

**ISRAA TAREK AHMED HASAN**

**TRANSTORNOS PATOLÓGICOS PIGMENTARES  
DE PELE: ABORDAGEM COSMÉTICA E  
FARMACOLÓGICA DE DISCROMIAS**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Doutora Catarina Rosado**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias Saúde**

**Lisboa  
2020**

**ISRAA TAREK AHMED HASAN**

**TRANSTORNOS PATOLÓGICOS PIGMENTARES  
DE PELE: ABORDAGEM COSMÉTICA E  
FARMACOLÓGICA DE DISCROMIAS**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 02/12/2020 perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação N.º267/2020, com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Professora Doutora Joana Portugal Mota

Orientadora: Professora Doutora Catarina Fialho Rosado

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias Saúde**

**Lisboa  
2020**

## **RESUMO**

Esta dissertação inicia-se apresentando a estrutura da pele e sua função, fazendo uma contextualização do tema, com enfoque no processo da melanogénese e na atividade e presença de melanócitos, dado que são estes os processos envolvidos nas discromias. Por outro lado, a conscientização dos riscos associados à exposição aos raios solares tem aumentado, e é de suma importância o seu entendimento, pois é através da exposição (sobretudo aos UVA) que surge a maioria dos distúrbios pigmentares da pele, como o melasma, lentiginas solares, vitiligo e muitas outras patologias que aqui são abordadas. Estas condições são geralmente benignas, mas afetam não somente a autoestima, como também abrem portas para outras patologias psíquicas, como depressão e ansiedade. Nos últimos anos têm-se desenvolvido abordagens farmacológicas e não farmacológicas para uma melhor gestão destas disfunções pigmentares. Na área das formulações cosméticas têm surgido avanços e novos ativos, sendo o farmacêutico muitas vezes solicitado para prestar aconselhamento destes produtos. Como parte deste trabalho, foi feito um levantamento das vendas deste tipo de produtos em duas farmácias comunitárias da Grande Lisboa.

**Palavras Chaves:** melanogénese, melanócitos, UVA, melasma, vitiligo.

## **ABSTRACT**

This dissertation begins by presenting the structure of the skin and its function, making an approach from the inside out, focusing on the process of melanogenesis and on the activity and presence of melanocytes, since these are the processes involved in dyschromias. On the other hand, awareness of the risks associated with exposure to sunlight has increased, and its understanding is of paramount importance, as it is through exposure (especially to UVA) that most pigmentary skin disorders, such as melasma, arise. solar lentigines, vitiligo and many other pathologies that are covered here. These conditions are generally benign, but they affect not only self-esteem, but also open doors to other psychic pathologies, such as depression and anxiety. In recent years, pharmacological and non-pharmacological approaches have been developed to better manage these pigmentary disorders. In the field of cosmetic formulations, advances and new assets have appeared, and the pharmacist is often asked to provide advice on these products. As part of this work, a survey of sales of this type of products was made at two community pharmacies in Greater Lisbon.

**Keywords:** melanogenesis, melanocytes, UVA, melasma, vitiligo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACTH** - adrenocorticotrópico

**AINEs** - anti-inflamatórios não esteroides

**AO** - Albinismo ocular

**AROA** - Albinismo Ocular Recessivo Autossômico

**ATA** - Ácido tricloroacético

**CLs** - Células de Langerhans

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**DOPA** - 3,4-di-hidroxifenilalanina

**HPI** - Hiperpigmentação pós-inflamatória

**IPL** - Luz intensa pulsada

**MBEH** - Éter monobenzílico da hidroquinona

**OCA** - Albinismo oculocutâneo

**PPD**- Parâmetro que avalia a proteção do produto contra a radiação UVA

**SWS** - Sturge-Weber

**TYR** - Tirosinase

**UV** - Ultravioleta

**UVA** - Ultravioleta A

**UVB** - Ultravioleta B

**UVC** - Ultravioleta C

**7-DHC** - 7-desidrocolesterol

**$\alpha$ -MSH** - Melanócito alfa

+ - Terapia tripla fórmula Kligman

# ÍNDICE

<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>8</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1. CARACTERIZAÇÃO DA PELE HUMANA.....</b>	<b>2</b>
1.1. <i>Anatomia da Pele.....</i>	<i>2</i>
1.2. <i>Epiderme.....</i>	<i>4</i>
<b>2. DERME .....</b>	<b>6</b>
<b>3. TECIDO SUBCUTÂNEO.....</b>	<b>7</b>
<b>4. MELANOGÉNESE.....</b>	<b>7</b>
4.1. <i>Melanócitos .....</i>	<i>9</i>
4.2. <i>Melanina.....</i>	<i>10</i>
<b>5. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA.....</b>	<b>11</b>
<b>6. DISTÚRBIOS DE HIPOPIGMENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
6.1. <i>Albinismo.....</i>	<i>13</i>
<b>7. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO E MIGRAÇÃO DOS MELANÓCITOS.....</b>	<b>14</b>
7.1. <i>Piebaldismo .....</i>	<i>14</i>
7.2. <i>Síndrome de Waardenburg.....</i>	<i>15</i>
7.3. <i>Despigmentação induzida por agentes físicos e químicos .....</i>	<i>15</i>
<b>8. HIPOPIGMENTAÇÃO PÓS- INFLAMATÓRIA.....</b>	<b>16</b>
8.1. <i>Psoríase .....</i>	<i>16</i>
8.2. <i>Dermatite Atópica.....</i>	<i>17</i>
8.3. <i>Laser.....</i>	<i>18</i>
8.4. <i>Pitiríase alba .....</i>	<i>19</i>
8.5. <i>Pitiríase versicolor .....</i>	<i>19</i>
8.6. <i>Nevo halo.....</i>	<i>20</i>
8.7. <i>Vitiligo .....</i>	<i>21</i>
<b>9. DISTÚRBIOS COM AUMENTO DA PIGMENTAÇÃO .....</b>	<b>23</b>
9.1. <i>Efélides .....</i>	<i>24</i>
9.2. <i>Lentigos .....</i>	<i>24</i>

9.3.	<i>Síndrome de Peutz – Jeghers</i> .....	25
9.4.	<i>Máculas Café com leite</i> .....	25
9.5.	<i>Doença de Addison</i> .....	26
9.6.	<i>Pelagra</i> .....	26
9.7.	<i>Hiperpigmentação induzida por fármacos</i> .....	27
9.7.1.	<i>Antibióticos</i> .....	27
9.7.2.	<i>Anti-inflamatórios não Esteroides</i> .....	28
9.7.3.	<i>Amiodarona</i> .....	28
9.7.4.	<i>Progestativo e estrogênio</i> .....	28
9.8.	<i>Melanoma Maligno</i> .....	29
9.9.	<i>Melasma (cloasma)</i> .....	31
9.10.	<i>Hiperpigmentação Pós- inflamatória</i> .....	32
<b>10.</b>	<b>INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS</b> .....	<b>34</b>
10.1.	<i>Protetores Solares</i> .....	34
10.2.	<i>Hidroquinona e MBEH</i> .....	36
10.3.	<i>Metimazol</i> .....	37
10.4.	<i>Mequinol (4-hidroxianisole)</i> .....	37
10.5.	<i>Retinoides</i> .....	38
10.6.	<i>Ácido Tranexâmico</i> .....	39
10.7.	<i>Melatonina</i> .....	39
10.8.	<i>Ácido Azeláico</i> .....	39
10.9.	<i>Moléculas obtidas de produtos naturais</i> .....	40
10.9.1.	<i>Ácido kójico</i> .....	40
10.9.2.	<i>Niacinamida</i> .....	40
10.9.3.	<i>Arbutina</i> .....	41
10.9.4.	<i>O Ácido ascórbico</i> .....	41
10.9.5.	<i>Raiz de alcaçuz</i> .....	41
10.10.	<i>Terapias combinadas</i> .....	42
10.11.	<i>Peeling Químico</i> .....	43
10.12.	<i>Terapia por Laser</i> .....	45
<b>11.</b>	<b>PRODUTOS COSMÉTICOS</b> .....	<b>46</b>
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>52</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>54</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Nomenclatura para estratos epidérmicos. Adaptado de (Shohreh Nafisi, 2018) .....	5
<b>Tabela 2.</b> Classificação de Fitzpatrick dos tipos de pele I a VI. Adaptado (Ward, Lambreton, Goel, Yu, & Farma, 2017) .....	12
<b>Tabela 3. Tipos de filtro para proteção solar</b> .....	36
<b>Tabela 4.</b> Produtos cosméticos para abordagem de discromias disponíveis na farmácia Carnaxide.....	47
<b>Tabela 5.</b> Produtos cosméticos para abordagem de discromias disponíveis na farmácia Marbel.....	49

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Esquema da pele humana.....	3
<b>Figura 2.</b> O controle da melanogénese .....	9
<b>Figura 3.</b> Associação de queratinócitos e melanócitos.....	10
<b>Figura 4.</b> Mecanismos da hiperpigmentação. ....	13
<b>Figura 5.</b> Mecha branco do Piebaldismo .....	15
<b>Figura 6.</b> Doenças Adquiridas de Despigmentação.....	20
<b>Figura 7.</b> Halo Nevo .....	20
<b>Figura 8.</b> Vitiligo. ....	22
<b>Figura 9.</b> Terapias de Despigmentação Para o Vitiligo.....	23
<b>Figura 10.</b> Distúrbios da Hiperpigmentação.....	24
<b>Figura 11.</b> Histopatologia da Sarda e do Lentigo .....	25
<b>Figura 12.</b> Pelagra.....	27
<b>Figura 13.</b> Melanoma.....	30
<b>Figura 14.</b> Hiperpigemntação Pós-inflamatória .....	33
<b>Figura 15.</b> Segmentação de vendas farmácia 1. ....	48
<b>Figura 16.</b> Segmentação de vendas farmácia 2. ....	50

## INTRODUÇÃO

As doenças de pele estão entre os distúrbios mais comuns e evidentes do ser humano, pois a pele é um órgão que está exposto na sua superfície. Uma doença de pele visível é potencialmente desfigurante e pode levar à rejeição interpessoal e a problemas de competência social, vocacional e sexual, os quais, por sua vez, podem ter um impacto negativo na maturidade psicossocial (Gallitano & Berson, 2018). O maior agravante que está ligado a vários distúrbios pigmentares, é a exposição repetida da pele ao sol, e tem o potencial de causar alterações de curto e longo prazo na estrutura da pele.

Os protetores solares têm sido usados desde as civilizações antigas, tendo sido utilizadas várias medidas para limitar a exposição solar. A conscientização dos riscos associados aos raios solares tem aumentado desde o século passado e, como resultado, a ciência, as tecnologias e a formulação avançaram significativamente nesta área. (Geoffrey, Mwangi, & Maru, 2019)

A exposição repetida ao sol aumenta o risco de três tipos de cancro: melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. O melanoma causa maior mortalidade, enquanto os cancros de pele não melanoma estão associados a maior morbidade e danos estéticos à pele (Geoffrey et al., 2019).

Neste trabalho serão apresentados os conteúdos mais relevantes relacionados com esta temática: uma descrição da pele humana; abordagem dos distúrbios presentes, podendo ser divididos naqueles caracterizados por hipopigmentação e hiperpigmentação, abordando os aspetos clínicos de cada condição, os mecanismos de ação dos principais ativos e tratamentos disponíveis atualmente.

# 1. CARACTERIZAÇÃO DA PELE HUMANA

## 1.1. Anatomia da Pele

A pele possui cerca de 16% do peso corporal total de uma pessoa, sendo o maior órgão do organismo, pesa em média 4 kg e cobre uma área de 2m<sup>2</sup>. Atua como uma barreira, protegendo o corpo de condições externas adversas e impedindo a perda de constituintes importantes do corpo, especialmente a água. (Weller, Hunter, & Mann, 2015, p. 7) A pele também possui importantes funções imunológicas e sensoriais, ajuda a regular a temperatura do corpo e sintetiza a vitamina D.

A síntese cutânea na presença da luz solar constitui a principal fonte de vitamina D em seres humanos. A exposição do 7-desidrocolesterol (7-DHC) à radiação UVB de comprimento de onda 290-315 nm, resulta na formação de previtamina D na pele, que é isomerizada termicamente na vitamina D mais estável (colecalfiferol) (Umar, et al., 2018; Grimes, Ijaz, Nashawati, & Kwak, 2019).

Conforme afirma Wilkin et al (2016), “A pele está disponível em contacto com seu ambiente externo, organizada e exposta à radiação como luz ultravioleta (UV)” (Wilkin & Gray-Wilson, 2016).

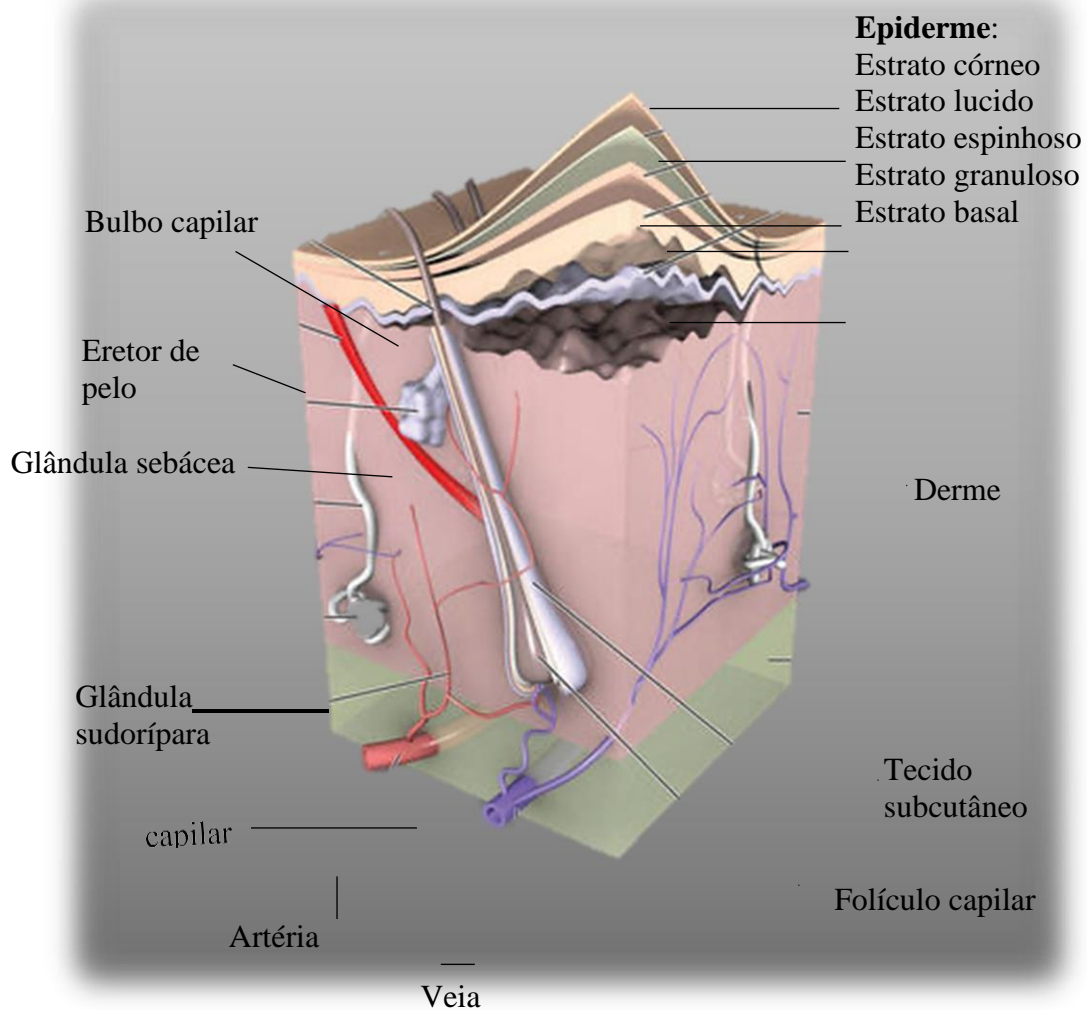
A população variada de células residentes nas camadas da pele inclui os principais tipos celulares da epiderme e da derme, e a eles estão associados vários apêndices, como folículos capilares, glândulas sudoríparas écrinas, glândulas sebáceas e glândulas apócrinas. (Umar, et al., 2018) Os principais tipos celulares da epiderme e da derme são os queratinócitos e os fibroblastos, respetivamente (Smith & Melrose, 2015). A pele, por sua vez é constituída por duas camadas principais: epiderme, que é o tecido mais externo, e a derme (Harris M. I., 2016).

A epiderme atua como barreira física entre o interior do corpo e o meio externo, com uma renovação constante da matriz extracelular e das células ao longo da vida, repousando sobre a derme. A estrutura da epiderme necessariamente se refere a camadas ou estratos. As várias camadas ou estratos da pele trabalham em conjunto para fornecer força e flexibilidade a executar as múltiplas funções da pele (Wickett, Visscher, & Ohio, 2006).

A espessura da pele varia com a localização anatómica, sexo, idade e outros fatores, sendo a epiderme mais fina (~ 0,05 mm) localizada sobre a pálpebra, enquanto a mais espessa (até 1 mm) encontra-se sobre a sola dos pés. A derme mais espessa está no dorso. A pele do

homem é geralmente mais espessa do que a da mulher e gradualmente fica mais fina à medida que as pessoas envelhecem. (Ye & De, 2016)

A derme repousa sobre o tecido subcutâneo, ou hipoderme, uma camada de tecido conjuntivo laxo. Cinnamon et al 2014, e outros autores defendem que o tecido subcutâneo não faz parte da pele, ou do sistema tegumentar. (Cinnamon, Jennifer, & Andrew, 2014) Outros autores de diferentes estudos, Raymond et al. (2005); Lu et al.(2018), e Vanputte et al.(2014), também afirmam que a pele consiste em apenas duas camadas, uma epidérmica de epitélio escamoso estratificado, e uma dérmica do tecido conjuntivo denso. (Wilkin & Gray-Wilson, 2016). Na figura 1 observa-se a constituição estrutural da pele e os seus apêndices.



**Figura 1.** Esquema da pele humana, composta pela epiderme e na derme, é conectada pelo tecido subcutâneo às estruturas subjacentes e estruturas anexas (cabelos, glândulas e musculo eretor de pelo), algumas das quais projetam no tecido subcutâneo, bem como a grande quantidade de tecido adiposo no tecido subcutâneo. Adaptado de (Wilkin & Gray-Wilson, 2016).

## 1.2. Epiderme

É a camada superior da pele, composta por cinco camadas de células compactadas não vascularizadas, que possui uma espessura variada. (Weller et al, 2015; p. 7) É composta por diferentes tipos de células: queratinócitos, melanina, células de Langerhans (CLs) e células de Merkel, entre as quais os queratinócitos representam 95% do total de células epidérmicas. (Umar, et al., 2018)

As células mais preeminentes na epiderme são os queratinócitos, que sintetizam a queratina. Os melanócitos são responsáveis pela coloração da pele e do pelo, e as células de Langerhans (CLs), que fazem parte do sistema imunitário, desempenham um papel significativo na apresentação do antígeno a células T. No entanto, evidências recentes revelaram que as CLs se originam da linhagem de macrófagos do fígado fetal e não das células dendríticas. Portanto, as CLs são atualmente consideradas macrófagos residentes em tecidos, como o epidérmico. (Ogawa, Kinoshita, Shimada, & Kawamura, 2018) (Chorro, et al., 2009) (Sabat, Wolk, Loyal, Döcke, & Ghoreschi, 2019).

As células de Merkel são células diferenciadas associadas com as terminações nervosas, responsáveis pela detecção do toque e da pressão superficial (VanPutte, Regan, & Russo, 2014), e são mais populosas na ponta dos dedos, embora também sejam encontradas nas palmas das mãos, plantas dos pés, mucosa oral e genital. Elas estão ligadas a queratinócitos adjacentes por desmossomas e contêm filamentos de queratina intermediários e suas membranas interagem com terminações nervosas livres na pele (Raymond, Kreft, Janssen, Calafat, & Sonnenberg, 2005).

