

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

MONIQUE RIBEIRO MOTA GUEDES

MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS

**RECIFE
2017**

MONIQUE RIBEIRO MOTA GUEDES

MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS

Monografia apresentado ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Biomedicina Estética.

Orientador (a): Prof. Esp. Rosângela Guzzi Sampaulo

**RECIFE
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Instituto de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional

G924m Guedes, Monique Ribeiro Mota
Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. / Monique Ribeiro Mota. Recife, 2017.
25 f. il.

Orientadora: Prof.^a Esp. Rosângela Guzzi Sampaulo
Monografia (Pós-graduação Latu Sensu em Biomedicina Estética) - Instituto de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, Recife 2017.

1. Melasma. 2. Hiperpigmentação. 3. Fisiopatologia. 4. Epidemiologia. 5. Tratamento. I. Lima, Marcius Omena Bomfim de. II. Centro Universitário Tiradentes - UNIT. III. Título.

573:61 CDU (1997)
Maria Rejane Silva Barros: CRB-4/1853

MONIQUE RIBEIRO MOTA GUEDES

MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Biomedicina Estética.

EXAMINADOR

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

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 essenciais de um tratamento eficaz 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, desenvolveu-se um estudo como pesquisa qualitativa de cunho exploratório-descritivo realizado em periódicos internacionais no período de novembro de 2016 a Abril de 2017. Conclui-se que os protocolos de tratamento progrediram nos últimos anos, entretanto, a real patogênese do melasma continua sendo algo 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. Hiperpigmentação. Fisiopatologia. Epidemiologia. Tratamento.

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. Because melasma and hyperpigmentation, two relatively frequent conditions, and the frequency with which they resurface after treatment, it is extremely important to know them in order to obtain essential information of an effective treatment without relapse. In this sense, the objective of this study was to perform a literature review on melasma and hyperpigmentation contemplating the physiopathology and the main treatments used. For this, a study was developed as an 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 real pathogenesis of the Melasma remains somewhat unsatisfactory and that topical agents and systems that use laser sometimes induce the improvement of pigmentation and not the total elimination of the lesion.

Keywords: Melasma. Hyperpigmentation. Pathophysiology. Epidemiology. Treatment.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
1 MELASMA	8
1.1 FISIOPATOLOGIA DO MELASMA	9
1.2 TIPOS DE MELASMA.....	11
1.3 EPIDEMIOLOGIA DO MELASMA	12
2 TERAPIAS DE CORREÇÃO PARA O MELASMA E DISTÚRBIOS PIGMENTARES	13
3 EFEITOS COLATERAIS AO TRATAMENTO	15
3.1 HIPERPIGMENTAÇÃO PÓS-INFLAMATÓRIA	15
3.2 REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DE MELANINA.....	16
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

INTRODUÇÃO

A melanina demonstrou ser 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 (SWALWELL et al., 2012). Sabe-se que em níveis controlados de melanina a pele tende a se beneficiar. Por outro lado, sua produção exacerbada ocasiona acúmulo na pele desencadeando vários problemas, tais como, hiperpigmentação adquiridas que incluem melasma, manchas de idade e sardas (HWANG et al., 2017).

Melasma é uma condição de hipermelanose crônica ocasionada pela foto exposição da pele, sendo mais comum nas regiões frontal e malar (BOLANCA et al., 2008; SALIM et al., 2008). Este distúrbio é comum em fototipos mais alto e mais incidente no sexo feminino, além disso, sua prevalência depende da etnia da população que varia entre 8.8 a 40% (ZHOU; BAIBERGENOVA, 2017; SHETH; PANDYA, 2011).

O mecanismo que leva o surgimento do melasma ainda não está totalmente esclarecido. Entretanto, acreditasse que o sinergismo entre exposição à luz ultravioleta, luz visível, fatores genéticos e influências hormonais sejam os principais coadjuvantes para o seu aparecimento (MAHMOUD et al., 2010).

