

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ - FACENE/RN  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LARISSA STEPHANNY SILVA LEANDRO LOPES

**DERMOCOSMÉTICOS NATURAIS COM ATIVOS CLAREADORES NO  
GERENCIAMENTO DO MELASMA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

MOSSORÓ/RN

2021

LARISSA STEPHANNY SILVA LEANDRO LOPES

**DERMOCOSMÉTICOS NATURAIS COM ATIVOS CLAREADORES NO  
GERENCIAMENTO DO MELASMA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karoline Rachel Teodósio de Melo

MOSSORÓ/RN

2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

L864d Lopes, Larissa Stephanny Silva Leandro.  
Dermocosméticos naturais com ativos clareadores no gerenciamento do melasma: uma revisão narrativa / Larissa Stephanny Silva Leandro Lopes. – Mossoró, 2021.  
36 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio De Melo.

Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Melasma. 2. Tratamento de pele. 3. Ativos Naturais. I. Melo, Karoline Rachel Teodósio de. II. Título.

CDU 616.5

LARISSA STEPHANNY SILVA LEANDRO LOPES

**DERMOCOSMÉTICOS NATURAIS COM ATIVOS CLAREADORES NO  
GERENCIAMENTO DO MELASMA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título/do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Karoline Rachel Teodósio de Melo

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Banca Examinadora



---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo (FACENE/RN)  
Orientadora



---

Prof. Dr. Antonio Cleudes Cavalcante Costa (FACENE/RN)  
Membro



---

Prof. Dr. Francisco Vicente Neto (FACENE/RN)  
Membro

*A Deus, autor da vida;  
Aos meus pais Leila e Suerio, com meu respeito e amor;  
Ao meu esposo Bruno, amo você;  
Aos meus amigos e colegas;  
Aos mestres;  
E a todos que embarcaram nessa jornada do conhecimento.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, o autor da vida, que me sustenta e ilumina as minhas decisões, guiando meus passos de forma incondicional.

Aos meus pais, Leila e Suerio, por terem construído valores fundamentais em minha vida.

Ao meu esposo, Bruno Lopes, com quem tenho a grata satisfação de dividir a vida. Ao seu lado, os fardos se tornam leves. Gratidão por tudo.

Aos colegas da graduação, multiplicamos sonhos e construímos uma amizade que vai além da vida acadêmica.

À minha orientadora, Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo, por ter aceito o convite e contribuir com esse momento.

Aos professores e professoras que foram fundamentais nessa formação, tem o meu respeito e admiração.

Aos ausentes nessas citações, agradeço do fundo do coração. Estão em minhas orações e a melhor forma de retribuir a todos e todas é exercendo a profissão com responsabilidade, compromisso e ética.

O meu muito obrigada!

## RESUMO

O tratamento do melasma, que é uma condição crônica onde tem característica principal o surgimento de manchas, arrisca-se se frustrar os pacientes, trazendo a estresses emocionais, como também gera uma apreensão, devido a certa adversidade no clareamento das manchas com administrações de diversos ativos dermatológicos e métodos, tendo uma melhoria no clareamento das regiões hiperpigmentadas na maioria dos casos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é comparar o uso de ativos clareadores naturais de custos-benefícios acessíveis, associado em relação ao uso da hidroquinona e ativos químicos com custos elevados, bem como os efeitos de comparação ao controle do melasma. Para tanto, a pesquisa foi realizada através de uma revisão narrativa de literatura com abordagem qualitativa. Os dados foram coletados nas bases de dados de bibliotecas digitais SciELO (*Scientific Electronic Library*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *Google Scholar*. O idioma com maior frequência foi a língua portuguesa e artigos de revisão. A principal enzima do melasma é a tirosinase e os ativos naturais avaliados foram a vitamina C, vitamina A, ácido kójico, cisteamina e alfa arbutin. O estudo concluiu pela beneficência de tratar o melasma com ativos naturais de custos-benefícios acessíveis, e, ainda, que o patogênico tem menor probabilidade de ter efeitos adversos relacionados aos ativos químicos.

**Palavras-chave:** melasma; tratamento de pele; ativos naturais.

## **ABSTRACT**

The treatment of melasma, which is a chronic condition whose main characteristic is the appearance of blemishes, risks frustrating patients, bringing emotional stress, as well as generating apprehension, due to certain adversity in lightening the blemishes with administrations of several dermatological actives and methods, with an improvement in the lightening of hyperpigmented regions in most cases. In this context, the objective of this work is to compare the use of affordable natural bleaching actives, associated with the use of hydroquinone and chemical actives with high costs, as well as the comparison effects on melasma control. Therefore, the research was carried out through a narrative literature review with a qualitative approach. Data were collected from SciELO (Scientific Electronic Library), BVS (Virtual Health Library) and Google Scholar databases. The most frequent language was Portuguese and review articles. The main enzyme in melasma is tyrosinase and the natural actives evaluated were vitamin C, vitamin A, kojic acid, cysteamine and alpha arbutin. The study concluded for the benefit of treating melasma with cost-effective natural assets, and also that the pathogen is less likely to have adverse effects related to chemical assets.

**Keywords:** melasma; skin treatment; natural assets.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem ilustrativa da derme.....	15
Figura 2 – Fluxograma da seleção dos artigos.....	26
Figura 3 - Estruturas químicas.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos fototipos por Fitzpatrick.....	16
Tabela 2 – Fontes de pesquisa consultadas na elaboração do trabalho.....	27
Tabela 3 – Análise prospectiva no tratamento de melasma epidérmico.....	28
Tabela 4 – Análise de satisfação com os resultados finais.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**UV** – Ultravioleta

**ULTRAVIOLETA B** – Ultravioleta B

**DOPA** – Dopamina

**RNA** – Ácido ribonucleico

**FDA** – Federal drug administration

**BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde

**DeCS** – Descritores em Ciência da Saúde

**CNS** – Conselho Nacional da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	PROBLEMATIZAÇÃO .....	12
1.2	JUSTIFICATIVA .....	12
1.3	HIPÓTESE .....	13
1.4	OBJETIVOS .....	13
1.4.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>13</b>
1.4.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
2.1	PELE .....	14
2.1.1	<b>Embriologia da pele</b> .....	<b>15</b>
2.1.2	<b>Camadas da pele</b> .....	<b>15</b>
2.1.3	<b>Biologia das manchas</b> .....	<b>16</b>
2.2	MELASMA .....	17
2.2.1	<b>Fatores de risco</b> .....	<b>18</b>
2.2.2	<b>Classificação do melasma</b> .....	<b>18</b>
2.3	TRATAMENTO .....	19
2.3.1	<b>Tirosinase</b> .....	<b>19</b>
2.3.2	<b>Hidroquinona</b> .....	<b>20</b>
2.4	TRATAMENTO COM MOLÉCULAS OBTIDAS DE PRODUTOS NATURAIS	21
2.4.1	<b>Vitamina C</b> .....	<b>22</b>
2.4.2	<b>Vitamina A</b> .....	<b>22</b>
2.4.3	<b>Ácido kójico</b> .....	<b>23</b>
2.4.4	<b>Cisteamina</b> .....	<b>23</b>
2.4.5	<b>Alfa arbutin</b> .....	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
3.1	BUSCA NA LITERATURA, COLETA E SELEÇÃO DE ARTIGOS .....	25
3.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	25

<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>26</b>
4.1	COMBINAÇÃO DE ATIVOS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA A CURTO E LONGO PRAZO .....	28
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Ativos clareadores naturais têm efeitos semelhantes ao da hidroquinona no tratamento do melasma. Brevemente, as manchas apresentam três principais diagnósticos clínicos: centrofacial, malar e mandibular, sendo o centrofacial conhecido e o mais comum (aflige fronte, nariz, lábio superior, bochechas e queixo). Sua divisão é de acordo com sua apresentação sob a avaliação com a lâmpada de Wood: epidérmico, dérmico, misto e indeterminado; ao exame com essa lâmpada, as lesões epidérmicas ficam em evidencia, durante o crescimento de melanina dérmica se torna em menor evidência (COSTA, 2011).

