2010); ROCHA; MORERIA, (2007); SAMPAIO; RIVITTI, (2007);

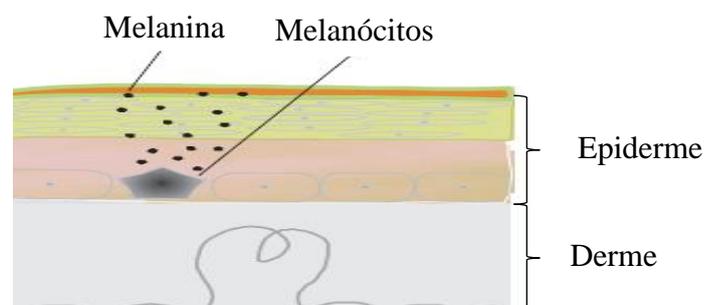
No decorrer do processo a DOPAquinona será degradada e seguirá por duas vias. Na primeira via será formado a DOPAcisteína em presença do enxofre (S) e com reação catalisada pela enzima cisteínase, formará no final do processo a feomelanina. Na segunda via, ocorrerá a formação do leucoDOPAcromo e este em DOPAcromo na presença apenas de  $O_2$ , composto este que será dividido em duas vias para a formação do produto final a eumelanina (BAE et al., 2006; MIOT et al., 2009; MURISIER; BEERMANN, 2006; RIBEIRO, 2010).

O primeiro processo é formado através da enzima DOPAcromo taumerase (TRP<sub>2</sub>) formará o ácido carboxílico 5,6-dihidroxiindol (DHICA), em seguida pela ação da enzima 5,6-dihidroxiindol oxidase (TRP<sub>1</sub>) formará o ácido carboxílico 5,6-dihidroxiindolquinona, resultando na formação da eumelanina. No segundo processo, o composto DOPAcromo será convertido em 5,6-dihidroxiindol, ocorrendo em seguida uma reação catalisada pela enzima tirosinase resultando na formação da eumelanina. As duas formas de melaninas podem ser encontradas na pele, independentemente de sua coloração (BAE et al., 2006; GOMES; DAMAZIO, 2009; MIRANDA; CASTRO; SILVEIRO, 2014; RIBEIRO, 2010).

A melanina é um polímero pigmentado que proporciona a coloração acastanhada do tecido cutâneo. No qual a absorção dos radicais livres no interior dos queratinócitos, são funções da eumelanina, polímero de coloração que varia de marrom ao preto, e as feomelaninas, compostos amarelo-avermelhados, sofre degradação pela ação das radiações ultravioletas. Em pessoas com pigmentação mais escura da pele, os melanócitos são maiores e produzem maior quantidade de melanina, que sofrem uma baixa degradação, se comparado aos indivíduos de pele mais clara (GOMES; DAMAZIO, 2009; MIOT et al., 2009; RIBEIRO, 2010; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Ao término da formação da melanina, esta é armazenada nos melanócitos que se encontram na camada basal, e envolvidos pelo complexo de Golgi intracelular, onde é formado, utilizam-se dos filamentos de miosina e dos prolongamentos dendríticos para transportar a melanina para o interior dos queratinócitos (Figura 5) a qual, permanece sobre os núcleos das células epiteliais, com a função de proteger o DNA. O deslocamento da melanina acontece por processos de fagocitose, endocitose, ou injeção direta (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; GOMES; DAMAZIO, 2009; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Figura 5 – Processo de migração da melanina através dos melanócitos na camada epidérmica.



Fonte: Adaptado de BAE et al., (2006)

Ao desenvolver a estimulação das células epiteliais na camada epidérmica por fatores internos ou externos, ocorre a diferenciação e renovação destas. Regulando com isso, a quantidade de grânulos de melanina pela produção de melanócitos, que vão sendo degradados no interior dos queratinócitos. Esse processo ocorre, devido os grânulos de melanina protegerem o núcleo, especificadamente o DNA dos melanócitos contra as radiações solares, principalmente. Podendo assim, desenvolver alterações na coloração da pele relacionadas à melanina, levando às discromias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; RIBEIRO, 2010; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

### 4.3 Discromias

As discromias são lesões elementares de alterações na coloração da pele, ou seja, são distúrbios relacionadas à alteração e produção na quantidade de melanina, outros pigmentos e substâncias na pele. Caracterizam-se por máculas irregulares de forma circular ou manchas localizadas sem relevo ou depressão, resultantes na diminuição ou aumento da melanina (GONCHOROSKI; CÔRREA, 2005; GOMES; DAMAZIO, 2009; LEONARDI et al., 2010; NICOLETTI et al., 2002; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

As discromias cutâneas por alterações na produção da melanina podem ser divididas em quatro classes (Tabela 1) e apresentadas (Figura 6), de acordo com as características morfológicas na alteração de coloração (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Tabela 1 – Classificações das discromias por desordem de produção de melanina

Discromia	Características	Coloração
Hipocromia	Diminuição de melanina	Manchas claras.
Acromia	Ausência de melanina	Manchas brancas.
Hipercromia	Excesso de melanina	Azul, azulado-acinzentado, azulado-castanho, cinza, preto.
Leucodermia	Mistura de hipercromias, hipocromias e acromias	Branco-marfim, branco-nácar.

Fonte: AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, (2008); SAMPAIO; RIVITTI, (2007)

Figura 6 – Exemplos de discromias: hipocromia (pitíriase versicolor), acromia (vitiligo misto), hiperacromia (efélides) e leucodermia (poliose), respectivamente.



Fonte: FRAMIL et al., (2010); FROES; PEREIRA, (2009); LUZ; SANTOS; PARTATA, (2014); NEVES et al., (2010).

Lesões hipocrômicas, também conhecidas como hipopigmentadas ou hipomelanoses, apresentam uma concentração diminuída de melanina, resultantes da ausência dos melanócitos e problemas na formação dos melanossomas, produzindo manchas mais claras, como a pitíriase versicolor, podendo ser localizadas ou generalizadas. Desenvolvem-se por hereditariedade, congenitamente ou podem ser adquiridas (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; GOMES; DAMAZIO, 2009; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

As acromias se assemelham às hipocromias, porém tem coloração branca, com ausência de melanina e formas irregulares. O albinismo, vitiligo, as síndromes Chediak-Higashi e a hanseníase são exemplos de acromias. As discromias acrômicas também podem ser denominadas leucomelanodermias, por apresentar uma zona hiperpigmentada em volta da mancha (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Já as hiperacromias ou também chamada de hipermelanose se constituem por uma lesão hiperpigmentada. São desenvolvidas pela estimulação dos melanócitos por fatores internos e externos em que ocorre o aumento da atividade, produção e número desses, desenvolvendo a coloração azulada ou castanha-azulada. Podem ser hereditárias (congênitas ou não) ou adquiridas, e ainda localizadas ou difusas. Exemplos de discromias hiperacrômicas são o melasma, fitofotodermite, efélides ou sardas, hiperpigmentações pós-inflamatórias, lentigo, doença de Addison, dentre outras (RIBEIRO, 2010; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Além das desordens pigmentares por melaninas, existem hiperpigmentações por outros pigmentos, as meladormias (excesso de depósito de hemosiderina), ictéricas (pigmentos biliares), carotenodermias (caroteno), lípidos, escurecimento temporário da pele (queratina), drogas subcutâneas e tópicas (pigmentação de cinza a preto). Porém, os despigmentantes não agem nesses distúrbios pigmentares (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Todos os tipos de pele podem desenvolver os distúrbios de pigmentação, com uma maior relevância em indivíduos de pele mais escura. Essas pigmentações podem ser

constitucionais, determinadas pela quantidade de melanina na ausência de exposição solar, e opcionais, relacionadas com os pigmentos que refletem a capacidade de bronzeamento da pele. Baseado no tipo e cor da pele humana, Fitzpatrick classificou seis fototipos específicos de pele (Tabela 2), de acordo com a sensibilidade pigmentar à luz ultravioleta (UV) e fator de proteção solar mínimos recomendados pelos especialistas. No Brasil, a cor da pele é dividida em branco, negro, pardo, amarelo e indígena, com a incidência da população avaliada entre os fototipos IV e VI, identificadas a partir da anamnese (ALCHORNE; ABREU, 2008; AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004; GOMES; DAMAZIO, 2009; HADDAD et al., 2003; PURIM; LEITE, 2010).

Tabela 2 – Tabela de Fitzpatrick

Fototipos	Cor da pele	Resposta ao sol	Sensibilidade
I	Branca clara	Sempre queima, nunca pigmenta	Muito sensível
II	Branca	Sempre queima, pigmenta pouco	Muito sensível
III	Branca a morena-clara	Queima e pigmenta moderadamente	Sensível
IV	Morena escura	Queima pouco, sempre pigmenta	Pouco sensível
V	Parda	Raramente queima, sempre pigmenta	Pouquíssima sensível
VI	Negra	Nunca queima, sempre pigmenta	Menos sensível

Fonte: AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, (2008); PURIM; LEITE, (2010)

A dermatologia utiliza de diversos sistemas de classificações para a coloração da pele, sendo o mais utilizado de Fitzpatrick, o qual define os fototipos de pele, orientando os pacientes na escolha dos protetores solares aplicados nas despigmentações, quanto a sensibilidade da pele e a exposição pela radiação solar. A pele com capacidade reduzida de produção de melanina se torna mais sensíveis, sendo que, umas das funções desse órgão é a proteção contra essas radiações, que podem causar os distúrbios pigmentares (ex.: melasma) dentre outras patologias (AVRAM et al., 2008; GOMES; DAMAZIO, 2009; NICOLETTI et al., 2002; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; YON et al., 1997).

#### 4.3.1 Melasma

Melasma, também conhecido como cloasma ou melanodermia é uma palavra derivada do grego *melas*, que significa negro, e é a denominação de lesão hiperocrômica maculosa adquirida, uma desordem hiperpigmentada comum, principalmente na pele das mulheres. Originam-se em três diferentes locais, camada epidérmica, dérmica e dermoepidérmica ou melasma misto, sendo o melasma epidérmico mais responsivo ao tratamento. Caracteriza-se

por manchas irregulares, com intensidade de cor discreta ou mais acentuada, castanho-clara a escura, dependente da quantidade de melanina e tecido afetado (AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; LEE, 2014; SEHGAL et al., 2011).

As manchas hiperpigmentadas apresentam-se com bordas irregulares e mal definidas de cor marrom escuro, localizadas em áreas de exposição frequente ao sol, como face, colo e membros inferiores, tendo como padrões típicos três regiões, centrofacial: bochechas, testa, lábio superior, nariz e queixo (Figura 7); região malar: nariz e bochechas; e região mandibular, a menos comum. A região dorsal do braço é a menos afetada (AVRAM et al., 2008; AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; NARDIN; GUTERRES, 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Figura 7 – Manchas acastanhadas do melasma. Regiões: A. Região malar, nasal e supra-nasal. B. Testa, bochecha e nasal. C. Fronte e bochecha. D. Testa, bochecha, lábio superior e queixo.