Na camada basal, novos queratinócitos são substituídos pela camada mais profunda da epiderme no processo de mitose. Conforme novas células vão sendo formadas, elas empurram as células mais antigas até a superfície se desprender (VanPutte et al., 2014). Portanto, ao longo da vida a homeostase da epiderme deve manter constantemente a autorrenovação, na qual as células de uma única camada basal interna periodicamente se retiram do ciclo celular, sofrem diferenciação e se movem para cima (Yang, Ma, Geng, Sun, & Fu, 2015). Com base nestas etapas, as muitas camadas ou estratos de células na epiderme são divididas em regiões. Assim, do mais profundo ao mais superficial, os cinco estratos são respetivamente: o estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. (VanPutte, Regan, & Russo, 2014). A nomenclatura portuguesa e latina dos estratos epidérmicos é apresentada na tabela 1. (Wickett et al, 2006).

**Tabela 1.** Nomenclatura para estratos epidérmicos. Adaptado de (Shohreh Nafisi, 2018)

<b>Português</b>	<b>Latim</b>	<b>Alternativo</b>
Estrato Basal	<i>Stratum Basale</i>	<i>S Germinativo,</i>
Estrato Espinhoso	<i>S. Spinosum</i>	Camada Malpighiana
Estrato Granular	<i>S. Granulosum</i>	Camada Malpighiana
Estrato Lúcido	<i>S. Lucidum</i>	
Estrato Córneo	<i>S. Córneum</i>	

**Estrato Basal:** É a camada epidérmica mais interna e liga a epiderme às camadas dérmicas. Uma célula basal é uma célula-tronco em forma cuboide, que é um precursor dos queratinócitos da epiderme, na qual as células de uma única camada basal interna periodicamente se retiram do ciclo celular, sofrem diferenciação e se movem para cima.

No estrato basal, para além dos queratinócitos, estão dois tipos de células: as células de Merkel, que funcionam como um recetor e responsável por estimular os nervos sensoriais que o cérebro percebe como toque. Essas células são especialmente abundantes nas superfícies das mãos e pés. O segundo tipo é o dos melanócitos, que dão a cor aos cabelos e à pele, e também ajudam a proteger as células vivas da epiderme dos danos causados pela radiação UV (OpenStax, 2016).

Uma célula gerada por divisão na camada basal vai sendo empurrada para a superfície, passando pelas camadas espinhosa e granular antes de sofrer descamação na camada córnea. A viagem da camada basal para a superfície leva cerca de 30 dias (Weller, Hunter, & Mann, 2015).

Entre a terceira e a oitava década da vida, a taxa de divisão celular diminui de 30% a 50% com relação à que ocorria na adolescência. Isso significa que na pele envelhecida é mais lento o processo de regeneração tecidual (Weller et al., 2015, p7).

**Estrato Espinhoso:** É uma camada composta por queratinócitos, nesta camada têm dimensões maiores que as basais e sintetizam queratina, e por células de Langerhans. Estes identificam, processam e apresentam os antígenos aos linfócitos, desencadeando uma resposta imunológica (Lowe & Anderson, 2016).

**Estrato Granuloso:** Este estrato deriva seu nome pela presença de grânulos proteicos de querato-hialina, que se acumulam no citoplasma da célula. Os corpos lamelares que contêm lípidos, formados à medida que as células passam pela camada espinhosa, movem-se para a

membrana plasmática e libertam seus conteúdos lipídicos no espaço extracelular (VanPutte et al., 2014, p141).

Na transição do estrato granuloso, as células são transformadas em corneócitos, que formam o estrato córneo (Wickett et al., 2006).

**Estrato Lúcido:** Está presente acima do estrato granuloso, apenas presente nas regiões palmo plantares em que a pele é mais espessa. As fibras de queratina estão presentes, mas na forma de querato-hialina que é predominante em forma de grânulos do estrato granuloso (VanPutte et al, 2014, p141).

**Estrato Córneo:** A camada externa da epiderme consiste numa camada cornificada feita de células achatadas e desnucleadas chamados de corneócitos, rodeadas de um envelope proteico cornificado que substitui as membranas celulares. (Ogawa, Kinoshita, Shimada, & Kawamura, 2018)

Assim, o desenvolvimento adequado e manutenção do estrato córneo são chaves para sua notável capacidade de defender o corpo contra-ataques químicos e microbiológicos, bem como desidratação e absorção de agentes químicos do meio ambiente (Wickett et al., 2006).

O processo de homeostase é importante para a função protetora da pele, pois ao impedir a penetração de substâncias exógenas, protege contra o meio ambiente, (Iwai, et al., 2012) desempenhando também um papel importante na administração transdérmica de fármacos. (Hatta, Ohta, Inoue, & Yagi, 2006).

## 2. DERME

A derme está situada entre a epiderme e o tecido subcutâneo adiposo. consiste em tecido conjuntivo contendo uma matriz extracelular complexa de fibras proteicas. Nesta camada estão inseridos os anexos cutâneos, e para além de fibroblastos hospeda células imunes como macrófagos, células dendríticas imaturas, mastócitos e algumas células T CD4+ (Sabat et al., 2019). A maior parte do sistema microvascular cutâneo está localizada nessa camada (Lu, et al., 2018).

A derme, também possui muitas terminações nervosas que fornecem a sensação de toque, pressão, calor e dor. Músculos de reduzidas dimensões, chamados de eretores do pelo, contraem e puxam os folículos capilares para uma posição perpendicular à superfície da pele (Wilkin et al., 2016). A derme é dividida em duas camadas:

**Região papilar:** localizada mais próxima da superfície da pele, atinge uma espessura de 300 a 400 micra, dependendo da idade e do local. Na parte superior, é organizada em invaginações, chamados papilas dérmicas, que contêm terminações nervosas e vasos microvasculares (Rippa, Kalabusheva, & Vorotelyak, 2019).

**Região reticular:** Feita de tecido conjuntivo denso e irregularmente organizado. As fibras proteicas da região reticular conferem à pele a sua força e elasticidade.

### 3. TECIDO SUBCUTÂNEO

Como explicado anteriormente, o tecido subcutâneo é frequentemente incluído no diagrama da estrutura da pele (Ye & De, 2016), mas acopla a camada adiposa e a musculatura subjacente aos músculos e ossos (VanPutte et al., 2014, p146). Essa camada é importante para a regulação da temperatura corporal. É composto principalmente de tecido adiposo composto de células adiposas ou adipócitos; o tecido subcutâneo contém cerca de 50% da gordura do corpo (Wilkin et al., 2016).

Este grupo celular é responsável pelo armazenamento de triglicerídeos para serem utilizadas no metabolismo energético. Este funciona como isolante mecânico e térmico, favorece a mobilidade da pele sobre os músculos e ainda funciona como depósito de calorías (Paludo, 2013, p. 100).

### 4. MELANOGÉNESE

A melanogénese é a produção dos pigmentos de melanina. Estes são mais frequentemente produzidos por células chamadas melanócitos, que na sua forma madura sintetizam e armazenam a melanina (D'Mello, Finlay, Baguley, & Askarian-Amiri, 2016). Os melanócitos possuem um citoplasma em forma de dedos, dendrítico, e é por meio desses que a melanina é transportada até a superfície da pele (figura 3).

Acredita-se que a variação na pigmentação entre os indivíduos seja causada por diferenças bioquímicas que afetam o número de melanossomas produzidos, o tipo de melanina sintetizada (a eumelanina e feomelanina), o tamanho e a forma dos melanossomas (Sulem, et al., 2007). Além disso, a melanogénese também é influenciada por fatores genéticos predeterminados, como genótipo e idade, e esse processo evoluiu para fornecer proteção e manutenção da homeostase (D'Mello et al., 2016).

O tipo de melanina produzida depende da função das enzimas melanogénicas e da disponibilidade de substratos. A tirosinase (TYR) é a enzima limitadora da taxa de melanogénese e medeia as primeiras etapas na síntese da melanina, que envolvem a hidroxilação de aminoácido tirosina em L-3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA) e subsequente oxidação em DOPA quinona (Bino, Duval, & Bernerd, 2018).

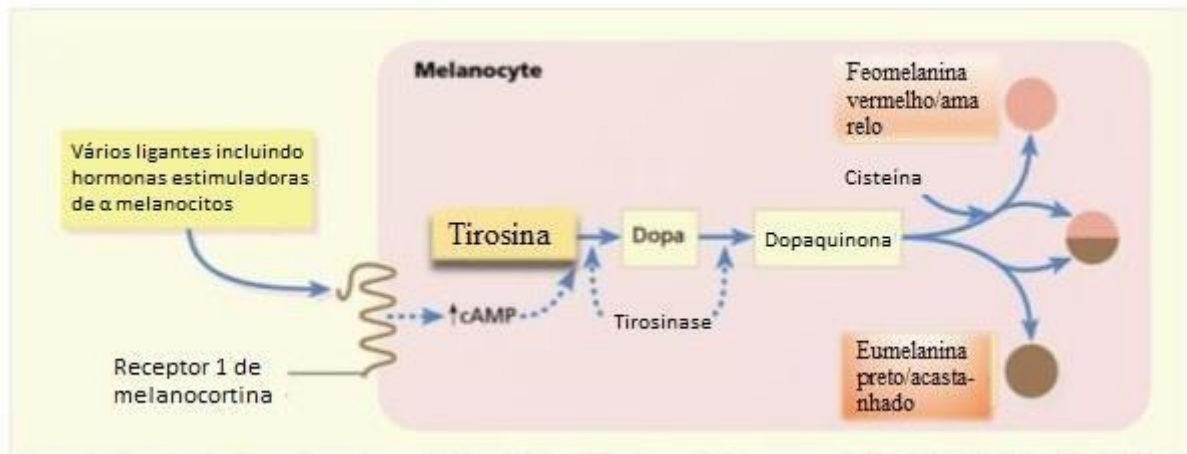
A síntese da melanina ocorre nos melanossomas, uma grande vantagem, pois isola a melanogénese do resto das células e evita o efeito tóxico dos intermediários reativos da melanina (Bino, Duval, & Bernerd, 2018).

A melanina é formada a partir da fenilalanina através de uma série de etapas enzimáticas no fígado e na pele. A tirosina é formada no fígado pela hidroxilação do aminoácido essencial fenilalanina sob a influência da fenilalanina hidroxilase, sendo este o substrato para as reações que ocorrem nos melanócitos. Os melanócitos são as únicas células da epiderme que contêm tirosinase (dopa oxidase) (Weller et al., 2015). É assim compreensível que o controle da atividade da tirosinase é um dos principais alvos para aplicações de cuidados despigmentantes da pele (Hutchinson, et al., 2019).

A tirosinase oxida a tirosina em 3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA), DOPA-quinona e outros produtos, eventualmente formando eumelanina (Figura 2).

Todos os indivíduos, independentemente da raça ou cor da pele, têm densidade similar de melanócitos. Um melanócito é cercado aproximadamente por 36 queratinócitos, para os quais transfere o seu pigmento de melanina (D'Mello, Finlay, Baguley, & Askarian-Amiri, 2016).

A melanogénese pode ser aumentada por vários estímulos, sendo o mais importante a radiação ultravioleta (UVR) que resulta em dano no ácido desoxirribonucleico (DNA), levando a ativação de proteína p53. Esta induz os queratinócitos e melanócitos a secretar  $\alpha$ -melanocortina, a hormona estimuladora de melanócitos alfa ( $\alpha$ -MSH) da hipófise (Weller et al., 2015), após a exposição à radiação ultravioleta de ondas longas (UVA 320–400 nm). Algumas condições inflamatórias da pele também podem induzir pigmentação ao oxidar o glutatião e, assim, bloquear sua inibição da melanogénese (Weller et al., 2015).

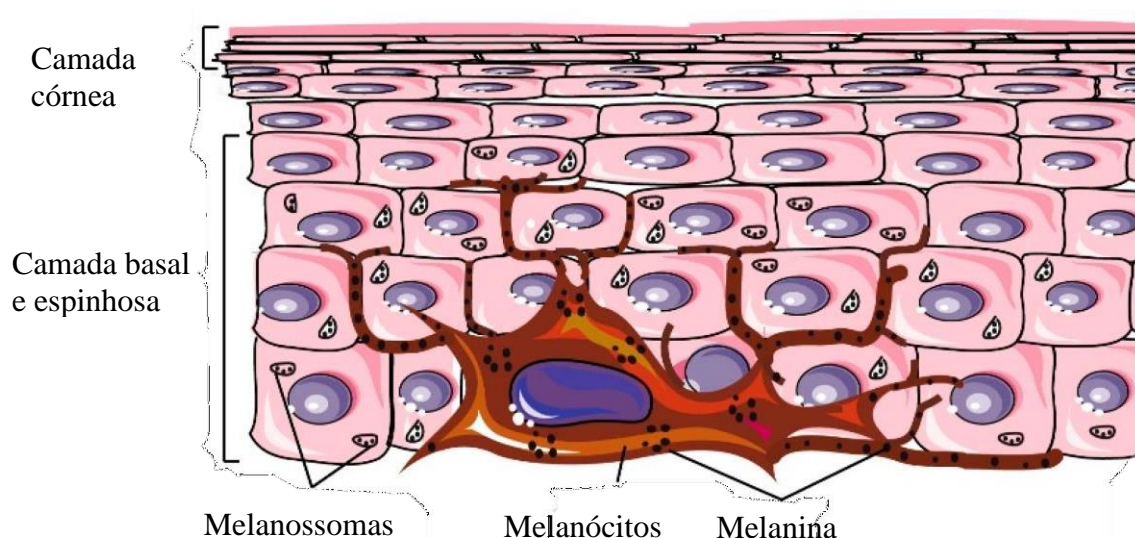


**Figura 2.** O controle da melanogênese, onde os melanócitos são influenciados por péptidos MSH da hipófise. MC1R é ativado por ligantes como a hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH) e na ausência de tais ligantes ou do próprio MC1R, a feomelanina é produzida. Adaptado de (Weller, Hunter, & Mann, 2015)

#### 4.1. Melanócitos

Os melanócitos predominam no estrato basal (D’Orazio et al., 2013), migram da crista neural para a camada basal do ectoderma, onde, em embriões humanos, são vistos logo após 8 semanas de gestação (O’Rahilly & Müller, 2007). Essa migração pode ocorrer para vários locais, sendo necessários os sinalizadores para direcionarem esse processo. Quando se tornam células maduras, distribuem-se em diversos locais: ouvidos, olhos, sistema nervoso central, matriz dos pelos, mucosas e pele (Plonka, et al., 2009).

Na pele, encontram-se na camada basal da epiderme e, eventualmente, na derme. A quantidade de melanócitos tende a diminuir com a idade, nas áreas foto expostas, na proporção de 6 a 8% por década, sendo que, as diferenças raciais na pigmentação não são devidas a uma marcante variação no número de melanócitos, mas sim no seu grau de atividade (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009).



**Figura 3.** Associação de queratinócitos e melanócitos, em que o melanócito dendrítico está localizado na camada basal da pele e produz melanina e os pigmentos de melanina nos melanossomas são transferidos para os queratinócitos. Adaptado de (D’Mello, Finlay, Baguley, & Askarian-Amiri, 2016).

## 4.2. Melanina

A melanina é produzida no melanossoma através do processo de melanogénese descrito anteriormente. O tipo de melanina sintetizado (feomelanina ou eumelanina) determina a cor da pele e dos pelos. (Miot et al., 2009) A exposição ao sol é um dos principais fatores que influenciam a sua síntese (Scherer & Kumar, 2010) já que a melanina epidérmica funciona para bloquear potentemente a penetração dos raios UV na pele.

A feomelanina é caracterizada por ser um pigmento amarelo/avermelhado que dá caracterização a peles ruivas e loiras (Fototipos I, II e III). A eumelanina é um pigmento acastanhado/enegrecido que dá a caracterização de peles morenas e negras (Fototipos III, IV, V e VI) (D’Orazio et al., 2013).

Dentre os tipos de melanina, a eumelanina, é a mais estudada, sendo uma macromolécula de 5,6-di-hidroxi-indole (DHI) e ácido 5,6-di-hidroxiindol-2-carboxílico (DHICA) (MIOT et al., 2009). Eumelanina é muito mais eficiente no bloqueio de radiação UV do que a feomelanina (D’Orazio et al., 2013). A cor da pele é determinada geneticamente, fornecendo assim um nível básico de melanina epidérmica, enquanto a cor facultativa da pele reflete maior nível de produção de melanina devido a fatores exógenos ou influências endógenas (Scherer & Kumar, 2010) .Sendo assim, a função mais importante da melanina endógena é impedir a penetração de radiação UV, diminuindo os danos directos e os das

espécies reativas do oxigênio, servindo como barreira física que dispersa a UVR e como filtro absorvente (Brenner & Hearing, 2007).

A alteração na síntese de melanina está na base dos distúrbios pigmentares da pele, que podem ser causados por defeitos de melanócitos, queratinócitos e fibroblastos (Wang, et al., 2017).







## **5. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA**

O diagnóstico de distúrbios pigmentares é, em muitos casos, feito por motivos clínicos, com base em histórico médico detalhado e exame físico. A morfologia da lesão, cor, distribuição e padrão são pistas importantes para o diagnóstico. No entanto, exames com luz de Wood, biópsia de pele e exames laboratoriais desempenham um papel importante distinguindo hiperpigmentação que é o resultado do excesso de produção, distribuição ou transporte de melanina (Plensdorf, Livieratos, & Dada, 2017), e a hipopigmentação que resulta na redução da produção dos melanócitos ou da incapacidade dos melanócitos em produzir melanina ou transportar adequadamente os melanossomas (Geel, et al., 2013).

A classificação dos fototipos da pele de Fitzpatrick é uma referência no diagnóstico da pigmentação cutânea. As informações coletadas durante a atribuição de fototipo podem fornecer dados para determinar o grau de risco de sofrer algum distúrbio causado pela exposição à radiação solar. Certos distúrbios da pigmentação da pele são mais comuns em fenótipos específicos - por exemplo, lentiginas solares ou efélides na pele mais clara [tipos I a III]; melasma na pele mais escura [tipos IV a VI] (Plensdorf et al., 2017).

A escala de Fitzpatrick, que varia de I a VI, é usada para definir e estimar a resposta da pele à exposição aos raios ultravioleta (tabela 2). Os principais distúrbios pigmentares e novos tratamentos e as evidências atuais que sustentam seu uso estão resumidos na tabela 2 com os tratamentos atuais.

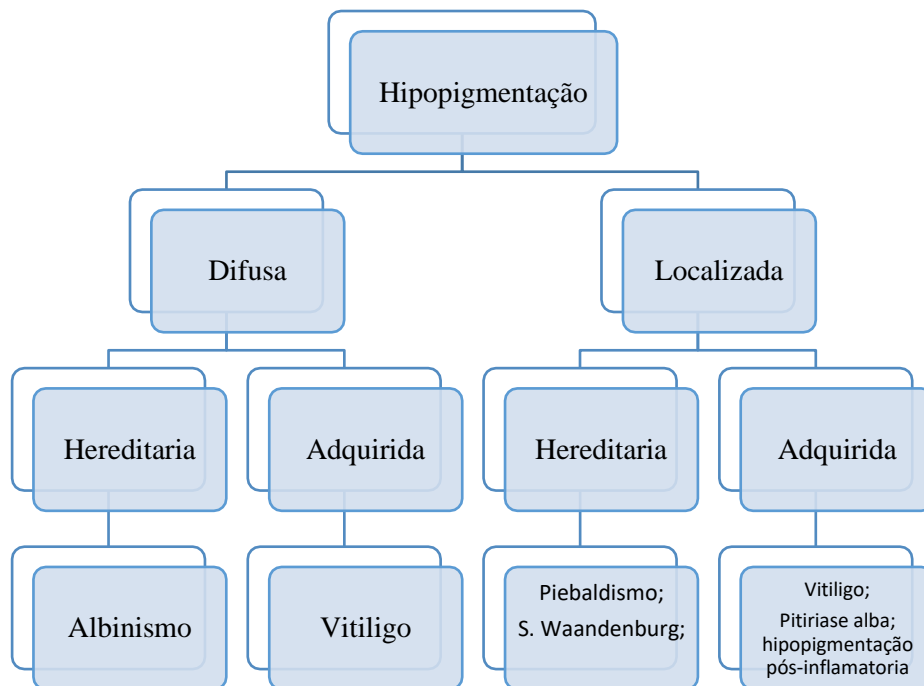
**Tabela 2.** Classificação de Fitzpatrick dos tipos de pele I a VI. Adaptado (Ward, Lambreton, Goel, Yu, & Farma, 2017)

<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>	<b>Tipo III</b>	<b>Tipo IV</b>	<b>Tipo V</b>	<b>Tipo VI</b>
<b>Pele branca. Surge sempre eritema, nunca bronzeia.</b>	Pele clara. Surge sempre eritema, bronzeia com dificuldade.	Cor da pele intermédia. Às vezes, surge eritema, bronzeado médio.	Pele castanha clara/pele mediterrânea. Às vezes surge eritema leve. Bronzeia facilmente.	Pele castanha. Raramente surge eritema. Bronzeia muito facilmente.	Pele negra. Muito pigmentado. Nunca surge eritema, e a pele está sempre bronzeada.
					