A perspectiva terapêutica abrange fotoproteção frequente, combinada a componentes tópicos que tem como ação principal a inibição da tirosinase, ou seja, remoção da melanina e destruição de grânulos de melanina, promovendo, assim, ação despigmentante. O ativo hidroquinona é considerado um tratamento tópico de primeira linha, por sua ação clareadora descrita desde 1936, por Oettel. Seu principal objetivo é inibir a tirosinase, pois impossibilita a conversão da Dopa em melanina, mas degradação de melanossomos e destruição de melanócitos, também são apresentados (COSTA, 2011).

Os efeitos adversos, como dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória, despigmentação permanente, ocronose, melanose conjuntival e despigmentação ungueal, levaram as pesquisas por alternativas como ativos retinoides, arbutin, extratos de licorice, emblica e belides, niacinamida, mequinol, sepiwhite e peelings químicos mostram-se eficazes e seguros no clareamento das lesões por provocar menos efeitos adversos (COSTA, 2011).

Diante desse contexto, esse trabalho visa responder a seguinte pergunta norteadora: Há na literatura comprovação que os dermocosméticos naturais tem efeito clareador no tratamento do melasma?

## 1.2 JUSTIFICATIVA

As substâncias ativas naturais são produtos destinados para clarear a pele, sendo utilizados tanto para prevenção como tratamento. Em cosméticos pode ser uma alternativa para o tratamento de várias alterações estéticas, como o melasma. A sua popularização no meio estético e a diminuição dos efeitos colaterais pós procedimentos é uma alternativa com custo benefício reduzido para o tratamento da hiperpigmentação (COSTA, 2012).

A possibilidade de ativos e produtos com ação clareadoras ou despigmentantes com eficácia e de baixo poder irritante constitui demanda constante no mercado cosmético. Nesse sentido, substâncias que favoreçam o mecanismo de ação de inibição direta da tirosinase constitui uma ferramenta de pesquisa e desenvolvimento na área cosmética e dermatológica (BAGATIN; BAGATIN; CAMPOS, 2020).

Organizações atuais buscam os mecanismos de sinalização que envolve a estimulação da melanogênese, a inibição da produção ou disseminação da melanina em qualquer estágio nos melanócitos ainda é principal alvo para vetar a hiperpigmentação (ABAD-CASINTAHAN; LIM, 2017).

Os inibidores da ação da tirosinase sintetizados ou naturais mantêm-se de grande interesse para alterações pigmentares (LEE; BAEK; NAM, 2016).

### 1.3 HIPÓTESE

H0. Os dermocosméticos naturais não produzem efeito clareador quando utilizado no tratamento do melasma.

H1. Os dermocosméticos naturais produzem efeito clareador quando utilizados no tratamento do melasma.

### 1.4 OBJETIVOS

#### 1.4.1 Objetivo geral

Comparar o uso de ativos clareadores naturais associado em relação ao uso da hidroquinona, bem como os efeitos de comparação ao controle do melasma que potencializam ou substituam a ação despigmentante da hidroquinona no controle da melanina com custo benefício em relação aos demais.

### 1.4.2 Objetivos específicos

1. Relacionar os principais fatores associados para a predisposição do melasma;
2. Apresentar ativos naturais para substituir o uso da hidroquinona;
3. Demonstrar como o efeito de dermocosméticos naturais beneficiam em relação ao efeito rebote do melasma.
4. Coletar por meios de artigos e estudos acadêmicos os benefícios dos ativos de bases naturais.
5. Realizar uma análise de efeitos adversos do uso da hidroquinona.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PELE

A função da pele ou *cútis* é o manto de revestimento do organismo, indispensável à vida e que isola os componentes orgânicos do meio exterior, a proteção solar do DNA contra efeitos mutagênicos da radiação. A pele desempenha diversas funções vitais de comunicação e controle que garantem a homeostase do organismo, a termorregulação, a neutralização dos radicais livres. Alguns anos este órgão foi considerado apenas uma barreira contra agentes externos. A pele representa mais de 15% do peso corpóreo (ANDRADE; CARVALHO, 2019; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

O revestimento córneo são células mortas sem organelas vivas, toda a sua superfície é formada por sulcos e saliências, principalmente acentuadas nas regiões palmoplantares e nas extremidades dos dedos, onde sua disposição é totalmente individual e peculiar, permitindo não somente sua utilização na verificação dos indivíduos por meio da *datiloscopia*, como também a diagnose de enfermidades genéticas, pelas impressões palmoplantares, os chamados *dermatóglifos* (RIVITTI, 2018).

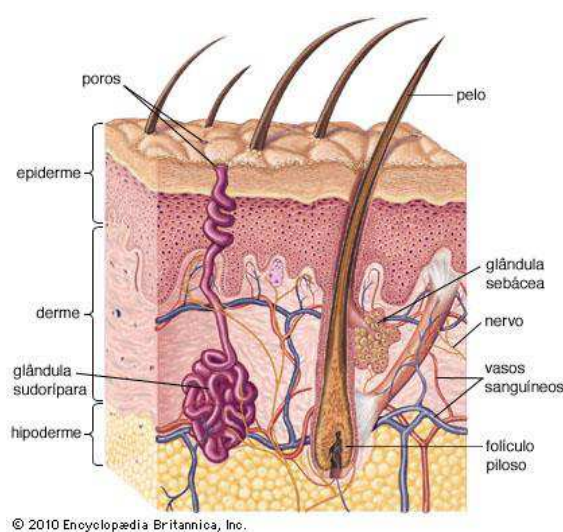
A terminologia do tecido é entendida erroneamente, como sinônimo de pele ou tegumento, com regularidade. O agrupamento de células semelhantes, que executam funções específicas e em comum, são divididas em tecido epitelial, tecido conjuntivo, tecido muscular e tecido nervoso. A pele por sua vez é um órgão,



composto por um agregado de tecidos, que funcionam em conjunto. A epiderme e a derme constituem as principais camadas tegumentares, além das estruturas anexas (unhas, pelos e glândulas), que auxiliam no exercício de suas funções. Estes componentes formam o sistema tegumentar e cada um deles representam subcamadas e extratos (KAMIPBEPPU, 2011).

### 2.1.1 Embriologia da pele

**Figura 1: Imagem ilustrativa da derme**



Fonte: (<https://afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1.php>)

A origem embrionária dos melanócitos originam-se do neuroectoderma, o número de melanócitos varia conforme a capacidade funcional, já as fibras colágenas e elásticas, os vasos sanguíneos, os músculos e o tecido adiposo provêm do mesoderma (RIVITTI, 2018).