Fonte: MIOT et al., (2009); SAMPAIO; RIVITTI, (2007)

As manchas se desenvolvem em maior quantidade frequentemente nos meses do verão, sendo a fotodermatose o fator desencadeante e agravante mais importante, com patogenias desconhecida. Podem surgir após intensa e prolongada exposição a luz solar, tendo como principal defesa física a proteção pela melanogênese ou bronzeamento, onde ocorre a absorção de radicais livres produzidos pelas radiações solares (ACHAR; RATHI, 2011; AVRAM et al., 2008; AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008).

Quando esta radiação entra em contato com as camadas epidérmicas da pele, desenvolve a excitação da tirosinase, que sofre interferências pelo controle genético, ambiental e hormonal, aumentando o número de melanócitos ativos, na produção da melanina (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004).

#### 4.3.1.1 Fatores determinantes

Na maioria das vezes, a história familiar e deficiência nutricional são fatores que predisõem o melasma, com a hiperpigmentação mais frequente em mulheres de pele castanha a parda, acima de 25 anos de idade e menor frequência no sexo masculino, com

cerca de 10% nas regiões da América Central e do Sul, Oriente Médio, Índia, Caribe ou Ásia Oriental (AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; GRIMES, 1995; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Além de mulheres jovens, essa patologia pode surgir em mulheres em período reprodutivo e ao fazer uso de pílulas anticoncepcionais que contenham hormônios exógenos (estrógenos e/ou progesterona). Durante a gravidez, pode haver um estímulo da melanogênese, causando aumento da pigmentação na aréola mamária, podendo desaparecer dentro de alguns meses após o parto (BAUMANN et al., 2004; GRIMES, 1995; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

A menopausa, períodos pré-menstruais, distúrbios ovarianos, drogas fotossensibilizantes, psoralênicos, antiepilépsia (Hydantoinfe<sup>®</sup>, Dilantin<sup>®</sup>), cosméticos e produtos derivados do petróleo, calor, cera quente, também são fatores que podem desencadear o melasma (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004).

Para um tratamento efetivo desta patologia é necessário a realização da dermatoscopia, um exame histopatológico específico, que auxilia no diagnóstico e é realizado através da lâmpada de Wood, quando não se diferencia a olho nu a coloração normal da pele e a área hiperpigmentada, demonstrando uma cor mais clara no local da mancha. Exame que avalia a profundidade da localização da melanina e dos pigmentantes melânicos (AVRAM et al., 2008; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

#### **4.3.1.2 Tratamentos**

A terapia do melasma é difícil e na maioria das vezes frustrante para o dermatologista e o paciente, pois além disso, vários meses são necessários para que haja uma mudança apreciável na coloração da mancha. A melhora pode ser apenas parcial e baseia-se na fotoproteção e administração de agentes despigmentantes tópicos e a *laser*, com o objetivo de clarear ou remover as manchas, sendo que o melasma misto e dérmico respondem com menor eficácia à terapia. Ativos dermatológicos isolados ou em associações são recomendados na hiperpigmentação, *peelings* orgânicos e inorgânicos e *lasers*, sendo indispensável o uso de protetores solares de amplo espectro e evitar sempre a exposição solar (ARORA et al., 2012; AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; KHANNA; RASSOL, 2011; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SEHGAL et al., 2011).

Evitar a exposição à radiação solar é o fator mais importante para prevenir manchas hipercrômicas e outras patologias, pois a radiação emitida pela luz UV é a primeira causa de

doenças como câncer de pele, envelhecimento cutâneo, rugas, e manchas ao decorrer dos anos. É recomendado o uso de roupas, chapéus, barracas protetoras, janelas com películas protetoras, dentre outras formas de proteção. Indica-se dermatologicamente, em primeiro lugar, a fotoproteção para que não se desenvolva as patologias pelas radiações solares, sendo estes divididos em dois grupos, filtros solares orgânicos e filtros solares inorgânicos (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Na fotoproteção orgânica, as substâncias podem absorver a variação mais ampla da luz UV, visível e infravermelha ao entrar em contato com a pele. Já na fotoproteção inorgânica, os óxidos metálicos que, ao ter exposição imediata e significativa à radiação UV, refletem, dispersam e absorvem uma faixa de raios em áreas específicas da pele, agindo como uma barreira protetora (DIFFEY; GRICE, 1997; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; RIBEIRO, 2010).

Os fotoprotetores são dermatologicamente desenvolvidos para cada tipo de pele, pela resposta ao sol (Tabela 3) e com o fator de proteção mínimo recomendado para cada tipo de pele especificadamente (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; DIFFEY; GRICE, 1997; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999).

Tabela 3 – Fotoprotetores solares recomendados para cada tipo de pele

Fototipos	Resposta ao sol	Fator de Protetor Solar (FPS) mínimo recomendado
I	Sempre queima, nunca pigmenta	15
II	Sempre queima, pigmenta pouco	10
III	Queima e pigmenta moderadamente	08
IV	Queima pouco, sempre pigmenta	06
V	Raramente queima, sempre pigmenta	04
VI	Nunca queima, sempre pigmenta	02

Fonte: AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, (2008); PURIM; LEITE, (2010).

Dependendo da característica da pele, utiliza-se uma quantidade do FPS, a qual é determinada pelo coeficiente de proteção, responsável por evitar que a pele tenha uma maior pigmentação e queime, sendo indicados os protetores entre 15 e 30 ou mais (BAUMANN et al., 2004; DIFFEY; GRICE, 1997; RIBEIRO, 2010; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Na produção e manipulação dos fotoprotetores são utilizados diversos ativos. Os ativos existentes mais utilizados nas formulações e suas respectivas concentrações encontram-

se especificados na Tabela 4 (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; RIBEIRO, 2010).

Tabela 4 – Ativos usados nas formulações de fotoprotetores orgânicos e inorgânicos

Fotoprotetores	Ativos
Orgânicos	Cinamatos; benzimidazoles; salicilatos; PABA e seus ésteres; benzilidêneo-cânfora e derivados, ácido sulfônico, fenil benzimidazol, benzofenonas, antranilato de metila, parsol 1789 e derivados do benzoilmetano.
Inorgânico	Óxido de zinco; dióxido de titânio; sulfato de bário; cério; talco; caulim; zircônio.

Fonte: FLOR; DAVOLOS; CORREA, (2007); HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, (1999); RIBEIRO, (2010); SOUTOR; HORDINSKY, (2015).

As formulações são enriquecidas com substâncias umectantes, hidratantes e despigmentantes, com o intuito de evitar o ressecamento da epiderme e as vitaminas A e E com a finalidade de combater o envelhecimento prematuro da pele e são veiculados nas formas de cremes, géis, emulsões, leites, mousses, géis em bastões para lábios (Sticks), porém, deve se enfatizar que para ter uma fotoproteção eficaz necessita-se da aplicação correta do produto na pele, utilizando uma quantidade estimada de 30 a 40 gramas para um indivíduo (DIFFEY; GRICE, 1997; HERNANDEZ; MERCIER-FRESNEL, 1999; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

No tratamento do melasma, além da fotoproteção, utiliza-se em formulações tópicas, despigmentantes com o intuito de clarear as manchas hiperocrômicas. Na Tabela 5, encontram-se listados os ativos, e suas devidas concentrações, usados no tratamento do melasma (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

Tabela 5 – Ativos utilizados para o tratamento do melasma

Classe	Ativos	Concentrações usuais (%)
Derivados fenólicos	Hidroquinona	5 – 10
	Mequinol	5 – 10
	Arbutim	3
	Hidrocortisona	1
Retinóides	Tretinoína tópica	0,05 – 0,1
	Ácido azélico	20
Outros ativos	Ácido ascórbico	-
	Ácido kójico	2 – 7
	Sulfoximina, butionina e isopropilcatecol	-
	Compostos de ervas: extrato de alcaçuz	-
Esfoliantes e dermatabrasivos	<i>Peeling</i> : resorcina, fenol, ácido tricloroacético, ácido glicólico, ácido láctico	25 – 35%

Fonte: SAMPAIO; RIVITTI, (2007); SOUZA; DANIEL JUNIOR, (2009)

Além da fotoproteção, que auxilia tanto na profilaxia quanto no tratamento do melasma, são utilizadas também diversas classes de despigmentantes, sendo eles os derivados fenólicos, os retinóides, os esfoliantes e dermatabrasivos e outros ativos dermatológicos (ARORA et al., 2012; AVRAM et al., 2008; KHANNA; RASSOL, 2011; SEHGAL et al., 2011).

Os derivados fenólicos são uma das classes mais eficaz de despigmentante, dentre essa classe encontra-se a hidroquinona (HQ), o mequinol e o arbutin (ambos análogos da hidroquinona), a hidrocortisona (corticóide), o éter monobenzílico de hidroquinona, que também é um derivado fenólico, porém, não é mais utilizado, devido desencadear inúmeras reações adversas nos pacientes e por seu auto risco de toxicidade e os demais derivados fenólicos que passam por estudos e necessitam de comprovação (AZULAY-ABULAFIA et al., 2003; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

A HQ foi descoberta por Oettel em 1936 e a mais de 50 anos é o principal despigmentante para o tratamento tópico de hiperpigmentação e discromias (melasma), com uma maior ação e efeito imediato dentre os derivados fenólicos. É usado na concentração de 2% e prescrições de 4%, porém, a menor concentração é a preferencial por menos efetiva que seja, devido ser menos irritante e com probabilidades baixas de ocorrer efeitos colaterais

(COSTA et al., 2010; COSTA et al., 2011; ENGASSER et al., 1981; NICOLETTI et al., 2002; NORDLUND; GRIMES; ORTONNE, 2006).

O mecanismo de ação baseia-se na inibição reversível da oxidação da enzima tirosinase, que converte a proteína tirosina em DOPA, precursores da melanina, impedindo assim sua formação em até 90%. Como também age de forma mais lenta no metabolismo celular, provoca uma mudança na estrutura na membrana dos melanócitos, acelerando a degradação e retardando a proliferação dos melanócitos, afetando a síntese de DNA e RNA. E pode ainda converter a tirosina em metabólitos tóxicos, gerando radicais livres que lesão as membranas dos melanócitos, causando a morte celular (AZULAY-ABULAFIA et al., 2003; COSTA et al., 2010; COSTA et al., 2011; FRASSON; CANSSI, 2008; NICOLETTI et al., 2002; RIBEIRO, 2010; SATO et al., 2004).