## 6. DISTÚRBIOS DE HIPOPIGMENTAÇÃO

A **hipopigmentação difusa** caracteriza uma pigmentação diminuída de melanina, podendo ser causada pela ausência de melanócitos (vitiligo) ou por anomalias na síntese da melanina (albinismo). Às vezes é difícil distinguir entre hipomelanose (síntese de melanina diminuída) e amelanose (completa ausência de melanina) (Weller, Hunter, & Mann, 2015).

**Hipopigmentação focal** é, com mais frequência, uma consequência de lesão. Ocorre após dermatoses inflamatórias (ex: dermatite atópica), queimaduras e exposição a substâncias químicas especialmente a hidroquinonas e fenóis (Das, 2019). Alguns dos mais importantes aspectos e os mecanismos envolvidos, são resumidos na figura 4.



**Figura 4.** Mecanismos da hiperpigmentação e contextualização segundo a extensão e altura de aparecimento hiperpigmentação. Adaptado de (Coutinho & Machado, 2007).

Os distúrbios congénitos da pigmentação humana caracterizados por hipomelanose podem-se originar de mutações que afetam a complexa via do desenvolvimento e função dos melanócitos ou síntese de melanina. A maioria das formas de hipopigmentação congénita são causadas por defeitos na síntese de melanina, exemplo do albinismo (despigmentação generalizada, olhos azuis), e afetam os melanócitos oculares e cutâneos (Dessinioti, Stratigos, Rigopoulos, & Katsambas, 2009).

## 6.1. Albinismo

Albinismo refere-se ao um grupo de doenças hereditárias com uma anormalidade na síntese ou na distribuição de melanina (Sreelatha, Al-Harthy, VanRijen-Cooymans, Al-Zuhaibi, & Ganesh, 2009). Três tipos diferentes de albinismo foram identificados: albinismo ocular (OA), Albinismo oculocutâneo (OCA), Albinismo Ocular Recessivo Autossómico (AROA).

O albinismo ocular-cutâneo (OCA) é o tipo mais comum de distúrbio pigmentar, pois abrange um conjunto de doenças genéticas congénitas, com transmissão hereditária, autossómica recessiva e que dividem a associação de manifestações oculares características, ou as com uma diluição espalhada e generalizada da coloração da pele. Os cabelos e olhos têm defeitos na síntese de melanina, e nos fenótipos mais graves há despigmentação completa,

mantendo-se, no entanto, os melanócitos estruturalmente normais (Coutinho & Machado, 2007).

No OCA, as manifestações oculares incluindo nistagmo, fotofobia e translucidez da íris, costumam ser a primeira pista que leva ao diagnóstico (Geel, et al., 2013). No OCA tipo 1A, há completa ausência de atividade da tirosinase, e completa ausência de pigmento desde o nascimento (Tey, 2009). O albinismo é, assim, uma mutação genética que resulta na incapacidade de produzir melanina (VanPutte et al., 2014, p. 144).

## **7. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO E MIGRAÇÃO DOS MELANÓCITOS**

O piebaldismo e a síndrome de Waardenburg representam distúrbios da migração ou proliferação de melanoblastos durante o desenvolvimento embrionário e são caracterizados por manchas brancas congénitas estáveis da pele (leucoderma) e cabelos (poliose ou mecha branca). São causadas por mutações em vários genes, resultando em despigmentação por falta de melanócitos (Dessinioti et al., 2009).

### **7.1. Piebaldismo**

Esses pacientes costumam ter uma mecha branca de cabelos e manchas de despigmentação que ficam simetricamente nos membros, tronco e parte central da face, especialmente no queixo. Piebaldismo é uma leucodermia congénita rara, hereditária autossômica dominante, que ocorre devido a mutação do gene c-kit no cromossoma 4q12, afetando a diferenciação e migração dos melanoblastos da crista neural durante a vida embrionária (Ojha, 2012). Este material genético, ao alterar os recetores transmembranares, desencadeia falhas na proliferação, e migração melanocitária (Coutinho & Machado, 2007).

Os melanócitos estão ausentes nas áreas hipopigmentadas. A despigmentação, muitas vezes é confundida com vitiligo, mas pode melhorar com a idade. Não existe tratamento eficaz (Weller et al., 2015, p. 271).



**Figura 5.** Mecha branco do Piebaldismo Adaptado de (Kim, 2019).

## **7.2. Síndrome de Waardenburg**

A síndrome de Waardenburg é um distúrbio pigmentar e auditivo hereditário clínico e geneticamente heterogêneo, caracterizado por perda auditiva neurossensorial congênita e descoloração da pele e íris (Ren, et al., 2020).

A síndrome de Waardenburg inclui piebaldismo, com uma mecha branca em 20% dos casos, distopia cantórica (deslocamento lateral do canto interno de cada olho), um terço interno proeminente das sobrancelhas (Weller et al., 2015, p. 271). É uma doença genética rara caracterizada por várias combinações de despigmentação da pele e surdez congênita (Kim, 2019). A surdez está associada à ausência de células derivadas da crista neural da estria vascular da cóclea (Dessinioti et al., 2009).

## **7.3. Despigmentação induzida por agentes físicos e químicos**

Leucodermia ou leucoderma indica a hipopigmentação da pele. A leucodermia ocupacional pode ser desencadeada por agentes químicos e físicos. Entre os agentes químicos destacam-se os alquilfenóis (fenóis e catecóis), que podem causar irritação ou despigmentação das áreas da pele diretamente expostas, o monobenziléter de hidroquinona (MBEH-antioxidante), usado na indústria da borracha sintética, e a hidroquinona, utilizada na indústria de pinturas, inseticidas e plásticos (Ministerio da Saúde, 2006).

O procedimento de *peeling* por fenol de Baker no passado, foi associado à ocorrência de “pele de porcelana branca” (alabastro). A probabilidade de hipopigmentação depende da quantidade de fenol aplicado, do nível de oclusão, e do tipo de pele. Os indivíduos com classificação de Fitzpatrick tipo I têm maior probabilidade de um fotodano existente (Vachiramom & Thadanipon, 2011).

Em 1939, Oliver, Shwartz e Warren relataram uma série de casos de trabalhadores em uma empresa de manufatura de couro que desenvolveu despigmentação nas mãos e braços resultado do uso de um certo tipo de luva de borracha (Harris J. E., 2017). Treze deles eram negros, 3 eram hispânicos e 4 eram caucasóides. Em 7 dos negros e em 2 dos mexicanos, a despigmentação era especialmente evidente, estendendo-se pelas costas das mãos e pelos antebraços, terminando em uma linha abrupta no meio dos antebraços. (Oliver, Schwartz, & Warren, 1940). De facto, usavam uma marca específica de luvas que contactou as luvas através do ingrediente MBEH, utilizado na fabricação de luvas e outros produtos, principalmente por itens de borracha (Harris J. E., 2017). O MBEH é visivelmente citotóxico para melanócitos, removendo permanentemente a capacidade de produção do pigmento na pele (Bonchak, et al., 2014).

Entre os agentes físicos destacam-se as queimaduras (figura 6), as radiações ionizantes (dermatite ou necrose induzida pelos raios-x) e o trauma frequente sobre a pele, que pode levar a “hipo” ou amelanose.

## **8. HIPOPIGMENTAÇÃO PÓS- INFLAMATÓRIA**

Uma diminuição ou perda adquirida de melanina na pele é detetada em indivíduos com hipomelanose pós-inflamatória, que é influenciada por diferenças individuais de sensibilidade. A hipopigmentação pode ser uma consequência de uma transferência diminuída de melanina para os queratinócitos, secundária ao processo inflamatório, ou o resultado da aplicação de potentes corticosteróides tópicos (Geel, et al., 2013). Nestes casos presume-se, entre outros fatores, o edema intercelular prejudica a transferência de melanossomas aos queratinócitos (Coutinho & Machado, 2007). São várias as patologias associadas a este tipo de hipopigmentação.

### **8.1. Psoríase**

A psoríase é uma condição inflamatória crónica da pele que leva à proliferação descontrolada de queratinócitos e à diferenciação disfuncional, na qual os pacientes sofrem de placas cutâneas leves a continuadas (figura 6 b). A doença manifesta-se através de uma resposta inflamatória excessiva na pele devido a interações complexas entre diferentes fatores genéticos e ambientais (Chong, Kopecki, & Cowin, 2013).

Microscopicamente, as lesões de pele psoriáticas mostram uma epiderme de grossura aumentada, principalmente com espessamento do estrato córneo. Além disso, nota-se um

estrato granuloso reduzido, presença de remanescentes nucleares no estrato córneo, sendo essas alterações consequentes da proliferação excessiva de queratinócitos basais (Sabat et al.,2019).

A psoríase foi inicialmente considerada uma doença resultante de disfuncionalidade na proliferação e diferenciação dos queratinócitos. No entanto, agora é amplamente aceite que os linfócitos T auxiliares contribuem para a patogénese da doença através da libertação de citocinas inflamatórias que promovem mais recrutamento de células imunes, proliferação de queratinócitos e inflamação crónica sustentada. As células dendríticas possuem um papel fundamental nas fases iniciais da doença (Rendon & Schäkel, 2019).

A psoríase manifesta-se clinicamente como placas eritematosas bem demarcadas, cobertas por escamas branco-prateadas (figura 6), com localização preferencial nas superfícies extensoras das extremidades, couro cabeludo, área sacral e umbigo (Georgescu, et al., 2019). As manifestações dermatológicas da psoríase são variadas. A psoríase vulgar também é chamada de psoríase do tipo placa e é o tipo mais prevalente. Os termos psoríase vulgar e tipo placa são usados alternadamente na literatura científica (Rendon & Schäkel, 2019).

A psoríase foi inicialmente considerada uma doença de proliferação disfuncional e diferenciação dos queratinócitos (Chong, Kopecki, & Cowin, 2013) . Pacientes com psoríase são frequentemente classificados em grupos: psoríase leve ou moderada a grave.

A psoríase moderada pode ser tratada a nível tópico com uma combinação de análogos da vitamina D e glucocorticoides, ainda pode se recorrer à fototerapia. A vitamina D desempenha um papel crítico na psoríase, e isso é evidenciado em muitos estudos que relataram uma deficiência ou insuficiência de vitamina D sérica em pacientes com psoríase (Umar, et al., 2018).

A psoríase moderada a grave usualmente requer tratamento sistêmico. A psoríase é uma doença recidivante crónica, que muitas vezes requer uma terapia de longo prazo. A escolha da terapia para a psoríase é determinada pela gravidade da doença, para tratamento escalonado, e geralmente inclui fototerapia, agentes sistémicos orais e / ou terapias biológicas injetáveis. (Rendon & Schäkel, 2019).

## **8.2. Dermatite Atópica**

Uma doença cutânea mediada por células T mais frequente que o vitiligo é a dermatite atópica (DA), que geralmente começa na infância (Sabat et al.,2019). A epiderme dos pacientes com DA exhibe uma rutura significativa da barreira e perda de água transepidérmica aumentada, que sensibiliza a pele com a penetração de alérgenos, invasão bacteriana, fúngica e viral ou

colonização e inflamação (Umar, et al., 2018). A infiltração imunológica da pele inclui células T, mastócitos, granulócitos, eosinófilos e macrófagos. As zonas com lesões crônicas mostram aumento da deposição de colagénio na derme, resultando em alteração na espessura da pele. Os pacientes com dermatite atópica podem apresentar hipopigmentação pós-inflamatória. As alterações pigmentares são mais comuns e intensas se forem utilizados corticosteroides tópicos potentes (Vachiramon & Thadanipon, 2011). Os principais objetivos terapêuticos são a redução do prurido, inflamação da pele e a prevenção de crises, além de minimizar os efeitos adversos (Hajar, Gontijo, & Hanifin, 2018).

O tratamento para dermatite atópica leve, é feito com terapia tópica de corticosteroides, e recomendações gerais, como hidratação, prevenção de calor e sudorese. Em casos moderados requer terapia com corticosteroides tópicos mais potentes, possivelmente suplementada com inibidores tópicos de calcineurina.

Em pacientes com doença moderada a grave, as terapias tópicas geralmente proporcionam apenas uma melhoria temporária, necessitando de tratamentos que reduzam a inflamação, como fototerapia ou fármacos imunomoduladores sistêmicos.

Na dermatite atópica grave as diretrizes atuais recomendam o uso de medicamentos imunossupressores tradicionais, incluindo ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil e azatioprina em pacientes que falham na terapia tópica convencional ou na fototerápica (Hajar, Gontijo, & Hanifin, 2018).

Desde 2016, são aprovados inibidores tópicos da fosfodiesterase, como o crisaborol, para o tratamento de DA leve a moderadas. Mais recentemente, foi introduzido o primeiro medicamento biológico para o tratamento da dermatite atópica, o dupilumabe. Este anticorpo tem como alvo o recetor IL-4 / IL-13 e foi aprovado em 2017 para o tratamento de DA moderada a grave (Sabat et al., 2019).

### **8.3. Laser**

Como em qualquer tratamento estético invasivo, também podem ocorrer efeitos adversos no tratamento usando laser (figura 6 a). Os efeitos adversos mais comuns são “hipo” e hiperpigmentação, sendo o risco maior nos tipos de pele fototipo IV, V, VI.

A energia do laser destinada a alvos mais profundos pode ser absorvida dentro da epiderme pigmentada, o que pode levar a complicações como discromias, necrose e cicatrizes (Davis & Callender, 2010).

#### **8.4. Pitiríase alba**

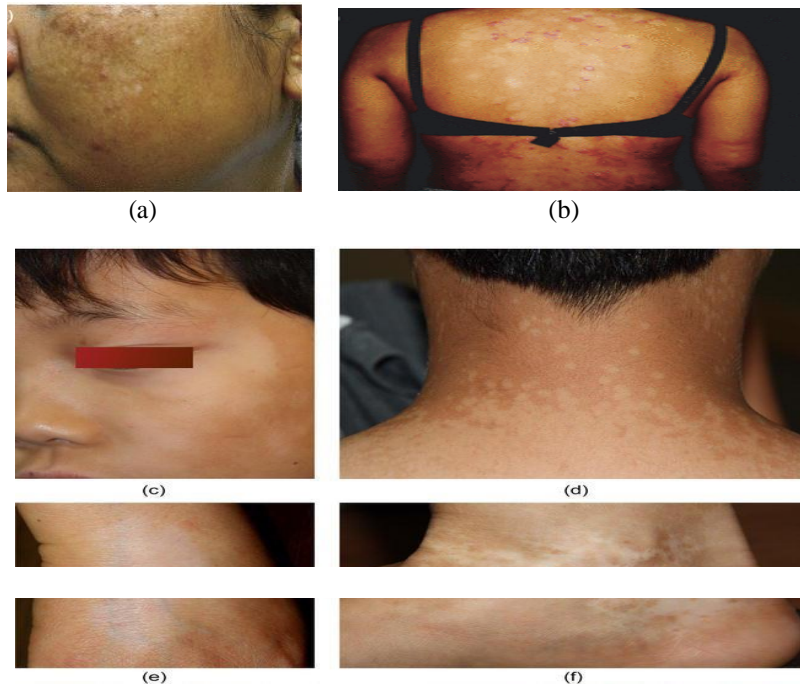
A pitiríase alba consiste numa dermatose inflamatória assintomática frequente na idade infantil e relacionada por vezes à dermatite atópica. É caracterizada por múltiplas máculas (0,5 a 5 cm) ovais imperfeitamente definidas, hipopigmentadas e com descamações leves que atingem essencialmente a face e a superfície extensora dos membros superiores (figura 6 c). A causa da hipopigmentação deve-se a imunomoduladores inflamatórios que inibem a melanogénese. A utilização de emolientes e a corticoterapia tópica melhoram esta condição (Coutinho & Machado , 2007).

Os médicos devem recomendar medidas que limitem a ligação de um indivíduo a possíveis fatores etiológicos, como diminuição da exposição ao sol e ao vento, uso regular de filtro solar e redução da frequência e temperatura dos banhos (Lee, et al., 2008)

#### **8.5. Pitiríase versicolor**

Consiste numa micose superficial não contagiosa e recorrente provocada por leveduras do género *Malassezia ssp.* na sua forma patogénica. Caracteriza-se clinicamente por manchas hipocrómicas, acastanhadas ou rosadas, levemente descamativas e pouco pruriginosas, localizadas essencialmente no pescoço, tronco e membros superiores de adolescentes (figura 6 d). O diagnóstico pode ser confirmado, através de métodos microscópicos com a utilização de hidróxido de potássio (Plensdorf et al. , 2017).

A aplicação de cetozonazol em champô ou sulfureto de selénio a 2,5% durante 30 minutos por dia num período de uma semana, seguida de aplicações semanais durante 3-6 meses. A terapêutica é considerada ideal por muitos autores, prevenindo também futuras recorrências. Entretanto, nos casos mais ligeiros, a maior parte dos outros antifúngicos tópicos disponíveis no mercado são também eficazes no tratamento desta doença. Nos casos mais extensos e refratários, recorrem-se muitas vezes aos antifúngicos orais. (Coutinho & Machado, Lesões hipopigmentadas na criança, 2007).



**Figura 6.** Doenças adquiridas de despigmentação. a) Lesões hipopigmentadas e despigmentadas secundárias à terapia com laser de Nd: YAG de 1064 nm de baixa fluência e Q-switched para melasma. (b) Psoríase, mostrando múltiplas lesões hipopigmentadas bem demarcadas, com tamanho e forma semelhantes às lesões originais de psoríase (Vachiramom & Thadanipon, 2011). c) Pitiríase alba, hipomelanose secundária a inflamação cutânea da dermatite atópica. (d). Pitiríase vesicolor. (e). Hipomelanose por esteroide forte. (f). Hipomelanose de lesão física induzida por queimadura. Adaptado de (Kim, 2019)

## 8.6. Nevo halo

A associação entre vitiligo e nevo halo está bem estabelecida, embora também possam estar presentes separadamente. Um nevo halo é um nevo melanocítico que obtém uma borda despigmentada circundante, resultando em última análise em uma regressão completa do nevo. Vários relatórios foram publicados sobre o desenvolvimento de vitiligo simultaneamente ou logo após a ocorrência de um nevo de halo. Geel et al. afirmam que num estudo realizado, o nevo halo estava presente em 31,1% de todos os pacientes com vitiligo (Geel, et al., 2013).



**Figura 7.** Halo nevo Adaptado de (Geel, et al., 2013)

## 8.7. Vitiligo

O vitiligo é sem dúvida uma das formas mais familiares de hipomelanoses localizadas (amelanose). É uma condição adquirida resultante da perda progressiva de melanócitos (Geel, et al., 2013).

