

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DISTÚRBIOS DE PIGMENTAÇÃO: MELASMA E VITILIGO

Paloma Cardozo Medeiros¹

Bruno Silva Milagres²

RESUMO

A pele, o maior órgão do corpo humano, desempenha inúmeras funções como proteção, termorregulação e percepção sensorial. É composta por três principais camadas: epiderme, derme e hipoderme, que diferem em composição e função. Devido a constante exposição da pele a fatores externos os riscos de um envelhecimento precoce e do desenvolvimento de doenças dermatológicas são grandes. Estes efeitos podem ser desencadeados por fatores como exposição solar prolongada, tabagismo e falta de cuidados adequados com a pele. Dentre as doenças dermatológicas, os distúrbios de pigmentação, com foco no melasma e no vitiligo, se destacam, resultantes do desequilíbrio na produção de melanina. O melasma, caracterizado por uma hiperpigmentação da pele, é mais comum em mulheres e encontra-se associado à exposição solar e fatores hormonais, demanda terapias despigmentantes tópicas e medidas de fotoproteção. Por outro lado, o vitiligo, uma doença de hipopigmentação cutânea, está relacionada a mecanismos autoimunes e genéticos, e requer abordagens terapêuticas variadas, incluindo fototerapia e, em casos específicos, procedimentos cirúrgicos. Apesar das diferenças, o melasma e o vitiligo têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, tornando, assim, fundamental a necessidade de diagnosticar e tratar corretamente tais distúrbios. Portanto, esta pesquisa tem como objetivo aprofundar, por meio de uma revisão bibliográfica narrativa da literatura, o conhecimento sobre esses distúrbios pigmentares e suas terapias, contribuindo para melhores práticas clínicas.

Palavras-chave: distúrbios, pigmentação, pele, melasma, vitiligo, tratamento.

ABSTRACT

The skin, the largest organ of the human body, performs numerous functions such as protection, thermoregulation, and sensory perception. It is composed of three main layers: the epidermis, dermis, and hypodermis, which differ in composition and function. Due to the constant exposure of the skin to external factors, the risks of premature aging and the development of dermatological diseases are significant. These effects can be triggered by factors such as prolonged sun exposure, smoking, and inadequate skin care. Among dermatological diseases, disorders of pigmentation, focusing on melasma and vitiligo, stand out, resulting from an imbalance in melanin production. Melasma, characterized by skin hyperpigmentation, is more common in women and is associated with sun exposure and hormonal factors, requiring topical depigmenting therapies and

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

photoprotection measures. On the other hand, vitiligo, a disease of cutaneous hypopigmentation, is more related to autoimmune and genetic mechanisms and requires varied therapeutic approaches, including phototherapy and, in specific cases, surgical procedures. Despite the differences, melasma and vitiligo have a significant impact on patients' quality of life, making it essential to diagnose and treat these disorders correctly. Therefore, this research aims to deepen the knowledge about these pigmentary disorders and their therapies through a narrative literature review, contributing to better clinical practices.

Keywords: disturbs, pigmentation, skin, melasma, vitiligo, treatment.

1 INTRODUÇÃO

O maior órgão do corpo humano é a pele, representando aproximadamente 16% do peso total do corpo. Possui como principal função proteger as estruturas internas do ambiente externo, e é formada por três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme, também conhecida como tela subcutânea (BERNARDO; SANTOS; SILVA; 2019). Ademais a função de proteção, seja ela mecânica, microbiológica ou fisiológica, a pele desempenha também as funções de termorregulação, percepção de estímulos como calor, frio, tato, pressão e dor, além da produção de colesterciferol (RUIVO, 2014).

A pele pode ser dividida em dois tipos: a pele glabra, que se encontra na palma das mãos e na planta dos pés, caracterizando-se por ser lisa, sem pelos e composta por uma camada queratínica; e a pele pilificada, presente na maior parte do corpo, caracterizada por ser mais fina e constituída por células e estruturas que garantem as funções de homeostase, proteção, sensorial e barreira hídrica (JOHNER; NETO, 2021).

A pele sofre significativamente com influências externas, fator que pode contribuir para o envelhecimento precoce. Esse envelhecimento está relacionado com um aumento na probabilidade de desenvolvimento de diversas doenças dermatológicas além do impacto substancial nas questões estéticas. Os principais fatores extrínsecos que afetam a pele são a exposição prolongada e desprotegida aos raios solares, o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, a poluição, a falta de um estilo de vida saudável e de uma dieta balanceada (SANTOS, *et al.*, 2020).

Devido a pele ser uma superfície externa em constante exposição, as doenças dermatológicas são frequentes entre os seres humanos. Essas doenças, especialmente as manchas, são geralmente evidentes e possuem potencial para alterar a aparência física, o que pode resultar em rejeição por parte de terceiros e dificuldades em interações profissionais, sociais e íntimas (HASAN, 2020).

Em relação as manchas, podemos citar as manchas pigmentadas, que são doenças cutâneas que provocam mudanças na tonalidade da pele devido à acumulação de melanina ou outros pigmentos, prejudicando indivíduos de todas as idades e gêneros. Podem surgir devido ao excesso de melanina, resultando em hiperpigmentação (escurecimento da pele), ou à falta de pigmentação, levando à hipopigmentação (clareamento da pele). Múltiplas formas crônicas dessas manifestações impactam o aspecto pessoal, sendo a exposição solar a principal causa dessas irregularidades, seguida pela influência hormonal e fatores externos (ROSA, *et al.*, 2022).

Entre as hiperpigmentações, podemos citar o melasma, também denominado cloasma ou “máscara da gravidez”. Considerado uma hipermelanose que manifesta-se

principalmente em indivíduos de fototipos III e IV da escala de Fitzpatrick, e, aproximadamente 90% dos casos diagnosticados são mulheres. Do ponto de vista clínico, é caracterizado por manchas uniformemente pigmentadas de tonalidade acastanhada. Não há presença de sintomas associados, sendo mais frequente em regiões da pele amplamente expostas à luz solar, como a face principalmente nas bochechas, nariz, testa, lábios e queixos. Este padrão se justifica pelo aumento na produção de melanina pelos melanócitos após a exposição à radiação ultravioleta, se comparado com as áreas que não foram expostas a esta radiação (RODRIGUES, 2014).

Em relação as doenças de hipopigmentação, destaca-se o vitiligo, uma hipomelanose crônica, sistêmica e de evolução clínica imprevisível. Esta doença se caracteriza pelo aparecimento de manchas e máculas acrômicas em regiões cutâneas e mucosas, com uma tendência a expandir-se centrifugamente, resultante da ausência de melanina devido à destruição dos melanócitos na região acometida (LUZ, SANTOS, PARTATA, 2014).

Dessa forma, a justificativa desta pesquisa reside na escassez de estudos e literatura científica que abordam, de forma integrada e correlacionada, o melasma e o vitiligo, incluindo suas formas de tratamento. Portanto, o objetivo deste trabalho é aprofundar o conhecimento acerca dos distúrbios de pigmentação cutânea, com foco particular no melasma e no vitiligo, além de explorar as opções terapêuticas existentes para o tratamento de pacientes acometidos por tais patologias.