### 2.1.2 Camadas da pele

A cútis é o maior órgão do corpo humano. Existindo um forte obstáculo, responsável por nos defender contra elementos externos. As camadas, nervos, funções celulares, folículos pilosos e glândulas atuam em conjunto para a normalização e proteção do organismo. A pele localiza-se mais grossa nas palmas

das mãos e nas solas dos pés e mais fina nas pálpebras. Uma pele saudável é úmida, suave, macia e um tanto ácida (GERSON et al, 2011).

A epiderme é porosa, sem vasos e possui uma camada queratinizada, a camada córnea. A derme possui tecido conjuntivo e estruturas fibrosas, filamentos e amorfas juntamente com os fibroblastos, histiócitos, células dendríticas, mastócitos, linfócitos, plasmócitos e demais elementos celulares. A derme é a segunda camada da pele, mais profunda e espessa é vascularizada, constituída principalmente por tecido conjuntivo, como o colágeno e as fibras elásticas. As substâncias presentes na composição da derme tornam a pele resistente e elástica. Adiante disso, as fibras elásticas e o colágeno são arrumados em padrões determinados no íntimo da derme, de maneira a produzir linhas de tensão na pele, assegurando seus tónus (GERSON et al, 2011).

### 2.1.3 Biologia das manchas

A determinação cutânea de Fitzpatrick tem sua competência no diagnóstico comprovado, contribuindo assim nos conteúdos de caso-controle de possíveis danos causados pelo sol em uma pessoa e o risco de câncer de pele, e a resposta dos diferentes tipos de pele aos procedimentos cosméticos e estéticos.

**Tabela 1 – Classificação dos fototipos por Fitzpatrick**

<b>Fototipo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Sensibilidade</b>
I- Branca	Pele muito branca, cabelo geralmente ruivo, pele queima facilmente e raramente bronzeia.	Muito sensível
II- Branca	Pele branca, cabelos loiros e olhos claros. A pele queima fácil e bronzeia moderado.	Sensível
III- Morena Clara	Pele branca, cabelos castanhos escuros ou preto. A pele queima pouco e bronzeia moderada e uniforme.	Normal
IV- Morena Moderada	Pele clara, bege ou orientais. Bronzeia fácil e moderadamente.	Normal
V- Morena Escura	Pele parda escura, ou marrom médio (mulatas). Queima raramente, bronzeia muito e	Pouco sensível

	mancha facilmente	
VI- Negra	Pele totalmente pigmentada. Nunca queima, bronzeia e mancha facilmente.	Resistente

Fonte: Adaptado de Mota e Barja (2006).

O mecanismo de formação do melasma teoricamente que é mais difundida e aceita, relata que ocorra a peroxidação dos lipídeos presentes na membrana celular com a incidência da radiação ultravioleta. A composição de radicais livres que estimulam os melanócitos a produzirem, de forma exacerbada a melanina, causando assim, a pigmentação cutânea (GOES; PEREIRA, 2018).

É de relevância ressaltar que a ocorrência de melasma não é apenas atribuída à exposição solar, fatores como a idade, alimentação e fatores hormonais revelam parte dos mecanismos de desenvolvimento, especialmente ao se tratar de grávidas e mulheres que utilizam anticoncepcionais e terapias hormonais (COSTA et al., 2010).

## 2.2 MELASMA

A hiperpigmentação tem característica principal a pigmentação escura irregular. O acometimento é frequentemente observado em mulheres e em áreas que são altamente expostas à luz solar, como exemplo, a face, além de fatores de predisposição genética serem envolvidos, a formação da melanina ocorre em vesículas denominadas melanossonicas (PURIM; AVELAR, 2012).

O modo de formação do melasma, a hipótese que é mais difundida e aceita, relata que ocorra oxidação dos lipídeos presentes na membrana celular com a existência da radiação ultravioleta. Sendo assim, há a formação de radicais livres que ativam os melanócitos a produzirem, de forma exacerbada a melanina, causando assim, a pigmentação cutânea (GOES; PEREIRA, 2018).

É relevante ressaltar que a ocorrência do melasma não é apenas atribuída à exposição solar. Fatores como idade, alimentação e alterações hormonais relatam parte dos mecanismos de surgimento, principalmente ao se tratar de gestantes e mulheres que utilizam anticoncepcionais e terapias hormonais (GOES; PEREIRA, 2018).

### **2.2.1 Fatores de risco**

As causas da doença não são totalmente conhecidas, e contribuem de forma combinada, fazendo com que a análise seja extremamente abstrusa. Os desencadeantes principais são: radiação solar, gestação, uso de contraceptivos e outras alterações hormonais; enquanto outros agem tanto como desencadeantes quanto agravantes: radiação solar, gestação, cosméticos, fatores estressores físicos e psicológicos. Destes, os fatores mais referidos são a exposição à radiação UVA/UVB. O acometimento de lesões somente nas áreas fotoexpostas fortalece a relação da participação da radiação solar na patogênese (ALCANTARA, 2019).

A semelhança nas alterações histopatológicas na pele com melasma e na pele com modificações crônicas da radiação UV. A exposição solar duradoura estimula diretamente a produção de fatores melanogênicos pelos melanócitos e indiretamente nos queratinócitos e derme superficial. A relação com a gestação é bem estabelecida. Na maioria dos casos, a doença permanece em menor intensidade uma das hipóteses é a maior circulação de estrógeno, progesterona e hormônios estimuladores de melanócitos, principalmente durante o terceiro trimestre patogênese, a atividade da tirosina é aumentada em culturas do melanócitos com estradiol (ALCANTARA, 2019).

### **2.2.2 Classificação do melasma**

O melasma é causa importante de hiperpigmentação adquirida, sendo a principal em relação à hiperpigmentação facial. De caráter crônico, caracteriza-se por máculas acastanhadas simétricas e assintomáticas em áreas fotoexpostas. É condição frequente e de considerável influência na qualidade de vida dos pacientes afetados (D'ELIA, 2015).

A classificação é de importância prognóstica na busca da adequação terapêutica, visto que os tratamentos propostos são, em grande parte das vezes, insuficientes. Refratar associações aos recorrentes comuns e à típica predileção pela face são razão de insatisfação e significativo impacto psicossocial. A dermatose é classificada clinicamente pela disposição topográfica das lesões e pela distribuição da melanina nas camadas da pele através dos exames histopatológicos e da

lâmpada de Wood. Ao exame clínico, são analisados basicamente três padrões: centrofacial, malar e mandibular (TAMLER et al, 2009).

O geral acomete as regiões malar, frontal, mentoniana, supralabial e nasal. O outro compreende as áreas malar e nasal, e o padrão mandibular acomete a respectiva região. Apesar de pouco comum, outros sítios podem estar acometidos, como pescoço e braços, gerando o melasma extrafacial o qual pode se associar a qualquer dos demais padrões (TAMLER et al, 2009).