A etiologia do vitiligo ainda não está clara. A maioria das pesquisas concentrou-se na funcionalidade anómala de melanócitos e queratinócitos (Wang, et al., 2017), mas diferentes teorias sugerem +que os fatores autoimunes, genéticos, metabólicos tóxicos e estímulos oxidativos são os principais fatores (Gholamhossein, 2008).

No vitiligo os melanócitos que originam a melanina da pele são destruídos, e isto pode ocorrer sistemicamente e afetar todo o corpo, ou afetar segmentalmente parte do corpo (Kim, 2019).

Os distúrbios autoimunes são a causa mais comum, e alguns pacientes apresentam anticorpos para melanócitos, havendo algumas evidências de que a imunidade mediada por células desempenha um papel na sua destruição. Embora a maioria das pessoas com vitiligo seja em outros aspetos saudável, parece existir uma associação entre vitiligo e alterações da tiroide, com prevalência de até 30%, na qual o hipotiroidismo é um dos distúrbios mais comuns (Krishna, Prasad, Reddy, & Sridevi, 2016).

O vitiligo é dividido em dois subtipos diferentes: vitiligo generalizado (não segmentar) caracterizado por máculas bilaterais, geralmente distribuídas num padrão acrofacial ou espalhadas simetricamente por todo o corpo, e vitiligo segmentar caracterizado por máculas unilaterais numa distribuição segmentar / em forma de banda. O tipo segmentar de vitiligo é mais observado em crianças, pois geralmente começa mais cedo na vida do que o não segmentar (Geel, et al., 2013).



**Figura 8.** a) Vitiligo sistémico que afeta todo o corpo. b) Vitiligo segmentar que afeta um lado do corpo com cabelos brancos (poliose). Adaptado de (Kim, 2019).

Existem vários tratamentos destinados a restaurar a cor da pele despigmentada. Um dos tratamentos mais antigos e eficazes é a fototerapia com luz ultravioleta B (UVB). Para este tratamento, a pele despigmentada é exposta à luz UVB várias vezes por semana, numa clínica ou em casa. A terapia com laser é frequentemente usada em combinação com medicamentos tópicos.

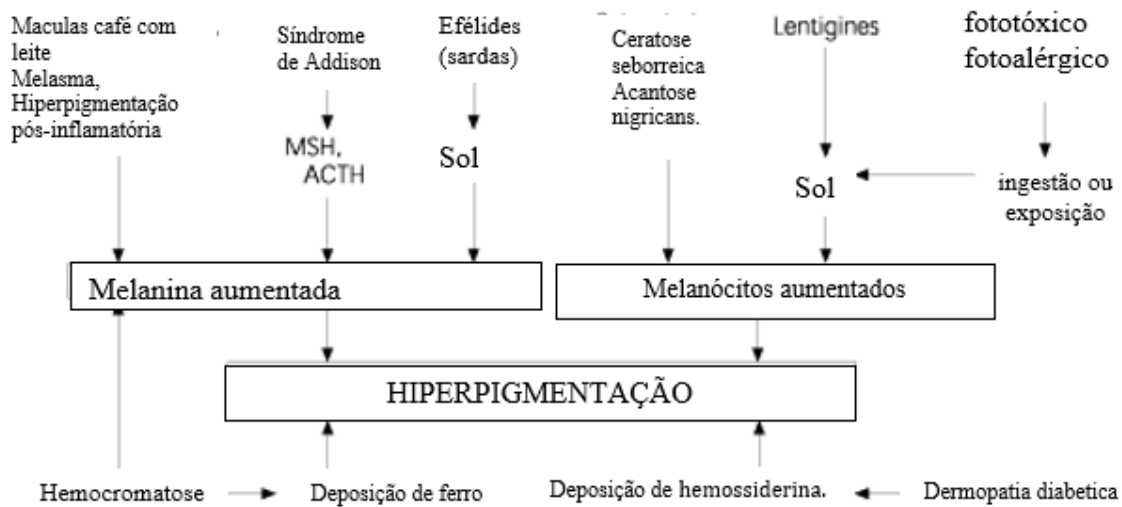
Os tratamentos tópicos incluem esteroides tópicos, inibidores tópicos de calcineurina (como tacrolimus ou pimecrolimus) ou análogos tópicos de vitamina D (como calcipotriol e taccalcitol). Os medicamentos tópicos também podem ser usados sozinhos, sem terapia com laser, embora, quando os dois tratamentos sejam usados juntos, os pacientes normalmente tenham melhores resultados. (Kristina Liu, 2019). Em pacientes com vitiligo extenso, a despigmentação pode ser uma opção mais fácil e cosmeticamente mais aceitável (Kim, 2019). Nos últimos 10 anos, o tratamento com laser excimer, no comprimento de onda 308 nm mostrou bons resultados nas taxas de repigmentação, a eficácia do laser depende no número de sessões. Os fototipos de pele da escala Fitzpatrick acima de III geralmente respondem melhor que os fototipos mais baixos (Turan, 2019). Na figura 9 encontram-se alguns exemplos de tratamento e os respetivos resultados.



**Figura 9.** Terapias de despigmentação para o vitiligo. a) Paciente com vitiligo sistêmico antes da terapia de despigmentação com 20% de éter mono-benzílico de hidroquinona (MBEH). b) Paciente com vitiligo sistêmico após 6 meses de terapia de despigmentação por 20% de MBEH. c) Paciente com vitiligo sistêmico antes da terapia com laser excimer. 308 nm. d) Paciente com vitiligo sistêmico após 6 meses de terapia com laser excimer 308 nm. Adaptado de (Kim, 2019).

## 9. DISTÚRBIOS COM AUMENTO DA PIGMENTAÇÃO

Uma maneira simples de abordar as diferentes formas de hiperpigmentação é considerar se o aumento da cor é causado por um aumento de melanina, um aumento de melanócitos ou a deposição de outra substância que adiciona cor à pele (Stulberg & Tovey, 2003). Alguns desses distúrbios estão descritos na sequência da figura 10.



**Figura 10.** Distúrbios selecionados e processos associados que resultam em hiperpigmentação. (MSH = hormona estimuladora de melanócitos; ACTH = hormona adrenocorticotrópico) Adaptado de (Stulberg & Tovey, 2003).

## 9.1. Efélides

Efélides ou sardas são distúrbios típicos da pigmentação que se apresentam como manchas castanhas escuras ou hiperpigmentadas no rosto, especialmente na região malar (Huu, et al., 2019). Geralmente têm menos de 5 mm de diâmetro, e predominam em pessoas ruivas ou loiras. Estas multiplicam-se e ficam mais escuras com a exposição ao sol. O aumento da melanina é observado no estrato basal da epiderme (Figura 11). Nenhum tratamento é necessário (Weller et al., 2015).

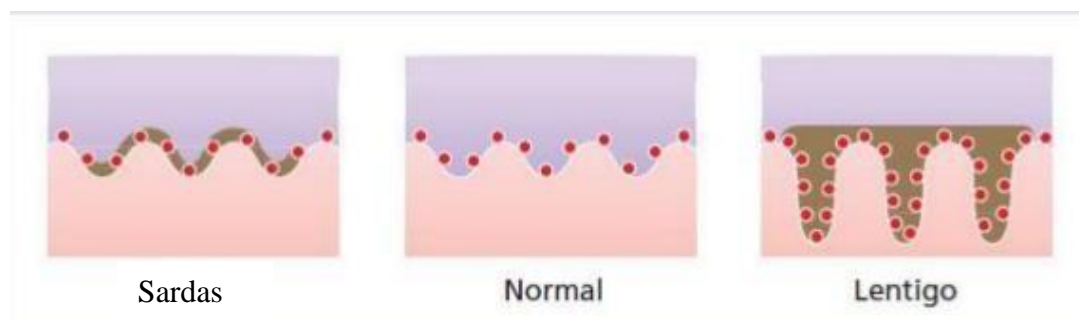
## 9.2. Lentigos

Os lentigos são máculas castanhas claras ou escuras parecidas com manchas senis. Embora sejam geralmente discretas variando de 1 a 3 cm de diâmetro, são hiperpigmentadas e bem circunscritas às superfícies expostas ao sol. Variam de amarelo claro a castanho escuro e geralmente têm uma aparência variada (Plensdorf et al., 2017). Em contraste com as sardas, as lentiginas têm um número de melanócitos aumentado (figura 11). (Weller et al., 2015).

Os lentigos não actínicos estão às vezes associados a doenças sistêmicas, como síndrome de Peutz-Jeghers em que ocorrem profusos lentigos nos lábios, ou síndrome de múltiplos lentigos (síndrome de Leopard); ou xeroderma pigmentoso (Das, 2019).

O lentigo partilha características histológicas e genéticas com algumas formas de queratoses seborreicas. Na literatura, há divergências quanto à causa do desenvolvimento de

lentigo. Embora o número de melanócitos esteja apenas ligeiramente aumentado, suspeita-se que existam factores melanogénicos associados ao aumento da atividade melanocítica (Barysch, et al., 2019).



**Figura 11.** Histopatologia da sarda e do lentigo. Adaptado de (Wickett, Visscher, & Ohio, 2006)

### 9.3. Síndrome de Peutz – Jeghers

Lentigos profusos são observados nos lábios nesta condição autossómica dominante. Lentiginos dispersos também ocorrem na mucosa bucal, gengivas, palato duro, mãos e pés (Weller et al., 2015). Os pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers podem apresentar máculas hiperpigmentadas periorais e intraorais, além de máculas nas palmas das mãos, dedos, unhas e plantas dos pés. As lesões geralmente surgem nos primeiros anos de vida (Lema, Najarian, Lee, & Miller, 2008).

### 9.4. Máculas Café com leite

As máculas de café com leite são lesões planas melanocíticas epidérmicas localizadas, designadas pela coloração castanho leitosa implicada em seu nome. Eles podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas são mais prevalentes na pele não exposta (Tejaswi, Rangaraj, & Karthikeyan, 2015).

Uma mácula café-com-leite é uma marca de nascença comum, é assintomática e não requerem tratamento. é o resultado de um aumento na concentração de melanina nos melanócitos e queratinócitos basais (Plensdorf et al., 2017).

## 9.5. Doença de Addison

A doença de Addison, ou insuficiência adrenocortical primária, é uma doença autoimune (Helleesen, 2019). A hormona adrenocorticotrópica (ACTH) é produzida pela hipófise anterior. A ACTH regula a produção de cortisol e androgénio. As doenças associadas à ACTH incluem a doença de Addison e a síndrome de Cushing (Allen & Sharma, 2019).

Os sintomas estão relacionados ao grau de deficiência de cortisol, mineralocorticóide e androgénio adrenal. A doença de Addison é geralmente diagnosticada após um período de stress ou depois de uma doença significativa desmascarar a deficiência de cortisol e mineralocorticóide, (Michels & Michels, 2014).

As características clínicas da doença de Addison podem apresentar fadiga e fraqueza mal definidas, distúrbio gastrointestinal, anorexia, hipoglicemia, baixo ganho de peso, mal-estar, fadiga, fraqueza muscular, desidratação e hiperpigmentação (Ten, New, & Maclaren, 2001).

A hiperpigmentação é o achado físico mais característico da doença de Addison, sendo causada pelo efeito estimulante do excesso de ACTH que se liga ao receptor de melanocortina 1 na superfície dos melanócitos epidérmicos. (Griffing & Khardori, 2018).

A doença de Addison deve ser tratada com glicocorticóides como a prednisolona diária, hidrocortisona duas vezes ao dia ou dexametasona diária em situações em que a terapia oral não é tolerada (Michels & Michels, 2014).

## 9.6. Pelagra

A pelagra (pelle agra = pele áspera), é um distúrbio nutricional causado pela deficiência de niacina (vitamina B3), que leva a doenças sistémicas com manifestações clínicas da pele, trato gastrointestinal e sistema nervoso. (Savvidou, 2014). A dermatite associada à pelagra é geralmente vista em locais fotoexpostos com fotossensibilidade associada (Gupta, Arora, Sood, & Kaur, 2014). Nos países desenvolvidos está quase erradicada devido à fortificação da farinha com niacina (Harsha, Suraj, Kanakavidu, & Kodali, 2019).

Pacientes com pelagra apresentam uma descoloração castanha da pele, especialmente em áreas expostas ao sol. Em estágios avançados, o aumento da pigmentação geralmente leva a escamas eruptivas finas, semelhantes a vernizes. A erupção cutânea característica tem uma distribuição fotossensível típica com bordas bem definidas e é observada principalmente no rosto, pescoço, dorso das mãos e superfície extensora dos antebraços (Savvidou, 2014)



**Figura 12.** Pelagra. Adaptado de (Harsha, Suraj, Kanakavidu, & Kodali, 2019)

## 9.7. Hiperpigmentação induzida por fármacos

A pigmentação provocada por medicamentos representa 10 a 20% de todos os casos de hiperpigmentação adquirida e essa hipótese deve ser sistematicamente levantada em lesões pigmentadas inexplicáveis. A patogênese da pigmentação induzida por fármacos é variável de acordo com o medicamento causador e pode envolver um acúmulo de melanina, às vezes após inflamação cutânea inespecífica e muitas vezes agravada pela exposição ao sol, acúmulo do próprio medicamento desencadeante, síntese de pigmentos característicos sob a influência direta do medicamento ou depósitos de ferro após danos aos vasos dérmicos (Dereure, 2001). Os principais medicamentos implicados na pigmentação da pele incluem AINEs, amiodarona, antimicrobianos e contraceptivos.

Nestes casos, diminuir a toma do medicamento pode reduzir drasticamente a discromia presente. Além disso, a pigmentação específica induzida por fármacos é evitada limitando a exposição ao sol (Hassan & Zhou, 2019).

### 9.7.1. Antibióticos

A minociclina é um antibiótico derivado da tetraciclina comumente prescrito para acne, rosácea e outros distúrbios inflamatórios da pele. A minociclina fica preta quando oxidada, levando à descoloração da pele, unhas, conjuntiva bulbar, mucosa oral, dentes, ossos e glândula tiroide (Nisar, et al., 2013). A hiperpigmentação induzida por tetraciclina é devida

principalmente à minociclina e, menos frequentemente, a outras tetraciclinas de primeira geração como doxiciclina. A hiperpigmentação induzida por minociclina pode ocorrer em até 15% dos pacientes, especialmente aqueles que recebem tratamento prolongado (García & Molina, 2019).

#### 9.7.2. Anti-inflamatórios não Esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem desencadear lesões hiperpigmentadas, geralmente na forma de erupção cutânea fixa. Os mecanismos fisiopatológicos não são totalmente explicados, mas sugere-se que os AINEs possam atuar como um hapteno, ligando-se a uma proteína ligada aos melanócitos e produzindo uma reação citotóxica específica direcionada aos melanócitos ligados ao hapteno. As drogas mais frequentemente associados a esta reação adversa são paracetamol, salicilatos, derivados de oxicam e ibuprofeno (García & Molina, 2019).

#### 9.7.3. Amiodarona

O cloridrato de amiodarona é um composto iodado que é amplamente utilizado no tratamento de arritmias cardíacas e é conhecido por causar fotossensibilidade e hiperpigmentação cutânea. As reações fototóxicas podem ser suscitadas experimentalmente com UVA; a dose mínima de eritema UVA é significativamente reduzida após 12 meses de tratamento (Ammoury, et al., 2008). O único tratamento é a redução ou interrupção da terapia, na qual as alterações da pele podem diminuir lentamente. No entanto, é provável que a descoloração da pele persista por alguns anos (BE Stähli, 2011).

#### 9.7.4. Progestativo e estrogénio

O uso de contraceptivos orais de estrogénio e progestativo pode causar melasma, uma hiperpigmentação epidérmica da face em áreas expostas ao sol. Supõe-se que níveis elevados de estrogénio levem à ativação de melanócitos, enquanto o papel do componente gestagénico dos contraceptivos na pigmentação permanece incerto e pode variar entre os diferentes progestagenos (Wiedemann, 2009).

A ideia de que os contraceptivos orais podem levar a alterações na pele já foi há muito levantada. Em 1967, o dermatologista Resnik mostrou que o melasma se desenvolvia nas mulheres como resultado do uso de contraceptivos orais combinados (Resnik, 1967). O melasma ocorre 10 a 25% das mulheres que tomam contraceptivos orais e 10 a 15% das

mulheres grávidas. Insinua-se níveis elevados de estrogênio, progesterona e MSH em mulheres grávidas, principalmente no terceiro trimestre, foram encontrados em associação com o melasma (Kang, 2010).

A única forma de suprimir o melasma induzido por contraceptivos é parar a toma desse medicamento. No entanto, apesar de várias hormonas estarem envolvidas no desencadeamento do melasma, níveis elevados destas nem sempre são encontrados nas zonas de pele hiperpigmentadas, o que significa que estas não são o fator final no desenvolvimento da doença (Aguirre, 2019)

## **9.8. Melanoma Maligno**

É o cancro de pele mais letal, sendo muitas vezes associado a queimaduras solares esporádicas precocemente na vida.

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna dos melanócitos. (Liu & Sheikh, 2014), é responsável pela maioria das mortes relacionadas com cancro de pele em todo o mundo (Brinker, et al., 2019). Os cancros de pele são geralmente agrupados em duas categorias principais, cancro de pele não melanoma e melanoma, com base na célula de origem e no comportamento clínico. O risco de desenvolver cancro de pele é fortemente influenciado pela exposição ao sol e pela pigmentação da pele (D’Orazio et al., 2013).

A radiação UV da luz solar é o principal fator de risco ambiental que contribui para o desenvolvimento de melanoma (Sabat et al., 2019). A radiação UVB (entre 290 320 nm) é também a maior responsável pelas queimaduras solares, mas a radiação UVA (entre 320 a 400 nm) também contribui para o desenvolvimento do cancro de pele e para o envelhecimento cutâneo (VanPutte et al., 2014).

O diagnóstico de melanoma pode ser realizado através da avaliação clínica da lesão cutânea a olho nu. Os médicos frequentemente avaliam as lesões com base na “regra ABCDE”, cujo objetivo é indicar A: assimetria, B: borda irregular, C: variações de cor, D: diâmetro e E: superfície elevada (Liu & Sheikh, 2014).

Os melanomas malignos podem ser pigmentados (melanócitos), caracterizados por lesões negras devido ao acúmulo de melanina, ou não pigmentados (amelanócitos) se os melanócitos envolvidos forem menos diferenciados e, portanto, produzirem menos melanina (Sharma, Huang, & Hamblin, 2015). Menos comumente, os melanomas podem sangrar, ou causar dor ou prurido (Pluta, Burke, & Golub, 2011).

Os macrófagos pró-inflamatórios M1 estão envolvidos nas etapas de iniciação do cancro, criando um microambiente mutagénico produzindo radicais livres (Satu, et al., 2019), nos estágios mais avançados do cancro, as macrófagos associados ao tumor costumam se diferenciar em macrófagos M2 anti-inflamatórios, que aumentam o crescimento do tumor criando um microambiente tumoral imunossupressor (Satu, et al., 2019).

A deteção precoce do melanoma melhora a sobrevivência e, portanto, várias instituições e entidades da União Europeia financiam programas de rastreamento do cancro de pele que levam a diagnósticos anteriores (Maron, et al., 2019).

O principal tratamento para pacientes com melanoma nos estágios iniciais é a ressecção cirúrgica (Stenehjem, et al., 2019). Até 2011, a dacarbazina e a interleucina 2 em altas doses eram os únicos agentes para o melanoma metastático, aprovados. atualmente, existem quatro agentes de imunoterapia aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) (vemurafenibe, dabrafenib, trametinib, cobimetinibe) (Stenehjem, et al., 2019). Dabrafenib em associação com trametinib está indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após ressecção completa, aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 17 de Agosto de 2011.

Os melanomas primários são tipicamente tratados com excisão cirúrgica, o que gera uma alta taxa de sobrevivência. No entanto, após a metástase, a excisão cirúrgica do tumor produz apenas cerca de 10% de sobrevida em cinco anos (Liu & Sheikh, 2014).



