

# Melasma: tratamento e suas implicações estéticas

## *Melasma: treatment and its aesthetic implications*

Recebido em: 19/12/2017

Aceito em: 10/04/2018

**Kledson Lopes BARBOSA<sup>1</sup>; Monique Ribeiro Mota GUEDES<sup>2</sup>**

*1Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas – UFAL. Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, CEP 57072-900. Maceió, AL, Brasil. 2Centro de Capacitação Educacional, Instituto Nacional de Ensino Superior e Centro de Consultoria Educacional. AV. Conselheiro Aguiar, 1729, Boa Viagem, CEP 51111-011. Recife, PE, Brasil. E-mail: kledsonlopesb@gmail.com*

### ABSTRACT

Melasma is part of a biological phenomenon, developed from exposure to UV rays, use of exogenous hormones, genetic factors, and drugs that cause photosensitization. It is known that the incidence occurs mainly in women of childbearing age. Hyperpigmentation is a skin disease that arises after a cutaneous lesion due to an inflammatory reaction. Melasma and hyperpigmentation are two relatively frequent conditions, and because of the frequency with which they resurface after treatment, it is extremely important to know them to obtain essential information of an effective therapy without resurgence. In this sense, the objective of this study was to perform a literature review on melasma and hyperpigmentation contemplating the pathophysiology and main treatments used. For this, a study was developed as exploratory-descriptive qualitative research carried out in international journals from November 2016 to April 2017. It is concluded that the treatment protocols have progressed in recent years. However, the actual pathogenesis of melasma remains somewhat unsatisfactory and that topical agents and systems that use laser sometimes induce improvement of pigmentation and not total elimination of the lesion.

**Keywords:** melasma; piel; hyperpigmentation; epidemiology; treatment

### RESUMO

O melasma faz parte de um fenômeno biológico, desenvolvido a partir da exposição aos raios UV, uso de hormônios exógenos, fatores genéticos, e fármacos que causam fotossensibilização. Sabe-se que a incidência ocorre principalmente em mulheres em idade fértil. A hiperpigmentação trata-se de uma doença da pele que surge após lesão cutânea em decorrência de uma reação inflamatória. Por ser - o melasma e a hiperpigmentação - duas condições relativamente frequentes, e pela frequência com que ressurgem após o tratamento, é de extrema importância conhecê-las a fim de se obter informações relevantes para um tratamento eficaz e sem recidiva. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre melasma e hiperpigmentação contemplando a fisiopatologia e os principais tratamentos utilizados. Para isto, foi desenvolvido uma pesquisa qualitativa de cunho exploratório-descritivo realizada em periódicos internacionais no período de novembro de 2016 a abril de 2017. Os protocolos de tratamento progrediram nos últimos anos, entretanto, o conhecimento da real patogênese do melasma continua insatisfatório e que agentes tópicos e os sistemas que utilizam laser, por vezes induzem a melhora da pigmentação e não a eliminação total da lesão.

**Palavras-chave:** melasma; pele; hiperpigmentação; epidemiologia; tratamento

## INTRODUÇÃO

A melanina é crucial na determinação da cor da pele e do cabelo. Este pigmento é responsável por absorver a luz ultravioleta (UV) além de promover proteção contra lesões causadas pelo efeito da luz e espécies reativas como é o caso dos radicais livres gerados também por exposição ao UV (1). Em níveis controlados de melanina, a pele tende a se beneficiar. Por outro lado, sua produção exacerbada ocasiona acúmulo na pele, desencadeando vários problemas, tal como hiperpigmentação adquirida, que inclui melasma, manchas de idade e sardas (2).

Melasma é uma condição de hipermelanose crônica ocasionada pela foto-exposição da pele, sendo mais comum nas regiões frontal e malar (3,4). Este distúrbio é comum em fototipos mais alto, e mais incidente no sexo feminino. Além disso, a prevalência depende da etnia da população que varia entre 9 a 40% (5,6). Dessa forma, a classificação da pele humana foi proposta por Fitzpatrick em 1976 em seis fototipos diferentes, dos quais são classificados em: Fototipos I e II (pele branca), III (morena clara), IV (morena moderada), V (morena escura), VI (negra) (7).

O mecanismo do surgimento do melasma ainda não está totalmente esclarecido. Entretanto, acredita-se que o sinergismo entre exposição à luz ultravioleta, luz visível, fatores genéticos, bem como influências hormonais, sejam os principais coadjuvantes para o seu aparecimento (8).

Houve importante progresso no tratamento do melasma, e muitas modalidades estão ao alcance da população. Dentre elas podem ser citadas: a prevenção da radiação UV por meio de bloqueadores solares, agentes clareadores tópicos, terapias de luz e laser. Por outro lado, o clareamento incompleto e as recorrências do melasma têm provocado muitas frustrações em seus portadores. A falta de sucesso das terapias para o tratamento de melasma está associada a vários fatores, dentre eles, variabilidade na apresentação clínica, resposta ao tratamento, fototipos de pele, etnia (9). Ademais, há um ávido interesse nas terapias medicamentosas orais e suplementos dietéticos na tentativa de eliminar e controlar o melasma (6,8).