Houve importantes progressões para o tratamento do melasma, hoje em dia muitas modalidades estão ao alcance da população. Dentre elas podem ser citadas: a prevenção da radiação UV através 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. Ademais, nota-se ainda um havido interesse nas terapias medicamentosas orais e suplementos dietéticos na tentativa de eliminar e controlar o melasma (ZHOU; BAIBERGENOVA, 2017; MAHMOUD et al., 2010).

Sabe-se hoje em dia que o tratamento intenso regulado de luz pulsada, é um gerador de luz pulsada policromática, capaz de produzir sequências de impulsões luminosas perfeitamente calibradas e homogêneas, e que tem sido utilizado no tratamento de melasma (TOYOS et. al., 2015). Os comprimentos de onda de saída específicos dependem dos filtros de corte utilizados (FAURSCHOU ET AL., 2009).

Que otimizam a absorção forte de melanina e previnem efeitos adversos como é o caso do eritema, bolhas e crostas (WEISS et al., 2011).

Acredita-se que os agentes tópicos clareadores sejam dentre as opções de tratamento, a primeira escolha, embora existam frequentemente relatos de ineficácia. 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 (HO; CHAN, 2009).

Por ser, o melasma, uma condição relativamente frequente, e pela frequência com que ressurgue após o tratamento, é de extrema importância o aprofundamento do estudo a fim de se obter informações essenciais de um tratamento mais efetivo. Nesse sentido, a motivação para o desenvolvimento dessa pesquisa se deu através do valor estético dado ao melasma bem como a importância da prevenção e tratamento através de técnicas que eliminem as chances de sua recorrência.

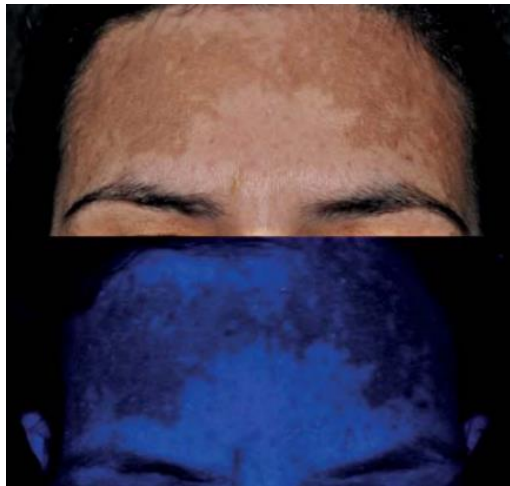
Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme, LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES no período de Novembro de 2016 a Abril de 2017. Os descritores utilizados para a seleção foram: melasma, hiperpigmentação, 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.

Este estudo pretende realizar uma revisão de literatura acerca do melasma e hiperpigmentação contemplando a fisiopatologia e os principais tratamentos utilizados.

1 MELASMA

O melasma também conhecido como cloasma ou máscara de gravidez (ORTONNE et al., 2009) trata-se de uma condição de hiperpigmentação que ocorre no rosto (figura 1), extra-facial (figura 2) através da exposição solar desprotegida, podendo surgir também no pescoço e antebraços. Sabe-se que sua prevalência é predominantemente em mulheres adultas. Em adição, pode-se observar que este distúrbio crônico é comum apresentar recidivas, causando implicações estéticas negativas na qualidade de vida devido aos tratamentos insatisfatórios (RIVAS; PANDYA, 2013).

Figura 1 – Fotografia de máculas frontais do melasma comparadas com luz visível e com uso de lâmpada de Wood.



Fonte: Adaptado de Handel e colaboradores (2014).

Figura 2 – Melasma extra-facial representado por pigmentação castanha na região do pescoço.



Fonte: Adaptado de Handel e colaboradores (2014).

1.1 FISIOPATOLOGIA DO MELASMA

O aumento da pigmentação tornou-se a principal característica para o diagnóstico do melasma, sendo a causa mais comum sua indução por melanócitos biologicamente ativos (SHETH; PANDYA, 2011). Outro aspecto que provavelmente esteja associado é a vascularização da pele afetada e expressão elevada de fatores angiogénicos na epiderme (KIM et al., 2007; SHETH; PANDYA, 2011; KIM et al., 2016).