2 MÉTODO

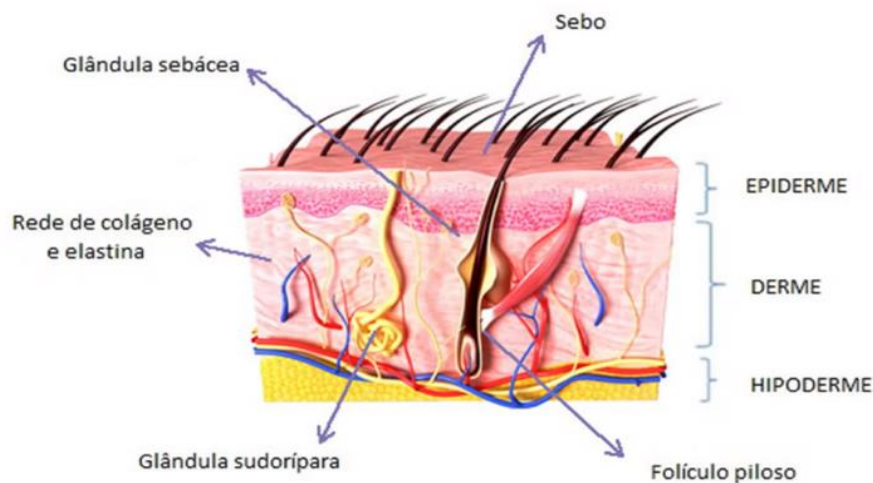
A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica de caráter narrativo, empregando uma diversidade de fontes adequadas para explorar e analisar o desenvolvimento de um determinado tema, dentro de uma estrutura teórica ou contextual. Foram utilizados artigos e periódicos publicados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), EUA - PubMed, Google Acadêmico - *Scholar Google*, utilizando como busca as palavras chave: distúrbios, pigmentação, pele, melasma, vitiligo, tratamento; sendo pesquisados em sua forma específica e/ou combinados entre eles, com seus termos correspondentes em português e inglês. Em seguida foram selecionados artigos publicados no período de 10 anos (2014-2024). As informações adquiridas foram reunidas, organizadas e analisadas para a composição deste trabalho.

3 DESENVOLVIMENTO

A pele atua como uma barreira mediadora entre o organismo e o ambiente, desempenhando diversas funções, incluindo proteção, estética e sensorial, as quais influenciam na interação do indivíduo com o ambiente à sua volta (JOHNER; NETO, 2021).

A pele, responsável por regular a perda de fluidos e impedir a entrada de substâncias estranhas e prejudiciais ao organismo, funciona como uma barreira. Conforme ilustrado na figura 1, a pele é composta por três camadas com funções distintas: a epiderme, que é a camada externa e principal barreira de defesa; a derme, intermediária e vascularizada; e a hipoderme, a camada mais profunda constituída por tecido adiposo (JÚNIOR, *et al.*, 2015).

Figura 1 – Esquema da pele dividida em epiderme, derme e hipoderme e anexos cutâneos.



Fonte: https://enfermagemflorence.com.br/sistema-tegumentar/#google_vignette.

A epiderme, que constitui a camada externa da pele, é caracterizada por sua avascularidade e possui uma espessura que varia de 75 a 150 μm , sendo mais espessa nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, com cerca de 0,4 a 0,6 mm. Sua função primordial é fornecer proteção contra agentes externos. Essa camada é composta por células epiteliais achatadas, sobrepostas e organizadas em diferentes subcamadas ou estratos, quando consideradas da parte interna para a externa: estrato germinativo ou basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo (BERNARDO; SANTOS; SILVA; 2019).

A epiderme é composta por diversos tipos de células, incluindo queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans (CLs) e células de Merkel. Entre elas, os queratinócitos representam a maior parte, totalizando cerca de 95% das células epidérmicas. Os queratinócitos são responsáveis pela síntese de queratina. Por sua vez, os melanócitos são responsáveis pela pigmentação da pele e dos cabelos. As CLs, que integram o sistema imunológico, desempenham um papel crucial na apresentação de antígenos às células T. As células de Merkel são células especializadas, que estão intimamente associadas com as terminações nervosas e desempenham um papel crucial na detecção do toque e da pressão superficial (HASAN, 2020).

A lâmina dermo-epidérmica, atua como uma estrutura de ligação entre a epiderme e a derme, é formada por projeções chamadas papilas, e sintetizada na camada basal. Essa estrutura facilita a nutrição da epiderme e a entrada de substâncias na derme. As papilas desempenham um papel importante ao aumentar a área de superfície de contato entre as camadas (RUIVO, 2014).

Situada mais profundamente, encontra-se a derme, constituída principalmente por fibras colágenas. É subdividida em três porções distintas: derme papilar (composto por tecido conjuntivo frouxo), derme perianexial e derme reticular (com tecido conjuntivo denso) (CESÁRIO, 2015). Na derme, estão presentes diversas células específicas, como fibroblastos, histiócitos, mastócitos, células mesenquimais indiferenciadas, além de células sanguíneas, incluindo leucócitos e plasmócitos. Ademais, encontram-se os vasos sanguíneos, os vasos linfáticos, as terminações

nervosas e os anexos cutâneos como, as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, os folículos pilossebáceos e o músculo eretor do pelo (RIVITTI, 2014).

3.1 Melanina

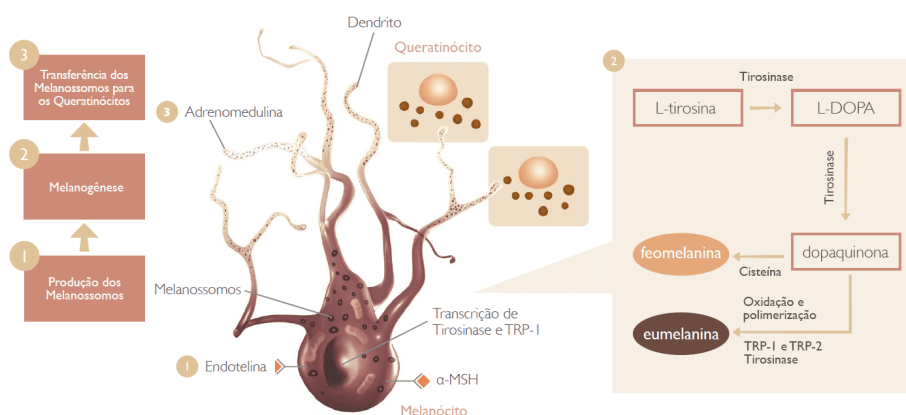
É possível afirmar que a tonalidade natural da pele é atribuída à presença da melanina, um pigmento responsável pela coloração cutânea e pela proteção contra os efeitos danosos da radiação solar. Consequentemente, esse equilíbrio pigmentar pode ser alterado ao longo da vida devido à uma variedade de fatores, ocasionando o surgimento de manchas hipo ou hiperpigmentadas (ROSA, *et al.*, 2022).

A melanogênese, fenômeno responsável pela pigmentação da pele, é regulada pela produção de melanina por parte dos melanócitos e sua subsequente transferência aos queratinócitos, juntamente com a liberação, pelos fibroblastos dérmicos, de agentes pró-melanogênicos. Este processo implica em uma via metabólica complexa que incorpora reações químicas catalisadas por enzimas e reações espontâneas (BRANQUINHO, 2019).

A síntese da melanina, ocorre através de processos metabólicos nos melanócitos, células especializadas derivadas dos melanoblastos, localizadas em diferentes regiões do organismo, como a epiderme, folículos capilares, olhos, ouvido interno, ossos, coração e cérebro. Este processo se dá no interior de organelas específicas chamadas melanossomos, onde a tirosina, um aminoácido não essencial, é convertido em melanina por meio de reações enzimáticas (BORANGA, *et al.*, 2021).

Em seres humanos, o processo de melanogênese (figura 2), ocorre mediante a hidroxilação de L-tirosina na presença de oxigênio, resultando na formação de L-DOPA, seguido pela oxidação da L-DOPA para dopaquinona (DQ), sendo ambos os procedimentos catalisados pela enzima tirosinase (TYR) (PAULIN, *et al.*, 2021). Neste estágio, a presença de glutatona ou cisteína influenciará a direção deste subproduto para a síntese de eumelanina (pigmento preto/marrom) ou feomelanina (pigmento vermelho/amarelo). A proporção entre eumelanina e feomelanina produzidas desempenha um papel crucial na determinação do fototipo dos indivíduos. A formação de dopaquinona é considerada a etapa limitante na síntese de melanina, uma vez que as reações subsequentes ocorrem espontaneamente em um pH fisiológico (BRANQUINHO, 2019).

Figura 2 – Biossíntese da Melanina



Fonte: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-de-melasma>.

Ao final do processo de biossíntese da melanina, esse pigmento é armazenado nos melanócitos, localizados na camada basal da epiderme. Os melanócitos utilizam os microfilamentos de miosina e os prolongamentos dendríticos para efetuar o transporte da melanina até o interior dos queratinócitos, a qual se deposita sobre o núcleo de células epiteliais, desempenhando papel crucial na proteção do material genético celular. O processo de translocação da melanina ocorre por meio de mecanismos como fagocitose, endocitose ou transferência direta (ROSA, *et al.*, 2022).