Comercialmente, a HQ e seus ésteres são manipulados em diferentes formas farmacêuticas (Tabela 6) e concentrações (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

Tabela 6 – Hidroquinona e Monometil éter de hidroquinona (Mequinol) com suas formas farmacêuticas e concentrações usados no melasma

<b>Ativos</b>	<b>Formas farmacêuticas</b>	<b>Concentrações (%)</b>
Hidroquinona	Cremses, géis, loções e loções alcoólicas	2 – 5
Mequinol	Cremses, géis ou loções	2 – 4

Fonte: SOUZA; DANIEL JUNIOR, (2009)

Nas formulações contendo ambos os ativos, a indicação se deve às hiperpigmentações em geral, principalmente no melasma. Pela HQ sofrer auto oxidação, acrescenta-se antioxidantes na formulação, como o bissulfito e metassulfito de sódio ou associações de vitamina C e vitamina E. Preferencialmente, as preparações são armazenadas em geladeira, devido a temperatura baixa diminuir a velocidade da oxidação, sendo esta orientação feita pelo farmacêutico, o profissional que tem o contato diretamente com o paciente após a prescrição da medicação (ENGASSER et al., 1981; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009; VIEIRA, 2007).

Os pacientes devem ser informados que o tratamento é apenas parcial, pois vários meses são necessários para que seja observada a melhora na pigmentação, tendo resultados apreciáveis em 6-8 semanas e o tratamento não deve ser no período maior que três meses. Aplica-se duas vezes ao dia, no período da manhã e noite, e se houver irritações intensas,

somente a noite (ENGASSER et al., 1981; FRASSON; CANSSI, 2008; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

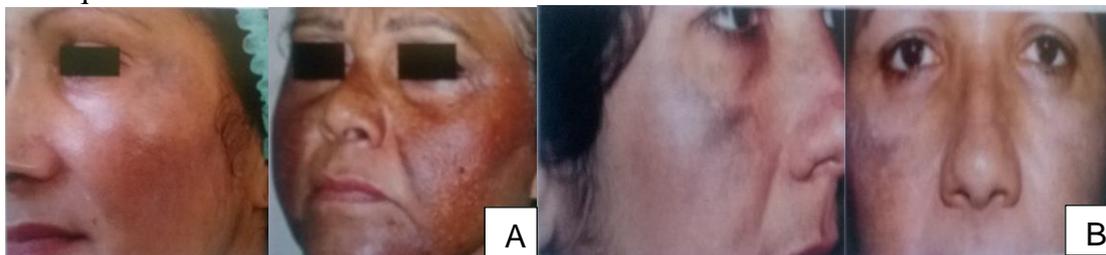
A HQ não deve ser usada durante a gravidez, pois desenvolve efeitos adversos no feto e não há estudos adequados em humanos, o que a classifica como medicamento da categoria C (BAUMANN et al., 2004; HADDAD et al., 2003; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

Além disso, Engasser e colaboradores (1981) relataram que mulheres que desenvolveram o melasma no período da gravidez não devem utilizar agentes clareadores como tratamento, pois, na maioria das vezes as manchas escuras desaparecem facilmente, podendo ser retardado o aparecimento desta patologia evitando exposição ao sol, juntamente com uso de protetores solares.

Ao utilizar cremes de HQ em concentrações elevadas ( $\geq$  a 5%) e sobretudo em tempo prolongado de tratamento mesmo em baixas concentrações (2%) pode-se desencadear discromias ou efeitos colaterais pelo uso prolongado devido essa molécula ser um metabólito do benzeno e possuir propriedades mutagênicas, sendo o mais preocupante efeito observado a pigmentação dos olhos e dano permanente da córnea, e os efeitos mais moderados como a dermatite de contato, alergias, irritabilidade, prurido, queimação, ardência, ocronose exógena (citotóxico), melanose conjuntival e despigmentação em confete (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; COSTA et al., 2011; GUPTA et al., 2006; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

A ocronose exógena ocorre após o uso prolongado e constante da HQ, fenol ou resorcina, se apresenta como máculas azul-enegrecidas hiperpigmentadas, assintomáticas localizadas na área de aplicação da HQ, com coloração negro-azuladas (Figura 8). Esta patologia é desencadeada pela inibição da enzima, que oxida o ácido homogentísico, resultando em um acúmulo desse ácido, na área afetada, como também nos tecidos e urina, o qual se polimeriza, formando pigmentos ocronóticos nas cartilagens (orelha, laringe, traqueia), esclerótica, córnea e tecidos conjuntivo. Ocorre geralmente em pacientes com pele mais escura (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004; ROMERO et al., 2011).

Figura 8 - Exemplos de acromia em confete (A) e ocronose exógena (B) com manchas castanho-escuras e castanho-acinzentadas na face, desenvolvida pelo uso prolongado de hidroquinona



Fonte: AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, (2008); SAMPAIO; RIVITTI, (2007)

Em relação às dermatites de contato, encontram-se as dermatites não-eczematosas hipocromiante, forma mais comum de resposta da pele à substância irritante ou sensibilizante, ocorrendo hipocromia desencadeada por contato com compostos fenólicos derivados da HQ e alguns componentes da borracha (SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Com o objetivo de melhorar e aumentar a eficácia terapêutica, bem como reduzir a irritação da pele causada pela HQ usada em monoterapia, são usadas associações deste fármaco com outros ativos, com o intuito de inibir com eficácia a produção de melanina sem a destruição dos melanócitos (BAUMANN et al., 2004; GUPTA et al., 2006; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

O Mequinol ou monometil éter de hidroquinona, também é um derivado fenólico e análogo químico mais potente da HQ, obtido sinteticamente. Sua ação como despigmentante é semelhante ao da HQ, inibindo competitivamente os precursores na síntese de melanina. É usado nas formulações em concentrações de 2,0 a 4,0%. Uma de suas vantagens é o fato de apresentar menos efeitos adversos após sua administração, se comparado à HQ e ao monobenzil éter de hidroquinona (AZULAY-ABULAFIA et al., 2003; GOMES; DAMAZIO, 2009; RIBEIRO, 2010; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

O hidroquinona-O-beta-D-glucopironosida (arbutin), outro composto fenólico e derivado da HQ, metabólito isolado de plantas naturais, principalmente da uva ursina, tem seu efeito despigmentante reduzido, se comparado aos demais derivados fenólicos, porém, é um despigmentante eficaz no tratamento tópico de hiperpigmentações da pele. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da HQ, inibindo a oxidação da tirosina em DOPA, bloqueando a ação da tirosinase, principal enzima precursora da melanina. São usados em concentrações de 1,0 a 3,0% e geralmente administrados em associações com ácidos alfa hidroxilados (AHA) (BAE et al., 2006; NICOLETTI et al., 2002; SAMPAIO; RIVITTI, 2007; RIBEIRO, 2010; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

Segundo Kang; Chum; Lee (1998) em um realizado durante quatro meses em 25 mulheres coreanas, em que aplicaram uma formulação contendo a hidrocortisona 1% associada a outros despigmentantes, observaram-se através dos resultados, que a hidrocortisona é eficaz como despigmentante na terapia do melasma recalcitante, como também, tem ação no aumento da produção do colágeno na área em que foi administrada a formulação.

Outra classe de fármacos muito utilizada são os retinóides, sendo os principais ativos, o ácido retinóico (tretinoína) e o ácido azeláico. Essa classe de despigmentantes é usada geralmente como alternativas para pacientes que não toleram a HQ (BAUMANN et al., 2004; HERMANDEZ et al., 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

O ácido retinóico, vitamina A ou tretinoína como são denominados, apresenta-se como um polímero que controla liberação de ativos irritantes, o qual garante a segurança na aplicação e menor probabilidade de desenvolver efeitos irritantes no tecido cutâneo. São descritos diversos mecanismos de ação envolvendo o ácido retinóico: dispersão dos grânulos de melanina no interior dos queratinócitos, interfere na transferência dos melanosomos e aceleração da renovação celular, aumentando a perda do pigmento. Além disso, há evidências de que ele possa inibir a produção da tirosinase e a melanogênese e ainda aumenta a síntese de colágeno. Ao ser associado com a HQ, aumenta a penetração desta no tecido cutâneo e diminui a atividade dos melanócitos. Sua administração deve ser evitada em grávidas e lactentes. Utiliza-se nas formulações de cremes a concentração de 2% (MAGALHÃES et al., 2010; RENDON et al., 2006; SOUZA; DANIEL JUNIOR, 2009).

A formulação contendo o ácido azeláico é uma das mais utilizadas na terapia do melasma. Seu mecanismo de ação, baseia-se no bloqueio competitivo e não definitivo da enzima tirosinase, inibe a síntese de DNA e ainda atua na regulação e modificação dos fatores de crescimento, diferenciação e ativação dos queratinócitos, células localizadas na camada córnea. Também promovem a esfoliação da pele, síntese de colágeno na camada dérmica e angiogênese. Usados em formulações tópicas nas concentrações de 15 a 20%, em monoterapia ou associado à HQ, tretinoína e outros despigmentantes, indicados dermatologicamente como um despigmentante eficaz no tratamento de inúmeras patologias dermatológicas, principalmente nas hiperpigmentações. Porém, uma das suas desvantagens é por notar-se os efeitos adversos causados, como vermelhidão, descamação e tumefação na pele, sintomas ocorridos no primeiro mês, e em geral desaparecem rapidamente, mas podem prolongar-se com o uso repetido do mesmo (FITTON; GOA, 1991; HERMANDEZ et al., 1999; KAKITA; LOWE 1998; RIBEIRO, 2010).

Dentre os demais agentes despigmentantes, se destaca o ácido ascórbico (vitamina C), podendo ser associado à HQ ou outros ativos. Inibe a formação da melanina por agir na tirosinase, e reduzir a sua oxidação. Age ainda absorvendo a radiação solar por mecanismo de defesa, devido não penetrar completamente na pele e é usado também como antioxidante, além de ser útil como um cofator na síntese de colágeno, melhorando a elasticidade do tecido cutâneo (BAUMANN et al., 2004; HUH et al., 2003; LEONARDI, 2008; RIBEIRO, 2010; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

O ácido kójico, um derivado fúngico do *Acetobacter sp*, *Aspergillus sp* e *Penicillium sp*, obtido por fermentação de carboidratos. Produz seu efeito inibindo a tirosinase não-competitivamente, pela quelação dos íons de cobre, impedindo a formação do complexo enzimático cúprico-proteico, bloqueando os processos oxidativos e suprimindo a formação da melanina, levando a despigmentação da pele. São usados nas concentrações de 1 a 4%, porém, sua ação poderá ser aumentada pelo aumento da concentração no preparo das formulações (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004).

Já o extrato de alcaçuz, composto obtido a partir de sementes, casca, folhas de frutos ou por fontes minerais. Tem como componente principal a glabridina, age na melanogênese, inibindo a tirosina e inflamação da pele. Usado na concentração de 2 a 10% (BAUMANN et al., 2004; GOMES; DAMAZIO, 2009; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Além dos despigmentantes tópicos, são usados os *peelings* químico (ácidos) e mecânicos (abrasivos), métodos aplicados em qualquer tipo de pele, agindo de acordo a classificação relacionada à profundidade em que a substância irá atingir ao ser aplicada na pele (AVRAM et al., 2008; BAUMANN et al., 2004; GOMES; DAMAZIO, 2009; TABORDA, 2004).