Atualmente muitos fatores são reconhecidos como possíveis indutores do melasma. Os riscos de susceptibilidade podem surgir com a ingestão e aplicação de certos cosméticos assim como substâncias que desencadeiam fotossensibilização (BECKER et al., 2017). Conforme Tabela 1.

Tabela 2. 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)

Fonte: Adaptado de Becker et al., 2017.

A exposição aos raios UV perfazem os 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 através da produção de dímeros de pirimidina, ciclobutano e fotoprodutos (NOUVEAU et al., 2016). 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 de forma a causar

danos no DNA. Os raios UVA penetram na pele e atinge tanto a camada basal como a epiderme (NOUVEAU et al., 2016).

Após exposição dos raios UVB observa-se queimaduras solares sob a pele levando a considerar lesão do DNA. Constata-se também que a exposição aos raios UV promovem o acúmulo da proteína p53 e eu está estaria relacionada com o estímulo da melanogênese, e, por conseguinte, o aparecimento de hiperpigmentação na pele (ATOYAN et al., 2007; CUI et al., 2007).

Ensaio clínicos demonstraram que a exposição aos raios UVA induzia a síntese de enzimas de degradação da matriz (metaloproteínases) diretamente nos fibroblastos. Já os UVB, produzem as metaloproteínases mediadas por secreção de fatores dérmicos solúveis (NOUVEAU et al., 2016). Uma variante do UVA, a UVA1 foi investigada e descobriu-se seu potencial para formação de dímeros de timina, peroxidação lipídica, apoptose em fibroblastos e proteínas de estresse oxidativo (NOUVEAU et al., 2016).

Dessa maneira, torna-se claro que exposição solar corrobora para vários efeitos nocivos em curto e longo prazo sobre a pele. Principalmente quando se trata dos distúrbios de hiperpigmentação cutânea. Sendo assim, fotoproteção é considerada o padrão ouro para prevenção desses problemas dermatológicos (WANG et al., 2010).

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 o comprimento de onda (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 (FORESTIER, 2008). Nessa perspectiva, reafirma-se a necessidade de combiná-los a fim de se obter uma maior proteção.

1.2 TIPOS DE MELASMA

Diferentes tipos de melasma são descritos na literatura em tempo que se torna relevante sua clínica e diagnóstico minucioso na anamnese. Sendo assim, os tipos de melasma e os critérios de diagnósticos podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1 – 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

Fonte: Adaptado de Becker et al., 2017.

Alguns estudos têm direcionado o foco para o entendimento das causas que levam ao desenvolvimento do melasma. E tem 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, constata-se que sua causa ainda não está totalmente elucidada. Além das questões supracitadas, também são pensados como fatores desencadeantes as influências genéticas. Sendo assim, ambos os sexos podem ser afetados (ORTONNE et al., 2009).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DO MELASMA

Em um estudo conduzido por Lupi e colaboradores (2010) sobre a epidemiologia do melasma na população brasileira de vários estados do país, 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 melanodermias estão no topo das queixas relatadas nas consultas dermatológicas no Brasil. Cujas representatividades no *ranking* ocupa o terceiro lugar 8,4%, respectivamente. Com variações máximas de 9,1% entre os distintos estados do país (HANDEL et al., 2014).

Em 2013 foi analisada uma população de 515 pacientes assistidos pela dermatologia da Universidade Estadual Paulista e como relatados em outros estudos, o melasma esteve presente entre as principais queixas, 34% nas mulheres e 6% em homens (ISHIRY et al., 2014). Segundo os autores, o clima tropical do

Brasil corrobora para o desenvolvimento dessas melanodermias supondo que 15 a 35% das mulheres brasileiras são afetadas.

Nota-se que no Brasil a maior frequência de melasma ocorre entre mulheres nas idades entre 20 a 40 anos. Além disso, indicasse uma relação hormonal na sua fisiopatologia. Entre outros países, assim como Tunísia, constatou-se que 87% de mulheres estavam entre 20 e 40 anos (ACHAR; RATHI, 2011; HEXSEL et al., 2013; TAMEGA, 2013)

Na Arábia Saudita foi realizado um estudo com 1076 pacientes atendidos pelo serviço de dermatologia e detectou-se que a hiperpigmentação ocasionada por melasma foi correspondente à quarta causa de procura por este serviço (HANDEL et al., 2014).