3.2 Melasma

O Melasma é condição de hipermelanose comum, adquirida, simétrica e caracterizada pela presença de máculas acastanhadas, variando em tonalidade e intensidade, com contornos irregulares, porém de limites bem definidos, e observada, predominantemente, em mulheres. Essas máculas tendem a se localizar nas áreas fotoexpostas do corpo, com maior prevalência na face, fronte e têmporas, sendo menos comuns nas pálpebras e membros superiores (MIOT, *et al.*, 2009).

A classificação clínica do melasma permanece controversa, com diversas perspectivas sendo discutidas na literatura. A etiologia da doença é multifatorial, envolvendo uma interação complexa de diversos elementos, sem que nenhum possa ser considerado isoladamente responsável por seu desenvolvimento. Entre os fatores contribuintes estão influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta (RUV), gravidez, terapias hormonais, uso de cosméticos, substâncias fototóxicas, distúrbios endócrinos, estresses emocionais e uso de medicamentos anticonvulsivantes. No entanto, evidências sugerem que a predisposição genética e a exposição à RUV desempenham papéis de destaque, visto que as máculas tendem a ser mais evidentes durante ou imediatamente após períodos de fotoexposição (MACEDO, 2019).

Diante desta perspectiva, a melanodermia comum é predominantemente observada em áreas tropicais, caracterizadas por uma elevada incidência solar. Nesse contexto, é comum identificar regressões parciais dos sintomas durante períodos de menor exposição solar, como no inverno, enquanto se observa um aumento significativo durante o período de verão (HANDEL, 2013).

Em relação ao mecanismo de formação do melasma, decorrente da fotoexposição, a teoria amplamente difundida e aceita sugere que ocorre uma peroxidação dos lipídios presentes na membrana celular desencadeada pela radiação ultravioleta. Consequentemente, ocorre a formação de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a sintetizar a melanina de maneira exacerbada, resultando na pigmentação cutânea característica dessa condição (GOES; PEREIRA, 2018).

São reconhecidos três tipos de melasma, os quais podem ser categorizados de acordo com a distribuição da melanina na pele: epidérmico, dérmico e misto. No tipo epidérmico, ocorre um aumento na concentração de melanina e melanócitos na camada basal e na epiderme, manifestando-se como uma coloração acastanhada na pele. Já no melasma dérmico, o pigmento é encontrado dentro dos melanófagos na derme, resultando em manchas com tonalidades de castanho azulado ou acinzentado, devido à presença de melanina nos macrófagos dérmicos (PONTES; MEJIA, 2014).

Entretanto, quando não há uma distinção evidente a olho nu entre a tonalidade da pele e a área afetada pela pigmentação, para determinar com mais precisão em qual camada da pele o melasma está localizado, pode-se utilizar a lâmpada de Wood. Este

método se fundamenta na capacidade de absorção dos raios ultravioleta pela melanina; portanto, quanto maior a quantidade de pigmento concentrado na área, maior será a intensidade de luz absorvida sob a lâmpada (SOUZA, *et al.*, 2018)

Dessa forma, a avaliação do melasma pode ser conduzida por meio do exame da lâmpada de Wood (figura 3), possibilitando sua classificação histológica, em 4 tipos principais, como dérmico, epidérmico, misto e inaparente (ROSA, *et al.*, 2022).

Figura 3 – (a) Lâmpada de Wood (b) Melasma visualizado através da lâmpada de Wood



(a)

(b)

Fonte: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/revistacientifica/article/download/111/93>.

No caso do melasma epidérmico, a melanina se encontra depositada na epiderme, nas camadas basais e suprabasal, resultando em uma coloração mais pronunciada. Por outro lado, no melasma dérmico, a melanina está depositada tanto na epiderme quanto na derme superficial e profunda, de modo que a pigmentação não é intensificada pela luz emitida pela lâmpada de Wood. No melasma do tipo misto, há a deposição de melanina tanto na epiderme, quanto na derme, e ao utilizar a lâmpada de Wood, é possível observar a presença de áreas mais pigmentadas juntamente com áreas inalteradas. Por fim, o melasma inaparente é caracterizado por manchas que são visíveis à luz do dia, mas que se tornam imperceptíveis quando examinadas sob a luz da lâmpada de Wood (ROSA, *et al.*, 2022; MAZON, 2017).

Conforme a distribuição clínica e com base na avaliação física, o melasma facial pode ser categorizado em três tipos principais: centrofacial, malar e mandibular, sendo importante destacar que o padrão clínico não apresenta correlação com a idade ou com fatores etiológicos. No padrão centrofacial (figura 4), as máculas predominam na região malar, frontal, nasal, supralabial e mento. No melasma mandibular (figura 5), ocorre o aparecimento de manchas na região da mandíbula. Já no melasma malar (figura 6), as lesões se concentram nas regiões malaras e mentonianas (MAZON, 2017).

Figura 4 - Foto de paciente com melasma centrofacial.



Fonte: https://www.researchgate.net/figure/Melasma-Centro-facial-190x142mm-96-x-96-DPI_fig1_51701001.

Figura 5 – Paciente com melasma mandibular.



Fonte: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-54446-0_6.

Figura 6 - Paciente com melasma malar.



Fonte: https://www.dermaclub.com.br/blog/corpo-1/o-que-e-melasma-extrafacial-conheca-esse-tipo-de-mancha-de-pele_a10865.html.

O diagnóstico do melasma não apresenta obstáculos significativos e é primariamente estabelecido por meio de uma avaliação clínica, na qual a localização da hiperpigmentação desempenha um papel crucial na diferenciação dessa condição em

relação a outras dermatoses com características semelhantes. Um dos três padrões clínicos distintos (centrofacial, malar e mandibular) é identificado com base no exame físico (MAZON, 2017). Além disso, por meio do exame de dermatoscopia utilizando a lâmpada de Wood, é possível diagnosticar o tipo histológico do melasma, permitindo assim uma avaliação da profundidade da localização da melanina e dos pigmentos melânicos (CESÁRIO, 2015).

Em relação ao tratamento dessa hipermelanose, seu principal objetivo é promover o clareamento das lesões e prevenir ou reduzir a extensão da área afetada, buscando minimizar os efeitos adversos associados ao tratamento (MACEDO, 2019).

3.2.1 Tratamento

O tratamento do melasma tende a ser desafiador tanto para os pacientes, resultando em estresses emocionais, quanto para os profissionais que irão realizar a terapia, devido à complexidade em alcançar o clareamento das manchas, sendo muitas vezes observado somente uma melhora limitada. Embora todos os tipos de pele estejam suscetíveis ao desenvolvimento de distúrbios pigmentares, a terapia em pacientes com pele mais escura apresenta desafios adicionais (CESÁRIO, 2015).

Diversas pesquisas indicam que não há um tratamento específico para o melasma que possa ser considerado superior aos demais. Inclusive, autores destacam que a utilização de diferentes abordagens terapêuticas tópicas, cada uma com seus próprios mecanismos de ação, resulta em benefícios positivos no tratamento das hiperpigmentações. Para tratar o melasma, é comum o emprego de terapias combinadas, tais como peelings químicos e laser, ou microagulhamento associado a peelings, ou ainda microagulhamento em conjunto com agentes despigmentantes (SANTOS, *et al.*, 2021).

Os agentes despigmentantes geralmente atuam interferindo na biossíntese da melanina. Esses agentes exercem sua ação inibindo a atividade da enzima tirosinase, o que impede a conversão da tirosina em DOPA, um precursor da melanina. Além disso, eles impedem a formação e o aumento da degradação dos melanossomas, inibem a síntese dos ácidos nucleicos, como ácido desoxirribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) dos melanócitos, que apresentam propriedades melanocitotóxicas. Apesar do conhecimento das possíveis etiopatogenias do melasma, o tratamento continua representando um desafio significativo. Portanto, é recomendado o uso de filtros solares e dos agentes despigmentantes, que atuam inibindo a ação da tirosinase, como o ácido kójico ou a hidroquinona. Além disso, pode-se considerar a inclusão de agentes queratolíticos, como a tretinoína ou o ácido glicólico (SOUZA, *et al.*, 2018).