**Figura 13.** Características das lesões de melanoma. Adaptado de (Pluta, Burke, & Golub, 2011)

## 9.9. Melasma (cloasma)

O melasma é um distúrbio de hiperpigmentação comum, terapeuticamente desafiador e com recidiva universal, que é mais frequentemente observado em mulheres e indivíduos com tipos de pele III a VI de Fitzpatrick (Grimes, Ijaz, Nashawati, & Kwak, 2019).

Melasma é um distúrbio comum de hiperpigmentação adquirida, ocorrido na testa, região malar e mandíbula. A patogênese e etiologia do melasma não foram claramente identificadas, no entanto, as pesquisas anteriores identificaram os fatores hormonais, histórico familiar, exposição ao sol, gravidez, disfunção da tiroide, cosméticos e medicamentos contendo agentes fototóxicos como os principais fatores desencadeantes e agravantes do desenvolvimento do melasma (Coban, 2018).

Cloasma é um termo sinónimo às vezes usado para descrever a ocorrência de melasma durante a gravidez. (Lyford & James, 2018). Na gravidez, especialmente no terceiro trimestre, há estímulos para a melanogénese, e o aumento dos níveis de hormonas placentárias, ováricas e hipofisárias pode justificar o melasma associado à gravidez.

Nos homens, há alguns relatos de desenvolvimento do melasma após terapia oral com estimuladores da produção de testosterona, um composto que inclui DHEA (desidroepiandrosterona), androstenediona, indol-3-carbinol e *Tribulus terrestris*, um estimulador gonadotrópico que aumenta a secreção da hormona LH (Handel, Miot, & Miot, 2014).

O exame da lâmpada de Woods, dermatoscopia, mexametria, microscopia confocal ou uma amostra de biópsia de pele são ferramentas úteis para distinguir o melasma de outras condições dermatológicas. O exame da lâmpada de Wood destaca a diferença na pigmentação da pele afetada e o tipo de acentuação ajuda a classificar o tipo de melasma (Sarkar, Ailawadi, & Garg, 2018). Este geralmente ajuda a localizar o pigmento na epiderme ou na derme, sendo que em muitos casos, o pigmento é encontrado nos dois locais.

Os padrões de distribuição do melasma incluem um padrão centro-facial, malar e mandibular, sendo a distribuição centro-facial a mais comum. Em alguns casos, o pescoço, os braços extensores e a parte superior das costas também são afetados. Essas áreas não-faciais são mais comumente observadas em mulheres na menopausa (Grimes et al., 2019).

As características histológicas do melasma indicam que algumas citocinas como SCF, PGE2, ET-1, são altamente expressas na epiderme da lesão do melasma (Wang, et al., 2017), agentes esses que afectam as principais enzimas envolvidas na síntese de melanina. Além disso,

a maioria dos estudos não mostra aumento quantitativo de melanócitos; no entanto, as células exibem um aumento de tamanho, com dendritos proeminentes e alongados e melanosomas mais abundantes (Grimes et al., 2019).

Uma revisão das intervenções terapêuticas no melasma revela a utilização de hidroquinona, ácido azelaico, tretinoína e corticosteroides tópicos como monoterapia ou em várias combinações (Taylor, et al., 2003). Sugerem também que as terapias de primeira linha para o melasma abrangem fotoproteção intensa e agentes tópicos de clareamento (Grimes et al, 2019), incluindo terapias tópicas despigmentantes (hidroquinona, tretinoína e fluocinolona), peelings químicos e terapias com luz e laser. Também foi observado que a terapia tripla combinada foi mais eficaz no tratamento de melasma moderado a grave, mas teve uma alta incidência de eritema e descamação (40%) (Plensdorf et al., 2017).

Além disso, muitos estudos abordaram a segurança e eficácia de peelings químicos e fontes de laser para redução de pigmentos no melasma. Os lasers devem ser usados com cuidado e cautela, dada a alta taxa de recorrência deste. Além disso, a intervenção a laser é frequentemente complicada pela hiperpigmentação pós-inflamatória em indivíduos com tipos de pele mais escura (Grimes et al., 2019).

Os filtros solares são universalmente recomendados para evitar a piora do melasma devido a maior exposição ao sol. O melasma induzido pela gravidez tende a desaparecer no pós-parto, e o tratamento deve ser adiado para permitir o branqueamento natural (Plensdorf et al. , 2017).

## **9.10. Hiperpigmentação Pós- inflamatória**

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) é extremamente comum e pode estar presente em pacientes de todos os fototipos de pele de Fitzpatrick. No entanto, é particularmente perceptível em pacientes com fototipo IV e outros mais elevados, onde a hipermelanose parece ser mais saliente e constante (Patel, 2014).

As fontes da hiperpigmentação podem ser exógenas, como dermatite de contacto alérgica, irritante, dermoabrasão, terapia a laser, queimaduras endógenas, como dermatoses inflamatórias, bolhosas primárias; ou infecciosas, como as provocadas por herpes zoster (Patel, 2014).



(a)



(b)

**Figura 14.** a) Hiperpigmentação pós-inflamatória devido à acne. b) Hiperpigmentação inflamatória devido a infecção do herpes zoster. Adaptado de (Patel, 2014).

Quando a hiperpigmentação pós-inflamatória está confinada à epiderme, há um aumento na produção e transferência de melanina para os queratinócitos circundantes. Na derme resulta de danos induzidos por inflamação nos queratinócitos basais, que libertam grandes quantidades de melanina para a matriz extracelular dérmica (Davis & Callender, 2010).

A hiperpigmentação epidérmica ocorre em diferentes intensidades, dependendo das características do estímulo. Por exemplo, a hiperpigmentação induzida por UV tem um padrão diferente da hiperpigmentação pós-inflamatória induzida por dermatite de contacto alérgico (Patel, 2014), pois pode piorar com a radiação UV e inflamação persistente ou recorrente.

A hiperpigmentação pós-inflamatória geralmente ocorre depois da cicatrização de uma pústula, ou pode levar anos para desaparecer se a acne não é tratada imediatamente (Yadalla & Aradhya, 2011).

Para além da fotoproteção, existem vários medicamentos e procedimentos que podem tratar com segurança e eficácia a hiperpigmentação pós-inflamatória em pacientes com pele mais escura. Agentes despigmentantes tópicos, como hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico, extrato de alcaçuz e retinoides, podem ser eficazes isoladamente ou em combinação com outros agentes (Davis & Callender, 2010).

## 10. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

Como é possível observar nas secções anteriores, uma variedade de estratégias e de agentes tópicos tem sido usada para o tratamento dos diferentes tipos de discromias. A maioria dos agentes despigmentantes tem como alvo e tenta minimizar o processo da melanogénese através da inibição da produção de  $\alpha$ -MSH e tirosinase. Historicamente, a hidroquinona tem sido o fármaco de referência. Outros agentes incluem ácido azelaico, ácido kójico, retinoides, niacinamida, ácido salicílico, ácido glicólico, arbutina e medicamentos corticosteróides (Grimes et al., 2019).

### 10.1. Protetores Solares

A fotoproteção diária é fundamental no tratamento e na prevenção de desordens pigmentares. O uso de protetores solares de amplo espectro é essencial e o não cumprimento da fotoproteção, desencadeia diversas patologias na pele. Acresce que, como referido anteriormente, está estabelecido que os danos cutâneos induzidos por UV são responsáveis pelo melanoma cutâneo (Paul, 2019).

Há muitas opções de formulações disponíveis no mercado, incluindo uma gama de fatores de protecção solar e diferentes preços. O desenvolvimento dos filtros solares também evoluiu junto com as melhorias no conhecimento científico e nas tecnologias para melhorar as características da formulação, tanto em eficácia quanto em segurança e apelo estético (Geoffrey et al., 2019).

A energia UV pode ser subdividida em componentes UV-A, -B e -C. A luz UVA foto-oxida a melanina já na epiderme e penetra profundamente a derme, sendo também a principal causa de queimaduras solares., (Geoffrey et al.,2019). Os UVB são absorvidos diretamente pelo DNA, e por outras estruturas da epiderme, atingindo menos a derme. Os UVC não atravessam a camada de ozono (D’Orazio et al.,2013).

Além do impacto deletério da luz UV como fator desencadeante e redicivante, estudos recentes implicaram um papel ativo para a luz visível, portanto, a fotoproteção que incorpora uma gama mais alargada de comprimento de onda será mais eficaz (Grimes et al.,2019)e (Patel, 2014). Foi demonstrado num estudo *in vitro* que a luz visível é capaz de ativar todo processo de melanogénese e capaz de induzir a pigmentação após múltiplas exposições, o que sugere que o pré-condicionamento é necessário para ativar o processo (Randhawa, et al., 2015).

Os filtros solares químicos absorvem a luz apenas no comprimento de onda UVA ou UVB e convertem-na em energia térmica que é libertada da pele. Exemplos típicos de filtros solares químicos incluem octisalato e a avobenzona na sua composição (Geoffrey et al., 2019).

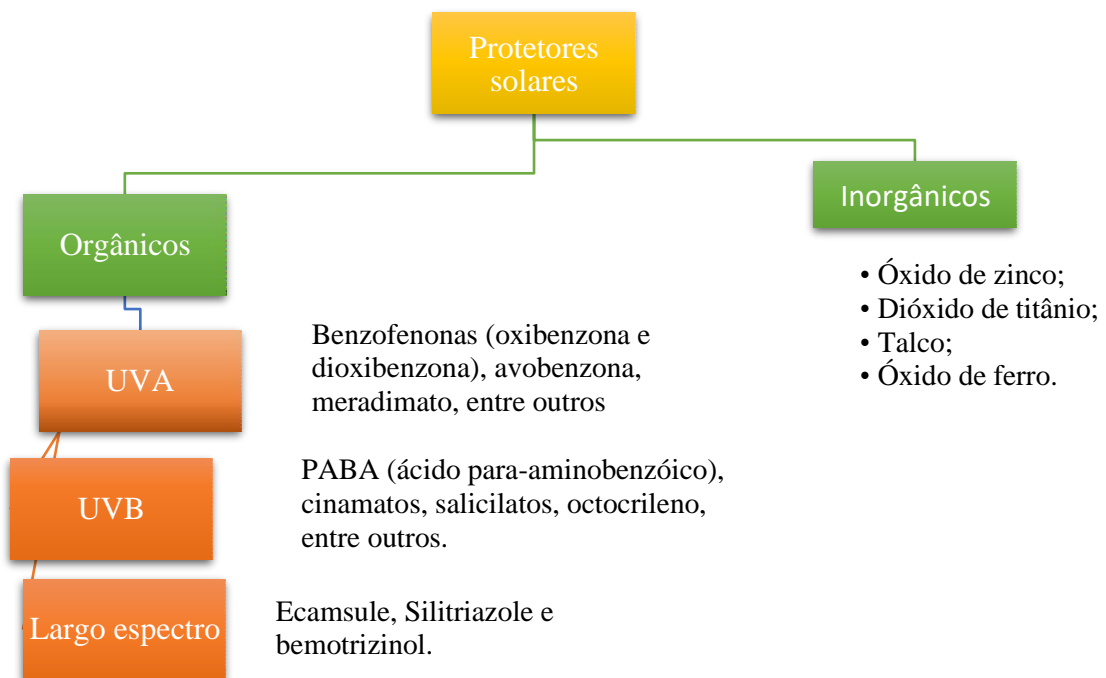
Os filtros solares minerais, também chamados filtros solares inorgânicos, como o óxido de zinco e o dióxido de titânio, atuam pela absorção e dispersão da radiação solar (Schalka S, 2019), apresentam um potencial mínimo de sensibilização alérgica e alta fotoestabilidade e proporcionam proteção em toda a gama do UV.

Quando um produto com FPS 50 é aplicado, ele protege a pele até que seja exposta a 50 vezes mais radiação UVB do que é necessário para causar eritema na pele desprotegida (Latha, et al., 2013). A proteção oferecida por um agente de proteção solar contra a radiação UVA é medida pelo fator de proteção de escurecimento do pigmento persistente (PPD) (Latha, et al., 2013). O fator de proteção UVA medido por PPD (*in vivo* ou *in vitro*) deve ser pelo menos um terço do valor *in vivo* do SPF (Latha, et al., 2013).

Presume-se que a eficácia da melanina como filtro solar seja de cerca de 1,5 - 2. Um FPS de 2 significa duplicar a proteção da pele contra queimaduras solares, ou seja, duplicar o tempo para o aparecimento de eritema. A pele escura, que contém mais eumelanina do que a pele clara, é mais bem protegida contra danos induzidos por UV, e acredita-se que a eumelanina seja superior à feomelanina nas suas propriedades fotoprotetoras (Brenner & Hearing, 2007).

O filtro solar deve ser cuidadosamente aplicado na quantidade de 2 mg / cm<sup>2</sup> e deixado secar gradualmente (Griffing & Khardori, 2018). Em pacientes grávidas com discromias, o filtro solar pode ser a única opção terapêutica disponível, tornando importante educar as pacientes sobre os efeitos da exposição ao sol e da fotoproteção de amplo espectro apropriada. (Fatima, Braunberger, Mohammad, Kohli, & Hamzavi, 2020). A tabela 3 mostra alguns filtros solares inorgânicos e orgânicos disponíveis para comercialização.

**Tabela 3. Tipos de filtro para proteção solar**



## 10.2. Hidroquinona e MBEH

A hidroquinona é um dos fármacos de base na abordagem da hiperpigmentação, apresentando um complexo mecanismo de ação. É usado globalmente principalmente contra o melasma (Grimes et al.,2019) e, embora usada há mais de 60 anos, continua a ser um dos agentes tópicos mais eficaz.

Inibe principalmente a tirosinase, diminuindo assim a produção de melanina. Isso é visto na diminuição da formação de melanossomas através da destruição de organelos membranosos nos melanócitos (Grimes et al., 2019).

Como explicado anteriormente, a hidroquinona, é um produto químico estruturalmente relacionado com o MBEH e frequentemente usado em agentes despigmentantes da pele. Apesar dos efeitos citotóxicos atribuídos ao MBEH, os tratamentos tópicos contendo hidroquinona provavelmente são considerados seguros para uso em pacientes com vitiligo que solicitam tratamento para hiperpigmentação coexistente (por exemplo, melasma), embora isso deva ser considerado caso a caso (Harris J. E., 2017).

O MBEH em concentrações de 10 a 20% é usado em clínicas de dermatologia nos Estados Unidos para o tratamento de despigmentação de doentes com vitiligo avançado. Os estudos atuais relatam o mecanismo subjacente pelo qual o MBEH medeia a despigmentação

da pele humana (Hariharan, et al., 2009), inibindo a oxidação enzimática da tirosina em 3- (3,4-di-hidroxifenil-alanina [dopa]) e suprimindo outros processos metabólicos dos melanócitos. No entanto, a exposição ao sol reverte os efeitos e causa repigmentação (Lyford & James, 2018).

A maioria dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança da hidroquinona não se estendeu além de 6 meses, portanto, não existem dados suficientes para avaliar se pode ser usada com segurança e eficácia além deste período (Grimes et al., 2019). A segurança do uso da hidroquinona por períodos mais longos em pacientes com hiperpigmentação pos inflamatória é frequentemente discutida. O efeito adverso mais comum da hidroquinona é a irritação, mas também raramente pode causar ocronose exógena (Lyford & James, 2018). A Ocronose foi relatada pela primeira vez em pacientes em África e geralmente é causada pelo uso a longo prazo de altas concentrações de hidroquinona com protecção solar inadequada. (Grimes et al., 2019).

Durante a gravidez, a hidroquinona, um tratamento popular para o cloasma, não é recomendada devido à sua alta absorção percutânea e aos possíveis efeitos adversos (Bozzo, Chua-Gocheco, & Einarson, 2011).

### **10.3. Metimazol**

O metimazol é um medicamento oral usado para tratar pacientes com hipertiroidismo e demonstrou causar despigmentação quando aplicado topicamente (Grimes et al., 2019). Num estudo de 8 semanas com pacientes com melasma foi comparada a eficácia e a segurança do metimazol, versus uma terapia convencional (2% de hidroquinona). Os resultados mostraram que o metimazol foi mais eficaz que a hidroquinona e não teve efeito sobre os níveis de TSH (Atefi, et al., 2017 ). O metimazol é um potente inibidor da peroxidase que bloqueia a síntese de melanina, que parece ser bem tolerado com efeitos adversos cutâneos mínimos (Grimes et al., 2019).

### **10.4. Mequinol (4-hidroxianisole)**

O mequinol é um derivado e uma alternativa à hidroquinona, sendo também designado de 4-hidroxianisole. Embora os dois agentes estejam relacionados, acredita-se que o mequinol seja menos irritante para a pele do que a hidroquinona (Davis & Callender, 2010). O mequinol é um inibidor da tirosinase, sendo usado na concentração de 2% na Europa em combinação com formulações de tretinoína a 0,01%. Um estudo constatou que mequinol é mais eficaz que o

placebo no tratamento de lentiginas solares com 56,3% e 52,6% dos pacientes com sucesso clínico após 24 semanas em dois ensaios. (Patel, 2014)

## 10.5. Retinoides

Os retinoides são análogos estruturais e funcionais da vitamina A e são eficazes isoladamente ou em combinação com outros agentes (Davis & Callender, 2010). O retinol, aldeído retinóico e ácido retinóico pertencem a esta classe de compostos com um fragmento não aromático de  $\beta$ -ionona em sua molécula. O retinol é amplamente aplicado em cosméticos, sendo o único retinoide considerado seguro para este tipo de produtos. Os outros são potentes agentes dermatológicos usados na abordagem farmacológica de acne, psoríase e outras doenças de pele (Zasada & Budzisz, 2019).

Os retinoides reduzem a pigmentação epidérmica, bloqueando a transcrição da tirosinase, induzindo descamação e dispersando os grânulos de pigmento de queratinócitos (Patel, 2014). Dessa forma aceleram a renovação epidérmica. No entanto, o ácido retinóico e a isotretinoína são muito teratogênicos. As mulheres grávidas ou com intenção de engravidar não devem, portanto, usar produtos de despigmentação que contenham ingredientes desse tipo. Esse ponto deve ser enfatizado porque o cloasma que surge em mulheres grávidas com pele escura é uma razão recorrente para que procurem produtos de despigmentação (Couteau & Coiffard, 2016).

Retinoides de terceira geração, adapaleno e tazaroteno, são agentes tópicos sintéticos que também são eficazes no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória. O adapaleno é um derivado do ácido naftalenocarboxílico que com associação intracelular com os recetores nucleares do ácido retinóico, altera a expressão génica e a síntese de mRNA (Couteau & Coiffard, 2016). Um estudo piloto aberto de adapaleno a 0,3% em indivíduos com cicatrizes de acne mostrou melhora de uma ou duas notas em uma escala de avaliação de cicatrizes até a semana 24 (Leyden, Stein-Gold, & Weiss, 2017), e mostrou melhora ao tratamento da acne e a hiperpigmentação pós-inflamatória (Patel, 2014).

O tazaroteno, aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA, é aplicado no tratamento tópico de psoríase em placas e acne vulgar (Couteau & Coiffard, 2016). Existem formulações de tazaroteno a 0,05 e 0,1% em cremes ou géis. As evidências disponíveis indicam que, a curto prazo, pelo menos o tazaroteno tópico é seguro e eficaz para o tratamento da pele fotodanificada (Ogden, Samuel, & Griffiths, 2008). Ambos os agentes demonstraram em

estudos clínicos que tratam com segurança e eficácia a hiperpigmentação pós-inflamatória induzida por acne, em indivíduos de pele mais escura (Davis & Callender, 2010).

A isotretinoína oral é muito eficaz no tratamento da acne grave; no entanto, também houve um caso relatado na literatura de resolução significativa da HIP após terapia oral com isotretinoína (Davis & Callender, 2010).

## **10.6. Ácido Tranexâmico**

O ácido tranexâmico, um derivado sintético da lisina, é um agente fibrinolítico que bloqueia a conversão do plasminogénio em plasmina. Os seus efeitos também incluem diminuição da libertação de ácido araquidónico e síntese reduzida de prostaglandina e fibroblastos. As prostaglandinas e fator de crescimento de fibroblastos estimulam a síntese de melanina, diminuindo os mastócitos e a angiogénese (Grimes et al., 2019).