A identificação histopatológica classifica o tipo epidérmico caracterizado quando o depósito do pigmento melânico limita-se às camadas basal e suprabasal, podendo casualmente estender-se na epiderme até o estrato córneo, e o tipo dérmico quando há pigmentação na epiderme e na derme superior e média especialmente no interior de melanófagos, muitas vezes em disposição perivascular, podendo também acometer a derme profunda, comumente é o mais desafiador para resultados satisfatórios (TAMLER et al, 2009).

A avaliação através da lâmpada de Wood são descritos os seguintes tipos: epidérmico, acentuação da coloração à medida que a luz é absorvida pelo excesso de melanina nas regiões basal ou suprabasal, acomete as células da camada protetora da pele; dérmico, a acentuação não é notada; misto, como o depósito de melanina ocorre em ambas, derme e epiderme, o aumento da coloração é visto em apenas alguns locais. Alguns retratam um quarto tipo que seria inaparente à luz de Wood, por se apresentar em indivíduos de fototipo V e VI. É assim denominado, pois a melanina nestes pacientes é abundante, e a maior parte da luz é absorvida por este pigmento. Apenas pequena quantidade retorna aos olhos, e a pele aparece escura por inteiro (TAMLER et al, 2009).

## 2.3 TRATAMENTO

### 2.3.1 Tirosinase

A tirosinase é conhecida como a “enzima-chave” da biossíntese da melanina, pigmento que confere a cor ao cabelo, à pele e aos olhos e que exerce uma função fundamental na proteção da pele contra os raios UV, a radiação UV-B é uma das causas da estimulação da enzima (LOPES, 2014).

As tirosinases melhores caracterizadas até à data são as oriundas da estirpe *Streptomyces glaucescens* e dos fungos *Neurospora crassa* e *Agaricus bisporus*, sendo que a enzima extraída deste último fungo é a que mais se assemelha à dos mamíferos (LOPES, 2014).

Esta enzima frequentemente difere relativamente à sua estrutura primária, ao seu tamanho, ao seu modelo de glicosilação e às suas particularidades de ativação. Na atividade farmacêutica declara interesse por causa da síntese de o-difenóis, como a dihidroxifenilalanina (DOPA) e a dopamina, indicados para a intervenção melasma

A hiperpigmentação tem característica principal a pigmentação escura irregular. O acometimento é frequentemente observado em mulheres e em áreas que são altamente expostas à luz solar, como exemplo, a face, além de fatores de predisposição genética serem envolvidos, a formação da melanina ocorre em vesículas denominadas melanossonicas (PURIM; AVELAR, 2012).

O modo de formação do melasma, a hipótese que é mais difundida e aceita, relata que ocorra oxidação dos lipídeos presentes na membrana celular com a existência da radiação ultravioleta. Sendo assim, há a formação de radicais livres que ativam os melanócitos a produzirem, de forma exacerbada a melanina, causando assim, a pigmentação cutânea (GOES; PEREIRA, 2018).

É relevante ressaltar que a ocorrência do melasma não é apenas atribuída à exposição solar. Fatores como idade, alimentação e alterações hormonais relatam parte dos mecanismos de surgimento, principalmente ao se tratar de gestantes e mulheres que utilizam anticoncepcionais e terapias hormonais (GOES; PEREIRA, 2018).

### **2.3.2 Hidroquinona**

A hidroquinona situa-se no ambiente como hidroquinona  $\beta$ -D-glicopiranosido (arbutina), nas folhas de várias plantas como a uva-ursi e em algumas variedades de peras. É um produto da biotransformação do benzeno.

O benzeno é uma substância comprovadamente tóxica para seres humanos e animais. Suas exalações, causam tontura, dores de cabeça e até mesmo inconsciência. Se inalados em pequenas quantidades por longos períodos causam

sérios problemas sanguíneos como leucopenia (diminuição de leucócitos no sangue (CARMONA, 2014).

A primeira publicação relatando os efeitos adversos causados pelo uso tópico da hidroquinona data de 1939. Alguns relatos de casos de hiperpigmentação ligados ao uso tópico da hidroquinona surgiram na década de setenta, especialmente na África (CARMONA, 2014).

Hidroquinona é a opção terapêutica mais utilizada no tratamento do melasma há mais de cinquenta anos. E, apesar de possuir uma ação clareadora de caráter rápido, possui diversos efeitos adversos já comprovados mesmo durante o uso em curto prazo (CARMONA, 2014).

A ação mais conhecida da hidroquinona é a sua ação de inibição da tirosinase. Ela consegue competir com a tirosina pelo sítio ativo da tirosinase, bloqueando a ação desta enzima que possui papel fundamental na melanogênese. Porém, ela também interfere na síntese de DNA e RNA dos melanócitos, podendo degradá-los, adquirindo então um caráter citotóxico. O grande problema deste caráter citotóxico é que nas áreas afetadas, pode ocorrer a morte dos melanócitos e conseqüentemente, a acromia, ou, em casos menos extremos pode ocorrer hipopigmentação (CARMONA, 2014).

## 2.4 TRATAMENTO COM MOLÉCULAS OBTIDAS DE PRODUTOS NATURAIS

A vitamina C, um antioxidante encontrado em frutas e legumes, sua atividade principal é como despigmentante inativa a tirosinase por meio de uma interação com ions de cobre e, converte a dopaquinona em DOPA de forma reduzida. Evita a produção de radicais livres e também a absorção dos raios UV (HASAN, 2020).

As vitaminas são substâncias orgânicas que atuam como cofatores de muitos processos biológicos, sendo indispensáveis para o funcionamento do organismo humano. A vitamina A e seus derivados naturais conhecidos com retinoides são necessários para muitos processos biológicos (OLIVEIRA, 2018).

O ácido kójico é um antibiótico produzido por muitas espécies de *Aspergillus* e *Penicillium*, em aerobiose, contem alto teor de fonte de carbono, a partir da fermentação do arroz, relatam que o ácido kójico como obtido a partir da fermentação do fungo *Koji mold* (GOMARA, 2013).

Ativo do metabolismo intrínseco da L-cisteína, a cisteamina é um antioxidante endógeno produzido durante o ciclo de metabolismo da coenzima A, encontra-se presente em todas as células dos mamíferos, em baixas concentrações (REIS, 2020).

O alfa arbutin (extrato de uva) é um alfa-glicosídeo da hidroquinona sua principal atividade é a ação despigmentante por meio da inibição da tirosinase. Sua eficácia vem sendo observada na inibição da hiperpigmentação e na diminuição do melasma já existente. Geralmente é utilizado na concentração de 2 a 4% e apesar de ser contraindicado para gestantes, de acordo com especificações de alguns fabricantes e ainda não ser classificado pelo FDA, tem sido frequentemente utilizado em gestantes, principalmente nas orientais (PIRES; PANCOTE, 2017).

#### **2.4.1 Vitamina C**

Estudos mostram que o ácido ascórbico atua inibindo a melanogênese, se benefício é observado no clareamento de manchas na pele, proteção da síntese do colágeno agindo como um cofator nas reações de hidroxilação de proteína e lisina, importantes aminoácidos que estimulam as fibras de colágeno do tecido conjuntivo. Além disso, tem propriedade antioxidante, combatendo os radicais livres responsáveis pelos danos solares atuando na prevenção do envelhecimento precoce. É frequentemente utilizada nas formulações de cosmecêuticos com a intenção de prevenir e tratar a pele devido seu efeito clareador, antioxidante e fotoprotetor (NOGUEIRA, 2018).