O tratamento regulado intenso de luz pulsada, é um gerador de luz pulsada policromática, capaz de produzir sequências de pulsos luminosos perfeitamente calibrados e homogêneos, e que tem sido utilizado no tratamen-

to de melasma (10). A luz pulsada também foi descrita como um método seguro e efetivo para o tratamento de lesões pigmentadas, e, uma opção terapêutica para o rejuvenescimento cosmético (11). Os comprimentos de onda de saída específicos dependem dos filtros de corte utilizados (12), que otimizam a absorção pela melanina e previnem efeitos adversos como é o caso de eritema, bolhas e crostas (13).

Acredita-se que os agentes tópicos clareadores sejam, dentre as opções de tratamento, a primeira escolha, embora existam relatos frequentes de ação limitada. A luz pulsada intensa, bem como outras modalidades de tratamentos baseados a laser, mostraram-se conflituosos no que se refere aos efeitos, por causar hipopigmentação manchada e escurecimento paradoxal do melasma (14).

Por ser o melasma uma manifestação caracterizada por manchas escuras na face relativamente frequente, e pela frequência com que ressurge após o tratamento, é de extrema importância o aprofundamento do estudo a fim de obter informações essenciais para um tratamento mais efetivo. Nesse sentido, a motivação para o desenvolvimento dessa pesquisa foi o valor estético dado ao melasma bem como a importância da prevenção e tratamento por meio de técnicas que eliminem as chances de sua recorrência. Este estudo pretende mostrar uma revisão de literatura acerca do melasma e hiperpigmentação, contemplando a fisiopatologia e os principais tratamentos utilizados.

## MÉTODO

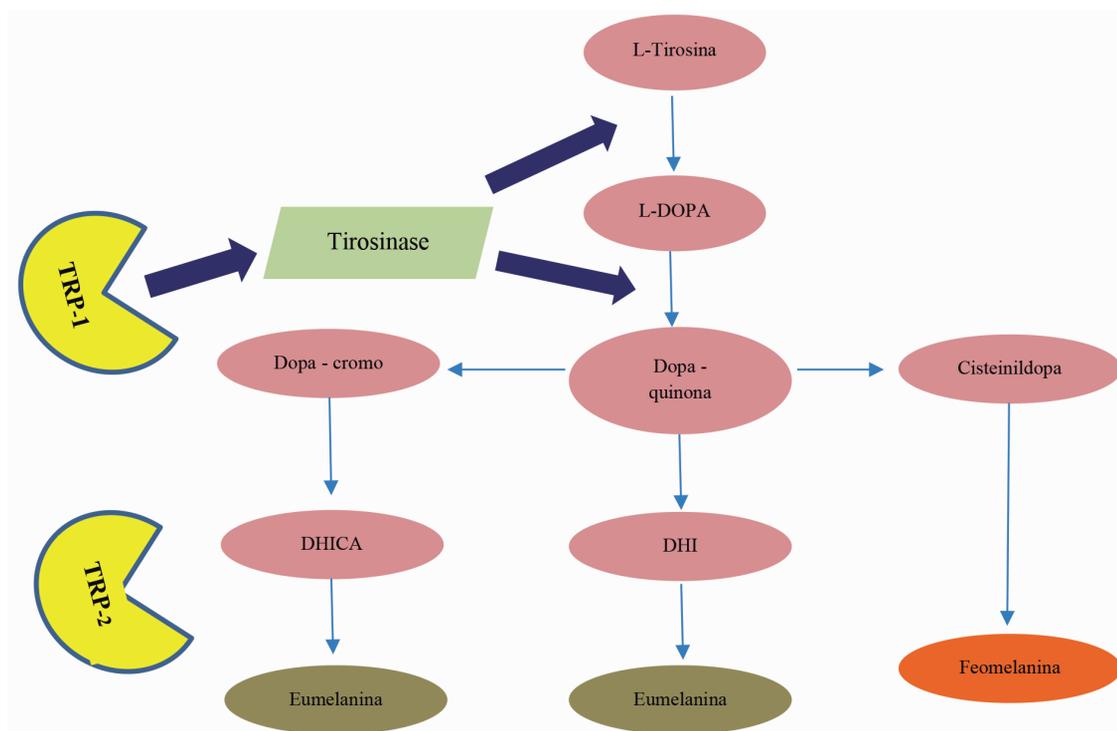
Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa. Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme, LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES no período de novembro de 2016 a abril de 2017. Os descritores utilizados para a seleção foram: melasma, hiperpigmentação, pigmentação facial, fisiopatologia do melasma, tratamento do melasma. As estratégias utilizadas para inclusão dos artigos neste estudo foram artigos de pesquisas com estudos humanos, de revisão e artigos publicados nas versões inglês e espanhol disponíveis por completo nas bases eletrônicas. O critério de exclusão utilizado foi para dissertações, teses, trabalhos publicados em anais de eventos, bem como capítulo de livros, além de artigos incompletos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Regulação da produção de melanina.** Quanto à regulação na síntese de melanina, a proteína tirosinase melanogênica é a principal enzima responsável por estabelecer limites à síntese de melanina. Sua tradução ocorre no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, de onde segue para os melanossomas que atuam de modo a sintetizar e acumular a melanina (15).