A dosagem oral atual é significativamente menor que as doses usadas para tratar, sangramento menstrual intenso, ou outras condições hemorrágicas. A dosagem oral usada no tratamento do melasma é, em média, 250 mg duas vezes ao dia (Grimes et al., 2019).

Um estudo realizado por (Zhang, et al., 2018) mostrou que é um medicamento seguro e eficaz para pacientes com melasma, ao mesmo tempo em que a incidência de efeitos adversos é mínima.

## **10.7. Melatonina**

A hormona melatonina, secretada pela glândula pineal, é um potente antioxidante e eliminador de radicais livres que estimula várias enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase, glutatona redutase e glutatona peroxidase. A melatonina também inibe os recetores hormonais estimuladores de alfa-melanócitos ( $\alpha$ -MSH) (Grimes et al., 2019).

Além disso, também interfere com a ação pigmentar de algumas outras hormonas, como estrogénio e progesterona. Essas propriedades têm gerado interesse na melatonina como uma possível terapia segura e eficaz para combater o melasma (Podder & Sarkar, 2017).

## **10.8. Ácido Azeláico**

De ocorrência natural como um ácido dicarboxílico isolado do organismo responsável pela pitíriase versicolor, o ácido azeláico demonstrou ser eficaz no tratamento da

hiperpigmentação pós-inflamatória (Davis & Callender, 2010). O ácido azelaico interrompe a síntese de melanina, interferindo na tirosinase. Numa concentração de 20%, o ácido azelaico tem um efeito clareador da pele equivalente a hidroquinona a 4% (Kirsch, et al., 2019).

As formulações disponíveis incluem um gel a 15%, normalmente usado no tratamento da rosácea, ou um creme a 20% que é comumente usado para acne vulgar e melasma, além de hiperpigmentação pós-inflamatória (Davis & Callender, 2010).

Uma vantagem do uso de ácido azelaico, é que possui um mecanismo de ação duplo, onde, como a hidroquinona, inibe a tirosinase, mas também diminui a produção de radicais livres. Uma outra vantagem do ácido azelaico em relação à hidroquinona é que clareia a pele na região pigmentada não causando despigmentação na pele normal (Patel, 2014).

A atividade anti-inflamatória, anti-queratinizante e bacteriostática do ácido azelaico justifica seu uso no tratamento de doenças como rosácea ou acne (Couteau & Coiffard, 2016).

## **10.9. Moléculas obtidas de produtos naturais**

### 10.9.1. Ácido kójico

É uma molécula presente em vários alimentos fermentados ou bebidas de origem japonesa (missô, shoyu, saquê). É formado pela fermentação de várias espécies de fungos como *Aspergillus*, *Penicillium* e outros (Couteau & Coiffard, 2016).

Provou-se eficaz na terapia do melasma, mas não foi estudado na hiperpigmentação pós-inflamatória. O principal efeito adverso observado é irritação ou dermatite de contacto (Patel, 2014). É normalmente usado em concentrações de 1 a 4% e pode ser formulado com outros agentes despigmentantes, incluindo ácido glicólico e hidroquinona, para aumentar a eficácia. Vários estudos, incluindo pacientes caucasianos e asiáticos, mostraram que a terapia combinada com 2% de ácido kójico e hidroquinona melhoram o melasma (Davis & Callender, 2010). No que diz respeito à sua eficácia, é menor em comparação com a hidroquinona.

### 10.9.2. Niacinamida

É uma forma de vitamina B3 (niacina) que diminui os marcadores pró-inflamatórios, muitos dos quais estão implicados na melanogénese. A niacinamida bloqueia a transferência de melanossomas para os queratinócitos, sem inibir a atividade da tirosinase ou a proliferação celular (Davis & Callender, 2010). O benefício de cuidados com a pele da niacina aplicada topicamente é uma descoberta baseada em estudos publicados recentemente, tendo também

mostrado potencial para atuar como antioxidante, melhorar a função da barreira epidérmica, reduzir linhas finas e rugas, diminuir a vermelhidão/manchas, diminuir palidez e melhorar a elasticidade (Levin & Momin, 2010).

#### 10.9.3. Arbutina

É uma substância obtida das folhas secas das plantas de uva-ursina, pêra, amora ou mirtilo. A arbutina é outro derivado da hidroquinona, mas sem os efeitos melanotóxicos (Davis & Callender, 2010), inibindo a atividade da tirosinase e a maturação dos melanossomas. Mostrou-se eficaz com os lentigos solares, embora não tenha sido estudado em pacientes de pele escura ou em hipopigmentação pós-inflamatória (Patel, 2014).

Embora sua eficácia seja dependente da dose, concentrações mais altas de arbutina podem levar a uma hiperpigmentação paradoxal. As formas sintéticas de arbutina, alfa-arbutina e desoxiarbutina exibem maior capacidade de inibir a tirosinase do que o composto que ocorre naturalmente (Davis & Callender, 2010). A sua ação tem efeitos adversos menores que a hidroquinona (Chatterjee & Vasudevan, 2014).

#### 10.9.4. O Ácido ascórbico

É a vitamina C, um antioxidante encontrado em frutas e legumes, que actua como despigmentante inactivando a tirosinase por meio de uma interação com íões de cobre e, convertendo a dopaquinona em DOPA de forma reduzida. Inibe a produção de radicais livres e também a absorção dos raios UV (Chatterjee & Vasudevan, 2014).

A vitamina C mostrou eficácia no tratamento de melasma, lentigos solares e pigmentação induzida por UV (Patel, 2014). Além do clareamento da pele, outras vantagens incluem, não apenas os efeitos antioxidantes, mas também demonstram propriedades anti-inflamatórias e fotoprotetoras. É normalmente usado em concentrações de 5 a 10% e pode ser formulado com outros agentes despigmentantes, como a hidroquinona, que geralmente é bem tolerada na pele de fototipo mais elevado, devido ao bom perfil de segurança do ácido ascórbico (Davis & Callender, 2010).

#### 10.9.5. Raiz de alcaçuz

O extrato da raiz de alcaçuz é uma erva obtida a partir da raiz da *Glycyrrhiza glabra* (Chatterjee & Vasudevan, 2014). Alguns dos derivados ativos do extrato da raiz de alcaçuz incluem a glabridina, que inibe a tirosinase e possui efeitos anti-inflamatórios, e a liquiritina,

que não inibe a tirosinase, mas pode ser valiosa no tratamento do melasma pois torna possível clarear o tom da pele pela dispersão da melanina (Couteau & Coiffard, 2016).

### **10.10. Terapias combinadas**

Em 1975, Albert Kligman propôs uma fórmula baseada em tretinoína (0,1%), hidroquinona (5%) e dexametasona (0,1%) para tratamento melasma, sardas e hiperpigmentação pós-inflamatórias (Couteau & Coiffard, 2016).

Desde então, houve vários estudos usando terapia combinada para melasma e alguns para hiperpigmentação pós-inflamatória. Num estudo com mulheres com fototipo IV Fitzpatrick e hipopigmentação pós-inflamatória devido à acne, hidroquinona 4%, ácido glicólico 10%, vitamina C, vitamina E, e filtro solar foram combinados e comparados com pele não tratada (Patel, 2014). As medidas objetivas mostraram melhorias estatisticamente significativas em relação à linha de base e comparadas com a pele não tratada. (Taylor, et al., 2003) fez um estudo de 8 semanas comparando a eficácia e segurança de um creme hidrofílico contendo tretinoína 0,05%, hidroquinona 4,0% e fluocinolona acetona 0,01%. Esta terapia tripla foi significativamente eficaz no tratamento do melasma principalmente com fototipo acima de IV Fitzpatrick (Patel, 2014).

Há cerca de uma década, a Galderma Laboratories TX, EUA. lançou no mercado um creme de combinação tripla. Esta emulsão, que contém hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05% e acetona de fluocinolona a 0,01%, é o único tratamento de melasma aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) (Couteau & Coiffard, 2016). No momento não se encontra comercializado em Portugal.

Foi demonstrado que a tretinoína, o tazaroteno, e o adapaleno diminuem significativamente a pigmentação epidérmica como monoterapia (Patel, 2014). O tazaroteno e o ácido trans-retinóico e isotretinoína também foram usados sem nenhuma vantagem adicional em relação à tretinoína (Chatterjee & Vasudevan, 2014). O tazaroteno mostrou excelente eficácia em um estudo principalmente de pacientes do fototipo IV e acima, com acne e hiperpigmentação pós-inflamatória. O creme a 0,1% foi aplicado uma vez ao dia neste estudo randomizado, onde houve uma melhora significativa na gravidade da doença, intensidade das lesões e número de lesões. Não houve efeitos adversos de hipopigmentação em comparação ao controle (Ogden, Samuel, & Griffiths, 2008).

## 10.11. Peeling Químico

A quimioexfoliação, conhecida coloquialmente como peeling químico, é um método de ablação cutânea direcionada induzida por agentes cáusticos específicos, que causam queratocoagulação controlada e desnaturação das proteínas na epiderme e derme (Soleymani, Lanoue, & Rahman, 2018).

O objetivo geral de um peeling químico é melhorar a aparência clínica da pele diminuindo a quantidade e a qualidade da rigidez ou cicatrizes da acne, reduzindo as suas lesões inflamatórias e não inflamatórias, melhorando a hiperpigmentação e produzindo uma aparência geral mais jovem (Soleymani et al., 2018).

As discromias, são uma das indicações mais comuns para esse procedimento em indivíduos de pele mais escura. Os peelings químicos superficiais, são geralmente bem tolerados com bons resultados clínicos. No entanto, deve-se ter cautela ao escolher o peeling químico específico para evitar irritações, o que pode piorar a hiperpigmentação pós-inflamatória e levar a outras complicações (Davis & Callender, 2010).

Os peelings químicos são divididos em três categorias. Os peelings superficiais penetram apenas na epiderme, os peelings de profundidade média afetam toda a epiderme e a derme papilar, e os peelings profundos permitem lesão tecidual controlada ao nível da derme médio reticular. A profundidade da lesão é apontada por diversos fatores, incluindo tipo de produto químico cáustico, concentração, modo de manejo, fototipo e condição dermatológica (Soleymani et al., 2018).

Peelings superficiais comumente usados: *Ácido glicólico* mais popular é mais usado no tratamento do melasma (Couteau & Coiffard, 2016). É o ácido presente da cana de açúcar. O AHA menor e mais simples em termos de estrutura química e também é uma molécula altamente hidrofílica com a maior biodisponibilidade de todos os AHAs (Soleymani et al., 2018). Com base na percentagem de ácido glicólico na preparação, é feita uma distinção entre os peelings que podem ser feitos em casa (5% a 20% de ácido glicólico, pH = 4-6) e os que requerem um dermatologista (50% a 70% ácido glicólico, pH = 1-2). As concentrações mais altas induzem uma epidermólise até a camada basal da epiderme (Couteau & Coiffard, 2016). Eles são seguros e são repetidos uma vez em 3-4 semanas para um mínimo de 3-4 peelings (Chatterjee & Vasudevan, 2014). De acordo com Paul et al, 2019, o ácido glicólico não demonstra ser útil no melasma dérmico, mostrando resultados satisfatórios na hiperpigmentação pós-inflamatória.

*Ácidos láctico e mandélico:* Mais recentemente, os ácidos lácticos (encontrado no leite fermentado) e mandélico (amêndoas amargas) emergiram como agentes únicos populares para descamação superficial, em grande parte devido à sua eficácia equivalente em comparação ao padrão-ouro ácido glicólico (Soleymani et al., 2018).

O ácido láctico, que é estruturalmente idêntico ao ácido glicólico, com exceção de um grupo metil adicional na extremidade do carbono  $\beta$ , possui um pKa mais baixo e, portanto, um pH mais baixo do que o ácido glicólico em concentrações equivalentes, permitindo quimioexfoliação eficiente em concentrações mais baixas. O ácido mandélico, um alfa-hidroxiácido fenólico simples, é solúvel nas soluções orgânicas polares e aquosa, o que resulta numa penetração mais uniforme nas áreas da pele ricas em lipídios (Soleymani et al, 2018).

*Ácidos salicílico e pirúvico:* O ácido salicílico derivado da casca de salgueiro, um beta-hidroxiácido e o ácido pirúvico, um alfa-cetoácido, também demonstraram eficácia clínica como agentes únicos para descamação superficial quando usados em concentrações baixas ou com a técnica de aplicação em várias camadas (Soleymani et al.,2018). A segurança e eficácia do peeling de ácido salicílico no tratamento de hiperpigmentação pós- inflamatória também foi demonstrada em fototipos de pele V e VI. (Davis & Callender, 2010).

O ácido salicílico já foi comprovadamente seguro e eficaz no tratamento da acne; mesmo em pacientes de pele escura (Paul, 2019). O ácido pirúvico, é estruturalmente um ácido carboxílico com uma fração de cetona funcional, causa ablação do estrato córneo e separação dermoepidérmica, resultando em diminuição da espessura epidérmica (O'Connor, Shumack, & Lim, 2018). Tem propriedades lipofílicas e queratolíticas semelhantes às do ácido salicílico, mas tem menos lipofilicidade. Os peelings de ácido pirúvico demonstraram eficácia no tratamento da acne vulgar e distúrbios associados ao excesso de produção de sebo, além de fotoenvelhecimento leve e hiperpigmentação superficial (Soleymani et al.,2018).

Os peelings químicos superficiais também podem ser obtidos usando *ácido tricloroacético* (ATA) ou solução de Jessner, e ambos os agentes têm sido eficazes no tratamento do melasma (Davis & Callender, 2010). A solução de Jessner consiste em ácido salicílico (14 g), resorcinol (14 g), ácido láctico a 85% (14 g) e etanol (100 mL qs) (O'Connor et al., 2018).

Embora o peeling de ácido tricloroacético (ATA) possa potencialmente atingir a pigmentação dérmica superficial, não houve uma melhora significativamente do melasma misto comparado com o melasma epidérmico, num estudo de mulheres indianas tratadas com ATA a

10-20% com maior tempo de inatividade em comparação com ácido glicólico. Ambas os peelings tiveram eficácia semelhante (Patel, 2014).

A maioria dos agentes de peeling químicos superficiais é bem tolerada pelos tipos de pele IV a VI de Fitzpatrick. Os efeitos adversos comuns incluem eritema, sensação de queimadura, HPI, descamação superficial. Outras complicações incluem hipopigmentação, cicatrização hipertrófica e formação de quelóides. Os pacientes também devem ser informados sobre a importância da fotoproteção para prevenir ou evitar o agravamento da hiperpigmentação pós-inflamatória após o peeling químico (Davis & Callender, 2010).

## **10.12. Terapia por Laser**

Nos últimos anos, houve uma mudança de paradigma no mecanismo de ação e na técnica pela qual a esfoliação é realizada. Os lasers suplantaram amplamente os peelings químicos profundos devido à possibilidade de um maior controle da profundidade ablativa, à facilidade de uso e à relativa inexistência de toxicidade sistêmica e menor incidência de efeitos adversos (Soleymani et al., 2018). Assim como observado na terapia tópica e peeling químico, a maior parte da literatura atual concentra-se no melasma e nos lentigos solares, com poucos estudos direcionados especificamente à hiperpigmentação pós-inflamatória (Patel, 2014).

No entanto, a terapia por laser deve ser usada com cautela, dada a alta taxa de recorrência do melasma. Além disso, a intervenção a laser é frequentemente complicada pela hipopigmentação pós- inflamatória em indivíduos com tipos de pele mais escuros (Grimes et al., 2019).

O laser Nd-YAG, Q-switched é uma escolha ideal para tratar pigmentos dérmicos, em tipos de pele mais escuros, pois reduz o risco de lesão epidérmica e alterações pigmentares. (Patil & Dhimi, 2008).

A combinação Q-switch Nd: YAG é 16,8%, 10,5%, 7,6% e 40%, respectivamente. Os fatores associados ao risco mais alto incluem o número de sessões de tratamento e o espectro de absorção da melanina (Vachiramom & Thadanipon, 2011).

A luz intensa pulsada (IPL) quando usada com um filtro de comprimento de onda longo proporciona tratamentos bem-sucedidos para pigmentação epidérmica (Patel, 2014). Os lasers verdes (510nm, 532nm), vermelho (694nm) ou próximo do infravermelho (755nm, 1064nm) são também específicos para pigmentos e geram luz para atingir seletivamente melanossomas intracelulares (Davis & Callender, 2010).

O laser excimer 308 nm pode ser usado para estimular a pigmentação em cicatrizes hipopigmentadas. Observou-se uma taxa de resposta de 60 a 70% após nove tratamentos quinzenais (Vachiramou & Thadanipou, 2011; Kim, 2019), mostrando ser interessante para repigmentar lesões de vitiligo (figura 9).

No entanto a energia dos lasers de comprimento de onda curto é absorvida mais eficientemente pela melanina epidérmica, enquanto comprimentos de onda mais longos atravessam mais profundamente com absorção mais seletiva por alvos dérmicos, tornando-os mais seguros para uso em pacientes com pele mais escura. O uso de durações de pulso mais longas e dispositivos de arrefecimento também pode fornecer uma maior margem de segurança, mantendo a eficácia em indivíduos com pele mais escura (Davis & Callender, 2010).

## **11. PRODUTOS COSMÉTICOS**

Os produtos de dermofarmácia e cosmética, apresentam grande visibilidade em farmácia comunitária. Nos últimos anos, dado o aumento da exigência na gestão deste tipo de negócio, tem crescido o interesse na dinamização das vendas destes produtos, pois as suas margens de venda são maiores que as dos medicamentos. Este trabalho pretendeu fazer uma breve caracterização dos cosméticos disponíveis em farmácia comunitária para a abordagem das discromias.

Diante disto realizou-se um levantamento das marcas comercializadas e seus activos em duas farmácias distintas. A primeira é farmácia Carnaxide em Carnaxide (tabela 4) e na tabela 5 farmácia Marbel em Lisboa. Os dados apresentados têm como base o histórico de vendas entre Fevereiro de 2019 e Abril de 2020.

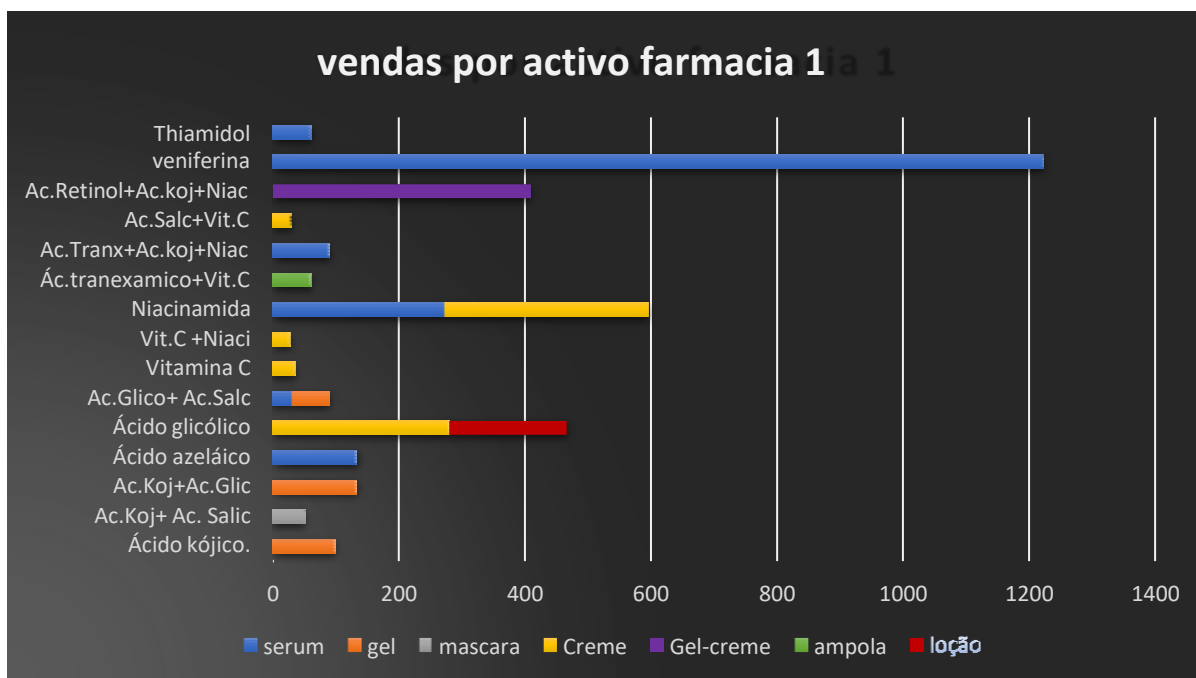
A farmácia Carnaxide situa-se numa zona industrial, sendo a população que mais procura os serviços farmacêuticos de classe média alta, com alto poder de compra e faixa etária variada.