Os *peelings* químicos classificam-se em quatro tipos, quanto a profundidade: muito superficial (camada córnea), superficial (epiderme), médio (derme papilar) e profundo (derme reticular). E agem induzindo a descamação do tecido cutâneo com a aceleração da renovação das células danificadas pela exposição prolongada ao sol ou patologias, destruindo e removendo a camada superficial do extrato córneo e as células envelhecidas. Já os *peelings* mecânicos ou abrasivos, agem através de substâncias que arrastam as células mortas do extrato córneo por atrito (AVRAM et al., 2008; GOMES; DAMAZIO, 2009; VELASCO et al., 2004).

As hiperpigmentações são de difícil tratamento, principalmente em pessoas de pele mais escura. A utilização dos *peelings* são mais seguros em pacientes de pele mais clara, ou seja, com fototipos I e III, já nas peles mais escuras, fototipos IV e V, são realizadas as

esfoliações químicas superficialmente. Dentre eles, destacam-se os AHA: ácido tricloroacético, ácido glicólico, ácido láctico, fenol, solução de Jessner e a resorcina (AVRAM et al., 2008; AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2008; BAUMANN et al., 2004; GOMES; DAMAZIO, 2009; SARKAR et al., 2002; VELASCO et al., 2004).

Os AHAs são substâncias que se encontram em frutas e outros alimentos, os mais utilizados dermatologicamente são o ácido tricloroacético (ATA), fenol, ácido glicólico, ácido láctico. Formulados em concentrações variáveis de acordo o uso em monoterapia ou associações. O ATA é obtido do triclorato do ácido acético, e usado em concentrações de 10 a 45%, age desnaturando a proteína. Provoca maior irritabilidade da pele, queimação e uma intensa descamação se comparado aos demais ácidos e são contraindicados em pessoas de pele negra ou sensíveis e grávidas (AZULAY-ABULAFIA et al., 2003; GOMES; DAMAZIO, 2009; RIBEIRO, 2010).

Fenol um esfoliante químico com ação profunda e agente queratolítico (diluído), age rompendo as pontes de enxofre da queratina, permitindo uma maior penetração e absorção na pele, e ainda tem ação na coagulação da queratina. O ácido glicólico tem ação semelhante ao do fenol, reduzindo a queratinização da pele, porém, seu mecanismo exato não é totalmente elucidado. É o *peeling* mais utilizado dermatologicamente, podendo chegar a concentração de até 10% nas formulações (LEONARDI, 2008; RIBEIRO, 2010; VELASCO et al., 2004).

Deve-se atentar ao pH da formulação que contenha os ácidos em geral, pois, de acordo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o limite aceitável é de pH= 3,5 no mínimo. E ao fazer uso desse tipo de tratamento, deve-se proteger do sol, devido haver aumento da sensibilidade da pele (LEONARDI, 2008; RIBEIRO, 2010).

Segundo Avram e colaboradores (2008) o laser indicado e mais seguro no tratamento do melasma é a fototermólise fracionada (*Fraxel Laser*), eficaz principalmente no melasma epidérmico. Em um estudo com 10 pacientes, foi aplicado o *laser* Resurfacing ablativo, um *laser* de érbio, resultando em uma melhora significativa, porém, desenvolveu complicação de hiperpigmentação pós-inflamatória nos pacientes. Ambos são utilizados nos casos em que os cremes tópicos e *peelings* não fazem o efeito desejado na terapia do melasma.

#### **4.3.1.2.1 Comparações entre os ativos despigmentantes utilizados no tratamento do melasma**

Há vários estudos demonstrando a eficácia de ativos que potencializam ou substituem o uso da HQ no tratamento do melasma, que são o ácido kójico, ácido azelaico, ácido

glicólico, retinóides, arbutin, mequinol e outros agentes despigmentantes, como também *peelings* químicos, com o objetivo de reduzir os diversos efeitos colaterais causados pela HQ. Nas tabelas 7, 8 e 9, encontram-se os principais artigos sobre o tema (BAUMANN et al., 2004; COSTA et al., 2011; ENGASSER et al., 1981).

Tabela 7 – Artigos que comparam o uso da hidroquinona com formulações contendo a hidroquinona e outros ativos dermatológicos para o tratamento do melasma.

Autores e ano	Título	Despigmentantes usados	População	Duração do estudo	Conclusão
<b>BALIÑA; GRAUP, 1991</b>	O tratamento de melasma com ácido azeláico 20% comparado ao creme de hidroquinona 4%.	Ácido azeláico 20%, hidroquinona 4% creme	329 mulheres	24 semanas	Não observaram diferenças de tratamento expressivas em relação a classificação geral.
<b>HURLEY et al., 2002</b>	A eficácia do <i>peeling</i> de ácido glicólico no tratamento do melasma.	Hidroquinona 4%, <i>peeling</i> de ácido glicólico.	21 mulheres	8 semanas	Não houve aumento do efeito despigmentante no tratamento do melasma.
<b>OTTO et al., 2004</b>	Avaliação dos despigmentantes prescritos na região de Piracicaba – São Paulo.	Hidroquinona, ácido retinóico, fosfato de ascorbil magnésio, ácido kójico, ácido glicólico, ácido mandélico	13 dermatologistas	2 meses	A hidroquinona é o despigmentante de primeira escolha prescrito pelos dermatologistas entrevistados.
<b>ESPINAL-PEREZ; MONCADA; CASTANEDO-CAZARES 2004</b>	A double blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma.	Ácido ascórbico 5%, creme de hidroquinona 4%	16 mulheres	16 semanas	O ácido ascórbico pode desempenhar um importante papel na terapia de melasma.

No estudo duplo cego com 329 mulheres, durante 24 semanas, avaliou-se o efeito despigmentante do ácido azeláico a 20% em comparação com a HQ a 4%, no tratamento do melasma, com adição de protetor solar em ambas as formulações. Durante o período de tratamento o ácido azeláico demonstrou resultados relevantes, podendo ser utilizado com segurança no melasma. Pelo fato de não se observar diferença na ação despigmentante em relação à HQ no tratamento, referente a redução do tamanho da lesão e intensidade da pigmentação, com ausência de reações adversas (BALIÑA; GRAUPE, 1991).

Em outro estudo comparativo, Hurley e colaboradores (2002) observaram o efeito do creme de HQ 4% em relação à formulação com o creme de HQ juntamente com a aplicação de *peeling* de ácido glicólico 20 a 30% no tratamento do melasma epidérmico e misto, realizado em 21 mulheres latino-americanas, durante 8 semanas. As pacientes aplicaram em

apenas um lado do rosto o *peeling* a cada duas semanas, além de usarem duas vezes por dia o creme de HQ e protetores solares. Concluindo, portanto, que ambas as formulações obtiveram efeito significativo na redução da mancha no melasma, porém, a eficácia do *peeling* foi inferior ao da HQ isoladamente na terapia do melasma.

Otto e colaboradores (2004), realizaram um estudo com 13 dermatologistas de Piracicaba-SP, durante dois meses, aplicando um questionário com quatro questões relacionadas aos despigmentantes mais utilizados no tratamento de hiperpigmentações. De acordo com as respostas dos médicos, a HQ foi o ativo mais prescrito e eficaz, seguido do ácido retinóico e o fosfato de ascorbil magnésio (VC-PMG) um derivado da vitamina C. Citaram ainda os ácidos kójico, glicólico e mandélico. Dentre as associações mais utilizadas pelos dermatologistas destacou-se a HQ + ácido retinóico. Concluindo ser a HQ o despigmentante de primeira escolha prescrito pelos médicos que participaram da pesquisa.

Verificou-se que o ácido ascórbico pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros despigmentantes no tratamento do melasma idiopático, através do estudo realizado com dezesseis mulheres durante 16 semanas. No qual, as pacientes aplicaram creme de ácido ascórbico 5% em um lado do rosto e creme de HQ 4% no lado oposto, sempre com auxílio do protetor solar diariamente. Sendo que, os melhores resultados foram observados na aplicação da HQ, se comparado ao do ácido ascórbico, porém, não apresentou diferenças significativas da ação despigmentantes de ambos (ESPINAL-PEREZ; MONCADA; CASTANEDO-CAZARES, 2004).

Assim, pode-se notar que em quatro estudos os autores compararam as formulações de ativos despigmentantes e o creme de hidroquinona isolado, no qual observou uma eficácia na pigmentação da mancha maior com a HQ, porém, em ambos os estudos o efeito dos demais ativos são semelhantes ao da hidroquinona usada isoladamente ou em associações no tratamento do melasma.

Tabela 8 – Artigos que apresentam ativos dermatológicos usados que potencializam o efeito da hidroquinona no tratamento do melasma.

<b>Autores e ano</b>	<b>Título</b>	<b>Despigmentantes usados</b>	<b>População</b>	<b>Duração do estudo</b>	<b>Conclusão</b>
<b>GUEVARA; PANDYA, 2003</b>	A segurança e eficácia de hidroquinona 4% combinado com 10% ácido glicólico, antioxidantes, e protetor solar no tratamento de melasma.	Hidroquinona 4%, ácido glicólico tamponado a 10%, vitamina C, vitamina E, e protetor solar (Glyquin)	39 mulheres	12 semanas	O creme com o em combinação é eficaz no tratamento do melasma epidérmico em mulheres islâmicas de pele escura.
<b>LIM, 1999</b>	Tratamento de melasma com ácido kójico em um gel contendo hidroquinona e ácido glicólico.	Ácido kójico 2%, hidroquinona 2% e ácido glicólico 10%.	40 mulheres	12 semanas	Com a adição do ativo melhorou ainda mais o efeito despigmentante do melasma.
<b>LIM; THAM, 1997</b>	<i>Peeling</i> de ácido glicólico no tratamento do melasma entre mulheres asiáticas.	Ácido glicólico 10% e hidroquinona 2%	10 mulheres	26 semanas	Observou-se uma acentuada melhora no tratamento do melasma com adição do ativo.
<b>COHEN et al., 2012</b>	Synergistic combination of an in-office procedure and home regimen for the treatment of facial hyperpigmentation.	Micro hidroquinona encapsulada 4%, tri-retinol, e protetor solar com fator de proteção solar (FPS) 30.	8 estudos de casos, tipos de pele II e III	12 semanas	Esta combinação pode fornecer uma opção eficaz, simples e de baixo custo para pacientes com melasma.
<b>SARKAR et al., 2002</b>	The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study.	Ácido glicólico, hidroquinona 5%, tretinoína 0,05%, acetato de hidrocortisona 1%	40 pacientes	21 semanas	O <i>peeling</i> de ácido glicólico proporcionou um efeito adicional no tratamento melasma.
<b>TOURLAKI et al., 2014</b>	Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream.	Hidroquinona 4%, ácido retinóico 0,03%, butirato de hidrocortisona 0,1%, laser de érbio-vidro	66 pacientes	6 meses	O estudo propõe a combinação do CTP como uma terapia útil para pacientes com melasma resistente.