Logo após a síntese de melanina, a mesma é transportada para os queratinócitos circundantes, sendo

a pigmentação constitutiva altamente dependente da quantidade e qualidade de melanina. Nessa dinâmica, participam dois pigmentos, o primeiro, a eumelanina, que é um pigmento que assume cor castanha a preto. O segundo, feomelanina, amarelo a vermelho (Figura 1). Estudos moleculares revelaram que o tipo e a quantidade de melanina estão sob o controle de vários genes, que determinam as variações nos diferentes fototipos (I-VI) de pele. Por bastante tempo pensou-se que a feomelanina seria fotorreativa. Porém, a eumelanina dissipa cerca de 99% dos raios ultravioleta (UV) e visível, tornando-se, dessa forma, o fotoprotetor primário (16).



**Figura 1.** Representação esquemática da síntese de eumelanina e feomelanina com suas respectivas enzimas envolvidas (17). TRP-1 e 2: Proteína relacionada com tirosinase; DHICA: ácido 5,6-diidroxiindol-2-carboxílico; DHI: 5,6-diidroxiindol; L-DOPA: L-3,4-diidroxiifenilalanina

Del-Bino e cols. (2015) descreveram que a epiderme humana possui aproximadamente 74% de eumelanina e 26% de feomelanina. E essas taxas estão presentes independentes do grau de pigmentação da pele (18).

A pigmentação da pele humana é visivelmente variável e existem relatos de que essa diferença de fototipos seja inerente à evolução, que contribuiu para regular a absorção dos níveis de UV (19). Outras especulações apontam uma correlação entre a distribuição geográfica da radiação UV e a pigmentação da pele (20), devido à hipótese de que indivíduos com pele de fototipo mais escuro (IV-VI), estejam expostos a maiores quantidades de radiação UVB (21).

Duas vias de degradação podem ser sinalizadas para a tirosinase: a primeira, associada ao retículo endoplasmático, mediada por um sistema ubiquitina de proteassoma; a segunda via de degradação ocorre através de endossomos ou lisossomos (22).

Ao considerar a tirosinase como potencialmente indutora da síntese de melanina, alguns pesquisadores têm proposto que os inibidores dessa enzima fossem empregados como agentes de branqueamento da pele, uma vez que, ao bloquear sua atividade biológica, teria como resposta baixa ou nenhuma síntese de melanina (23).

**Melasma.** O melasma, também conhecido como cloasma ou máscara de gravidez (13) trata-se de uma

condição de hiperpigmentação que ocorre no rosto, bem como na região extra-facial, devido à exposição solar desprotegida, podendo surgir também no pescoço e antebraços. A prevalência é predominantemente em mulheres adultas. Em adição, pode ser observado que este distúrbio crônico usualmente apresenta recidivas, causando implicações estéticas negativas na qualidade de vida do indivíduo afetado, devido aos tratamentos insatisfatórios (24).

**Fisiopatologia do melasma.** O aumento da pigmentação tornou-se a principal característica para o diagnóstico do melasma, sendo a causa mais co-

mun sua indução por melanócitos biologicamente ativos (6). Outro aspecto que provavelmente esteja associado, é a vascularização da pele afetada e a expressão elevada de fatores angiogênicos na epiderme (6,25,26).

Atualmente muitos fatores são reconhecidos como possíveis indutores do melasma. Os riscos de susceptibilidade podem surgir com a ingestão de determinados medicamentos, como por exemplo, os anticoncepcionais, ou ainda pela aplicação de certos cosméticos e outras substâncias que desencadeiam fotossensibilização (27), conforme mostrado no Quadro 1.

**Quadro 1.** Fatores de riscos associados ao desenvolvimento do melasma

Fatores de risco inevitáveis	Fatores de risco evitáveis
Gravidez	Exposição a Luz UV
Tipo de pele III-V	Ingestão de hormônio exógeno
Fotossensibilizantes	Estresse
Medicamentos (por ex. anticonvulsivantes)	Cosméticos fotossensibilizantes (por ex. filtros UV e óleos essenciais)
	Fármacos fotossensibilizadores (por ex. anticonvulsivos)

Adaptado de Becker e cols.(27)

A exposição aos raios UV é um dos fatores mais importantes nas alterações da pigmentação da pele, assim como os distúrbios de hiperpigmentação, principalmente em fototipos I-IV. Os raios UVB (290-320 nm), são considerados os mais graves, uma vez que promovem danos no DNA por meio da produção de dímeros de pirimidina, ciclobutano e fotoprodutos. Em adição, os raios UVA (320-400 nm) também podem ser citados como as principais causas de produção de espécies reativas de oxigênio, que atuam causando danos ao DNA. Os raios UVA penetram na pele e atingem tanto a camada basal como a epiderme (19).