#### **2.4.2 Vitamina A**

A vitamina A ou tretinoína, como são conhecidos, aparece como um polímero que coordena a liberação de ativos irritantes, garantindo a proteção na aplicação e menor risco de desenvolver efeitos adversos no tecido cutâneo. São expostos diversos mecanismos de ação que relaciona ao ácido retinóico: como eles, dispersão dos grânulos de melanina no interior dos queratinócitos, intervem na transferência dos melanosomas e aceleração da renovação celular, acrescentando a perda do pigmento. Além disso, há indícios de que ele possa inibir a produção da tirosinase e a melanogênese e ainda intensificar a síntese de colágeno. A sua



associação com a HQ, aumenta a penetração desta no tecido cutâneo e baixa a atividade dos melanócitos. Sua aplicação deve ser evitada em grávidas e lactantes. Utiliza-se nas formulações de cremes a concentração de 2% (CESÁRIO, 2015).

### 2.4.3 Ácido kójico

O ácido kójico é originário do fúngico do *Acetobacter sp*, *Aspergillus sp* e *Penicillium sp*, alcançado por fermentação de carboidratos. Produz seu efeito vetando a tirosinase não relativamente, pela quelação dos íons de cobre, contendo a formação do complexo enzimático cúprico-proteico, barrando os processos oxidativos e compondo a formação da melanina, levando a despigmentação da pele. São usados nas concentrações de 1 a 4%, no entanto, sua ação poderá ser aumentada pela concentração no preparo das formulações (CESÁRIO, 2015).

É um despigmentante forte e não citotóxico uma vez que age inibindo a tirosinase através da quelação do íon cobre nos sítios de ação da enzima suprimindo a tautomerização do dopacromo, dihidroxiindol, ácido carboxílico bem como inibe a conversão da o-quinonas, norepinefrina e dopamina para a forma correspondente de melanina (VIEGAS; MENDEZ, 2013).

### 2.4.4 Cisteamina

A cisteamina é um amino tiol sua composição química é  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ . Endógenamente, a cisteamina é originada da conversão da coenzima A em pantetina, que é então quebrada em cisteamina, porém sua baixa concentração plasmática. É um antioxidante intracelular natural. Antigamente, foi amplamente analisada como medicamento no tratamento da cistinose nefropática, sendo descrita para amenizar o excesso intralissossômico de cistina. Porém, ao longo dos anos, a cisteamina tem sido utilizada em várias outras doenças como esquizofrenia, úlcera duodenal, doença de Huntington, entre outras, incluindo o tratamento do melasma (FARIA, 2020)

Análise de estudos in vitro, observaram que a ação despigmentante da cisteamina provém da inibição da síntese da melanina e não de um efeito melanocitotóxico. No entanto, o mecanismo claro do efeito de inibição da cisteamina na síntese de melanina, até então não é completamente conhecido. A cisteamina é

uma molécula originária com uma eficácia de perfil de segurança e efeitos antimutagênicos, antimelanoma e anticarcinogênicos observados (FARIA, 2020).

#### **2.4.5 Alfa arbutin**

O alfa arbutin é um componente ágil legítimo, biossintético, com ação despigmentante e um dos grandes diferenciais que clareia e promove uma uniformização em todos os tipos de pele. Atua no bloqueio da biossíntese epidérmica da melanina, através da inibição da oxidação enzimática da tirosina, levando a formação da DOPA. É um ativo clareador da pele que atua de forma rápida e eficiente que os componentes únicos existentes, minimizando as manchas já existentes e na redução do grau de escurecimento da pele após exposição à luz UV (MOURA, 2017).

### **3 METODOLOGIA**

Este trabalho é de cunho bibliográfico, pois foi desenvolvido a partir de um apanhado geral de trabalhos científicos publicados na área. A pesquisa bibliográfica é viável quando se pretende explicar um problema a partir das teorias publicadas em diferentes fontes: livros, artigos, anais, meios eletrônicos. Esses trabalhos são capazes de fornecer discussões atuais e relevantes relacionados ao tema em estudo (FONSECA, 2002).

O método de procedimento adotado foi a revisão de literatura narrativa, tendo em vista que a busca nas bases de dados não seguiu um protocolo rígido de seleção. Este tipo de revisão tem como finalidade “[...] descrever o desenvolvimento ou ‘estado da arte’ de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual” (ROTHER, 2007, p. 01). Entretanto, os trabalhos incluídos passaram por uma leitura criteriosa, para o estabelecimento de um diálogo entre diferentes autores que contemplasse os pontos discutidos neste trabalho.

Esta pesquisa assume o método de abordagem qualitativo, pois, não objetiva quantificar dados, mas descrever, explicar e entender os aspectos que envolvem o assunto em questão. Os dados são analisados a partir da interpretação e revisão de conteúdo.

### 3.1 BUSCA NA LITERATURA, COLETA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A questão levantada neste trabalho, a partir da problemática de pacientes que utilizam dermocosméticos com ácidos químicos e tem efeitos adversos como hiperpigmentação, norteou os parâmetros de coleta e seleção dos trabalhos utilizados como base científica para este trabalho.

Dessa forma, a coleta de dados foi realizada, entre os meses de abril a maio de 2021, nas bases de dados de bibliotecas digitais SciELO (*Scientific Electronic Library*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *Google Scholar*. Selecionou-se trabalhos presentes a partir da terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com três termos descritores, tanto em língua portuguesa quanto na língua inglesa, sendo eles: melasma; pele; ativos naturais.

Os dados extraídos foram organizados e em seguida classificados por critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram artigos originais disponibilizados na íntegra, além de teses e dissertações relacionados ao tema proposto e que pudessem responder a questão-problema levantada. Os critérios de exclusão foram artigos que apresentaram títulos repetidos ou por não apresentarem relação com o tema pesquisado ou estudos com resultados insuficientes com base no proposto nesse trabalho.

Após selecionados os artigos e realizada uma separação pelos itens de inclusão e dividido para análise da qualidade do estudo, observando se o estudo selecionado para avaliação da qualidade metodológica. O método escolhido é o de checklist dos elementos que serão analisados, de forma criteriosa, as metodologias e os resultados dos estudos escolhidos.

### 3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo por ser um estudo de revisão de literatura, onde foram utilizados dados de domínio público, não passou pela avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Entretanto, os aspectos éticos foram zelados.