Há relatos na literatura de que indivíduos com fototipo mais baixos são naturalmente susceptíveis ao desenvolvimento do melasma precocemente. Sendo assim, afirma-se a que a melanina desempenha papel essencial na fotoproteção retardando o surgimento do melasma (HEXSEL et al., 2013; TAMEGA et al., 2013).

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. Observou-se em alguns estudos que sua prevalência sofria declínio após os 50 anos relacionando a menopausa com a redução do número de melanócito em decorrência do envelhecimento (VIDEIRA et al., 2013; MIOT; et al., 2009).

2 TERAPIAS DE CORREÇÃO PARA O MELASMA E DISTÚRBIOS PIGMENTARES

Ensaio clínico realizado com combinação tripla de agentes clareadores tem resultado em efeitos positivos no tratamento do melasma e hiperpigmentação (ASCENSO, 2014). A combinação geralmente consiste em tetrinoína, hidroquinona e acetato de fluocinolona (CHAN et al., 2008). Sendo estes agentes tópicos os mais eficazes.

Recentemente os estudos clínicos randomizados tem 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, acetil glucosamina, niacinamida, resveratrol, rucinol, ácido dióico e ácido elágico. Estes tem surpreendido por se demonstrarem promissores ao tratamento, uma vez que atingiram níveis considerados de sucesso nos distúrbios de hiperpigmentação (KONDA; GERIA; HALDER, 2012).

Hwang et al. (2017) propuseram um estudo sobre os efeitos de coumestrol na melanogênese/hiperpigmentação cutânea, nesta investigação das ações anti-melanogénicas os autores reportaram que o coumestrol suprime os níveis da proteína tirosinase, ocasionando degradação da proteína em células melan-a mediada por proteases e lisossoma. No entanto, foi observado que esse efeito ocorria em 25 μM , quando comparado com as outras concentrações utilizadas, que foram 3, 13, 6,25 e 12,5 μM mesmo que tenham reduzido o teor de melanina nas células melan-a.

Em um estudo realizado por NA e colaboradores (2013) sobre o efeito do ácido tranexâmico (ATX) no tratamento de melasma observaram que o fármaco utilizado não causou eventos adversos graves ao longo do tratamento. Além disso, houve melhora na pigmentação da pele, eritema e redução de vasos e mastócitos. Levando a considerar através da análise histológica que o ATX diminui o surgimento de eritemas a medida em que ocorre diminuição de vasos e mastócitos, que, por conseguinte, ocorre inibição da melanina em decorrência do bloqueio da interação entre melanócitos e queratinócitos. Reichel et al. (2011) relataram efeitos similares para o ATX, com diminuição da atividade de mastócitos afetados pela vascularização e dermatopatia.

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 (NOUVEAU, 2016).

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 observou-se que essa técnica contribuiu para diminuição da área afetada bem como a leveza da pigmentação quando comparado o antes do tratamento. Fazendo deste protocolo uma estratégia eficaz para o tratamento do melasma (JANG et al., 2011).

Yue e colaboradores (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 56,52 para 32,75 após tratamento e recorrência de 40% nos pacientes. Os autores relataram os ensaios como eficazes e seguros para o tratamento do melasma. Resultados similares a estes foram reportados por Cho e colaboradores (2009).

Outro estudo utilizando as técnicas de laser foi conduzido por Choi e colaboradores (2010), os autores avaliaram o efeito do laser Nd: YAG Q-comutado de baixa dosagem em 1064 nm sob as alterações na pele após o tratamento. Os autores observaram diminuição do índice de melanina, grau de enrugamento.

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 (BECKER et al., 2017).

3 EFEITOS DE COLATERAIS AO TRATAMENTO

A Hidroquinona e os retinóides costumam ser as primeiras opções de tratamento de despigmentação, pois, diante de outros agentes tópicos, são os que apresentam maior eficácia e segurança (BECKER et al., 2017). Na tabela 2, pode-se observar o mecanismo de ação e os efeitos secundários desses agentes tópicos.