<b>PARK et al., 2008</b>	Um estudo controlado randomizado da eficácia e segurança de uma combinação fixa tripla (fluocinolona acetonida 0,01%, hidroquinona 4%, tretinoína 0,05%) em comparação com creme de hidroquinona 4% em pacientes asiáticos com melasma moderado a grave.	Fluocinolona acetonida 0,01%, hidroquinona 4% e tretinoína 0,05%.	–	8 semanas	A combinação tripla apresentou uma eficácia e satisfação superiores nos pacientes asiáticos no tratamento do melasma moderado a grave.
<b>CHAUDHARY; DAVAL, 2003</b>	Efficacy of combination of glycolic acid <i>peeling</i> with topical regimen in treatment of melasma.	Hidroquinona 2%, hidrocortisona 1%, tretinoína 0,05%, <i>peeling</i> de ácido glicólico	40 pacientes	24 semanas	A combinação de ativos e a formulação tópica é eficaz e segura no melasma.

Avaliou-se a eficácia e segurança de uma formulação contendo creme de HQ 4% em combinação com o ácido glicólico tamponado a 10%, antioxidante a vitamina C e a vitamina E, juntamente com protetor solar (Glyquin), comparando-se ao creme contendo apenas o filtro solar, ambos avaliados no tratamento do melasma em 39 mulheres durante 12 semanas de pele com fototipos de III a V. De 20 pacientes, 15 obtiveram melhoras com a aplicação da formulação em combinação de ativos. Enquanto que destas apenas dois melhoraram com o creme contendo o protetor solar. Conclui-se, a melhor eficácia do creme em combinação de agentes dermatológicos, por demonstrar uma diminuição significativa na pigmentação, se comparado ao creme contendo o filtro solar sozinho e ambos são tolerados por mulheres de pele escura de origem islâmica, se acompanhado com hidratação da pele, sendo útil na despigmentação do melasma epidérmico (GUEVARA; PANDYA, 2003).

Em seu estudo, Lim (1999), verificou se havia melhora no tratamento do melasma epidérmico com a incorporação do ácido kójico em um gel contendo HQ e ácido glicólico. Ativos usados em 40 mulheres chinesas durante 12 semanas. Foi aplicada a formulação em metade do rosto, e na outra metade utilizou-se a mesma formulação, mas sem o ácido kójico. Observou-se que todas as pacientes obtiveram melhora na hiperpigmentação em ambos os lados da face, porém, com maior relevância no lado do rosto que recebeu a formulação contendo o ácido kójico. Dentre o total, em duas pacientes houve desaparecimento de toda a mancha, na quais utilizaram a formulação com o ácido kójico. Alguns desenvolveram efeitos adversos como vermelhidão, ardência e descamação, advindos dos agentes dermatológicos.

Lim e Tham (1997), realizaram um estudo com o objetivo de verificar a eficácia e segurança do *peeling* de ácido glicólico e HQ a 2% usado no tratamento do melasma e enrugamento facial em 10 mulheres asiáticas, no período de 26 semanas. Foram realizadas aplicações de creme de ácido glicólico e HQ diárias, em ambos os lados do rosto, juntamente com *peeling* de ácido glicólico a cada três semanas e protetores solares. Ao final de 26 semanas, houve uma melhoria da pigmentação e enrugamento facial fino nos rostos das pacientes avaliadas. Portanto, observou-se que nas pacientes que usaram *peeling* a terapia foi melhor, porém, os resultados não obtiveram melhoras significativas estatisticamente.

Avaliou-se em 12 semanas a eficácia e tolerabilidade do *peeling* químico superficial aplicadas em manutenção tópica de oito estudos de casos, com pacientes de fototipo de pele II e III, sardas leve a moderada e/ou melasma facial. Os despigmentantes usados foram a micro HQ encapsulada 4%, tri-retinol, e protetor solar. Sendo que, todos os pacientes obtiveram melhoras acentuadas na hiperpigmentação facial, e seis destes apresentaram melhora significativas. Concluindo ser uma terapia simples, eficaz e barata para o tratamento de hiperpigmentações (COHEN et al., 2012).

Sarkar e colaboradores (2002), avaliou se havia uma maior eficácia com a aplicação do *peeling* de ácido glicólico combinado com creme tópico contendo HQ 5%, tretinoína 0,05% e acetato de hidrocortisona 1%, utilizados por 40 pacientes indianos de pele morena no melasma epidérmico, durante 21 semanas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu o tratamento com o *peeling* e a combinação do creme tópico, e o outro grupo recebeu apenas o creme tópico. Ao final do estudo, observou-se em ambos os grupos uma diminuição significativa da mancha, sendo que os pacientes que aplicaram o *peeling*, a melhora foi maior e mais rápida, verificando portanto, que o *peeling* de ácido glicólico pode ser uma terapia adicional no tratamento da hiperpigmentação.

Tourlaki e colaboradores (2014), avaliaram a segurança e eficácia da terapia do melasma resistente a combinação de creme triplo, com a fototermólise fracionada não-ablativa (laser), em combinação com o creme contendo HQ 4%, ácido retinóico 0,03% e butirato de hidrocortisona 0,1%, em 76 pacientes, durante 6 meses. Aplicou-se o creme diariamente em 10 dias, acompanhadas de quatro sessões do laser em intervalos de 3 semanas, sendo que, entre esses intervalos e 3 meses após a última aplicação do laser, a combinação de creme tripla também foi aplicada diariamente. Ao final de 6 meses, observou-se uma melhora significativa nas manchas, porém, a eficácia foi maior ao final do primeiro mês da terapia. Portanto, a combinação do creme triplo com o laser é eficaz no tratamento do melasma resistente ao creme triplo usado isoladamente, mas, o tratamento a longo prazo é limitado.

Park e colaboradores (2008), avaliaram e compararam a eficácia e segurança de uma combinação tripla de agentes dermatológicos, contendo fluocinolona acetona 0,01%, HQ 4% e tretinoína 0,05% comparado ao creme de HQ 4%, no tratamento do melasma moderado a grave, em pacientes asiáticos, no período de 8 semanas. Os pacientes administraram diariamente uma aplicação do creme triplo ou duas aplicações de HQ. O creme triplo apresentou, neste estudo, eficácia superior ao creme de HQ, com satisfação do paciente voltada também ao creme triplo, porém, desenvolveram as reações adversas maiores com o creme triplo do que com a HQ, sendo a maioria leves. Portanto, através deste estudo, pode se confirmar a eficácia e satisfação dos pacientes asiáticos com a combinação tripla se comparado apenas ao tratamento da HQ 4% isoladamente.

Chaudhary e Daval (2003), avaliaram a eficácia da combinação do creme tópico de HQ 2%, hidrocortisona 1% e tretinoína 0,05%, com o peeling de ácido glicólico, em 40 pacientes indianas, durante 24 semanas, usados na terapia do melasma. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro tratados com o *peeling* e a combinação de despigmentantes e o outro grupo, recebeu apenas a combinação de ativos. Verificou-se que em ambos os grupos houve uma diminuição da mancha, porém, no grupo que aplicou o *peeling*, o resultado foi melhor e mais rápido, concluindo uma maior eficácia da aplicação do *peeling* de ácido glicólico se aplicado em combinação com o creme triplo de despigmentantes na terapia do melasma.

Observando os oito estudos expostos, a hidroquinona tem o efeito despigmentante potencializado pelos demais ativos dermatológicos usados no tratamento do melasma.

Tabela 9 – Artigos que apresentam ativos despigmentantes que substituem a hidroquinona no tratamento do melasma.

<b>Autores e ano</b>	<b>Título</b>	<b>Despigmentante usado</b>	<b>População</b>	<b>Duração do estudo</b>	<b>Conclusão</b>
<b>LOWE et al., 1998</b>	Ácido azeláico 20% creme no tratamento de hiperpigmentação facial de pacientes com pele mais escura.	Ácido azeláico 20%	52 pacientes	24 semanas	Houve eficácia e tolerabilidade do creme no tratamento do melasma.
<b>ERBIL et al., 2007</b>	A eficácia e segurança do <i>peeling</i> de ácido glicólico e um regime tópico no tratamento de melasma recalcitrante.	<i>Peeling</i> de ácido glicólico, creme tópico ácido azeláico 20% e gel de adapaleno 0,1%.	28 pacientes	28 semanas	A terapia combinada é eficaz e segura no tratamento do melasma recalcitrante.
<b>MOREIRA et al., 2010</b>	Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma	Hidroquinona e extrato de uva-ursina	13 mulheres	90 dias	O ativo pode ser usado na terapia alternativa, no melasma.
<b>RAFAL et al., 1992</b>	Tretinoína tópica (ácido retinóico) melhora melasma. Um ensaio clínico controlado com seu veículo.	Tretinoína tópica 0,1% (ácido retinóico)	38 mulheres	40 semanas	Observou-se uma melhora do melasma epidérmico com o uso do ativo.
<b>SANDIN et al., 2014</b>	Aplicação de <i>peeling</i> de ácido láctico em pacientes com melasma – um estudo comparativo	<i>Peeling</i> de ácido láctico a 82%	16 pacientes	60 dias	O ativo usado é eficaz na terapia do melasma resistente.
<b>AZULAY-ABULAFIA et al., 2003</b>	Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH). Estudo de observação de eficácia de clínica	Monometil éter de hidroquinona (MMEH) 10%	50 pacientes	3 meses	O tratamento combinado é eficaz e seguro.
<b>HUH et al., 2003</b>	A randomized, double blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma.	Vitamin C	29 mulheres	12 semanas	O despigmentante pode ser eficaz na terapia do melasma.

<b>KHEMIS et al., 2007</b>	Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial.	Soro rucinol 0,3%	32 mulheres	3 meses	O ativo obteve eficácia significativa na terapia do melasma.
<b>KIM, 2013</b>	Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxyl acid, vitamin C and oxygen for melasma.	Ácido alfa-hidroxi (AHAs), Vitamina C	25 pacientes	8 semanas	Foi verificado eficácia e segurança no tratamento do melasma com o uso dos ativos.
<b>LEE et al., 2014</b>	Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double blind, vehicle-controlled trial.	Niacinamida 2%, ácido tranexâmico 2% (TXA)	42 mulheres	8 semanas	A combinação de ativos reduziu o aparecimento de pigmentação irregular.