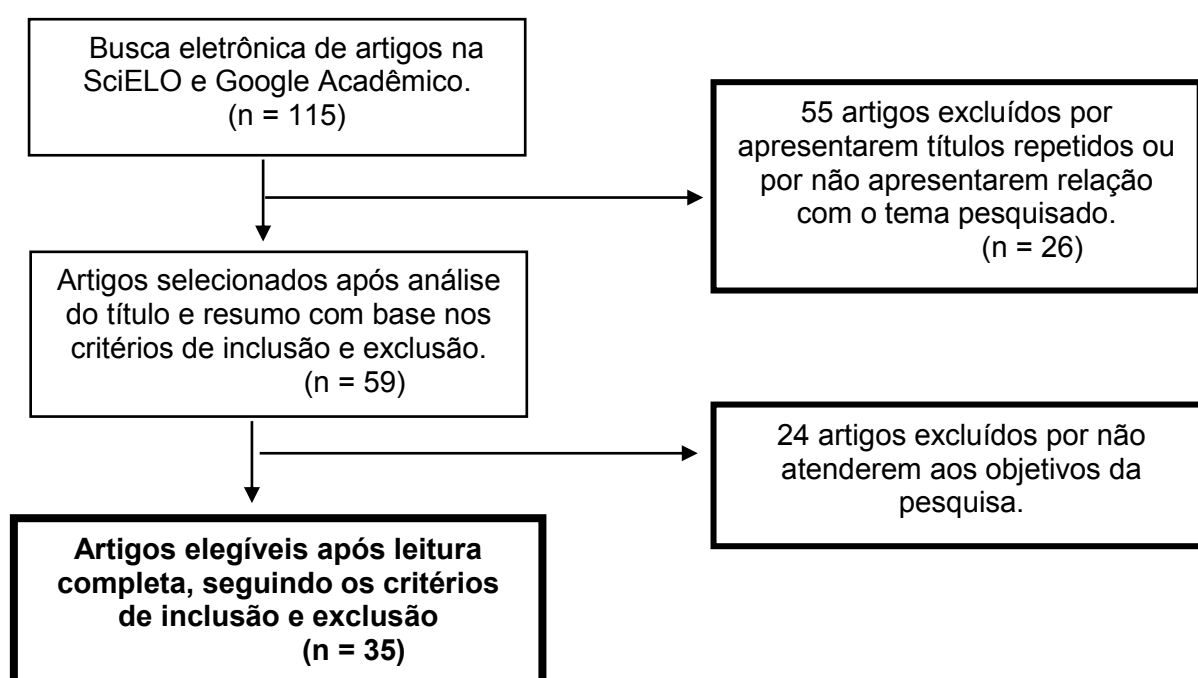
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na concepção de atender os objetivos propostos por essa revisão, optou-se pela realização do levantamento geral na literatura para apresentar e argumentar sobre os dermocosméticos naturais com ativos clareadores já publicado, conforme descritos na metodologia.

Os títulos e os resumos dos artigos, apresentados na busca eletrônica foram revisados e escolhidos segundo os critérios de elegibilidade de inclusão e exclusão, de forma que englobassem as informações necessárias e de interesse para explicação do objeto de estudo sobre o qual a revisão se propôs a apresentar. Os artigos disponíveis gratuitamente, foram alcançados na íntegra, excluindo-se os trabalhos duplicados, indexados em mais de uma base de dados e aqueles que não apresentavam relação com a pergunta norteadora do estudo.

A organização do alistamento das publicações elegíveis obtidas nas bases consultadas foi caracterizada na forma de fluxograma (Figura 2), com a apresentação do processo de busca, a base de dados pesquisada e o correspondente quantitativo de estudos localizados e selecionados. Igualmente, na (Tabela 2), estão representadas todas as fontes de pesquisa realizadas.

**Figura 2 – Fluxograma da seleção dos artigos**



Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 2 – Fontes de pesquisa consultadas na elaboração do trabalho**

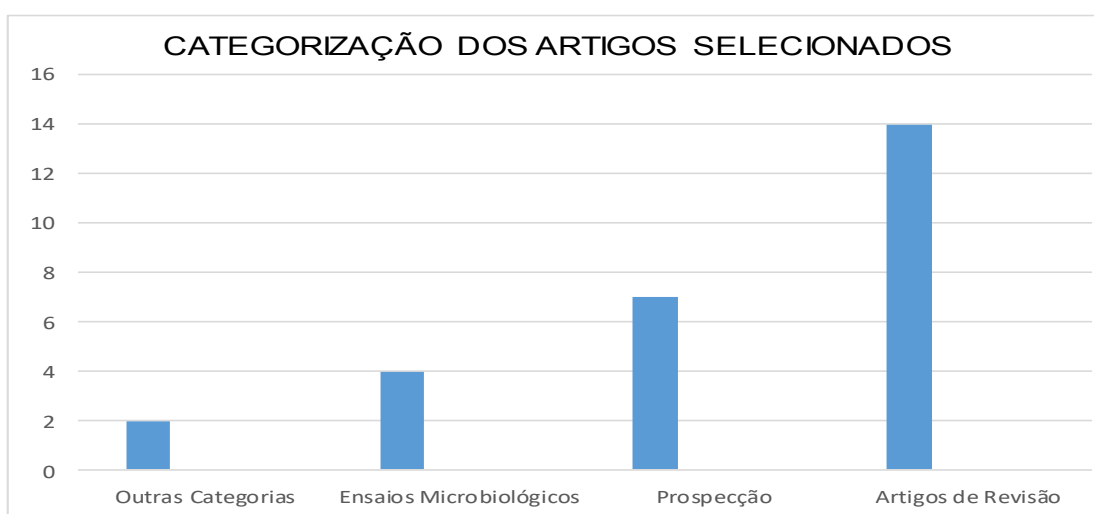
Fonte de pesquisa	Quantidade
Artigos científicos	35
Livros	2
<b>Literatura cinzenta</b>	
Teses	1
Dissertações	5
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>

Fonte: Elaboração própria.

A procura da literatura empregue abrangeu um minucioso processo de identificação, fichamento, categorização e análise caracterizada dos conteúdos, constituindo subsídios à elaboração de um texto único, coerente e estruturado nesse trabalho.

Foram analisados os 35 artigos selecionados e as 43 fontes, incluindo além dos artigos, teses e dissertações, publicados entre 2007 e 2020 e foram incluídos, ainda, livros especializados no tema abordado. Dos artigos encontrados, 1 (2%) datam de 2007; 14 (33,5%) de 2011, 2012 e 2013; 2014, 2015 e 2016 totalizam 9 (21,6%), entre 2017, 2018 e 2019 foram 7 (16,9%) e 4 (9,7%) em 2020. O idioma com maior frequência foi a língua portuguesa.

Estão juntos em artigos de revisão, ensaios microbiológicos, prospecção e outras categorias.



Fonte: Elaboração própria.

#### 4.1 COMBINAÇÃO DE ATIVOS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA A CURTO E LONGO PRAZO

A hipermelanose crônica especialmente predominante em pessoas com complicações mais escuras e de difícil tratamento. Ativos como a hidroquinona, tretinoína e corticosteroides tópicos são agentes monoterapêuticos combinados para o controle e gerenciamento do melasma e hiperpigmentação (TOROK, 2006).

Porém, uma associação tripla de formulação estável, utilizada uma vez ao dia, contendo 0,05% de tretinoína, 4,0% de hidroquinona e 0,01% de acetono de fluocinolona (Tri-Luma®) tem representação única e combinação comercialmente disponível dos três ativos. Tem aprovação pelo FDA dos EUA para o controle do melasma facial (TOROK, 2006).

A relevante inquietação para a maioria dos médicos que faz uso dos produtos contendo corticosteroides na face é a atrofia da pele.

A alta demanda do surgimento de hiperpigmentação é considerável e novas opções de tratamento para gerenciamento são de interesse crescente entre futuros pacientes, indústria e dermatologistas. Estudos analisado controlados que demonstram os efeitos clareadores da pele em soja, niacinamida, extrato de alcaçuz, arbutina, vitamina C, ácido kójico, ativos naturais para uso ao longo prazo para controle da melanina (ALEXIS; BLACKCLOUD, 2013).