Após exposição dos raios UVB são observadas queimaduras solares levando à lesão do DNA. Ainda, a exposição aos raios UV promove o acúmulo da proteína p53, que estaria relacionada com o estímulo da melanogênese, e, por conseguinte, o aparecimento de hiperpigmentação na pele (28, 29).

Ensaio clínico mostraram que a exposição aos raios UVA induz a síntese de enzimas de degradação da matriz (metaloproteínas) diretamente nos fibroblastos. Os raios UVB, por sua vez, produzem as metaloproteínas mediadas por secreção de fatores dérmicos solú-

veis. Uma variante do UVA, o UVA1, foi investigada e foi descoberto seu potencial para formação de dímeros de timina, peroxidação lipídica, apoptose em fibroblastos e proteínas de estresse oxidativo (19).

Dessa maneira, a exposição solar contribui, em curto e longo prazo, para vários efeitos nocivos à pele, principalmente quando se trata dos distúrbios de hiperpigmentação. Sendo assim, a fotoproteção é considerada o padrão ouro para a prevenção desses problemas dermatológicos (2).

Tratando-se de fotoproteção, cabe ressaltar a existência de dois tipos diferentes de bloqueador solar, a saber, os orgânicos e os baseados em minerais. Os protetores solares orgânicos funcionam de modo a absorver fortemente os raios UVB ou UVA, enquanto os de origem mineral, geralmente a base de dióxido de titânio e óxido de zinco, refletem os raios UV ao longo de toda a banda UV (30). Nessa perspectiva, reafirma-se a necessidade de combiná-los a fim de ser obtida uma maior proteção.

**Tipos de melasma.** Diferentes tipos de melasma são descritos na literatura o que torna relevante sua clínica e diagnóstico minucioso na anamnese. Sendo assim, os tipos de melasma e os critérios de diagnósticos podem ser visualizados no Quadro 2.

**Quadro2.** Tipos de melasma e critérios de diagnóstico

Tipo de melasma	Histologia	Luz de Wood	Dermatoscopia
Epidérmico	Aumento da melanina na epiderme	Fluorescência melhorada	Telangiectasia, pigmento castanho
Dérmico	Aumento perivascular	Ausência de fluorescência	Telangiectasia
Misto	Macrófagos, pigmentação epidérmica moderada	Ações com e sem fluorescência	Pigmento azul-cinza

Adaptado de Becker e cols. (27)

Alguns estudos têm direcionado o foco para o entendimento das causas que levam ao desenvolvimento das manchas escuras na face após exposição ao sol, característica frequentemente relacionada ao melasma. E têm surgido alegações que as causas mais comuns para o melasma sejam a gravidez, contracepção hormonal, história alimentar e exposição solar. Entretanto, pesquisas com essas perspectivas precisam de maiores avanços para confirmar estas afirmações. Embora existam muitos estudos sobre melasma, sua causa ainda não está totalmente elucidada. Além das questões supracitadas, também são pensados como fatores desencadeantes, as influências genéticas. Ambos os sexos podem ser afetados, mas a predominância se concentra no sexo feminino (31).

**Epidemiologia do melisma.** Em um estudo sobre a epidemiologia do melasma na população brasileira (32), os pesquisadores reportaram que o melasma foi, entre os distúrbios de pigmentação da pele, a causa que mais motivou a busca por tratamentos dermatológicos, sendo 23% para homens e 29,9% para mulheres. As melano-dermias estão no topo das queixas relatadas nas consultas dermatológicas no Brasil, cuja representatividade no *ranking* ocupa o terceiro lugar (8,4%) (33).

Em 2013 foi analisada uma população de 515 pacientes assistidos pela clínica dermatológica da Universidade Estadual Paulista e o melasma esteve presente entre as principais queixas, sendo 34% nas mulheres e 6% em homens (34). Segundo os pesquisadores, o clima tropical do Brasil auxilia o desenvolvimento dessas melano-dermias, considerando que 15 a 35% das mulheres brasileiras sejam afetadas.

No Brasil, a maior frequência de melasma ocorre entre mulheres com idade entre 20 e 40 anos. Além disso, há indicativos de uma relação hormonal na fisiopatologia do melasma. Em outros países, por exemplo, a Tunísia, 87% de mulheres diagnosticadas estavam entre 20 e 40 anos (35-37).

Na Arábia Saudita foi realizado um estudo com 1076 pacientes atendidos pelo serviço de dermatologia e foi observado que a hiperpigmentação ocasionada por melasma foi correspondente à quarta causa de procura por este serviço (33).

Há relatos de que indivíduos com fototipo mais baixos (I-II) são naturalmente susceptíveis ao desenvolvimento do melasma precocemente. Sendo assim, a melanina desempenha papel essencial na fotoproteção retardando o surgimento do melasma (36-38).