Durante 24 semanas, Lowe e colaboradores (1998), avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade de um creme contendo ácido azelaico 20% comparando-o com um creme contendo apenas o seu veículo, usados em 52 pacientes, no tratamento de hiperpigmentação facial em pacientes de pele mais escura, com fototipos de IV a IV. Os pacientes tratados com o ácido azelaico relataram melhora significativa e pele mais lisa, ficando satisfeitos em comparação aos pacientes tratados com o seu veículo.

No estudo de Erbil e colaboradores (2007), observaram melhor efeito e margem de segurança no tratamento do melasma recalcitrante, com a aplicação de uma formulação contendo uma combinação de *peeling* de ácido glicólico, se comparado a formulação de creme tópico de ácido azelaico e o gel de adapaleno. No qual, dividiram-se os pacientes em dois grupos com um total de 28 pacientes, durante 28 semanas, o primeiro grupo recebeu *peeling* de ácido glicólico em combinação com creme tópico de ácido azelaico e o gel de adapaleno, e o grupo controle recebeu apenas o tratamento tópico contendo ácido azelaico e adapaleno. Todos os pacientes toleraram os agentes dermatológicos tópicos, bem como a pequena irritação observada nas semanas iniciais da aplicação. Portanto, o estudo realizado sugere e leva em consideração a eficácia e segurança no tratamento do melasma recalcitrante com a combinação do *peeling* de ácido glicólico, creme ácido azelaico e gel de adapaleno.

Em outro estudo, Moreira e colaboradores (2010), avaliaram e compararam a eficácia e segurança entre a HQ e o extrato de uva-ursina no tratamento do melasma, com uma

população de 13 mulheres, durante o período de 90 dias. As pacientes receberam duas formulações diferentes, uma aplicada no lado direito e outra no lado esquerdo da face. Do total de pacientes, 10 demonstraram melhora clínica em geral. Das pacientes tratadas com HQ, quatro tiveram melhora total e seis melhoras parciais; enquanto que nas pacientes tratadas com o extrato de alcaçuz a melhora total foi em duas pacientes e parcial em seis. Concluindo, não haver diferenças significativas entre os ativos, apesar da HQ ser o melhor tratamento para esta patologia, o extrato de uva-ursina pode ser considerado uma terapia alternativa para o tratamento do melasma, usada isoladamente ou em combinação com outros ativos dermatológicos.

No estudo com 38 mulheres, durante 40 semanas, observaram uma melhora significativa em apenas 24 semanas do tratamento, com a aplicação da tretinoína tópica (ácido retinóico) como veículo na terapia do melasma. Alguns efeitos colaterais moderados foram apresentados pelas pacientes que fizeram uso da tretinoína, como eritema e descamação, com menor proporção que as pacientes tratadas com o veículo. Portanto, o estudo evidenciou uma melhora clínica significativa produzida pela tretinoína tópica, devido a redução da pigmentação principalmente na epiderme, porém, a melhora com esse ativo ocorre lentamente (RAFAL et al., 1992).

Sandin e colaboradores (2014), realizaram um estudo com o objetivo de avaliara o efeito da aplicação de *peeling* de ácido láctico 82% no tratamento do melasma facial de fototipos de III a V, em 16 pacientes, durante 60 dias. Dividiu-se as pacientes em dois grupos, no primeiro encontra-se as pacientes que já estavam sendo tratadas com a formulação tripla contendo HQ 4%, tretinoína 0,05% e dexametasona 0,05% e o segundo grupo são as pacientes que não faziam uso de nenhum tratamento a mais de sessenta dias, o *peeling* de ácido láctico foi aplicada em todas as pacientes. Observou-se uma melhora na hiperpigmentação de todas as pacientes, como também, não houve efeitos colaterais permanentes, demonstrando a eficácia do agente dermatológico em estudo no tratamento do melasma resistente, principalmente em pacientes com pele de fototipos III a V.

A eficácia e segurança do monometil éter de hidroquinona (MMEH) 10% foi avaliada, em um estudo não comparativo, usado na terapia do melasma, em 50 pacientes, durante três meses. Aplicou-se o MMEH em toda a face dos pacientes duas vezes ao dia, com auxílio do uso do protetor solar diariamente durante todo o período de tratamento. Resultando em uma eficácia e segurança satisfatória em quase todos os pacientes, com uso da combinação do despigmentante e o protetor solar, justificando seu uso na terapia do melasma (AZULAY-ABULAFIA et al., 2003).

Kang, Chum e Lee (1998), avaliaram em 25 mulheres coreanas, durante 4 meses, a eficácia da formulação contendo ácido retinóico 0,1%, HQ 5% e hidrocortisona 1%, usada na terapia do melasma recalcitrante. Sendo aplicado a formulação na face das pacientes duas vezes por semana, para evitar os efeitos colaterais, desencadeados pela terapia. Após quatro semanas do tratamento, verificou-se uma despigmentação significativa estatisticamente, ocorrendo também um aumento na síntese de colágeno da área afetada, após a aplicação da formulação contendo os despigmentantes.

Em outro estudo, realizado por Singh e colaboradores (2014), os quais verificaram a eficácia do *peeling* de ácido láctico 82%, em 20 pacientes, durante 24 semanas, usados na terapia do melasma. O *peeling* foi aplicado no rosto por 12 semanas e avaliado através de fotografias das manchas, em intervalos de tempo até o final das 24 semanas. A partir dos resultados, concluíram a diminuição significativa da hiperpigmentação, afirmando a eficácia e tolerabilidade do despigmentante usado, na terapia do melasma.

A vitamina C iontoforese, usada como despigmentante, poder ser considerada uma terapia eficaz no tratamento do melasma, segundo o estudo realizado, em que avaliou durante 12 semanas, a eficácia desse despigmentante em 29 mulheres com melasma. No qual, aplicou-se a solução em um lado do rosto das pacientes, e no lado oposto, foi usado água destilada como controle. Verificando através dos resultados, uma diminuição significativa da mancha, no lado do rosto que foi aplicado o despigmentante (HUH et al., 2003).

Segundo os resultados do estudo duplo-cego, realizado por Khemis e colaboradores (2007), durante 3 meses, pode se verificar uma boa tolerabilidade e aceitação, com razoável eficácia do soro rucinol se comparado ao seu veículo, usado na terapia do melasma. No qual, foram fornecidos dois tubos idênticos de soro rucinol 0,3% ou seu veículo e administrado o produto, em um dos lados do rosto de 32 mulheres, duas vezes ao dia, durante 12 semanas, acompanhado do protetor solar diariamente. Seguido desse prazo, foi dada a opção aos pacientes em usar o despigmentante, por um período adicional de 3 meses. Após as 12 semanas, observou que dos pacientes tratados com o soro de rucinol, a despigmentação foi menor se comparado com os pacientes que usaram o veículo. Porém, ao final dos 3 meses, houve uma melhora na redução da mancha em ambos os tratamentos, com despigmentação significativa nos pacientes que foram tratados com o soro de rucinol.

Em outro estudo, Kim (2003), avaliou a eficácia e segurança de uma formulação de despigmentantes, composta pelo *peeling* químico superficial, contendo ácido alfa-hidroxi (AHAs), vitamina C e oxigênio, usados por 25 pacientes coreanos de fototipos de pele IV e V, durante 8 semanas, no tratamento do melasma de moderado a grave. Foram aplicadas quatro

sessões de *peeling*, com intervalos de uma a duas semanas. Verificou-se uma melhora clínica significativa na hiperpigmentação, podendo considerar a formulação em estudo, uma alternativa eficaz e segura no tratamento do melasma, com nenhum efeito adverso observado.

Lee e colaboradores (2014), avaliaram a eficácia da formulação tópica hidratante, contendo niacinamida 2% e ácido tranexâmico (TXA) 2%, administrada em 42 mulheres coreanas, no período de 8 semanas, para o tratamento de hiperpigmentação facial irregular. Desse total, 21 pacientes utilizaram a formulação em estudo, e as 21 restantes, aplicaram o seu veículo, duas vezes ao dia, ambos acompanhado com protetor solar diariamente pela manhã, até o período estabelecido. Observando a partir dos resultados, a melhor eficácia na diminuição da hiperpigmentação, com a formulação tópica hidratante se comparado ao seu veículo.

Já em dez estudos realizados, os ativos despigmentantes podem ser usados isoladamente ou substituir a hidroquinona na terapia do melasma, devido a maior segurança dos demais despigmentantes e menos efeitos adversos demonstrados pelos pacientes tratados.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melasma é desencadeado por fatores genéticos, terapias de reposição hormonal, pílulas anticoncepcionais, gravidez e principalmente pela ação das radiações solares, fatores estes, que por sua vez, estimula a síntese de melanina, pigmento relacionado a coloração da pele. Sendo este formado pela melanogênese, processo desencadeado pela tirosinase, principal enzima na síntese da melanina. No qual, os despigmentantes de maior ação, usados na terapia do melasma, agem inibindo a tirosinase.

A HQ é o despigmentante mais utilizado na terapia do melasma, em concentrações de 2% e 4% porém, verificou-se que este ativo não é seguro, por desenvolver inúmeras reações adversas, como a ocronose exógena. Podendo ser substituído pelos demais despigmentantes, pois isso minimizaria os efeitos adversos provenientes do seu uso.

Comparou-se e descreveu dos diversos estudos apresentados, a eficácia da HQ, comparado aos demais despigmentantes usados no tratamento do melasma, usados isoladamente ou em combinações, com diferentes formas farmacêuticas e concentrações.

Foi observado através dos resultados que os ativos que foram comparados com o efeito despigmentante da HQ, destacam-se o ácido azeláico, ácido glicólico, ácido retinóico ou tretinoína, fosfato de ascorbil magnésio, ácido kójico, ácido mandélico, ácido ascórbico ou vitamina C, sendo que estes, tem efeito semelhante ao da HQ como despigmentante na terapia do melasma.

Já os ativos que potencializam a ação despigmentante da HQ são o ácido glicólico tamponado, antioxidantes como a vitamina C e E, ácido kójico, ácido glicólico, tri-retinol, tretinoína ou ácido retinóico, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, podendo estes serem usados em combinação com a HQ, para potencializar o seu efeito despigmentante no tratamento da hiperpigmentação.

E por fim, dentre os despigmentantes apresentados, os que agem alternativamente à HQ, estão em maior relevância o ácido azeláico, ácido glicólico, gel de adapeleno, tretinoína ou ácido retinóico, ácido láctico, dexametasona, monometil éter de hidroquinona, hidrocortisona, vitamina C, soro de rucinol, ácido alfa-hidroxi, niacinamida e o ácido tranexâmico, ambos usados por fornecer uma maior segurança ao paciente, reduzindo os riscos de desenvolver efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-HAFEZ, K.; MAHRAN, A. M.; HOFNY, E. R.; MOHAMMED, K. A.; DARWEESH, A. M.; AAL, A. The impact of acne vulgaris on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt. **International Journal of Dermatology**, v. 48, n. 3, p. 280-5, 2009. Acessado em 02 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261017>.