Tabela 3. Mecanismo e efeitos secundários

	Hidroquinona	Retinóides
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 *Recuperação após descontinuação	Eritema comum; raramente dermatite irritante; dermatite de contato alérgica *Recuperação após descontinuação

Fonte: Adaptado de Becker et al., 2017.

3.1 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 de pele bem como em ambos os sexos (DAVIS; CALLENDER, 2010; CALLENDER et al., 2011).

Em um estudo desenvolvido na Índia sobre hiperpigmentação de pele, detectou-se que 70% dos indivíduos com até 35 anos de idade apresentavam marcas pigmentadas pós-inflamatórias em decorrência de acne, com prevalência em ambos os sexos (HOURBLIN et al., 2014).

Quanto à duração, a hiperpigmentação pode durar de meses a anos fazendo com que os indivíduos afetados percam sua qualidade de vida. Existem relatos na literatura 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 como citocinas, prostaglandinas e

leucotrienos que estimulam os melanócitos epidérmicos e, por conseguinte, a produção elevada de melanina (NOUVEAU et al., 2016).

Ademais, esses fatores supracitados foram relatados 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 na camada basal devido à liberação de melaninas a partir de queratinócitos, que resulta em acúmulo de melanófagosna 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 (EIMPUNTH et al., 2013).

3.2 REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DE MELANINA

Quanto à regulação na síntese de melanina, descobriu-se que 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, que segue para os melanossomas que atuam de modo a sintetizar e acumular a melanina (ANDO et al., 2009).

Logo após a síntese de melanina a mesma é transportada para os queratinócitos circundante sendo a pigmentação constitutiva altamente dependente da quantidade e qualidade de melanina. Nessa dinâmica, participam dois pigmentos, o primeiro, eumelanina que é um pigmento que assume a cor castanha a preto. O segundo, feomelanina, sendo amarelo-vermelho. 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 de pele. Por bastante tempo pensou-se que a feomelanina seria fotorreativa. Porém, foi revelado que eumelanina dissipa cerca de 99% dos raios ultravioleta (UV) e visíveis, tornando-se dessa forma o fotoprotetor primário (NOUVEAU et al., 2016).

Del Bino e colaboradores (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.

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 (NOUVEAU et al., 2016). Outras especulações apontam uma correlação entre a distribuição geográfica da radiação UV e a pigmentação da pele (DEL BINO; BERNERD, 2013). Dada à hipótese de que indivíduos com pele de fototipo mais escuro, estejam expostos a maiores quantidades de radiação UVB (JABLONSKI; CHAPLIN et al., 2010).

Duas vias de degradação podem ser sinalizadas para a tirosinase, a primeira, associada ao retículo endoplasmático mediado por um sistema de ubiquitina de proteassoma. A segunda via de degradação ocorre através de endossomos ou lisossomos (HWANG et al., 2017).

Khan (2012) ao considerar a tirosinase como potencialmente indutora da síntese de melanina, propôs 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.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os protocolos de tratamento expressem avanços nos últimos anos, a real patogênese do melasma continua sendo algo insatisfatório. Haja vista que as opções de tratamento como os agentes tópicos e os sistemas de laser apenas induzem a melhoria da pigmentação e não a eliminação total da lesão. Devido a isto, sua prevenção deve ser mediante o bloqueio da radiação solar, uma vez que reduz a biossíntese, o transporte e transferência de melanina, conferindo redução da quantidade de melanina na pele.

O prognóstico do melasma e hiperpigmentação é essencial visto a possibilidade que surge de reduzir a prevalência e a intensidade das lesões, que corroboram para atenuar o grau da pigmentação junto aos protocolos de tratamento.