Por outro lado, a farmácia Marbel encontra-se localizada numa zona com população mais heterogénea em termos de classes sócio-económicas, e está junto ao hospital de Júlio de Matos. Assim, esta farmácia não só oferece os serviços aos residentes na zona, mas também aos utentes daquele centro hospitalar.

**Tabela 4.** Produtos cosméticos para abordagem de discromias disponíveis na farmácia Carnaxide.

<b>Produto</b>	<b>Forma galénica</b>	<b>Activo despigmentante</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Preço</b>	<b>Valor total vendas</b>
Kojicol plus sesderma	Gel	Ácido kójico.	30 ml	49,45€	98,90€
Azelac ru Sesderma	Serum	Ácido azelaico.	30 ml	44,20€	132,60€
Caudalie vinoperf noite spot	Creme	Ácido glicólico.	150 ml	34,99€	279,92€
Caudalie Vinoperf Essence Conc Eclat	Loção	Ácido glicólico.	100ml	20,70€	186,30€
Caudalie vinoperf serum manchas	Serum	Viniferina.	30 ml	48,95€	1.223,75€
Ducray melascreen cr noite	Creme	Vitamina C.	50 ml	36,25€	36,25€
Ducray melascreen eclat cr rico spf15	Crème	Vitamina C; Niacinamida.	40 ml	27,70€	27,70€
Eucerin pigment dual	Serum	Thiamidol.	30 ml	30,99€	61,98€
Filorga pigment-perfect	Serum	Niacinamida.	30 ml	68,20€	272,80€
Filorga pigm white	Crème	Niacinamida.	50 ml	64,80€	324,00€
Lierac lumilogie conc duplo dia/noite	Gel	Ac. Glicólico; Ac.Salicílico.	30 ml	59,95€	59,95€
Martiderm dsp bright	Ampola	Vitamina C. Ac, tranexâmico;	2mlx30	61,50€	61,50€
Martiderm masc despig dsp	Mascara	Ac. Kójico; Ac. Salicílico.	30 ml	51,21€	51,20€
Neoretin discrom despigm spf 50	Gel-creme	Ac. Kójico; Niacinamida; Ac. Retinol.	40 ml	40,95€	409,50€
Neostrata despigment fte	Gel	Ac. Kójico; Ac. Glicólico.	30g	44,10€	132,30€
Pigmentbio bioder c-concentrate	Serum	Ac. Glicólico; Ac. Salicílico.	15 ml	30,40€	30,40€
Discoloration defense Skincelticals	Serum	Ácido tranexâmico; Niacinamida; ácido kójico.	30 ml	89,99€	89,99€
Uriage depiderm cr fluido manchas	Creme	Ac. Salicílico; Vitamina C.	30 ml	29,99€	29,99€

Analisando a tabela da farmácia Carnaxide destaca-se os principais ativos despigmentantes com maior histórico de vendas no gráfico 1 separados por forma galénica e apresentando uma segmentação do volume de vendas em 4 meses, podendo assim identificar as texturas em dermocosmética com maior preferência ao consumidor.



**Figura 15.** Segmentação de vendas farmácia Carnaxide.

No somatório, pela ordem de importância de vendas dos dois principais produtos desse estudo destacou-se o produto Caudalie Vinoperf serum manchas, que tem na sua formulação o ativo despigmentante Veniferina patenteado pela Pesquisa Caudalie. Em segundo lugar está o produto Neoretin Discrom Control spf 50, com uma formulação gel-creme, que tem na formulação a combinação de ativos despigmentantes o ácido Kójico, Niacinamida e Retinol. De acordo com os dados apresentados na figura 15 é possível observar que houve maior saída de produtos com forma galénica de sérum, seguido de creme na farmácia Carnaxide.

**Tabela 5.** Produtos cosméticos para abordagem de discromias disponíveis na farmácia Marbel.

<b>Produto</b>	<b>Forma galénica</b>	<b>Activo despigmentante</b>	<b>Qtd</b>	<b>Preço</b>	<b>Valor total vendas</b>
Azelac Ru Fl Luminoso 50ml sesderma	Fluido	Ácido azelaico.	50 ml	35,45€	212,70€
Azelac ru Sesderma	Serum	Ácido azelaico.	30 ml	41,45€	580,30€
Caudalie vinoperf noite spot	Creme	Acido glicólico.	150 ml	34,99€	209,94€
Caudalie Vinoperf Essence Conc Eclat	Loção	Ácido glicólico.	100 ml	19,99€	159,92€
Caudalie vinoperf serum manchas	Serum	Viniferina.	30 ml	47,98€	1.871,22€
Ducray Melascreen Despignent	Creme	Ácido azelaico; Ácido glicólico.	30ml	33,58€	33,58€
Ducray Melascreen Ligeiro Spf50+	Creme	Vitamina C; Niacinamida.	40 ml	19,95€	159,60€
Ducray melascreen eclat cr rico spf15	Creme	Vitamina C; Niacinamida.	40 ml	28,78€	28,78€
Esthederm Esthe-White Concentre	Loção	Ácido ascórbico.	9 ml	39,50€	118,50€
Eucerin Pigment Dual	Serum	Thiamidol.	30 ml	31,35€	31,35€
Filorga pigment-perfect	Serum	Niacinamida.	30 ml	63,82€	446,74€
Filorga pigm whit 50ml	Creme	Niacinamida.	50 ml	64,80€	259,20€
Isdinceut Pigment Exp Amp	Sérum	Ácido glicólico.	2ml	23,80€	23,80€
Jowae Conc Rejuv Manch	Loção	Niacinamida.	30 ml	28,95€	202,65€
Lierac lumilogie conc duplo dia/noite	Gel	Ac. Glicólico; Ac. Salicílico	30 ml	59,95€	299,75€
La roche posay Pigmentclar	Sérum	Ácido salicílico.	30 ml	34,95€	209,70€
Martiderm dsp Bright	Ampola	Vitamina C; Ac. Tranexamico.	2mlx30	62,98€	503,84€
Martiderm masc despig dsp	Mascara	Ac. Kójico; Ac. Salicilico.	30 ml	45,45€	181,80€
Neoretin discrom despigm spf 50	Gel-creme	Ac. Kójico; Niacinamida; Ac. Retinol;	40 ml	39,00€	624,00€
Neostrata despigment fte	Gel	Ac. Kójico; <u>Ac. Glicolico.</u>	30g	43,95€	703,20€

Pigmentbio bioderma c-concentrate	Serum	Ac. Glicólico; Ac. Salicílico.	15 ml	30,40€	60,80€
Pigmentbio Bioderma Noite Renewer	Creme	Vitamina C.	50 ml	26,65€	26,65€
Revolution Despig Age Loreal	Creme	Ácido kójico; Extrato de alcaçuz.	50 ml	41,99€	41,99€
Discoloration defense Skinceuticals	Serum	Ácido tranexâmico; Niacinamida; Ácido kójico.	30 ml	91,99€	183,98€
Uriage depiderm cr fluido Spf50+	Creme	Ac. Salicílico; Vitamina C.	30 ml	29,08€	116,32€

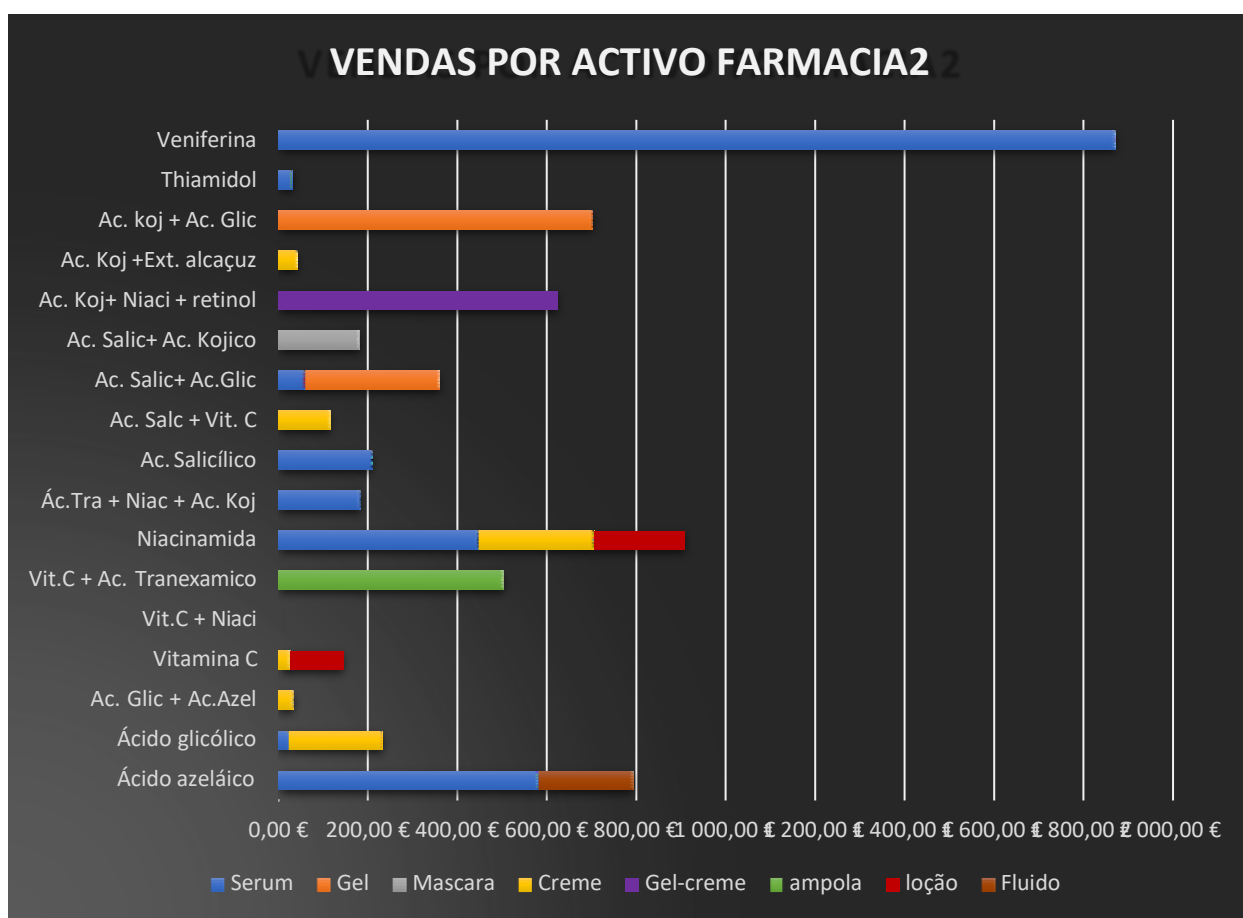


Figura 16. Segmentação de vendas farmácia Marbel.

Analisando o gráfico da figura 16, é notório que o ativo Veniferina do produto Caudalie Vinoperf sérum manchas também representa o maior valor de vendas em 4 meses, ficando em segundo o produto com a combinação de dois activos despigmentantes ácido Kójico e ácido Glicólico da marca Neostrata com forma galénica de gel. Pode ser observado que os produtos de dermocosmética que representam maior valor de vendas na farmácia Marbel têm forma galénica de sérum, ficando em segundo os cremes.

Assim, pode ser destacado que nestas farmácias coincidem as formas galénicas com maior saída sérum e creme. Também é idêntico o produto deste segmento com maior valor de vendas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa sobre os transtornos dos distúrbios pigmentares da pele, revela o quão importante a pele é no nosso corpo sendo uma grande “capa de proteção” que protege dos factores externos. Deve ter-se em consideração que alterações na pigmentação natural da pele afetam não somente a autoestima como também abre portas para outras patologias como depressão e ansiedade.

Como se sabe, o pigmento melanina, incluindo diferentes tipos, feomelanina e eumelanina, é produzido por melanócitos em um processo complexo chamado melanogénese (síntese de melanina em melanócitos, transporte de melanina dos melanócitos para os queratinócitos pelo melanosoma e distribuição da melanina na epiderme). Todos os fatores relacionados com esse processo podem afetar a síntese de melanina.

A hipopigmentação é uma patologia caracterizada pela ausência de melanócitos epidérmicos e pela apresentação clínica de despigmentação. Ao contrário do vitiligo, lesões no piebaldismo estão presentes no nascimento e quase sempre permanecem estáveis ao longo da vida (Tey, 2009). A hiperpigmentação da pele é uma das dermatoses mais comuns em qualquer tipo de pele, mas isso é especialmente verdadeiro em populações de pele escura. Por outro lado, qualquer inflamação ou trauma pode resultar em alterações na pigmentação, seja hiperpigmentação ou hipopigmentação.

Na pele mais escura, a hiperpigmentação pós-inflamatória pode ser uma seqüela comum, porém preocupante, de inflamação cutânea. No entanto, já existem muitos tratamentos seguros e eficazes para essa população de pacientes, incluindo uma variedade de agentes despigmentantes tópicos. É importante iniciar o tratamento precocemente e, ao mesmo tempo, usar cuidadosamente esses agentes para evitar um agravamento da hiperpigmentação. Procedimentos como peeling químico e terapia a laser fornecem alternativas ou adjuvantes à terapia tópica. Além disso, o uso de prevenção e proteção do sol em pacientes de pele escura deve ser enfatizado.

Existem diferentes ativos em dermocosmética atuantes no processo de clareamento de manchas na pele. A atuação desses ativos pode ser desde a inibição da enzima tirosinase que é considerada a principal enzima envolvida no processo de melanogénese até à interferência no transporte de melanina para a epiderme. Diante do exposto vemos a necessidade do conhecimento dos diferentes mecanismos de atuação dos ativos no processo de melanogénese.

A partir desse conhecimento é possível proceder com associações de ativos no tratamento de manchas hiperocrómicas.

Estas devem ser tratadas com uma abordagem que incorpore agentes fotoprotetores, tratamentos antioxidantes, despigmentantes da pele, esfoliantes e, em casos mais severos, procedimentos com profissional capacitado. Existe uma infinidade de novas terapias orais, tópicas e combinadas principalmente para tratamento do melasma, sendo importante tratar o estímulo inflamatório e evitar medicamentos que causam aumento da pigmentação ou agravamento da hiperpigmentação pós-inflamatória.

A formulação de fotoprotetores continua a evoluir com novas tecnologias, trazendo novas possibilidades especialmente na área preventiva. A proteção solar deve ser contínua ao longo da vida, pois é sabido que o sol é benéfico, mas também pode causar danos irreparáveis no organismo humano, além de contribuir para o envelhecimento precoce da pele.

Em suma, a dermofarmácia e cosmética, em Portugal, apresenta uma vasta gama de produtos em dermofarmácia, de diversas marcas, visíveis numa zona da farmácia acessível aos utentes, possibilitando um contacto mais próximo destes com o produto. Nesse contexto foi possível fazer uma abordagem, analisando produtos com ativos despigmentantes disponíveis, forma galénica e maior representatividade de vendas.

## BIBLIOGRAFIA

- Aguirre, C. (26 de April de 2019). The International dermal institute. *Melasma Unmasked*.
- Alam, M. B., Bajpai, V. K., Lee, J., Zhao, P., Byeon, J.-H., & Ra, J.-S. (10 de April de 2017). Inhibition of melanogenesis by jineol from *Scolopendra subspinipes mutilans* via MAP-Kinase mediated MITF downregulation and the proteasomal degradation of tyrosinase. *SCIENTIFIC REPOrTS*, pp. 1-12.
- Allen, M. J., & Sharma, S. (3 de Mar de 2019). *Physiology, Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)*. Obtido de StatPearls: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/)
- Ammoury, A., Michaud, S., Paul, C., Prost-Squarcioni, C., Alvarez, F., Lamant, L., . . . al, e. (2008). Photodistribution of Blue-Gray Hyperpigmentation After Amiodarone Treatment. *Arch Dermatol.*, 144(1), pp. 92-96.
- Atefi, N., Behrangi, E., Nasiripour, S., Mehran, G., Naeji, S., Azizi, M.,Azizian, Z. (20 de March de 2017 ). A Double Blind Randomized Trial of Efficacy and Safety of 5% Methimazole Versus 2% Hydroquinone in Patients with Melasma. *Journal of Skin and Stem Cell*, 4(2), 62113.
- Bachur, C. D., & Comi, A. M. (2013). Sturge-Weber Syndrome. *Current treatment options in neurology*, 15(5), 607–617.
- Barysch, M. J., Braun, R. P., Kolm, I., Ahlgrimm-Siesz, V., Hofmann-Wellenhof, R., Duval, C., & Warrickd, E. (2019). Keratinocytic Malfunction as a Trigger for the Development of Solar Lentigines. *Dermatopathology*(6), 1-11.
- Basha, M. A., Azmy, R. M., & Farag, M. M. (2016). A study on the effect of estrogen, progesterone, and their cutaneous receptors in the pathogenesis of melasma. *Menoufia Med J*, 29(2), 389-392.
- BE Stähli, S. S. (2011). Amiodarone-induced skin hyperpigmentation. *An International Journal of Medicine*, 104(8), 723–724.
- Bino, S. D., Duval, C., & Bernerd, F. (2018). Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *nternational Journal of Molecular Sciences*, 2-44.
- Bonchak, J. G., Eby, J. M., Willenborg, K. A., Chrobak, D., Henning, S. W., Krzywiec, A., & Johnson, S. L. (14 de Aug de 2014). Targeting melanocyte and melanoma stem cells by

- 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin. *Archives of biochemistry and biophysics*, pp. 71-78.
- Bozzo, P., Chua-Gocheco, A., & Einarson, A. (2011). Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician*, 57(6), 665–667.
- Brenner, M., & Hearing, V. J. (16 de November de 2007). The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochemistry and Photobiology*, 84, pp. 539–549.
- Brinker, T. J., Hekler, A., Hauschild, A., Berking, C., Schilling, B., Enk, A. H., & Haferkamp, S. (2019). Comparing artificial intelligence algorithms to 157 German dermatologists: the melanoma classification benchmark. *European Journal of Cancer*, 30–37.
- Chatterjee, M., & Vasudevan, B. (2014). Recent advances in melasma. *Pigment Int*, 70-80.
- Chong, H. T., Kopecki, Z., & Cowin, A. J. (10 de Jul de 2013). Lifting the Silver Flakes: The Pathogenesis and Management of Chronic Plaque Psoriasis. *Hindawi Publishing Corporation*, p. 9.
- Chong, H. T., Kopecki, Z., & Cowin, A. J. (10 de July de 2013). Lifting the Silver Flakes: The Pathogenesis and Management of Chronic Plaque Psoriasis. *BioMed Research International*, pp. 1-9.
- Chorro, L., Sarde, A., Li, M., Woollard, K. J., Chambon, P., Malissen, B., & Kissenpfennig, A. (2009). Langerhans cell (LC) proliferation mediates neonatal development, homeostasis, and inflammation-associated expansion of the epidermal LC network. *The Journal of Experimental Medicine*, 3089-30100.
- Cinnamon, V., Jennifer, R., & Andrew, R. (2014). *Seeley Anatomy and physiology*. New York: McGraw-Hill.
- Coban, M. (2018). Quality of Life of the Patients with Melasma. *Journal of Cosmetology & Trichology*, 4(2), 2471-9323.
- Couteau, C., & Coiffard, L. (2016). Overview of Skin Whitening Agents: Drugs and Cosmetic Products. *Cosmetics*, 3(3), 27.
- Coutinho, P., & Machado, S. (2007). Lesões hipopigmentadas na criança. *Nascer E Crescer*, XVI(1), pp. 8-14.
- Das, S. (2019). *Visão geral distúrbios de pigmentação*. Obtido de MANUAL MSD Versão para Profissionais de Saúde: [msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/distúrbios-de-pigmentação/visão-geral-distúrbios-de-pigmentação#](https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-dermatologicos/disturbios-de-pigmentacao/visao-geral-disturbios-de-pigmentacao#)

- Davis, E. C., & Callender, V. D. (2010). Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 3(7), 20-31.
- Dereure, O. (2001). Drug-Induced Skin Pigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2, 253–262.
- Dessinioti, C., Stratigos, A. J., Rigopoulos, D., & Katsambas, A. D. (26 de March de 2009). A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Experimental Dermatology*, 18(john Wiley & Sons A/S), pp. 741–749.
- D’Mello, t. A., Finlay, G. J., Baguley, B. C., & Askarian-Amiri, M. E. (15 de july de 2016). Signaling Pathways in Melanogenesis. *Internation Journal of Molecular Sciences*, 1-18.
- D’Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 12222- 12247.
- Fatima, S., Braunberger, T., Mohammad, T. F., Kohli, I., & Hamzavi, I. H. (13 de jan de 2020). The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Indian J Dermatol*, 65(1), 5-10.
- Gallitano, S., & Berson, D. (2018). How Acne Bumps Cause the Blues: The Influence of Acne Vulgaris on Self-Esteem. *Int J Womens Dermatol*, 4(1), 12–17.
- García, R. M., & Molina, S. C. (July de 2019). Drug-Induced Hyperpigmentation: Review and Case Series. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 32(4), 628-638.
- Geel, N. v., Speeckaert, M., Chevolet, I., Schepper, S. D., Lapeere, H., Boone, B., & Speeckaert, R. (6 de jun de 2013). Hypomelanoses in Children. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, pp. 65-72.
- Geoffrey, K., Mwangi, A., & Maru, S. (November de 2019). Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(7), 1009-1018.
- Georgescu, S.-R., Tampa, M., Caruntu, C., Sarbu, M.-I., Mitran, C.-I., Mitran, M.-I., & Matei, C. (2019). Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 739.
- Gholamhossein, M. S. (2008). Thyroid Dysfunction And Thyroid Antibodies In Iranian Patients With Vitiligo. *Indian J Dermatol* , 9-11.
- Griffing, G. T., & Khardori, R. (2018). How is hyperpigmentation of the skin in Addison disease characterized? *Medscape* .