**Tabela 3 – Análise prospectiva no tratamento de melasma epidérmico.**

<b>Ativos</b>	<b>Concentração</b>	<b>Tolerância</b>	<b>Animação do Paciente</b>	<b>Avaliação do Produto</b>
<b>Niacinamida</b>	4%	+	+	+
<b>Arbutin</b>	3%	+	+	+
<b>Alfa bisabolol</b>	1%	+	+	+
<b>Retinoico</b>	0,05%	+/-	+	+/-

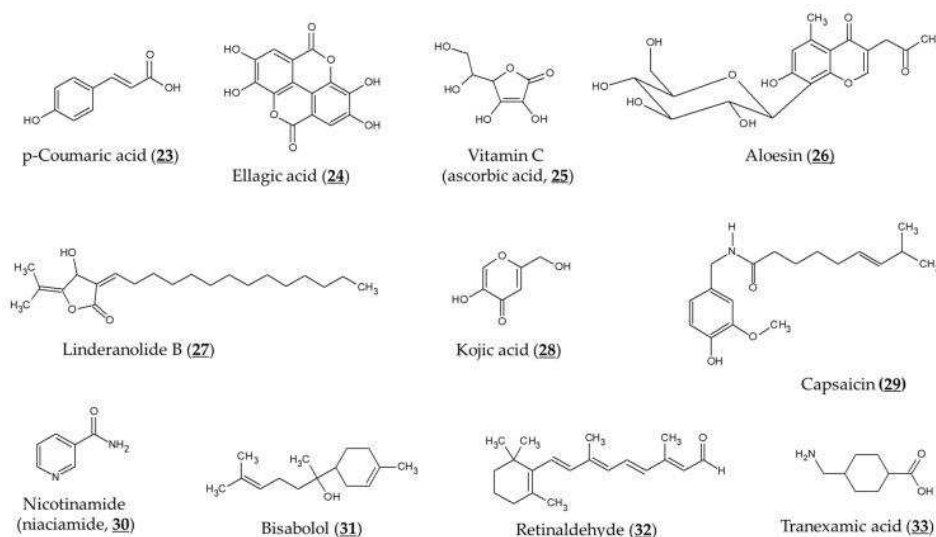
Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da formulação, incluindo perfis de tolerância e segurança, bem como a animação do paciente e avaliação do produto, demonstram que este novo componente cosmético pode ser valioso no tratamento do melasma epidérmico (CROCCO et al, 2015).

Associados ou derivados do arbutin foram desenvolvidos e estudados quanto à sua ação principal, inibitória da síntese de melanina. Os ativos foram desenvolvidos para potencializar a estabilidade, a distribuição transdérmica e a liberação do arbutin, e o uso de dispositivos para promover a absorção pela pele foi desenvolvido. As partículas que inibem a síntese de melanina brevemente com o arbutin foram exploradas. A eficiência do clareamento da pele com o arbutin isoladamente ou em junção com outros componentes ativos foi analisada clinicamente (BOO, 2021).

A terapêutica combinada com o arbutin e métodos como o laser pode aumentar a eficiência despigmentante. O uso do arbutin eventualmente causa dermatite, e recomenda-se cautela no uso de produtos que contenham arbutin, especialmente do ponto de vista de que a hidroquinona pode ser gerada durante o uso do produto. Estudos sobre as propriedades antioxidantes do arbutin estão surgindo, e essas propriedades antioxidantes são indicadas para auxiliar com a atividade despigmentante na pele (BOO, 2021).

**Figura 3: Estruturas químicas**



Nota: Estruturas químicas de vários compostos que podem afetar a atividade despigmentante da arbutina. A maioria dos compostos pode aumentar aditiva ou sinergicamente a atividade da arbutina, enquanto a capsaicina antagoniza a atividade da arbutina (Fonte: BOO, 2021, p. 11, tradução nossa).

Provindo da leitura e análise científica dos artigos incluídos nesta revisão narrativa da literatura, foi analisada uma constância dos objetivos e da metodologia utilizada para avaliar as atividades clareadoras dos ativos naturais, os resultados

foram apresentados de maneira clara e verificados estatisticamente a fim de comprovar a eficiência da formulação em melasma do tipo epidérmico, elaborados e administrados em cada análise realizada.

Resultados de avaliação de eficácia demonstraram do início até o fim do tratamento (60 dias) uma estatística de  $2,25 \pm 1,87$  ( $P < 0,0001$ ) (BOO; 2021).

As menores estimativas de erros foi de 1,40 a 2,25 entre 30 a 60 dias, a área do melasma foi avaliado por fotografias do software de imagem médica (BOO, 2021).

As análises in vivo realizado pelo software demostraram uma diminuição nos 4 níveis da pele que foram avaliados, mais os resultados não foram estatisticamente significativos. Houve uma evidência alta de satisfação dos pacientes em relação aos resultados ao final do estudo.

**Tabela 4 – Análise de satisfação com os resultados finais.**

<b>Satisfeito</b>	<b>Insatisfeito</b>
<b>69,7%</b>	<b>30,3%</b>

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados permitem analisar os conhecimentos sobre o controle das manchas como ponto de partida para as pesquisas, bem como, possibilitam a necessidade de uma reavaliação metodológica quanto ao uso de ativos sintéticos (hidroquinona), forma de administração, qualidade analisada dos efeitos colaterais a curto e longo prazo entre outros aspectos que podem interferir na qualidade do estudo e conseqüentemente em seus resultados.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com a formação do presente estudo de revisão narrativa da literatura foi permissível conhecer a eficácia de alternativas como os dermocosméticos naturais com ações clareadoras. Vale enfatizar que os artigos selecionados têm um desenho de estudo com grupos de controle de peles com os diversos tipos de melasma presentes, proporcionando um respaldo científico significativo dos resultados apresentados.



A importância da laboração desse trabalho designa o potencial dos ativos apresentados com efetivos resultados no controle das manchas, e a percepção de índice de efeito rebote reduzido, efeitos colaterais minimizados em relação ao uso de materiais sintetizados como o uso de padrão ouro no tratamento a hidroquinona. Os achados na literatura demonstram alternativas naturais como o alfa arbutin que foi discutida no referencial teórico, bem como outras alternativas eficientes com mínimos de efeitos colaterais adversos dos escritos científicos.

É relevante a necessidade de se aprofundar e elevar o nível de pesquisa em abordagens que minimizem os efeitos adversos ao uso de materiais que oxidam e causam efeitos contrários aos esperados em pacientes que sofrem com esse tipo de dermatose, enfatizando, sobretudo, os estudos teóricos e experimentais.