Muitas suposições são levantadas quanto ao surgimento do melasma, e isso se deve ao fato de que a causa do melasma ainda não está adequadamente esclarecida. Foi observado que sua prevalência sofria declínio após os 50 anos, relacionando a menopausa com a redução do número de melanócitos em decorrência do envelhecimento (17,39).

**Hiperpigmentação pós-inflamatória.** A hiperpigmentação pós-inflamatória trata-se de uma doença da pele que surge após lesão cutânea em decorrência de uma reação inflamatória, tais como: acne, dermatite atópica, psoríase, impetigo, complicações a laser entre outras, podendo surgir em todos os fototipos (I-VI) de pele, bem como em ambos os sexos (38,39).

Em um estudo desenvolvido na Índia foi observado que 70% dos indivíduos com até 35 anos de idade apresentavam marcas pós-inflamatórias pigmentadas, em decorrência de acne, com prevalência em ambos os sexos (40).

Quanto à duração, a hiperpigmentação pode durar de meses a anos, fazendo com que os indivíduos afetados percam sua qualidade de vida. Existem relatos que a hiperpigmentação surge de forma mais severa em casos de inflamação prolongada. O mecanismo de inflamação da epiderme desencadeia a produção de uma série de substâncias - citocinas, prostaglandinas e leucotrienos - que estimulam os melanócito epidérmicos e, por conseguinte, a produção elevada de melanina (16).

Ademais, a produção desses fatores foi observada sob estimulação solar, levando a considerar o papel da exposição aos raios UV no desencadeamento da hiperpigmentação pós-inflamatória. Em adição, relata-se que a inflamação cutânea causa danos à camada basal devido à liberação de melaninas a partir de queratinócitos, que resulta em acúmulo de melanóforos na derme evoluindo para hiperpigmentação dérmica. Vale ressaltar que procedimentos estéticos, tais como aqueles que utilizam luz, podem desencadear quadros de hiperpigmentação pós-inflamatória, principalmente em indivíduos de fototipo mais escuro (IV-VI) (41).

**Terapias de correção para o melasma e distúrbios pigmentares.** Ensaios clínicos realizados com combinação tripla de agentes clareadores tem resultado em efeitos positivos no tratamento do melasma e hiperpigmentação (42). Vale ressaltar ainda a existência de protocolos que utilizam a combinação de alguns agentes clareadores tópicos, que consistem geralmente em tetrinoína, hidroquinona e acetona de fluocinolona (43), assim como hidroquinona, ácido retinóico e butirato de hidrocortisona (44). Outro estudo mais recente tem ampliado as opções de combinação de agentes clareadores para o tratamento do melasma, como por exemplo, o uso de antiestrogênicos e um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (45).

Estudos clínicos randomizados têm buscado incluir nos protocolos de tratamento outros agentes tópicos com os mesmos benefícios daqueles utilizados com ou sem combinação. Dentre eles, podem ser citados extrato de soja, extrato de alcaçuz, mulberrosídeo F, N-acetilglucosamina, niacinamida, resveratol, rucinol, ácido dióico (ácido octadecenodióico) e ácido elágico, que pareceram ser promissores para o tratamento, uma vez que atingiram níveis considerados de sucesso nos distúrbios de hiperpigmentação (46).

Hwang e cols. (2017) avaliaram os efeitos de coumestrol na melanogênese/hiperpigmentação cutânea. Na investigação das ações anti-melanogênicas, os autores mostraram que o coumestrol suprime os níveis da tirosinase, ocasionando degradação da proteína em células melan-A, mediada por proteases e lisossoma. No entanto, foi observado que esse efeito ocorria em 25  $\mu$ M (22).

Em um estudo sobre o efeito do ácido tranexâmico (ATX) no tratamento de melasma (47), foi observado que o fármaco utilizado não causou eventos adversos graves ao longo do tratamento. Além disso, houve melhora na pigmentação da pele, no eritema e a redução de vasos e mastócito. Por meio da análise histológica, foi

sugerido que o ATX diminui o surgimento de eritemas à medida em que ocorre diminuição de vasos e mastócitos; por conseguinte, ocorre inibição da melanina em decorrência do bloqueio da interação entre melanócitos e queratinócitos. Efeitos similares foram conseguidos com ATX, por meio da diminuição da atividade de mastócitos afetados pela vascularização e dermatopatia (48).

As tecnologias envolvendo tratamentos a laser cresceram expressivamente ao longo do tempo nos tratamentos dermatológicos que incluem hiperpigmentação e melasma. No entanto, muitas dessas técnicas apresentam limitações (15). A eficiência do laser fracionário Ruby Q-switched de 694 nm (QSRL) de baixa dose foi investigada para o tratamento do melasma em mulheres coreanas por 6 semanas. E foi observado que essa técnica contribuiu para diminuição da área afetada, bem como para a redução da pigmentação, fazendo deste protocolo uma estratégia eficaz para o tratamento do melasma (49).