- **Hidroquinona**

A hidroquinona, um composto orgânico aromático do grupo dos fenóis, é frequentemente considerada o tratamento mais utilizado para o melasma, sendo uma substância ativa amplamente utilizada por suas propriedades clareadoras da pele. No entanto, seu uso crônico pode estar associado a discromias e efeitos colaterais, tais como despigmentação, ocronose exógena, dermatites, pigmentação anômala da esclera e das unhas, desenvolvimento de carcinoma de células escamosas no local de ocorrência da ocronose exógena, redução da capacidade de cicatrização cutânea e catarata

(MEDEIROS, 2016).

A terapia utilizando a hidroquinona é amplamente utilizada devido à sua capacidade de inibição da enzima tirosinase, resultando na diminuição da conversão de DOPA em melanina. A hidroquinona é responsável também por induzir alterações nas membranas dos melanócitos, promovendo um aumento na degradação dos melanossomos e, eventualmente, induz a necrose de melanócitos inteiros (ROSA, *et al.*, 2022).

- **Tretinoína**

O ácido retinóico, também conhecido como vitamina A ou tretinoína, é uma substância lipossolúvel que requer uma proteína específica para seu transporte, que apresente níveis mais elevados na epiderme do que na derme. Diversos mecanismos de ação são atribuídos ao ácido retinóico, incluindo a dispersão dos grânulos de melanina dentro dos queratinócitos, interferência na transferência dos melanossomos e aceleração da renovação celular, o que resulta em maior eliminação do pigmento cutâneo. Ademais, há evidências sugerindo que o ácido retinóico pode inibir a produção de tirosinase e a melanogênese, além de estimular a síntese de colágeno. Quando associado à hidroquinona, promove maior penetração na pele e reduz a atividade dos melanócitos (CESÁRIO, 2015; ROSA *et al.*, 2022).

O peeling com ácido retinóico é classificado como superficial, uma vez que afeta apenas a camada mais externa da epiderme, o estrato córneo. É frequentemente empregado na terapia de tratamento do melasma, muitas vezes combinado com outros procedimentos para potencializar seus efeitos benéficos. Além de que, é considerado um ácido seguro e de fácil manipulação (OLIVEIRA, *et al.*, 2021).

- **Ácido Glicólico**

Classificado como um alfa-hidroxiácido, o ácido glicólico é considerado o principal agente esfoliante empregado no tratamento do melasma. Devido à sua capacidade de promover o afinamento do estrato córneo e reduzir a coesão entre os corneócitos, o ácido glicólico é recomendado para o tratamento de hiperpigmentações cutâneas, principalmente quando utilizado em conjunto com agentes despigmentantes (SANTOS, *et al.*, 2021).

Atua reduzindo o excesso de pigmentação na área tratada, em virtude de sua ação esfoliante, porém, não afeta diretamente a produção de melanina, visto que, em baixas concentrações possui efeito de hidratação e somente em altas concentrações irá apresentar seu efeito esfoliante e descamante (SOUZA, 2018). É categorizado como um peeling suave, que induz uma leve esfoliação da pele e a renovação da epiderme. Sendo reconhecido como um agente despigmentante hidrossolúvel, o qual favorece a maior retenção de água na pele, resultando em um aumento da sua hidratação e, consequentemente, da sua elasticidade (ROSA, *et al.*, 2022).

- **Ácido Kójico**

O ácido kójico é um composto derivado de fungos pertencentes às espécies *Acetobacter sp*, *Aspergillus sp* e *Penicillium sp*, produzido através da fermentação de

carboidratos. Amplamente utilizado no tratamento de hiperpigmentações, esse ativo é capaz de inibir a atividade da enzima tirosinase, resultando na redução da síntese de melanina e na diminuição da quantidade de eumelanina em células hiperpigmentadas (CESÁRIO, 2015; SANTOS, *et al.*, 2021).

Com base em pesquisas, o ácido kójico destaca-se como um dos despigmentantes mais utilizados e eficazes no tratamento do melasma. Sua vantagem reside na ausência de efeitos irritativos e fotossensibilizantes no paciente, além da possibilidade de ser combinado com outros agentes, como o ácido glicólico, e de ser aplicado durante o dia (BORGES, 2021).

- **Ácido ascórbico**

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, tem sido objeto de estudo como uma forma de abordagem terapêutica para o melasma, devido à sua propriedade quelante em relação aos íons de cobre, os quais atuam como cofatores enzimáticos na melanogênese. Essa interação com os íons de cobre no sítio ativo da tirosinase resulta na inibição desta enzima, o que por sua vez reduz a síntese de melanina (GALLO, 2022).

Entre os diversos agentes despigmentantes disponíveis, o ácido ascórbico se destaca, podendo ser combinado com a hidroquinona ou outros ativos. Sua ação envolve propriedades antioxidantes, redução da melanogênese, redução na síntese de radicais livres e a absorção da radiação ultravioleta. Adicionalmente, a vitamina C desempenha um papel como cofator na síntese de colágeno, contribuindo para a melhora da elasticidade do tecido cutâneo (CESÁRIO 2015; OLIVEIRA, *et al.*, 2021).

- **Ácido tranexâmico**

O ácido tranexâmico (AT) é muito utilizado no tratamento do melasma, e pode ser administrado por meio de cremes tópicos, cápsulas, injeções intradérmicas e microagulhamento. Este princípio ativo não só reduz a cascata inflamatória, mas também atua bloqueando a plasmina. Este ácido é uma droga hidrofílica responsável por inibir a plasmina, e utiliza o agente antifibrinolítico para tratar o melasma. O AT bloqueia a conversão do plasminogênio, presente nas células basais epidérmicas, em plasmina, ao inibir o ativador do plasminogênio. A plasmina pode ativar a secreção de precursores da fosfolipase A2, que atuam na produção de ácido araquidônico, um precursor de fatores melanogênicos, e também induzir a liberação do fator de crescimento de fibroblastos, um potente fator de crescimento de melanócitos. Dessa forma, ao exercer seu efeito inibitório na conversão de plasminogênio em plasmina, ele irá inibir a ativação de mediadores inflamatórios, que estimulam a produção de melanina, logo, a hiperpigmentação associada ao melasma é diminuída (WANDERLEY, 2023).

- **Microagulhamento**

A técnica de indução percutânea de colágeno por agulhas (IPCA), popularmente referida como microagulhamento, é um procedimento dermatológico no qual agulhas são utilizadas para criar microcanais na pele, visando estimular a produção de colágeno e o tratamento de uma variedade de condições, incluindo cicatrizes de acne, melasma,

alopecia, rugas e estrias (PINHEIRO, 2022).

A técnica atua de duas formas: primeiramente, ao estimular a produção natural de colágeno (PNC) por meio da resposta ao processo inflamatória desencadeado; e, em segundo lugar, ao facilitar o Sistema de Acesso Transdérmico de Ingredientes (SATI), também conhecido como "drug delivery," que consiste no aumento da permeabilidade cutânea para a administração de ativos (FERREIRA, *et al.*, 2020).

O microagulhamento estimula a liberação de fatores de crescimento que promovem a síntese de colágeno e elastina, além de promover o clareamento do tecido. Consequentemente, a redução das manchas se torna evidente após o término do tratamento, pois o procedimento faz a remoção das células mortas da epiderme, estimulando a renovação da pele. Com o objetivo de aprimorar o tratamento do melasma, o ácido tranexâmico, um derivado sintético da lisina, reconhecido por sua capacidade de inibir a produção de melanina, pode ser utilizado em associação com o microagulhamento (SOUSA, *et al.*, 2021).

- **Peelings**

Os peelings químicos, também denominados esfoliação química, são procedimentos que utilizam agentes químicos (ácidos) para promover a destruição parcial ou total da epiderme, podendo ou não alcançar a derme. Os peelings são responsáveis por ativar mecanismos que estimulam a renovação e o crescimento celular, resultando em uma aparência cutânea mais saudável devido às alterações na "arquitetura celular". Contudo, os benefícios e os riscos de efeitos adversos são proporcionais à profundidade atingida pelo peeling (OLIVEIRA; PEREIRA; CERRI, 2021).