Portanto, esta revisão demonstrou 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

- ACHAR, A; RATHI, S. K. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. **Indian J Dermatol.** 56, p. 380-382. 2011.
- ANDO, H; ICHIHASHI, M; HEARING, V. J. Role of the ubiquitin proteasome system in regulating skin pigmentation. **Int. J. Mol. Sci.** 10, p. 4428-4434, 2009.
- ASCENSO, A; RIBEIRO, H; MARQUES, H. C; OLIVEIRA, H; SANTOS, C; SIMÕES, S. Is tretinoin still a key agent for photoaging management? **Mini Rev Med Chem.** 14, p. 629-641. 2014.
- ATOYAN, R. Y; SHAROV, A. A; ELLER, M. S; SARGSYAN, A; BOTCHKAREV, V. A; GILCHREST, B. A Oligonucleotide treatment increases eumelanogenesis, hair pigmentation and melanocortin1 receptor expression in the hair follicle. **Exp Dermatol.** 16, p. 671-677. 2007.
- BOLANCA, I; BOLANCA, Z; KUNA, K; VUKOVI, A *et al.* Chloasma-the mask of pregnancy. **Coll Antropol.** 32 (2), p.139-141. 2008.
- BECKER, S; SCHIEKOFER, C; VOGT, T; REICHRATH, J. Melasma: Ein Update zu Klinik, Therapie und Pravention. **Der Hautarzt.** 68, 120-126. 2017.
- CALLENDER, V. D; ST SURIN-LORD, S; DAVIS, E. C; MACLIN, M. Postinflammatory hyperpigmentation: Etiologic and therapeutic considerations. **Am J Clin Dermatol.** 12, p. 87-99, 2011.
- CHO, S. B; KIM, J. S; KIM, M. J. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. **Clin. Exp. Dermatol.** 34, p.847-850. 2009.
- CUI, R; WIDLUND, H. R; FEIGE, E; LIN, J. Y; WILENSKY, D. L; IGRAS, V. E, *et al.* Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. **Cell.** 128, p 853-864. 2007.
- DAVIS, E. C; CALLENDER, V. D. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of colors. **J Clin Aesthet Dermatol.** 3, p. 20-31, 2010.
- DEL BINO, S; BERBERD, F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. **Br J Dermatol.** 169, p. 33-40, 2013.
- DEL BINO, S; ITO, S; SOK, J; NAKANISHI, Y; BASTIEN, P; WAKAMATSU, K; *et al.* Chemical analysis of constitutive pigmentation of human epidermis reveals constant eumelanin to pheomelanin ratio. **Pigment Cell MelanomaRes.** 28, p.707-717. 2015.
- EIMPUNTH, S; WANITPHADEEDECHA, R; MANUSKIATTI, W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 27, p. 7-18, 2013.

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**, 160, p. 359-364, 2009.

FORESTIER, S. Rationale for sunscreen development. **J Am Acad Dermatol**. 58, p. 133-138. 2008.

HANDEL, A. C; MIOT, L. D. B; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **An. Bras. Dermatol**. 89, p. 771-782, 2014.

HEXSEL, D; LACERDA, D.A; CAVALCANTE, A. S; MACHADO FILHO, C. A; KALIL, C. L; AYRES, E. L, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. **Int J Dermatol**. 53, p. 440-444. 2013.

HO, S. G; CHAN, H. H. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. **Am J Clin Dermatol**. 10, p. 153-168, 2009.

HOURBLIN, V; NOUVEAU, S; ROY, N; DE LACHARRIERE, O. Skin complexion and pigmentary disorders in facial skin of 1204 women in 4 Indian cities. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 80, p. 395-401, 2014.

HWANG, J. A; PARK, N. H; NA, Y. J; LEE, H. K; LEE, H. J; KIM, Y. J; LEE, C. S. Coumestrol down-regulates melanin production in melan-a murine melanocytes through degradation of tyrosinase. **Biol. Pharm. Bull**. 40. p. 535-539, 2017.

ISHIY, P. S; SILVA, L. R; PENHA M. A; HANDEL, A. C; MIOT, H. A. Skin diseases reported by workers from the campus of UNESP Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). **An Bras Dermatol**. 89, p. 529-531, 2014.

JABLONSKI, N. G; CHAPLIN, G. Colloquium paper: Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. **Proc Natl Acad SciUSA**. 107, p. 8962-8968, 2010.