Yue e cols. (2016) investigaram a eficiência e segurança do laser fracionário de granada de alumínio de ítrio com dopagem de neodímio de 1064 nm Q-switched no tratamento de melasma em 27 pacientes chineses em 12 semanas. Os resultados apontaram diminuição nos índices de melanina de 56,5 para 32,8 após tratamento, e recorrência de 40% nos pacientes (50). Os autores relataram os ensaios como eficazes e seguros para o tratamento do melasma. Resultados similares a estes foram reportados por Cho e cols. (2009) (51).

Outro estudo utilizando as técnicas de laser (52), avaliou o efeito do laser Nd: YAG Q-comutado de baixa dosagem (1064 nm) sob as alterações na pele após o tratamento. Os autores observaram diminuição do índice de melanina e do grau de enrugamento nos indivíduos participantes. Por outro lado, Trivedi e cols. (2017) relataram que, apesar da terapia a laser Q-switched (Nd:YAG) apresentar inicialmente resultados positivos, foi necessário implementar semanalmente outros tratamentos estéticos (53). Além disso, a taxa de recorrência foi elevada, sendo em torno de 64-81% em apenas 3 meses. Outro estudo utilizando a técnica laser de cor pulsada e luz pulsada intensa mostrou que essas técnicas foram eficazes e seguras para o desaparecimento do melasma (54).

A eficiência e os efeitos adversos no tratamento do melasma com o laser Q-Switched Nd: YAG no modo fotoacústico de pulso com baixa fluência em 1,064 nm também foi investigada (55). Os resultados apontaram melhoras significativas em 60% dos indivíduos, após 5 sessões de terapia com laser, o que sugeriu que o trata-

mento utilizado pode ser uma maneira segura e eficaz de tratar o melasma facial.

Os tratamentos que envolvem laser ainda não são suficientes para a eliminação total do melasma e demais lesões de hiperpigmentação; contudo, essas terapias são reconhecidas como importantes aliadas para o progresso tecnológico visando o desenvolvimento de novos sistemas eficientes, bem como a capacidade de se tornarem otimizados com as modalidades de terapia tópica (27).

Novas modalidades para o tratamento do melasma estão sendo constantemente incrementadas no mercado estético. O ácido tranexâmico oral, por exemplo, foi uti-

lizado em um estudo na população asiática e os resultados mostraram que dos 561 pacientes investigados, 503 (89,7%) melhoram sua condição. A partir disto, parece que o ácido tranexâmico, na forma oral, pode ser um complemento para o tratamento do melasma refratário (56). Os principais tipos e métodos para o tratamento do melasma foram tabulados e apresentados no Quadro 3.

**Efeitos de colaterais.** A hidroquinona e os retinoides costumam ser as primeiras opções de tratamento de despigmentação, pois, diante de outros agentes tópicos, são os que apresentam maior eficácia e segurança (27). No Quadro 4, pode-se observar o mecanismo de ação e os efeitos secundários desses agentes tópicos.

**Quadro 3.** Terapias utilizadas no tratamento do melasma

Terapia	Protocolo	Referência
Oral	Ácido tranexâmico	(56)
Agente tópico	Combinado: hidroquinona, ácido retinóico e butirato de hidrocortisona	(44)
	Antiestrogênico	(45)
	Combinado: extrato de soja, extrato de alcaçuz, mulberrosídeo F, N-acetilglucosamina, niacinamida, resveratol, rucinol, ácido dióico (ácido octadecenodióico) e ácido elágico	(46)
	Coumestrol	(22)
	Ácido tranexâmico (ATX)	(47)
Laser	Laser fracionário Ruby Q-switched de 694 nm (QSRL)	(49)
	Laser fracionário de granada de alumínio de ítrio com dopagem de neodímio de 1064 nm Q-switched	(50)
	Laser Nd: YAG Q-comutado de baixa dosagem em 1064 nm	(52) (54)
	Laser Q-Switched Nd: YAG no modo fotoacústico de pulso com baixa fluência em 1,064 nm	(55)

**Quadro 4.** Mecanismo e efeitos secundários de hidroquinona e retinoides

	Hidroquinona	Retinoides
Mecanismo de ação	Inibidor competitivo de tirosina (conversão de L-tirosina para o L-dopa e L-dopa-quinona) Células alvo: Melanócitos	Inibição do gene de transcrição da tirosina; estimula a produção de queratinócitos epidérmicos
Efeitos secundários	Dermatite irritante (raramente); dermatite de contato alérgica, com recuperação após descontinuação	Eritema comum; raramente dermatite irritante; dermatite de contato alérgica, com recuperação após descontinuação

Adaptado de Becker e cols. (27)

## CONCLUSÃO

Embora os protocolos de tratamento expressem avanços nos últimos anos, a patogênese do melasma continua sendo algo intrigante, pois o que se percebe é a eficiência limitada dos tratamentos disponíveis no mercado de produtos estéticos, causando dessa forma, a reincidência do melasma. Pode ser levado em consideração que os agentes tópicos e os sistemas de laser apenas induzem melhoria da pigmentação e não eliminação total da lesão. Sendo assim, a prevenção do melasma deve ser, a princípio, realizada por meio do bloqueio da radiação solar, uma vez que reduz a biossíntese, o trans-

porte e transferência de melanina, conferindo redução da quantidade de melanina na pele.