ACHAR, A.; RATHI, S. K. Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases (Article). **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 4, p. 380-382, 2011. Acessado em 02 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965843>.

ALCHORNE, M. M. A.; ABREU, M. A. M. M. Dermatologia na pele negra. **Anais Brasileiro Dermatologia**, v. 83, n. 1, 2008. Acessado em 29 de maio de 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n1/a02>.

ARORA, P.; SARKAR, R.; GARG, V. K.; ARYA, L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 5, n. 2, p. 93-103, 2012. Acessado em 01 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060704>.

AVRAM, M. R.; TSAO, S.; TANNOUS, Z.; AVRAM, M. M. **Atlas colorido de Dermatologia Estética**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2008.

AZULAY-ABULAFIA, L.; TANAKA, R.; SPINELLI, L.; LEVITES, J.; JORDÃO, D. N.; LEÃO, R. S.; CELIA, S.; CAMPOS, L. C. E.; ROCHA, P. C.; DUQUE-ESTRADA, E. O. Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH)\*. Estudo de observação de eficácia de clínica. **Revista Brasileira Medicina**, v. 60, n. 8, 2003. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/rbm/v60n8a10.pdf>.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Dermatologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 2008.

BAE, H.; PARVEZ, S.; KANG, M.; CHUNG, H.; CHO, C.; HONG, M.; SHIN, M. Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents. **Phytotherapy Research**, v. 20, p. 921-934, 2006. Acessado em 03 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16841367>.

BALIÑA, L. M. GRAUPE, K. The Treatment of Melasma 20% Azelaic Acid versus 4% Hydroquinone Cream. **International Journal of Dermatology**, v. 30, n. 12, p. 893–895, 1991. Acessado em 03 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1816137>.

BAUMANN, L.; BAUMAN, A.; BARBA, A.; WEISBERG, E.; TRATTNER, E.; LAZARUS, M. **Dermatologia Cosmética: Princípios e Prática**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, 2004.

CARDEN, S. M.; BOISSY, R.; SCHOETTKER, P. J.; GOOD, W. V. Albinism: modern molecular diagnosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 82, p. 189-195, 1998. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1722467/pdf/v082p00189.pdf>.

CHAUDHARY, S.; DAYAL, S. Efficacy of combination of glycolic acid peeling with topical regimen in treatment of melasma. **Jornal of Drugs in Dermatologic**, v. 12, n. 10, p. 1149-53, 2013. Acessado em 29 de maio de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085051>.

COHEN, J. L.; MAKINO, E. B. S.; SONTI, S.; MEHTA, R. Synergistic Combination of an In-office Procedure and Home Regimen for the Treatment of Facial Hyperpigmentation. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 5, n. 4, 2012. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.researchgate.net/publication/227180494\\_Synergistic\\_Combination\\_of\\_an\\_Inoffice\\_Procedure\\_and\\_Home\\_Regimen\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Facial\\_Hyperpigmentation](http://www.researchgate.net/publication/227180494_Synergistic_Combination_of_an_Inoffice_Procedure_and_Home_Regimen_for_the_Treatment_of_Facial_Hyperpigmentation)

COSTA, A.; MOISES, T. A.; CORDERO, T.; ALVES, C. R. T.; MARMIRORI, J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, 2010. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0365-05962010000500003&pid=S036505962010000500003&pdf\\_path=abd/v85n5/v85n05a03.pdf](http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0365-05962010000500003&pid=S036505962010000500003&pdf_path=abd/v85n5/v85n05a03.pdf)

COSTA, A.; ARRUDA, L. H. F.; PEREIRA, E. S. P.; PEREIRA, M. O.; SANTOS, F. B. C.; FÁVARO, R. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achro max y l® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. v. 3, n. 4, p. 22-30, 2011. Acessado em 10 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678005.pdf>.

DIFFEY, B. L.; GRICE, J. The influence of sunscreen type on photoprotection. **British Journal of Dermatology**, v. 137, n. 1, p. 103-105, 1997. Acessado em 15 de abril de 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.1997.17761863.x/abstract>.

ENGASSER, P. G.; MAIBACH, H. I.; CITY, R.; FRANCISCO, S.; Cosmetics and dermatology: Bleaching creams. **Journal of the American Academy for Dermatology**, v. 5, n 2, p. 143-147, 1981. Acessado em 29 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7021611>.

ERBIL, H.; SEZER, E.; TASTAN, B.; ARCA, E.; KURUMLU, Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. **Journal of the American Academy for Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 25-30, 2007. Acessado em 29 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204097>.

ESPINAL-PEREZ, L. E.; MONCADA, B.; CASTANEDO-CAZARES, J. P. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. **International Journal of Dermatology**, v. 43, n. 8, p. 604-607, 2004. Acessado em 31 de maio de 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02134.x/abstract>.

FINLAY, A. Y.; BASRA, M. K. A.; PIGUET, V.; SALEK, S. Dermatology Life Quality Index (dlqi): a paradigm shift to patient-centered outcomes. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, p. 2464-2465, 2012. Acessado em 01 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592153>.

FITTON, A.; GOA, K. L. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. **Drugs**, v. 41, n. 5, p. 780-98, 1991. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1712709>.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 153-158, 2007. Acessado em 20 de março de 2015. Disponível em: [http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol30No1\\_153\\_26-DV05137.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol30No1_153_26-DV05137.pdf).

FRAMIL, V. M. S.; MELHEM, M. S. C.; SZESZS, M. W.; CORNETA, E. C.; ZAITZ, C. Pityriasis versicolor circinata: isolation of *Malassezia sympodialis* - Case report. **Anais Brasileiros Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 227-8, 2010. Acessado em 09 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/en\\_15.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/en_15.pdf).

FRASSON, A. P. Z.; CANSSI, C. M. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 29, n.2, p.197-201, 2008. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/462/433](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/462/433).

FROES, G. C.; PEREIRA, L. B.; ROCHA, V. B. Caso para diagnóstico. **Anais Brasileiro Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 425-7, 2009. Acessado em 09 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0365-05962008000100013&pid=S0365-05962008000100013&pdf\\_path=abd/v83n1/a13.pdf](http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0365-05962008000100013&pid=S0365-05962008000100013&pdf_path=abd/v83n1/a13.pdf)

GONCHOROSKI, D. D.; CÔRREA, G. M. Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. **Infarma**, v.17, n 3/4, 2005. Acessado em 20 de março de 2015. Disponível em: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/17/tratamento\\_de\\_hiperpigmentacao.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/17/tratamento_de_hiperpigmentacao.pdf).

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia: descomplicando os princípios ativos**. 3ª ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora Ltda, 2009.

GRIMES, P. E. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. **Archives of Dermatology**, v. 131, n. 12, p. 1453-7, 1995. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7492140>.

GUEVARA, I. L.; PANDYA, A. G. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 12, p. 966-72, 2003. Acessado em 10 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636195>.

GUPTA, A. K.; GOVER, M. D.; NOURI, K.; TAYLOR, S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. **Journal of the American Academy of Dermatology** v. 55, p. 1048-1065, 2006. Acessado em 10 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097400>.

GUTIÉRREZ-PASCUAL, M.; SOLS-CANDELA, M.; PINEDO, F.; LÓPEZ-ESTEBARANZ, Y. J. L. Toxicodermia por capecitabina. Presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura. **Actas Dermosifiliogr.** v. 100, p. 329-43, 2009. Acessado em 02 de abril de 2015. Disponível em: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13136509&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=103&ty=118&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v100n04a13136509pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13136509&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=103&ty=118&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v100n04a13136509pdf001.pdf).

HADDAD, A. L.; MATOS, L. F.; BRUNSTEIN, F.; FERREIRA, L. M.; SILVA, A.; COSTA JUNIOR, D. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. **International Journal of Dermatology**, v. 42, p. 153-156, 2003. Acessado em 10 de abril de 2015. Disponível em: [http://www.researchgate.net/profile/Flavia\\_Brunstein/publication/10792646\\_A\\_clinical\\_prospective\\_randomized\\_double-blind\\_trial\\_comparing\\_skin\\_whitening\\_complex\\_with\\_hydroquinone\\_vs\\_placebo\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_melasma/links/0fcfd5087b3b44b4dd000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Flavia_Brunstein/publication/10792646_A_clinical_prospective_randomized_double-blind_trial_comparing_skin_whitening_complex_with_hydroquinone_vs_placebo_in_the_treatment_of_melasma/links/0fcfd5087b3b44b4dd000000.pdf).

HERNANDEZ, M.; MERCIER-FRESNEL, M. **Manual de Cosmetologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, 1999.

HUH, C.; SEO, K.; PARK, J.; LIM, J.; EUN, H.; PARK, K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin C Iontophoresis in Melasma. **Pharmacology and Treatment**, v. 206, p. 316-320, 2003. Acessado em 31 de maio de 2015. Disponível em: [http://www.researchgate.net/profile/ChangHun\\_Huh/publication/10739930\\_A\\_randomized\\_double-blind\\_placebo\\_controlled\\_trial\\_of\\_vitamin\\_C\\_iontophoresis\\_in\\_melasma/links/09e4150c048b93e0c7000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/ChangHun_Huh/publication/10739930_A_randomized_double-blind_placebo_controlled_trial_of_vitamin_C_iontophoresis_in_melasma/links/09e4150c048b93e0c7000000.pdf).

HURLEY, M. E.; GUEVARA, I. L.; GONZALES, R. M.; PANDYA, A. G. Efficacy of glycolic acid peels for the treatment of melasma. **Arco Dermatology**, v. 138, p. 1578-1582, 2002. Acessado em 20 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472345>.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 2008.

KAKITA, L. S.; LOWE, N. J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. **Clinical Therapeutics**, v. 20, n. 5, p. 960-70, 1998. Acessado em 02 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829447>.

KANG, W. H.; CHUN, S. C.; LEE, S. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies. **The Journal of Dermatology**, v. 25, n. 9, p. 587-96, 1998. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798345>.

KHANNA, N.; RASSOL, S. Facial melanoses: Indian perspective. **Indian Journal of Dermatology**, v. 77, n. 5, p. 552-564, 2011. Acessado em 15 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860153>.

KHEMIS, A.; KAIAFA, A.; QUEILLE-ROUSSEL, C.; DUTEIL, L.; ORTONNE, J. P. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. 5, p. 997-1004, 2007. Acessado em 31 de maio de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388924>.

KIM, W. S. Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxy acid, vitamin C and oxygen for melasma. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 15, n. 1, p. 21-4, 2013. Acessado em 29 de maio de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368684>.

LEE, A. An updated review of pathogenic melasma. **Magazine Dermatology Sinica**, v. 32, no. 4, p. 233-239, 2014. Acessado em 15 de março de 2015. Disponível em: <http://www.derm-sinica.com/article/S1027-8117%2814%2900054-8/pdf>.