JANG, W. S; LEE, C. K; KIM, B. J; KIM, M. N. Efficacy of 694nm Qswitched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. **Dermatol Surg**. 37, p. 1133-1140. 2011.

KHAN, M. T. Novel tyrosinase inhibitors from natural resources – their computational studies. **Curr. Med. Chem**. 19. p. 2262-2272, 2012.

KIM, E. H; KIM, Y. C; LEE, E. S; KANG, H. Y. The vascular characteristics of melasma. **J Dermatol Sci**. 46, p. 111-116, 2007.

KIM, S. J; PARK, J. Y; SHIBATA, T; SHIBATA, T; FUJIWARA, R; KANG, H. Y. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. **Clin Exp Dermatol**. 41, p. 480-485, 2016.

KONDA, S; GERIA, A. N; HALDER, R. M. New horizons in treating disorders of hyperpigmentation in skin of color. **Semin Cutan Med Surg**. 31, p. 133-139. 2012.

LUPI, O; NUNES, S; GOMES, NETO. A; PERICLES C. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. **An Bras Dermatol.** 85, p.5-19, 2010.

MAHMOUD, B. H; RUVOLO, E; HEXSEL, C. L, *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. **J Invest Dermatol.** 130, p. 2092–2097. 2010.

MIOT, L. D; MIOT, H. A; SILVA, M. G; MARQUES, M. E. Physiopathology of melasma. **An Bras Dermatol.**84, p. 623-35, 2009.

NA, J. I; CHOI, S. Y; YANG, S. H; CHOI, H. R; KANG; H. Y; PARK, K. C. Effecty of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 27, p. 1035-1039, 2013.

ORTONNE, J. P; 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, J. P; WESTERHOF, W. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. **J Eur Acad Dermatolb Venereol.** 23 (11), p. 1254-1262. 2009.

REICHEL, C. A; LERCHENBERGER, M; UHL, B. *et al.* Plasmin inhibitors prevent leukocyte accumulation and remodeling events in the postischemic microvasculature. **PLoS One.** 6, p. 17229, 2011.

RIVAS, S; PANDYA, A. G. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. **Am J Clin Dermatol.** 14 (5), p. 359-376. 2013.

SALIM, A; RENGIFO, M; CUERVO-AMORE, L. G *et al.* Interventions for melasma. **The Cochrane Library.** 2008.

SHETH, V. M; PANDYA, A. G. Melasma: a comprehensive update: part I. **J Am Acad Dermatol.** 65, p. 689-697, 2011.

SWALWELL, H; LATIMER, J; HAYWOOD, R. M; BIRCH-MACHIN, M. A. 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.** 52. p. 626-634. 2012.

TAMEGA, A. A; MIOT, L. D; BONFIETTI, C; GIGE, T. C; MARQUES, M. E; MIOT, H. A. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 27, p. 151-156. 2013.

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,** 33, p. 41–46. 2015.

VIDEIRA, I. F; MOURA, D. F; MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. **An Bras Dermatol.** 88, p. 76-83, 2013.

WANG, S. Q; BALAGULA, Y; OSTERWALDER, U. Photoprotection: A review of the current and future technologies. **Dermatol Ther.** 23, p. 31-47. 2010.

WEISS, R. A; ROSS, E. V; TANGHETTI, E. A; VASILY, D. B; CHILDS, J. J; SMIRNOV, M. Z. et al. Characterization of an optimized light source and comparison to pulsed dye laser for superficial and deep vessel clearance. **Lasers Surg Med**, 43, p. 92–98, 2011.

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**. 31, p. 1657-1663. 2016.

ZHOU, L. L; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatment. **Inter J of Derm**. 2017.

ANEXO
DECLARAÇÃO

Eu, **Monique Ribeiro Mota Guedes**, portadora do documento de identidade RG 3002765-9 SSP/AL, CPF nº 077.108.854-03, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação Biomedicina Estética, do programa de *Lato Sensu* do INESP– Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, sob o nº BE16010306 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: **“MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS”**, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, ____/____ de 2017.

Monique Ribeiro Mota Guedes

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*