O prognóstico do melasma e da hiperpigmentação é essencial, visto a possibilidade que surge de reduzir a prevalência e a intensidade das lesões. Portanto, esta revisão mostrou que é de extrema importância compreender melhor os mecanismos pelos quais os hormônios e a exposição aos raios UV induzem a síntese de melanina. Ademais, torna-se essencial que sejam expandidos os ensaios já realizados, bem como o desenvolvimento de outros estudos epidemiológicos numa perspectiva de prevenção e tratamento do melasma e outros distúrbios de hiperpigmentação.

## REFERÊNCIAS

- Swalwell H, Latimer J, Haywood RM, Birch-Machin MA. Investigating the role of melanin in UVA/UVB and hydrogen peroxide-induced cellular and mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA damage in human melanoma cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52: 626–634. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.019.
- Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: A review of the current and future technologies. *Dermatol Ther.* 2010; 23:31-47. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2009.01289.x.
- Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vukovic A, Tuckar N, Herman R, Grubisic G. Chloasma-the mask of pregnancy. *Coll Antropol.* 2008; 32:139-141.
- Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD003583.pub2.
- Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatment. *Inter J Dermatol.* 2017; 56: 902-908. DOI: 10.1111/ijd.13578.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65:689-697. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.12.046.
- Guiro E, Guiro R. *Fisioterapia dermatofuncional*. 3rd ed. São Paulo: Manole. 2004.
- Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexasel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, Lim HW, Hamzavi IH. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 2092–2097. DOI: 10.1038/jid.2010.95.
- Oluwatobi A, Ogbechie-Godec, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther.* 2017;7:305-318. DOI: 10.1007/s13555-017-0194-1.
- Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33:41–46. DOI: 10.1089/pho.2014.3819.
- Husain Z, Alster TS. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. *Clin Cosmet Investing Dermatol.* 2016; 9:29-40. DOI: 10.2147/CCID.S69106.
- Faurschou A, Togsverd-Bo K, Zachariae C, Haedersdal M. Pulsed dye laser vs. intense pulsed light for port-wine stains: a randomized side-by-side trial with blinded response evaluation. *Br J Dermatol.* 2009; 160:359-364. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08993.x.
- Weiss RA, Ross EV, Tanghetti EA, Vasily DB, Childs JJ, Smirnov MZ, Altshuler GB. Characterization of an optimized light source and comparison to pulsed dye laser for superficial and deep vessel clearance. *Lasers Surg Med.* 2011; 43: 92–98. DOI: 10.1002/lsm.21032.
- Ho SG, Chan HH. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 153-168. DOI: 10.2165/00128071-200910030-00002.
- Ando H, Ichihashi M, Hearing VJ. Role of the ubiquitin proteasome system in regulating skin pigmentation. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 4428-4434.
- Nouveau S, Agrawal D, Kohli M, Bernerd F, Misra N, Nayak CS. Skin Hyperpigmentation in Indian Population: Insights and Best Practice. *Indian J Dermatol.* 2016; 61: 487–495. DOI: 10.4103/0019-5154.190103.
- Videira IFS, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *Bras Dermatol.* 2013; 88: 76-83. DOI: 10.1590/S0365-05962013000100009.
- Del-Bino S, Ito S, Sok J, Nakanishi Y, Bastien P, Wakamatsu K, Bernerd F. Chemical analysis of constitutive pigmentation of human epidermis reveals constant eumelanin to pheomelanin ratio. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28: 707-717. DOI: 10.1111/pcmr.12410.