## REFERÊNCIAS

- ABAD-CASINTAHAN, Ma Flordeliz; LIM, Hester Gail. Topical agents in melasma. In: **Melasma and vitiligo in brown skin**. Springer, New Delhi, 2017. p. 93-101.
- ALCANTARA, Giovana Piteri. 2019. **Padronização de cultura organóide cutânea e avaliação da resposta melanogênica no melasma ao UVB, UVA e luz visível**. Dissertação (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/190744>. 2019. Acesso em: 10 jun. 2021.
- ALEXIS, Andrew F.; BLACKCLOUD, Paul. Natural ingredients for darker skin types: growing options for hyperpigmentation. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 12, n. 9 Suppl, p. 123-127, 2013.
- ANDRADE, Rosangela Carvalho de; CARVALHO, Josemary Marcionila Freire R. de. Rejuvenescimento facial e as “novas tecnologias”. **Diálogos em Saúde**, v. 2, n. 1, 2019.
- BAGATIN, Julia de Toledo; BAGATIN, Ediléia; CAMPOS, Patrícia M. B. G. Estudo clínico piloto para avaliar a eficácia do extrato de oliva contendo hidroxitirosol para tratamento oral e tópico do melasma. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, v. 17, n. 1, p. 48-62, 2020.
- BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-1233, 2019.
- BOO, Yong Chool. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. **Antioxidants**, v. 10, 1129, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10071129>. Acesso em: 04 jul. 2021.
- CARMONA, Laura. **Os perigos da hidroquinona**: guia completo dos efeitos adversos causados pelo seu uso tópico. Cabo Frio/RJ, 2014.
- CESÁRIO, Gleiciane Rodrigues. **Principais ativos utilizados no tratamento do melasma**. 2015. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), Palmas-TO, 2015.
- COSTA, Adilson et al. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 4, núm. 1, 2012, pp. 22-30. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678005.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- COSTA, Adilson et al. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de**

**Dermatologia**, v. 85, p. 613-620, 2010. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/abd/a/tSLcgLcswv59NSqMqk5zsXd/?format=pdf&lang=pt>

CROCCO, Elisete I. et al. A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melasma. **Cutis**, v. 96, n. 5, p. 337-42, 2015. Disponível em:  
[https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/issues/articles/media\\_cc5d2fb\\_CT096011337.PDF](https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/issues/articles/media_cc5d2fb_CT096011337.PDF). Acesso em: 08 jul. 2021.

D'ELIA, Maria Paula Barbieri. **Avaliação comparativa da ancestralidade em mulheres com melasma facial**: um estudo transversal. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. Disponível em:  
<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/131902/000850034.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 jul. 2021.

FARIA, Thaisa Macarini. Uso da cisteamina no tratamento de melasma. **BWS Journal**, v. 3, p. 1-9, 2020.

FONSECA, João José Saraiva da. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UECE, 2002. Apostila.

GERSON, J. et al. **Fundamentos de estética 3** – Ciência da pele. São Paulo, CENGAGE Learning, 2010.

GOES, Elisângela Aparecida Fresca; PEREIRA, Luís Lenin Vicente. Melasma: diagnóstico e tratamento. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2018. Disponível em:  
<http://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/111>. Acesso em: 02 jul. 2021.

GOMARA, Fernanda de Lacerda. **Estudo de permeação cutânea in vitro do ácido kójico**. 2003. 140 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003. Disponível em:  
<[http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32275/D\\_FERNANDA\\_DE\\_LACERDA\\_GOMARA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32275/D_FERNANDA_DE_LACERDA_GOMARA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 06 jun. 2021.

HASAN, Israa Tarek Ahmed. **Transtornos patológicos pigmentares de pele**: abordagem cosmética e farmacológica de discromias. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Escola de Ciências e Tecnologias Saúde. Lisboa. Disponível em:  
<https://recil.ensinlusofona.pt/jspui/bitstream/10437/11849/1/Israa%20Negmeldin%20final.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2021.

KAMIBEPPU, Leonardo. **Imunoexpressão de caderinas e integrinas no desenvolvimento do epitélio cutâneo humano**. Dissertação (Mestrado em Ciências). Programa de Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011

LEE, Sang Yeul; BAEK, Namhuk; NAM, Tae-gyu. Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal**

**Chemistry**, v. 31, n. 1, p. 1-13, 2016. Disponível em: Acesso em: 05 jul. 2021. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/14756366.2015.1004058>. Acesso em: 08 jul. 2021.

LIMA, Micaela dos Santos Fernandes; FERRARI, Ariana; FELIPE, Daniele Fernanda. Desenvolvimento de uma formulação cosmética contendo substâncias ativas naturais para o tratamento de melasma. In: SILVA, Maria Elanny Damasceno (Org.). **Subtemas e enfoques na sustentabilidade 2**. Ponta Grossa/PR: Atena, 2020. p. 1-388–416.

LOPES, Ana Alexandra Santos. **Inibidores de tirosinase e novas técnicas laboratoriais de separação de produtos naturais bioactivos**. 2014. Dissertação de Mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Escola de Ciências e Tecnologias Saúde. Lisboa. 2014.

MOTA, Jociely P.; BARJA, Paulo Roxo. Classificação de fototipos de pele: Análise fotoacústica versus análise clínica. **UNIVAP/IP&D/FASBio**, p. 2561-2564, 2006.

MOURA, Maria Cristiana et al. O uso de ácidos e ativos clareadores associados ao microagulhamento no tratamento de manchas hiperocrômicas: estudo de caso. **Revista Científica da FHO| UNIARARAS**, v. 5, n. 2, 2017. Disponível em: [http://www.uniaraaras.br/revistacientifica/\\_documentos/art.026-2017.pdf](http://www.uniaraaras.br/revistacientifica/_documentos/art.026-2017.pdf). Acesso em: 28 jun. 2021.

NOGUEIRA, Rodrigo Freires et al. Vitamina C: uso tópico no tratamento do melasma e envelhecimento precoce. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/2370>. Acesso em: 25 jun. 2021.

OLIVEIRA, Camila de Lima et al. A evolução da molécula de vitamina A utilizada em formulações cosmeceúticas. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 1, n. 1, p. 17-17, 2018.

PIRES, Camila Almeida; PANCOTE, Camila Garcel. Prevenção e tratamento do melasma na gestação. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, p. 1-11, 2017.

PURIM, Kátia Sheylla Malta; AVELAR, Maria Fernanda de Santana. Fotoproteção, melasma e qualidade de vida em gestantes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, p. 228-234, 2012.

REIS, Gislaine Maria Machado dos. 2020. **Avaliação da ação da cisteamina de uso domiciliar na resolução de melasma epidérmico**. Especialização (Pós-Graduação Especialização em Saúde Estética). Universidade de Santa Cruz do Sul. 2020.

RITTER, C. Melasma extra-facial: avaliação clínica, histopatológica e imuno-histoquímica em estudo de caso – controle. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. Disponível no site:

<http://www.repositorioceme.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/37040/000819628.pdf>. Acesso em 10 jun. 2021

RIVITTI, Evandro A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti-4**. Artes medicas, 2018.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paul. Enferm.** v. 20, n. 2, São Paulo, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 24 jun. 2021.

TAMLER, Carla et al. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 3, p. 115-119, 2009. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265521005004>  
VIEGAS, Cristiana Roman; MENDEZ, Andreas S. L. Avaliação preliminar da estabilidade de emulsões não iônicas contendo ácido kójico a 2, 0% manipuladas em farmácias magistrais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 4, p. 193-198, 2013. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/fe01/65afe51e930f7b713c7baf843de49b87ea94.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2021.

TOROK, H.M. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream. **Am J Clin Dermatol** 7, 223–230, 2006. <https://doi.org/10.2165/00128071-200607040-00003>. Acesso em: 04 jul. 2021.