Os peelings químicos são frequentemente indicados para pacientes que não respondem aos tratamentos clareadores convencionais e apresentam resultados variados no tratamento do melasma. Há três categorias de peelings químicos: superficial, médio e profundo, sendo que os mais profundos tendem a provocar mais efeitos adversos. Esses peelings são usados predominantemente em indivíduos caucasianos e são mais eficazes no tratamento do melasma epidérmico, embora as recidivas sejam comuns. Em pacientes com tipos de pele mais escuros, há o risco de hiperpigmentação pós-inflamatória (OLIVEIRA, *et al.*, 2021).

O peeling químico promove mudanças na pele através de três mecanismos: estimulação do crescimento epidérmico mediante a remoção do estrato córneo; destruição de camadas específicas da pele danificada; indução de uma reação inflamatória tecidual mais profunda que a necrose causada pelo agente esfoliante. Portanto, quanto maior a concentração de um ácido e menor seu pH, mais rápida e profunda será sua absorção (OLIVEIRA; PEREIRA; CERRI, 2021).

- **Laser**

Nos últimos anos, o tratamento a laser para melasma tem sido amplamente utilizado, mostrando resultados positivos. A palavra LASER é um acrônimo derivado do inglês "light amplification by stimulated emission of radiation", referindo-se a uma fonte de luz monocromática, intensa, direta e colimada, podendo ser de alta ou baixa potência, contínua ou pulsada. O tipo de laser é definido pelo comprimento de onda que emite; quanto menor o comprimento, menor a absorção. Os lasers podem ser

categorizados como ablativos, não ablativos e fracionados. Entre os lasers utilizados no tratamento do melasma, destacam-se os não ablativos: rubi – 694 nm, Alexandrite – 755 nm, ND-YAG – 532 e 1.064 nm, além dos lasers ablativos como CO₂ e Erbium YAG (LINARES; VAZ; MACHADO, 2022).

Os efeitos do LASER não ablativo são limitados à camada mais superficial da pele, a epiderme. Seu mecanismo de ação baseia-se na fototermólise seletiva, onde o aquecimento e a lesão resultantes de seu efeito térmico são confinados ao tecido alvo, sem afetar as áreas adjacentes. Isso permite a difusão dos melanossomas através da ação térmica, sendo altamente seletivos no tecido. O laser Q-switched Nd:YAG, quando utilizado em baixas doses, fragmenta e rompe os grânulos de melanina presentes no citoplasma, demonstrando ser o mais adequado para o tratamento do melasma. Entretanto, a combinação do LASER Pulsado de Dióxido de Carbono (Co₂), um LASER ablativo, com o Q-switched LASER de Alexandrita também oferece ótimos resultados, pois o LASER de Co₂ destrói os melanócitos hiperfuncionantes, enquanto o Q-switched LASER de Alexandrita promove a eliminação do pigmento (ROSA, 2016).

3.3 Vitiligo

O vitiligo é caracterizado como uma doença sistêmica crônica, adquirida com uma evolução clínica imprevisível, representada pelo aparecimento de máculas e manchas acrómicas nas regiões cutâneas e mucosas, que tendem a aumentar centrifugamente em tamanho devido à ausência de melanina resultante do desaparecimento dos melanócitos no local afetado (LUZ, *et al.*, 2014).

Esta dermatose pode ser reconhecida por manchas brancas, inicialmente hipocrômicas (com pouca pigmentação), geralmente observadas nas áreas de maior exposição solar, como a face, os cotovelos, o dorso das mãos e ao redor de orifícios corporais. Os pelos corporais também podem ser afetados pela condição; cílios, sobrancelhas e pelos pubianos podem sofrer alterações de cor, tornando-se brancos (leucotriquia). Raramente, a presença de prurido ou inflamação é observada (NETO, 2015).

A patogênese do vitiligo ainda não está completamente esclarecida, entretanto, trata-se de uma doença autoimune, caracterizada pela formação de anticorpos contra os melanócitos e com um mecanismo de herança poligênica (FARIA, *et al.*, 2019). Além da significativa redução da melanina e dos melanócitos, a pele acometida pelo vitiligo exibe alterações morfológicas tanto no epitélio, quanto na derme superior. Isso sustenta a hipótese de que outros fatores contribuem para o desenvolvimento da doença, como a suscetibilidade dos melanócitos ao dano oxidativo e imunológico. Portanto, a patogênese do vitiligo é o resultado de uma interação multifatorial, que considera uma base de suscetibilidade genética sobre a qual atuam fatores ambientais, estresse oxidativo (EO), fatores psicológicos e padrões de doenças autoimunes (MARCHIORO, *et al.*, 2021).

O vitiligo se diferencia de outras doenças dermatológicas pela completa ausência de pigmentação nas lesões. Embora a etiologia da doença ainda não seja totalmente elucidada, há fortes evidências de uma associação com doenças autoimunes, como hipertireoidismo e anemia perniciosa. Linfócitos T CD8+ são frequentemente encontrados nas áreas afetadas pelo vitiligo, e anticorpos contra melanócitos também são detectados nos pacientes (CORDEIRO, *et al.*, 2023).

Essa doença é bastante enigmática, visto que não compromete a integridade física do paciente e sua manifestação na pele é limitada, com poucos indivíduos experimentando sintomas, como sensibilidade e dor no local afetado. Além disso, é considerada uma condição predominantemente estética, por não ser transmissível e não comprometer a capacidade funcional, afetando apenas a aparência da pele. Dessa forma, são causados mais danos psicológicos do que estruturais (ROSA, 2016).

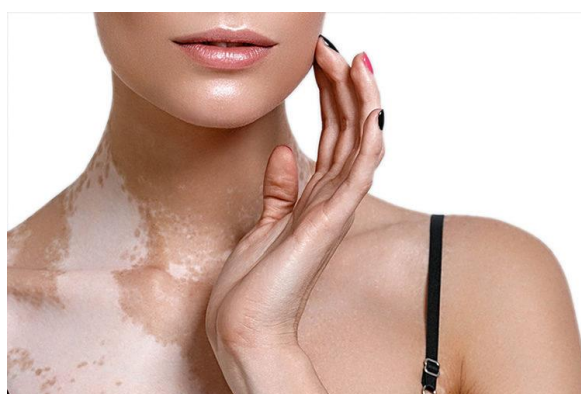
O vitiligo pode ser classificado em segmentar e não segmentar, dependendo da sua distribuição na pele. O vitiligo não segmentar (figura 7), que afeta 85 a 90% dos pacientes, caracteriza-se por máculas brancas que envolvem várias partes do corpo de forma bilateral e simétrica, apresentando um curso crônico com progressão contínua ao longo da vida. A forma segmentar (figura 8), acometendo 10 a 15% dos pacientes, é marcada pela despigmentação em apenas um lado do corpo, geralmente respeitando a linha média, com início rápido e estabilização em 1 a 2 anos (MENDONÇA, *et al.*, 2020).

Figura 7 – Vitiligo não segmentar



Fonte: <https://www.genera.com.br/blog/vitiligo-genetico/>

Figura 8 – Vitiligo segmentar



Fonte: ROSA, *et al.*, 2022.

Quanto à extensão, o vitiligo não segmentar é classificado em três formas, conforme ilustrado na figura 9: localizada, generalizada e universal. A forma localizada inclui os subtipos focal, segmentar ou mucoso. A forma generalizada, ou vulgaris,

apresenta máculas dispersas por diversas partes do corpo, podendo ser acrofacial (face e extremidades), vulgar (aleatória) ou mista. A forma universal ou completa envolve mais de 80% da superfície corporal, aproximando-se da despigmentação total (OLIVEIRA, 2019).

Figura 9 – Classificação do vitiligo não segmentar quanto à extensão



Fonte: OLIVEIRA, 2019.