- Grimes, P., Ijaz, S., Nashawati, R., & Kwak, D. (February de 2019). New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(1), pp. 30-36.
- Gupta, S. K., Arora, A. K., Sood, N., & Kaur, S. (2014). Pellagra revisited. *Indian Dermatol Online J*, 5(4), 525–526.
- Hajar, T., Gontijo, J. R., & Hanifin, J. M. (2018). New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*, 93(1), 104–107.
- Handel, A. C., Miot, L. D., & Miot, e. H. (2014). Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(5), 771-782.
- Hariharan, V., Klarquist, J., Reust, M. J., Koshoffer, A., McKee, M. D., Boissy, R. E., & Poole, I. C. (6 de August de 2009). Monobenzyl Ether of Hydroquinone and 4-Tertiary Butyl Phenol Activate Markedly Different Physiological Responses in Melanocytes: Relevance to Skin Depigmentation. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(1), 211–220.
- Harris, J. E. (Apr de 2017). Chemical-induced Vitiligo. *Dermatologic clinics*, pp. 151-161.
- Harsha, N., Suraj, B., Kanakavidu, S. S., & Kodali, R. (2019). Pellagra: A forgotten ailment in current clinical practice. *Med J DY Patil Vidyapeeth*, 12(1), 78-80.
- Hassan, S., & Zhou, X. (30 de jun de 2019). *Drug Induced Pigmentation*. Obtido em Jan de 2020, de In: StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542253/>
- Hatta, I., Ohta, N., Inoue, K., & Yagi, N. (3 de April de 2006). Coexistence of two domains in intercellular lipid matrix of stratum corneum. *Biochimica et Biophysica Acta*, pp. 1830-1836.
- Hellesen, A. &. (2019). The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clinical and experimental immunology*, 195(1), 52–63.
- Hseu, Y.-C., Chen, X.-Z., Gowrisankar, Y. V., Yen, H.-R., Chuang, J.-Y., & Yang, H.-L. (10 de January de 2020). The Skin-Whitening Effects of Ectoine via the Suppression of  $\alpha$ -MSH-Stimulated Melanogenesis and the Activation of Antioxidant Nrf2 Pathways in UVA-Irradiated Keratinocytes. *antioxidants*, pp. 2-15.
- Hutchinson, J. A., Hamley, I. W., Edwards-Gayle, C. J., Castelletto, V., Piras, C., Cramer, R., & Kowalczyk, R. (2019). Melanin production by tyrosinase activity on a tyrosine-rich peptide fragment and pH-dependent self-assembly of its lipidated analogue. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4543-4553.

- Huu, S. N., Van, C. L., Van, T. N., Manh, T. N., Minh, P. P., Hong, S. N., & Nghi Dinh Huu. (2019). Successful Treatment of Freckles by Alex Trivantage Laser Wavelength 755 nm in Vietnamese Patients. *Macedonian journal of medical sciences*, 287–290.
- Ishikawa, J., Narita, H., Kondo, N., Hotta, M., Takagi, Y., Masukawa, Y., & Kitahara, T. (2010). Changes in the Ceramide Profile of Atopic Dermatitis Patients. *Journal of Investigative Dermatology*, 2511-2514.
- Ito, S., & Wakamatsu, K. (13 de Febr de 2018). Mecanismo Bioquímico de Leucoderma Induzido por Rododendrol. *Revista internacional de ciências moleculares* .
- Iwai, I., Han, H., Hollander, L. d., Svensson, S., Öfverstedt, L.-G., Anwar, J., & Brewer, J. (26 de April de 2012). The Human Skin Barrier Is Organized as Stacked Bilayers of Fully Extended Ceramides with Cholesterol Molecules Associated with the Ceramide Sphingoid Moiety. *Journal of Investigative Dermatology* , pp. 2215-2225.
- Kang, H. Y. (2010). What should be considered in treatment of melasma. *Annals of Dermatology*, 22(4), 373-378.
- Kim, T.-H. (2019). Introductory Chapter: Depigmentation. Em T.-H. Kim, *Depigmentation* (pp. 57-201). Coréia: intechopen.
- Kirsch, B., Hoesly, P. M., Jambusaria, A., Heckman, M. G., Diehl, N. N., & Sluzevich, J. C. (2019). Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Tazarotene, Azelaic Acid, Tacrolimus, and Zinc Oxide for the Treatment of Melasma: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 12(5), 40–45.
- Krishna, A. V., Prasad, K. N., Reddy, D. S., & Sridevi, M. (2016). A Clinical Study Of Cutaneous Manifestations In Patients With Thyroid Disorders. *J. Evolution Med. Dent. Sci*, 5489-5500.
- Kristina Liu, M. M. (26 de SEPTEMBER de 2019). *Vitiligo: More than skin deep*. Obtido de Harvard Health Letter: <https://www.health.harvard.edu/blog/vitiligo-more-than-skin-deep-2019092617885>
- Latha, M., Martis, J., Shobha, V., Shinde, R. S., Bangera, S., Krishnankutty, B., & Bellary, S. (2013). Sunscreening Agents. *Sunscreening Agents*, 6(1), 16–26.
- Lee, D., Kang, J. H., Kim, S. H., Seo, J. K., Sung, H. S., & Hwang, S. W. (2008). A Case of Extensive Pityriasis Alba. *Ann Dermatol*, 20(3), 146–148.
- Lema, B., Najarian, D. J., Lee, M., & Miller, C. (2008). Numerous hyperpigmented macules of the oral mucosa. *Am J Clin Dermatol*, 171–173.
- LEONARDI. (2004). Cosmetologia Aplicada. *Cosmetologia Aplicada*.(1), pp. 92-93.

- Levin, J., & Momin, S. B. (2010). How Much Do We Really Know About Our Favorite Cosmeceutical Ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol*, 3(2), 22–41.
- Leyden, J., Stein-Gold, L., & Weiss, J. (2017). Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 7(3), 293–304.
- Liu, Y., & Sheikh, M. S. (2014). Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management . *Molecular and cellular pharmacology*, 228.
- Lowe, J. S., & Anderson, P. G. (2016). *Histologia Humana*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA.
- Lu, F., Wang, C., Zhao, R., Du, L., Fang, Z., & Guo, X. (26 de March de 2018). Review of Stratum Corneum Impedance Measurement in Non-Invasive Penetration Application. *Biosensors*, pp. 8-31.
- Lyford, W. H., & James, W. D. (2018). Melasma Workup. *Medscape Logo*.
- Maron, R. C., Weichenthal, M., Utikal, J. S., Hekler, A., Berking, C., Hauschild, A., & Enk, A. H. (2019). Systematic outperformance of 112 dermatologists in multiclass skin cancer image classification by convolutional neural networks. *European Journal of Cancer*, 57–65.
- Michels, A., & Michels, N. (1 de April de 2014). Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles. *the American Academy of Family Physicians*, pp. 563-568.
- Ministerio da Saúde. (2006). *Dermatoses Ocupacionais: Saúde do Trabalhador Protocolos de Complexidade Diferenciada* (Vol. 1). Brasília, Brasil: Editora Ms.
- Miot, L. D., Miot, H. A., Silva, M. G., & Marques, M. E. (30 de junho de 2009). Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*, 84(6), pp. 623-35.
- Nisar, M. S., Iyer, K., Brodell, R. T., Lloyd, J. R., Shin, T. M., & Ahmad, A. (2013). Minocycline-induced hyperpigmentation: comparison of 3 Q-switched lasers to reverse its effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 159–162.
- O'Connor, A. A., Shumack, P. M., & Lim, A. C. (2018). Chemical peels: A review of current practice. *Australasian Journal of Dermatology*, 59, 71–181.
- Ogawa, Y., Kinoshita, M., Shimada, S., & Kawamura, T. (2018). Zinc in Keratinocytes and Langerhans Cells: Relevance to the Epidermal Homeostasis. *Hindawi Journal of Immunology Research*, 1-11.
- Ogden, S., Samuel, M., & Griffiths, C. E. (2008). A review of tazarotene in the treatment of photodamaged skin. *Clin Interv Aging*, 71–76.

- O’Rahilly, R., & Müller, F. (13 de February de 2007). The development of the neural crest in the human. *Journal of Anatomy*, 211, pp. 335-351.
- Ojha, S. A. (2012). Piebaldism: A brief report and review of the literature. *Indian dermatology online journal*, 144–147.
- Oliver, E. A., Schwartz, L., & Warren, L. H. (1940). Occupational Leukoderma. *Arch Derm Syphilol*, 993-1014.
- OpenStax. (26 de Feb de 2016). *Anatomy and Physiology*. Obtido de OpenStax CNX: <http://cnx.org/contents/14fb4ad7-39a1-4eee-ab6e-3ef2482e3e22@8.24>
- Paludo, P. (2013). Anatomia e fisiologia da pele. Em L. F. Filho, & E. Barros, *Medicina Interna: Na Prática Clínica* (p. 1076). Porto Alegre: artmed.
- Patel, A. B. (2014). Postinflammatory hyperpigmentation: Review of pathogenesis, prevention, and treatment. *Pigment Int*(1), 59-69.
- Patil, U. A., & Dhama, L. D. (2008). Overview of lasers. *Indian J Plast Surg*, 41, 101–113.
- Paul, S. P. (2019). Ensuring the Safety of Sunscreens, and Their Efficacy in Preventing Skin Cancers: Challenges and Controversies for Clinicians, Formulators, and Regulators. *Frontiers in Medicine*, 6, 195.
- Plensdorf, S., Livieratos, M., & Dada, N. (2017). Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, 96(12), 797-80.
- Plonka, P. M., Passeron, T., Brenner, M., Tobin, D. J., Shibahara, S., & Thomas, A. (11 de August de 2009). P. M. Plonka, T. Passeron, M. Brenner, D. J. Tobin, S. Shibahara, A. Thomas. *P. M. Plonka, T. Passeron, M. Brenner, D. J. Tobin, S. Shibahara, A. Thomas*, pp. 799-819.
- Pluta, R. M., Burke, A. E., & Golub, R. M. (2011). Melanoma. *JAMA*, 305-2368.
- Podder, I., & Sarkar, R. (2017). Systemic therapy for melasma: Exploring newer options – A comprehensive review. *Pigment Int*, 4(2), 78-84.
- Randhawa, M., Seo, I., Liebel, F., Southall, M. D., Kollias, N., & Ruvolo, E. (2015). Visible Light Induces Melanogenesis in Human Skin through a Photoadaptive Response. *PLoS One*, 10(6).
- Raymond, K., Kreft, M., Janssen, H., Calafat, J., & Sonnenberg, A. (2005). Keratinocytes display normal proliferation, survival and differentiation in conditional  $\beta$ 4-integrin knockout mice. *Journal of Cell Science*, 1045-1060.

- Ren, S., Chen, X., Kong, X., Chen, Y., Wu, Q., Jiao, Z., & Shi, H. (2 de January de 2020). Identification of six novel variants in Waardenburg syndrome type II by next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med.*, p. 1128.
- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 1475.
- Rippa, A. L., Kalabusheva, E. P., & Vorotelyak, E. A. (18 de Jun de 2019). Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*, 607.
- Sabat, R., Wolk, K., Loyal, L., Döcke, W.-D., & Ghoreschi, K. (2019). T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol* 41 (pp. 359-377). Berlin: Kiyoshi Hirahara.
- Sarkar, R., Ailawadi, P., & Garg, S. (1 de Feb de 2018). Melasma in Men A Review of Clinical, Etiological, and Management Issues. *J Clin Aesthet Dermatol*, 11(2), 53–59.
- Satu, S., Hanna, S., Reijo, S., Kristiina, T.-K., Hirschovits-Gerz, Benjamin, . . . Päivi, A. (2019). The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Research*, 237-247.
- Savvidou, S. (2014). Pellagra: A Non-Eradicated Old Disease. *Clinics and practice*, 4(1), 637.
- Schalka S, d. P. (2019). A novel method for evaluating sun visible light protection factor and pigmentation protection factor of sunscreens. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 12, 605-616.
- Schalka, S. (2017). New data on hyperpigmentation disorders. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* , 18-21.
- Scherer, D., & Kumar, R. (2010). Genetics of pigmentation in skin cancer. *Reviews in Mutation Research*, 1383-5742.
- Sharma, S. K., Huang, Y.-Y., & Hamblin, M. R. (2015). Melanoma Resistance to Photodynamic Therapy. *Chapter 11*, pp. 229-246.
- Shirley, M. D., Tang, H., Gallione, C. J., Baugher, J. D., Frelin, L. P., Cohen, B., & Paula E. North. (2013). Sturge–Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *The New England Journal of Medicine*, 1971-1979.
- Shohreh Nafisi, H. I. (2018). Skin penetration of nanoparticles. Em R. Shegokar, & E. B. Souto, *Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines* (pp. 47-88). Elsevier.
- Smith, M. M., & Melrose, J. (2015). Proteoglycans in Normal and Healing Skin. *Advances in Wound Care*, 152-173.

- Soleymani, T., Lanoue, J., & Rahman, Z. (2018). A Practical Approach to Chemical Peels A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*, 11(8), 21–28.
- Sreelatha, O., Al-Harthy, E., VanRijen-Cooymans, P., Al-Zuhaibi, S., & Ganesh, A. (2009). Albinism: Images in ophthalmology. *Oman J Ophthalmol*, 2(1), 43–45.
- Stenehjem, D. D., Au, T. H., Ngorsuraches, S., Ma, J., Bauer, H., Wanishayakorn, T., & Nelson, R. S. (2019). Immunotargeted therapy in melanoma patient, provider preferences, and willingness to pay at an academic cancer center. *Melanoma Research*, 626-634.
- Stulberg, D. L., & Tovey, D. (15 de Nov de 2003). Common Hyperpigmentation Disorders in Adults: Part I. Diagnostic Approach, Café au Lait Macules, Diffuse Hyperpigmentation, Sun Exposure, and Phototoxic Reactions. *American family physician*, 68(10), pp. 1955-1961.
- Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Stacey, S. N., Helgason, A., Rafnar, T., & Magnusson, K. P. (12 de December de 2007). Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nature Genetics*, pp. 1443-1452.
- Taylor, S. C., Torok, H., Jones, T., Lowe, N., Rich, P., & Tschien, E. (JULY de 2003). Efficacy and Safety of a New Triple-Combination Agent for the Treatment of Facial Melasma. *THERAPEUTICS FOR THE CLINICIAN*, 72, 67-72.
- Tejaswi, C., Rangaraj, M., & Karthikeyan, K. (2015). Giant café au lait macule in an infant. *Department of Dermatology*, 268-270.
- Ten, S., New, M., & Maclaren, N. (2001). Addison's Disease 200. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(7), 2909–2922.
- Tey, H. L. (26 de October de 2009). A Practical Classification of Childhood Hypopigmentation Disorders. *Acta Derm Venereol* , pp. 6-11.
- Turan, I. K. (2019). Lasers in the Treatment of Vitiligo. Em T.-H. Kim, *Depigmentation*. Changwon, Kyungnam, Korea: IntechOpen.
- Umar, M., Sastry, K. S., Ali, F. A., Al-Khulaifi, M., Wang, E., & Chouchane, A. I. (6 de January de 2018). Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol*, 31, pp. :74–86.
- Vachiramon, V., & Thadanipon, K. (14 de February de 2011). Postinflammatory hypopigmentation . *Clinical and Experimental Dermatology*, pp. 1365-2230.
- VanPutte, C. L., Regan, J. L., & Russo, A. F. (2014). *Seeley's Anatomy & Physiology*. New York: McGraw-Hill.

- Wang, Y., Viennet, C., Robin, S., Berthonc, J.-Y., Hed, L., & Humbert, P. (2017). Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. *Journal of Dermatological Science*, 159-166.
- Ward, W. H., Lambreton, F., Goel, N., Yu, J. Q., & Farma, J. M. (2017). Clinical Presentation and Staging of Melanoma. Em W. H. Ward, & J. M. Farma, *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* (p. 175). Brisbane, Australia: Publicações Codon.
- Weller, R. B., Hunter, H. J., & Mann, M. W. (2015). The Function and Structure of the Skin. Em R. B. Weller, H. J. Hunter, & M. W. Mann, *Clinical Dermatology* (Vol. 5, p. 453). Chichester, UK, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Wickett, R. R., Visscher, M. O., & Ohio, C. (December de 2006). Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control*, 34(10), 98-110.
- Wiedemann, C. &. (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception*, 80(3), 292-298.
- Wilkin, D., & Gray-Wilson, N. (21 de October de 2016). Skin Form and Function - Advanced. *CK-12 Foundation*, pp. 1-7.
- Yadalla, H. K., & Aradhya, S. (2011). Post Acne Hyperpigmentation: A Brief Review Hiperpigmentacja Potrądzikowa: Krótki Przegląd. *Our Dermatol Online*, 2(4), 230-231.
- Yang, S., Ma, K., Geng, Z., Sun, X., & Fu, X. (12 de Nov de 2015). Oriented cell division: new roles in guiding skin wound repair and regeneration. *Bioscience Report*, pp. 1-11.
- Ye, H., & De, S. (2016). Thermal injury of skin and subcutaneous tissues: A review of experimental approaches and numerical models. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 909-932.
- Zasada, M., & Budzisz, E. (2019). Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol.*, 36(4), 392-39.
- Zhang, L., Tan, W.-Q., Fang, Q.-Q., Zhao, W.-Y., Zhao, Q.-M., Gao, J., & Wang, X.-W. (2018). Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 13 .