19. Nouveau S, Agrawal D, Kohli M, Bernerd F, Misra N, Nayak CS. Skin Hyperpigmentation in Indian Population: Insights and Best Practice. *Indian J Dermatol.* 2016; 61: 487–495. DOI: 10.4103/0019-5154.190103.
20. Del-Bino S, Berberd F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 33-40. DOI: 10.1111/bjd.12529.
21. Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 8962-8968. DOI: 10.1073/pnas.0914628107.
22. Hwang JA, Park NH, Na YJ, Lee HK, Lee HJ, Kim YJ, Lee CS. Coumestrol down-regulates melanin production in melan-a murine melanocytes through degradation of tyrosinase. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 40: 535-539. DOI: 10.1248/bpb.b16-00834.
23. Khan MT. Novel tyrosinase inhibitors from natural resources – their computational studies. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19: 2262-2272. DOI: 10.2174/092986712800229041.
24. Rivas S, Pandya AG. Treatment of Melasma with Topical Agents, Peels and Lasers: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14: 359-376. DOI: 10.1007/s40257-013-0038-4.
25. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41: 480-485. DOI: 10.1111/ced.12835.
26. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.* 2007; 46: 111-116. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009.
27. Becker S, Schiekofer C, Vogt T, Reichrath J. Melasma: Ein Update zu Klinik, Therapie und Pravention. *Der Hautarzt.* 2017; 68: 120-126. DOI: 10.1007 / s00105-016-3927-7.
28. Atoyán RY, Sharov AA, Eller MS, Sargsyan A, Botchkarev VA, Gilchrist BA. Oligonucleotide treatment increases eumelanogenesis, hair pigmentation and melanocortin1 receptor expression in the hair follicle. *Exp Dermatol.* 2007; 16: 671-677. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00582.x.
29. Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, D'Orazio J, Fung CY, Schanbacher CF, Granter SR, Fisher DE. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell.* 2007; 128: 853-864. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.045.
30. Forestier S. Rationale for sunscreen development. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 133-138. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.05.047.
31. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, Hexsel D, Im S, Lim J, Lui H, Pandya A, Picardo M, Rendon M, Taylor S, Van Der Veen JP, Westerhof W. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 1254-1262. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x.
32. Lupi O, Nunes S, Gomes NA, Pericles C. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol.* 2010; 85: 5-19.
33. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An. Bras. Dermatol.* 2014; 89: 771-782. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143063.
34. Ishiy PS, Silva LR, Penha MA, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from the campus of UNESP Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 529-531. DOI: dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142875.
35. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol.* 2011; 56: 380-382. DOI: 10.4103/0019-5154.84722.
36. Hexsel D, Lacerda, DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, Azulay-Abulafia L, Weber MB, Serra MS, Lopes NF, Cestari TF. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2013; 53: 440-444. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x.
37. Tamega AA, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 151-156. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x.
38. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of colors. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3: 20-31.
39. Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC, Maclin M. Postinflammatory hyperpigmentation: Etiologic and therapeutic considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12: 87-99. DOI: 10.2165/11536930-000000000-00000.
40. Hourblin V, Nouveau S, Roy N, Lacharriere O. Skin complexion and pigmentary disorders in facial skin of 1204 women in 4 Indian cities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 395-401. DOI: 10.4103/0378-6323.140290.0020.
41. Eimpunth S, Wanitphadeedecha R, Manuskitti W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 7-18. DOI: 10.1111/jdv.12050.
42. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol.* 2009; 84: 623-635. DOI: 10.1590/S0365-05962009000600008.
43. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, Tay YK, Legarda-Montinola F, Tsai RY, Tsay TH, Shek S, Kerrouche N, Thomas G, Verallo-Rowell V. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with

- hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 697-703. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08717.x.
44. Tournalaki A, Galimberti MG, Pellacani G, Bencini PL. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. *J Dermatolog Treat.* 2014; 25:3: 218-222. DOI: 10.3109/09546634.2012.671911.
  45. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses.* 2017; 101: 1-5. DOI: org/10.1016/j.mehy.2017.01.020.
  46. Konda S, Geria AN, Halder RM. New horizons in treating disorders of hyperpigmentation in skin of color. *Semin Cutan Med Surg.* 2012; 31: 133-139. DOI: 10.1016/j.sder.2012.03.001.
  47. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effecty of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1035-1039. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x.
  48. Reichel CA, Lerchenberger M, Uhl B, Rehberg M, Berberich N, Zahler S, Wymann MP, Krombach F. Plasmin inhibitors prevent leukocyte accumulation and remodeling events in the posts ischemic microvasculature. *PLoS One.* 2011; 6: 17229. DOI: 10.1371/journal.pone.0017229.
  49. Jang WS, Lee CK, Kim BJ, Kim MN. Efficacy of 694nm Qswitched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. *Dermatol Surg.* 2011; 37: 1133-1140. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.02018.x.
  50. Yue B, Yang Q, Xu J, Lu Z. Efficacy and safety of fractional Q-switched 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma in Chinese patients. *Lasers in Medical Science.* 2016; 31: 1657-1663. DOI: 10.1007/s10103-016-2034-4.
  51. Cho SB, Kim JS, Kim MJ. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: 847-850. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03599.x.
  52. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC, Youn SW, Huh CH. Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *J Dermatolog Treat.* 2010; 21: 224-8. DOI: 10.3109/09546630903401462.
  53. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Women Dermatol.* 2017; 3: 11-20. DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004.
  54. Hassan AM, Elfar NN, Rizk OM, Eissa NY. Pulsed dye laser versus intense pulsed light in melasma: a split-face comparative study. *J Dermatol Treat.* 2018; 1-25. DOI: 10.1080/09546634.2018.1441487.
  55. Kim JY, Choi M, Nam CH, Kim JS, Kim MH, Park BC, Hong SP. Treatment of melasma with the photoacoustic twin pulse mode of low-fluence 1,064 nm Q-Switched Nd: YAG laser. 2016; 28: 3: 290-296. DOI: 10.5021/ad.2016.28.3.290.
  56. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 2: 385-392. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.001.