O vitiligo focal é caracterizado por máculas localizadas, não seguindo a localização de um dermatomo e frequentes no segmento do nervo trigêmeo, no pescoço ou tronco. O vitiligo mucoso afeta exclusivamente membranas mucosas, principalmente em áreas de trauma leve, como a via oral e mucosa genital. Já o vitiligo acrofacial atinge áreas faciais e extremidades distais, enquanto o vitiligo periorifacial envolve a pele ao redor dos olhos, nariz, ouvidos, mãos, pés, boca e ânus. Em relação ao vitiligo generalizado, ou comum, é o tipo mais frequente, com manchas despigmentadas amplas e simetricamente distribuídas. Por fim, o vitiligo universal, a forma mais grave, é caracterizado pela despigmentação quase completa e está associado a síndromes endócrinas (ARAUJO, 2016).

Em relação ao vitiligo segmentar, trata-se de uma forma mais rara da doença, caracterizada por uma rápida evolução e início precoce. Predomina entre jovens, com máculas distribuídas de maneira unilateral, seguindo dermatômos, linhas de Blaschko ou linhas de acupuntura. O vitiligo segmentar subdivide-se em uni segmentar, a forma mais comum, com uma ou mais manchas em um lado do corpo, e pode também ser bissegmentar ou multissegmentar (CORDEIRO, *et al.*, 2023).

O diagnóstico do vitiligo baseia-se no histórico do paciente e em exames físicos detalhados. Predominantemente clínico, o diagnóstico é facilitado pela típica localização e distribuição das manchas hipopigmentadas. A biópsia cutânea confirma a ausência de melanócitos nas áreas afetadas, exceto nas bordas das lesões. O exame com lâmpada de Wood é essencial, especialmente em pacientes de pele clara, para identificar as áreas acometidas (ARAUJO, 2016). Outros achados histológicos citados na literatura incluem a presença predominante de infiltrados de linfócitos T CD8+ na pele perilesional em

casos de lesões ativas em progressão ou no vitiligo inflamatório com bordas eritematosas (FERNANDES, *et al.*, 2015).

Além da avaliação clínica, o diagnóstico do vitiligo, devido à sua associação com doenças autoimunes, pode ser complementado com exames laboratoriais como hemograma, dosagem de hormônio estimulante da tireoide, anticorpo antinuclear e exames de imagem. Testes de anticorpos antiperoxidase e antireoglobulina são recomendados, especialmente, para pacientes com sinais e sintomas de doença tireoidiana. O curso clínico e o prognóstico da doença são imprevisíveis, com progressão lenta e possibilidade de surgimento de novas lesões ou expansão das existentes (VIZANI, *et al.*, 2014).

3.3.1 Tratamento

Em relação ao tratamento do vitiligo, é crucial iniciar o mais cedo possível para evitar a resistência das manchas. O tratamento possui como objetivo suprimir a resposta autoimune e estimular a produção de melanócitos pela pele, na tentativa de reverter as manchas existentes. É essencial que pacientes com vitiligo utilizem fotoprotetores, pois as áreas afetadas são mais suscetíveis a queimaduras solares devido à ausência de melanócitos, o que resulta em um maior destaque para as lesões em consequência do maior contraste entre as manchas (CORDEIRO, *et al.*, 2023). A terapia para esta doença engloba abordagens clínicas e cirúrgicas, visando limitar a progressão, promover a regressão e estabilizar a doença. A seleção do tratamento apropriado é realizada com base na análise da extensão das manchas, sua localização e estabilidade (ROSA, *et al.*, 2022).

As regiões anatômicas, que demonstram melhores resultados ao tratamento, incluem a face e o pescoço. As extremidades proximais e o tronco apresentam resposta intermediária. As áreas onde a repigmentação é mais desafiadora são as extremidades distais, lábios e mamilos. Além disso, os tratamentos são mais eficazes nas lesões recentes, destacando a importância da intervenção precoce (FERNANDES, *et al.*, 2015).

O tratamento tópico é preferido para áreas pequenas ou na ausência de outras opções viáveis. A combinação de tratamento tópico com fototerapia é recomendada em casos de falha terapêutica ou quando mais de 5%–10% da superfície corporal é afetada. Embora existam outras abordagens clínicas e cirúrgicas, o uso de corticoides tópicos e inibidores de calcineurina ocupa um papel central quando se trata de opções terapêuticas para o vitiligo (DELLATORRE, *et al.*, 2020).

- **Tratamentos tópicos**

Os inibidores tópicos da calcineurina, como o tacrolimus e o pimecrolimus, atuam como imunomoduladores e podem ser empregados como tratamento tópico de primeira linha para o vitiligo segmentar. A repigmentação ocorre especialmente devido ao mecanismo inibitório da ativação dos linfócitos T, com diminuição da produção de TNF- α e outras citocinas pró inflamatórias, além de atuar diretamente na migração e diferenciação dos melanócitos durante o processo de repigmentação. Estudos indicam que a combinação do tacrolimus associada a fototerapia com radiação UVB de banda estreita (NB-UVB) ou com o laser Excimer apresenta resultados superiores em comparação com o uso isolado dos métodos de fototerapia (FERNANDES, *et al.*, 2015;

MENDONÇA, *et al.*, 2020).

Os corticosteroides tópicos, como o clobetasol, também são eficazes no tratamento de pequenas lesões de vitiligo segmentar, atuando na diferenciação dos melanócitos. Também podem ser utilizados para o tratamento do vitiligo os análogos da vitamina D, devido à sua capacidade de inibir a ativação das células T, embora isoladamente não promovam repigmentação significativa. Sua eficácia aumenta quando combinados com fototerapia ou corticosteroides tópicos (MENDONÇA, *et al.*, 2020).

- **Tratamentos Orais**

A administração sistêmica de corticosteróides é indicada para lesões de vitiligo de rápida progressão. Esta terapia tem mostrado reduzir os títulos de anticorpos contra melanócitos e a atividade do complemento mediado por autoanticorpos. No entanto, devido aos potenciais efeitos adversos, esses medicamentos devem ser usados com cautela, preferencialmente em doses mínimas e de forma intermitente. Para acelerar e estabilizar a repigmentação, e minimizar efeitos colaterais, recomenda-se combinar o uso tópico de corticosteróides com calcipotriol, um derivado sintético da vitamina D (FARIA, *et al.*, 2021).

- **Fotoquimioterapia**

A radiação ultravioleta (UVA e UVB) exerce um efeito imunossupressor na pele, promovendo a atividade das células T reguladoras e, assim, inibindo a destruição dos melanócitos. Além disso, induz fatores de crescimento que aumentam a população de melanócitos e estimulam sua migração (FERNANDES, *et al.*, 2015).

A fotoquimioterapia associada aos psoralenos (substâncias que aumentam a sensibilidade da pele à radiação ultravioleta) seguida de exposição à radiação UVA é conhecida como "PUVA terapia". Existe também a opção de usar apenas raios UVB, sem a necessidade de sensibilizar a pele com psoralenos. Esse tratamento é geralmente realizado de duas a três vezes por semana, durante um período de seis a doze meses (VIZANI, *et al.*, 2014).

A fototerapia com radiação UVB de banda estreita (NB-UVB), que emite luz policromática com comprimento de onda de pico entre 311 e 313 nm, promove a repigmentação das lesões ao estimular melanócitos funcionais na pele ao redor das lesões ou melanócitos imaturos nos folículos pilosos no vitiligo estável. No caso do vitiligo não estável, essa terapia atua inibindo a atividade dos linfócitos T autorreativos, reduzindo a progressão da doença (MENDONÇA, *et al.*, 2020).

- **Alfamelanotide**

O alfamelanotide, um composto sintético mais potente e duradouro, é um alfa-hormônio estimulante de melanócito (α -MSH). O α -MSH é um hormônio natural produzido pela pele humana, que estimula os melanócitos a crescerem e produzirem melanina. Estudos demonstraram defeitos no sistema de melanocortina em pacientes com vitiligo, incluindo a diminuição da circulação e dos níveis de α -MSH na pele afetada. Além disso, esse composto é responsável também por aumentar a capacidade dos raios UVB de induzirem a repigmentação da pele (ARAUJO, 2016).