LEE, H.; OH, I. Y.; KOO, K. T.; SUK, J. M.; JUNG, S. W.; PARK, J. O.; KIM, B. J.; CHOI, Y. M. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. **Skin Research and Technology**, v. 20, n. 2, p. 208-12, 2014. Acessado em 29 de maio de 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/srt.2014.20.issue-2/issuetoc>.

LEONARDI, G. R.; KUREBAYASHI, A. K.; BABY, A. R.; MATHEUS, L. G. M.; VELASCO, M. V. R.; BEDIN, V.; ZAGUE, V. **Cosmetologia Aplicada**. 2ª ed. São Paulo: Livraria e Editora Santa Isabel Ltda, 2008.

LIM, J. T. The treatment of melasma gel using kojic acid containing hydroquinone and glycolic acid. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 25, p. 282-4, 1999. Acessado em 10 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10417583>.

LIM, J. T.; THAM, S. N. *Peeling* of glycolic acid in the treatment of melasma among Asian women. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 23, p. 177-9, 1997. Acessado em 10 de março de 2015. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/pt/documents/c4db7d0cb56349b77a39df0ab7e5dd19e1606298>

LOWE, N. J.; RIZK, D; GRIMES, P.; BILLIPS, M.; PINCUS, S. Azelaic Acid 20% Cream in the Treatment of Facial Hyperpigmentation in Darker-Skinned Patients. **Clinical Therapeutics** v. 20, n. 5, 1998. Acessado em 15 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829446>.

LUZ, L. L.; SANTOS, S. L.; PARTATA, A. K. Vitiligo e seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 3, 2014. Acessado em 09 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.itpac.br/arquivos/Revista/73/artigo5.pdf>.

MAGALHÃES, G. M.; BORGES, M. F. M.; OLIVEIRA, P. J. V.; NEVES, D. R. *Peeling* de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 3, p. 173-9, 2010. Acessado em 02 de março de 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265519983007>.

MIOT, L. D. B.; SILVA, M. G.; MIOT, H. A.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623-35, 2009. Acessado em 10 de março de 2015. Disponível em: [www.scielo.br/pdf/abd/v84n6/v84n06a08.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n6/v84n06a08.pdf).

MIRANDA, A. R.; CASTRO, C. F. S.; SILVÉRIO, M. D. O. Avaliação da atividade antioxidante e inibição da tirosinase do extrato das folhas do jatobá (*Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, supl. I, p. 693-699, 2014. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/1983-084x/12\\_035&pid=S1516-05722014000700009&pdf\\_path=rbpm/v16n3s1/09.pdf](http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/1983-084x/12_035&pid=S1516-05722014000700009&pdf_path=rbpm/v16n3s1/09.pdf).

MOREIRA, A. M.; BRAVO, B. S. F.; AMORIM, A. G. F.; LUIZ, R. R.; ISSA, M. C. A. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 2, p. 99-104, 2010. Acessado em 16 de março de 2015. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/64/Estudo-duplo-cego-comparativo-entre-hidroquinona-e-extrato-de-uva-ursina-no-tratamento-do-melasma>.

MURISIER, F.; BEERMANN, F. Genetics of pigment cells: lessons from the tyrosinase gene Family. **Histology and Histopathology**, v. 21, n. 5, p. 567-578, 2006. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.hh.um.es/pdf/Vol\\_21/21\\_5/Murisier-21-567-578-2006.pdf](http://www.hh.um.es/pdf/Vol_21/21_5/Murisier-21-567-578-2006.pdf).

NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. **Caderno de Farmácia**, v. 5, n. 1, p. 7-14, 1999. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19373/000296082.pdf>.

NEVES, D. R.; JOSE JUNIOR, R. R.; OLIVEIRA, P. J. V. Melanocyte transplant in piebaldism - Case report. **Anais Brasileiro Dermatologia**. v. 85, n. 3, p. 385-8, 2010. Acessado em 09 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/en\\_a16v85n3.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/en_a16v85n3.pdf).

NICOLETTI, M. A.; ORSINE, E. M. A.; DUARTE, A. C. N.; BUONO, G. A. Hiper Cromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmentantes Cutâneos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 14, 2002. Acessado em 10 de abril de 2015. Disponível em: [http://maquel.com.br/media/academico/artigo/01\\_05\\_02\\_hiper Cromias.pdf](http://maquel.com.br/media/academico/artigo/01_05_02_hiper Cromias.pdf).

NORDLUND, J. J.; GRIMES, P. E.; ORTONNE, J. P. The safety of hydroquinone. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n. 7, p. 781-7, 2006. Acessado dia 15 de abril de 2015. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16898897>.

OTTO, T.; ZAGUE, V.; MACEDO, E. I.; LEONARDI, G. R. Avaliação dos despigmentantes prescritos na região de Piracicaba – São Paulo. **Infarma**, v. 16, n. 3-4, 2014. Acessado em 29 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/80/infarma1.pdf>.

PARK, K. C.; CHAN, R.; LEE, M. H.; LEE, E. S.; CHANG, S. E.; LEOW, Y. H. A randomized controlled study of the efficacy and safety of a fixed combination triple (fluocinolone acetonide 0.01%, 4% hydroquinone, tretinoin 0.05%) compared to 4% Hydroquinone cream in Asian patients with moderate to severe melasma. **The British Journal of Dermatology**, v.159, n. 3, p. 697-703, 2008. Acessado em 14 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18616780>.

PURIM, K. S. M.; LEITE, N. Fotoproteção e Exercício Físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, n 3, 2010. Acessado em 02 de março de 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v16n3/14.pdf>.

RAFAL, E. S.; GRIFFITHS. C. E. M.; DITRE, C.M.; FINKEL, L. J.; HAMILTON, T.A.; ELLIS, C.N.; VOORHEES, J.J. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A controlled clinical trial vehicle. **The British Journal of Dermatology**, v. 129, p. 415-21, 1992. Acessado em 20 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1729619>.

RENDON, M.; BERNEBURG, M.; ARELLANO, I.; PICARDO, M. Treatment of melasma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 5, p. 272-281, 2006. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962205049662>.

RIBEIRO, C. J. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 2ª ed. São Paulo Pharmabooks Editora, 2010.

ROCHA, L. M.; MOREIRA, L. M. A. Diagnóstico laboratorial do albinismo oculocutâneo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**, v. 43, n. 1, p. 25-30, 2007. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n1/a06v43n1.pdf>.

ROMERO, S. A. R.; PEREIRA, P. M. R.; MARIANO, A. V. O.; FRANCESCONI, F.; FRANCESCONI, V. A. Aplicação da dermatoscopia no auxílio diagnóstico da oocroonose exógena. **Anais Brasileiro Dermatologia**, v. 86, supl. 11, n. 4, p. 31-4, 2011. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4s1/v86n4s1a07.pdf>.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2007.

SANDIN, J.; OLIVEIRA, T. G.; CURI, V. C.; MACEDO, A. C. L.; SAKAI, F. D, P.; VASCONCELOS, R. C. F. Aplicação de *peeling* de ácido láctico em pacientes com melasma – um estudo comparativo. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 255-60, 2014. Acessado em 20 de março de 2015. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/344/Aplicacao-de-peeling-de-acido-lactico-em-pacientes-com-melasma---um-estudo-comparativo>.

SARKAR, R.; KAUR, C.; BHALLA, M.; KANWAR, A. J. The Combination of Glycolic Acid Peels With a Topical Regimen in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients: A Comparative Study. **Dermatologic Surgery**, v. 28, p. 828-832, 2002. Acessado em 29 de maio de 2015. Disponível em: [http://www.researchgate.net/publication/11140481\\_The\\_Combination\\_of\\_Glycolic\\_Acid\\_Pee ls\\_With\\_a\\_Topical\\_Regimen\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Melasma\\_in\\_Dark-Skinned\\_Patients\\_A\\_Comparative\\_Study](http://www.researchgate.net/publication/11140481_The_Combination_of_Glycolic_Acid_Pee ls_With_a_Topical_Regimen_in_the_Treatment_of_Melasma_in_Dark-Skinned_Patients_A_Comparative_Study).

SATO, M. E. O.; GARDONI, B. L. K.; PONTAROLO, R.; NORONHA, L.; REICHERT, A.; SERAFINI, S. Z. Avaliação Clínica e Morfológica da Ação da Hidroquinona e do Ácido Fítico como Agentes Despigmentantes. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 3, p. 297-303, 2004. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.litamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP\\_23\\_3\\_1\\_4\\_L5VV8OR4G6.pdf](http://www.litamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP_23_3_1_4_L5VV8OR4G6.pdf).

SEHGAL, V. N.; VERMA, P.; SRIVASTAVA, G.; AGGARWAL, A. K.; VERMA, S. Melasma: treatment strategy. **Journal of aesthetics and laser therapy**, v.13, n. 6, p. 265-79, 2011. Acessado em 02 de março de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981383>.

SMIT, N. P.; KOLB, R. M.; LENTIJES, E. G.; NOZ, K. C.; VAN, M. H.; KOERTEN, H. K.; VERMEER, B. J.; PAVEL, S. Variations in melanin formation by cultured melanocytes from different skin types. **Archives of Dermatological Research**, v. 290, n. 6, p. 342-9, 1998. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9705167\\_01/06/2015](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9705167_01/06/2015).

SOUZA, V. M.; DANIEL JÚNIOR, A. **Ativos Dermatológicos, volumes de 1 a 4: guia de ativos dermatológicos usados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos**. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2009.

SOUTOR, C.; HORDINSKY, M. **Dermatologia Clínica**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015. Acessado: 17/06/2015. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=uJ3rBgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=associa%C3%A7%C3%B5es+e+comp+ara%C3%A7%C3%B5es+de+ativos+usados+no+tratamento+do+mélasma+&ots=QhXHAemFMY&sig=zCIRgi-17EFU067cdl2Kebzj4rY#v=onepage&q&f=true>.

TOURLAKI, A.; GALIMBERT, M. G.; PELLACANI, G.; BENCINI, P. L. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. **The Journal of dermatological treatment**, v. 25, n. 3, p. 218-22, 2014. Acessado em 02 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385073>.

VELASCO, M. V. R.; RIBEIRO, M. E.; BEDIN, V.; OKUBO, R. F.; STEINER, D. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. **Anais brasileiro Dermatologia**, v. 79, n. 1, p. 91-99, 2004. Acessado em 05 de junho de 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n1/en\\_19999.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n1/en_19999.pdf).

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Ciência e saúde coletiva**, v. 12, n. 1, p. 216, 2007. Acessado em 10 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v12n1/20.pdf>.

YON, J. I.; OH, J. K.; KIM, B. K.; SUH, D. H.; CHUNG, S. J.; OH, S. J.; KIM, J. J.; KANG, S. H. Relationship between skin phototype and MED in Korean, brown skin. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 13, n. 5-6, p. 208-11, 1997. Acessado em 01 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9542761>.