- **Laser Excimer**

O Laser Excimer, com comprimento de onda de 308 nm, é atualmente considerado um método eficaz para o tratamento do vitiligo localizado. Esse laser promove a repigmentação induzindo a apoptose das células T e estimulando a proliferação e migração de melanócitos imaturos. Ele permite a aplicação de alta intensidade de radiação em áreas específicas da pele, preservando a superfície sem hipopigmentação e, assim, prevenindo a hiperpigmentação da pele saudável adjacente à lesão (MENDONÇA, *et al.*, 2020).

Este método promove a repigmentação de forma mais rápida do que qualquer outro método previamente analisado, reduzindo assim a necessidade de sessões em comparação com o NB-UVB. Os pacientes submetidos a esse tratamento geralmente alcançam resultados excelentes em apenas alguns meses. É particularmente eficaz no tratamento do vitiligo localizado, mas não é adequado para lesões extensas devido à sua natureza mais direcionada (FERNANDES, *et al.*, 2015).

- **Terapias cirúrgicas**

As técnicas de transplante de pele autóloga são alternativas para pacientes com lesões estáveis, que tenham mais de 2 ou 3 cm de diâmetro e que não tenham respondido a nenhum outro tratamento prévio. A intervenção cirúrgica é recomendada especificamente para pacientes com vitiligo unilateral (seja segmentar ou focal) e vitiligo não segmentar estável, sendo que o primeiro tipo apresenta melhores resultados. No entanto, é contraindicado para pacientes com predisposição à formação de cicatrizes queloides, hiperpigmentação com traumas mínimos, presença de fenômeno de Koebner ou casos de doença em progressão. Dentre as técnicas disponíveis estão o microenxerto obtido por punch ou por sucção de bolha, além da transferência de melanócitos e transplante de células epidérmicas cultivadas (ARAUJO, 2016; FERNANDES, *et al.*, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ambos, melasma e vitiligo, se caracterizem como distúrbios de pigmentação e afetem a aparência da pele, além de impactarem significativamente a qualidade de vida dos pacientes, suas etiologias, manifestações clínicas e abordagens terapêuticas, apresentam diferenças substanciais. O melasma, caracterizado pelo surgimento de manchas hiperpigmentadas, especialmente em áreas expostas ao sol, é predominantemente influenciado por fatores hormonais e de exposição solar. Já o vitiligo, definido pela presença de manchas hipocrômicas, devido à perda de melanócitos, tem uma forte ligação, principalmente, com mecanismos autoimunes e fatores genéticos.

O diagnóstico das duas doenças requer uma abordagem clínica detalhada. No caso do melasma, a dermatoscopia e a lâmpada de Wood são frequentemente utilizadas para confirmar o diagnóstico e avaliar a extensão e localização da hiperpigmentação. Para o vitiligo, além da lâmpada de Wood, a biópsia de pele pode ser necessária para confirmar a ausência de melanócitos nas áreas afetadas.

Em relação as opções terapêuticas, o tratamento do melasma geralmente envolve o uso de agentes despigmentantes tópicos, como hidroquinona, e ácidos, como ácido

glicólico, ácido kójico, ácido tranexâmico, combinados com medidas rigorosas de fotoproteção, tratamentos adicionais podem incluir peelings químicos e lasers. Por outro lado, o manejo do vitiligo é mais complexo, frequentemente exigindo uma combinação de terapias tópicas, fototerapia e, em casos específicos, procedimentos cirúrgicos.

Dessa forma, conclui-se que existem diversas abordagens terapêuticas disponíveis para tratar os distúrbios de pigmentação, destacando-se a importância de um conhecimento profundo dessas patologias, a fim de oferecer um tratamento e uma avaliação eficaz, individualizada e de qualidade, visando alcançar resultados satisfatórios e, conseqüentemente, promover uma melhora na qualidade de vida dos indivíduos acometidos por estas doenças.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que contribuíram significativamente para a realização deste trabalho, em especial ao meu orientador, por toda ajuda e apoio ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, à minha família e ao meu namorado por seu incentivo e suporte em todas as fases da minha trajetória acadêmica.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Olinda da Silva. **Vitiligo: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2016. Disponível em: <<http://ulbra-to.br/bibliotecadigital/publico/home/documento/276>>. Acesso em: 20 mai. 2024

BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista saúde em foco**, [s. l.], 2019. Disponível em: <<http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERAÇÕES-ANATÔMICAS-E-FISIOLÓGICAS-DO-NASCIMENTO-À-MATURIDADE.pdf>>. Acesso em: 2 mar. 2024.

BORGES, Maysa Coelho. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Health of Humans**, v.3, n.1, p.8-19, 2021. Disponível em: <<https://www.sapientiae.com.br/index.php/healthofhumans/article/view/CBPC2674-6506.2021.001.0002/77>>. Acesso em: 12 mai. 2024.

BRANQUINHO, Maryana Stephany Ferreira. **Papel do metabolismo de triptofano e do interferon-γ na melanogênese**. 2019. Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde-18102019-135722/publico/Maryana_S_F_Branquinho_DO_Simplificada.pdf>. Acesso em 25 mar. 2024.

CESARIO, Gleiciane Rodrigues. **Principais ativos utilizados no tratamento de melasma**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2015. Disponível em: <[19](http://ulbra-</p></div><div data-bbox=)

to.br/bibliotecadigital/publico/home/documento/105>. Acesso em: 02 abr. 2024.

CORDEIRO, Maurílio de Aguiar; et al. Vitiligo: uma análise multidisciplinar sobre as causas e o tratamento dessa doença autoimune. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences** v. 5, n. 4, p. 1594-1606, 2023. Disponível em: <<https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/download/483/588/1619>>. Acesso em: 21 mai. 2024.

FARIA, Cecília Silva de Paula; et al. Estratégias terapêuticas e atualizações no tratamento do vitiligo. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 19, n. 2, p. 128-138, 2021. Disponível em: <<https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/73/artigo5.pdf>>. Acesso em: 20 de mai. 2024.

FERNANDES, Liana Elias; et al. Abordagem clínica e terapêutica do vitiligo. **Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)**, [s. l.], 2015. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879502/abordagem-clinica-e-terapeutica-do-vitiligo-liana-elias-fernandes-ok.pdf>>. Acesso em: 23 mai. 2024.

FERREIRA, Adriana da Silva; AITA, Daniella Leiros; MUNERATTO, Meire Aparecida. Microagulhamento: uma revisão. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, [s. l.], p. 228-234, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/SzC89Jd9gHyT8WBPf5x9MrB/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 10 mai. 2024.

FREIRE, Alyssa de Pinho; FERREIRA, Laura Fernandes; ALMEIDA, Karine Cristine de. Vitiligo associado à Melasma: uma revisão da literatura. **ANAIS do COMED**, Patos de Minas, v. 3, n. 3, p. 1-6, fev. 2019. Disponível em: <<https://anais.unipam.edu.br/index.php/comed/article/view/4465/1469>>. Acesso em: 22 mar. 2024.

GALLO, Adriana Soares. **Vitamina C coadjuvante no tratamento do melasma**. 2022. Monografia (Especialista Lactu Sensu) – Faculdade Sete Lagoas, São Paulo, 2022. Disponível em: <<https://faculdefacsete.edu.br/monografia/files/original/f0a86c78d2fec7e922155f6f16b7d267.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2024.

GOES, Elisângela Aparecida Fresca. Melasma: diagnóstico e tratamento. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/111>. Acesso em: 07 abr. 2024.

HANDEL, Ana Carolina. **Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle**. 2013. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2013. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UNSP_450938c03aed67ca7856fb85027ff19d. Acesso em: 07 abr. 2024.

HASAN, Israa Tarek Ahmed Hasan. **Transtornos patológicos pigmentares da pele:**

abordagem cosmética e farmacológica de discromias. 2020. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2020. Disponível em: <<https://recil.ensinulusofona.pt/bitstream/10437/11849/1/Israa%20Negmeldin%20final.pdf>>. Acesso em: 08 mar. 2024.

JOHNER, Kenia; NETO, Cláudio Fernando Goelzer. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos nutricionais. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 10000-10018, 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/29361/23240>>. Acesso em: 2 mar. 2024.

JÚNIOR, Auvani Antunes da Silva; et al. Rejuvenescimento cutâneo através da utilização de peelings químicos. **Revista Científica Semana Acadêmica**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://semanaacademica.com.br/system/files/artigos/rejuvenescimento_cutaneo_a_traves_da_utilizacao_de_peelings_quimicos.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2024.

LINARES, Júlia; VAZ, Vanessa Maria; MACHADO, Samara Aparecida. A eficácia do laser ND-YAG no tratamento de melasma. **Revista Faculdades do Saber**, v. 8, n. 16, p. 1628-1639, 2022. Disponível em: <<https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/download/201/146/>>. Acesso em: 19 mai. 2024.

LUZ, Lorena Lopes da; SANTOS, Solivâne Lima dos; PARTATA, AnetteKelsei. Vitiligo e seu tratamento. **Revista científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 3, p. 1-19, jul. 2014. Disponível em: <<https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/73/artigo5.pdf>>. Acesso em 16 mar. 2024.

MACEDO, Juliana Rodrigues Bueno de. **Fisiopatologia do Melasma.** 2019. Monografia (Especialista em Biomedicina Estética)- Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga (NEPUGA), São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/60723983/TCC_-_Juliana_Rodrigues_Bueno_de_Macedo_-_SPO3520190927-67770-10e3aly.pdf>. Acesso em 06 abr. 2024.

MARCHIORO, Helena Zenedin; et al. Atualizações na patogênese do vitiligo. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 97, n. 4, p. 478-490, 2022. Disponível em: <<https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-pdf-S266627522200087X>>. Acesso em 20 mai. 2024.

MAZON, Vanulza de Fátima Pinto - Utilização do Laser no Tratamento do Melasma - **Revista Maiêutica**, Indaial, v. 1, n. 01, p. 75-84, 2017. Disponível em: <<https://publicacao.uniasselvi.com.br/index.php/EIP/article/view/1826/914.pdf>>. Acesso em 22 mai. 2024.

MEDEIROS, Janielle Kelly Guimarães. et al. Combinação terapêutica no tratamento do melasma. **Cuidarte Enfermagem**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 180-187, jul-dez. 2016.

Disponível em: <<http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2016v2/180-187.pdf>>. Acesso em: 09 mai. 2024.

MENDONÇA, Ana Elisa Andrade; et al. Aspectos sobre a etiopatogênese e terapêutica do vitiligo. **Revista Med.** São Paulo, v. 99, n. 3, p. 278-285, 2020. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/156202/161319/413908>>. Acesso em: 20 mai. 2024.

MIOT, Luciane Donida Bartoli. et al. Fisiopatologia do Melasma. **Scientific Electronic Library Online (SciELO)**. [S. l.], p. 1-24, dez 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfdb3Lp8fzRWqptsjfYtqr/#>>. Acesso em: 15 mar. 2024.

NETO, Amélia Tereza Menezes. et al. Vitiligo: o problema que não está apenas na pele. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico (REINPEC)**, São Carlos, v. 1, n. 2, p. 250-288, jul./dez. 2015. Disponível em: <<http://reinpec.cc/index.php/reinpec/article/view/93/56>>. Acesso em: 18 mar. 2024.

OLIVEIRA, Allyne Resplande. et al. Tratamentos tópicos de melasma. **Revista Amazônia Science & Health**, v. 9, n. 2, p. 1-12, 2021. Disponível em: <<http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/3448/1776>>. Acesso em: 08 mai. 2024.

OLIVEIRA, Cristiane Cavalcante de. **Qualidade de vida de pacientes com vitiligo e aspectos relacionados à extensão da lesão e índice relativo de melanina**. 2019. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2019. Disponível em: <https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/13049/2/CRISTIANE_CAVALCANTE_OLIVEIRA.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2024.

OLIVEIRA, Gheisa Carla de; PEREIRA, Giorgia Gomes; CERRI, Murilo Fanchiotti. Aplicabilidade dos peelings químicos. **Revista Acadêmica Novo Milênio**, Espírito Santo, v. 3, n. 4, p. 1-17, 2021. Disponível em: <https://novomilenio.br/wp-content/uploads/2021/07/APLICABILIDADE_DOS_PEELINGS_QUIMICOS.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2024.

PINHEIRO, Érica Esteves. Microagulhamento facial como tratamento do melasma. **Revista Eletônica Atualiza Saúde**, Salvador, v. 10, n. 10, p. 63-73, 2022. Disponível em: <<https://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2022/10/microagulhamento-facial-como-tratamento-do-melasma-v-10-n-10.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2024.

PONTES, Caroline Gomes; MEJIA, Dayana Priscila Maia. **Ácido Kójico no Tratamento do Melasma**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Faculdade Cambury, Goiânia, 2014. Disponível em: <http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/18/113_-_Ycido_KYjico_no_Tratamento_do_Melasma.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2024.

RIVITTI, Evandro A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. Artes Médicas

Editora, 2014. p. 1-15. Disponível em:
https://www.academia.edu/43528430/Manual_de_dermatologia_clinica_de_Sampai_o_e_Rivitti. Acesso em 12 mar. 2024

RODRIGUES, Ana Miguel da Silva. **Hiperpigmentação – Moléculas de tratamento inovadoras**. 2014. Monografia (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em:
https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/79641/1/M_ana%20miguel%20rodrigues.pdf. Acesso em: 27 mar. 2024

ROSA, Marthina Santos. **Parâmetros e efeitos do laser não ablativo no tratamento do melasma facial - Uma revisão sistemática**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em fisioterapia). Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2016. Disponível em:
https://bdm.unb.br/bitstream/10483/13835/6/2016_MarthinaSantosRosa.pdf. Acesso em: 19 mai. 2024.

ROSA, Mayza Cristina Amorim. et al. Distúrbios pigmentares na pele. **Repositório Universitário da Ânima**, [S. l.], p. 1-27, dez. 2022. Disponível em:
<https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/a27e635b-310e-4f53-8f46-eb0648473282>. Acesso em: 11 mar. 2024.

RUIVO, Adriana Pessoa. **Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**. 2014. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em:
https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf. Acesso em: 10 mar. 2024.

SANTOS, Cristina Guimarães et al. Os principais ativos usados na prevenção e tratamento do melasma. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 7, n. 11, p. 943-963, 2021. Disponível em:
<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3125/1250>. Acesso em: 09 mai. 2024.

SANTOS, Jeniffer Ribeiro de. Et al. Uso do microagulhamento no tratamento de melasma associado ao ácido tranexâmico. **Repositório Universitário da Ânima**, [S. l.], p. 1-19, 2021. Disponível em:
<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstreams/e7536618-6a16-478e-a8e6-a4f8deb7cf12/download>. Acesso em: 16 mai. 2024.

SANTOS, Maria Clara Olival. et al. Análise da exposição a fatores de risco extrínsecos associados ao envelhecimento da pele em universitários. **Temas em Educ. e Saúde**, Araraquara, v. 16, n. 2, p. 621-629, jul./dez. 2020. Disponível em:
<https://periodicos.fclar.unesp.br/tes/article/view/14054/10140>. Acesso em: 10 mar. 2024.

SOUSA, Jeniffer Ribeiro de; et al. **Uso do microagulhamento no tratamento de melasma**

associado ao ácido tranexâmico. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina). Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/9b0d7c90-8247-4e84-9f6e-18410fe78cf5>. Acesso em: 19 mai. 2024.

SOUZA, Leticia Carvalho de; et.al. O Uso Associado do Ácido Kójico e Ácido Glicólico como Alternativa à Hidroquinona no Tratamento de Melasma. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v.2, n 3, Ed. 01, p. 49-68, jan. 2018. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-de-melasma>. Acesso em: 05 mai. 2024.

VIZANI, Ricardo Oliveira; et al. O vitiligo: uma doença orgânica e psíquica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 6, n. 3, p. 47-52, 2014. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140501_181051.pdf. Acesso em: 25 mai. 2024.

WANDERLEY, Felipe Varotto. O uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. **BWS jornal**, v. 6, p. 1-12, abril, 2023. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/download/430/241/1473>. Acesso em 02 jun. 2024.