

# **A PERMEAÇÃO DE FATOR DE CRESCIMENTO DE TERCEIRA GERAÇÃO E PRINCÍPIOS ATIVOS CLAREADORES ATRAVÉS DO MICROAGULHAMENTO “DRUG DELIVERY” NO TRATAMENTO DO MELASMA. ESTUDO DE CASO.**

Lidiane Rocha Mota – [prof.lidianerocha@gmail.com](mailto:prof.lidianerocha@gmail.com)

Ieda Cristine Silva Santos Rocha – [yedarocha@outlook.com](mailto:yedarocha@outlook.com)

Luciana Gonçalves Langella – [lucianalangella@uninove.br](mailto:lucianalangella@uninove.br)

Universidade Nove de Julho – UNINOVE

## **RESUMO**

O melasma é considerado uma hiperpigmentação que ocorre com maior frequência na face de mulheres, em geral, em decorrência da elevação dos níveis séricos do hormônio melanócito estimulante, estrógenos e progesterona. Representa 70% das dermatoses descritas em gestantes e ocorre em 35% das mulheres que usam anticoncepcionais. O processo bioquímico da formação de melanina é complexo, o aminoácido tirosina sofre atuação bioquímica pela enzima tirosinase. Na presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em DOPA (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona que dá origem a melanina. O mercado cosmético desenvolve todos os anos princípios ativos clareadores que atuam na cascata bioquímica da melanogênese com objetivo de equilibrar a síntese de melanina, reduzindo assim as hiperpigmentações cutâneas. A ação de alguns princípios ativos que atuam inibindo a tirosinase já são elucidados na literatura, é o caso do ácido kójico, fitico, alfa arbutin e vitamina C. Uma nova geração de princípios ativos com foco de atuação totalmente voltada para a síntese de melanina tem invadido o mercado, são exemplos, o ácido Tranexâmico, a Niacinamida e o Nopigmerin® (derivado de um fator de crescimento associado ao ácido ferúlico, potente antioxidante). O uso do microagulhamento utilizando agulhas de 0,25mm promovem neovascularização e aumentam a eficácia na permeação de ativos, o chamado Drug Delivery. O objetivo desse estudo clínico foi avaliar a eficácia da permeação fatores de crescimento de terceira geração e princípios ativos clareadores através do microagulhamento utilizando a técnica drug delivery no tratamento do melasma e avaliar a satisfação e aumento da auto estima da participante pós tratamento. O procedimento foi realizado em uma participante do sexo feminino acometida por melasma na região malar, frontal e mentual (face total). Para determinar o resultado do tratamento foi feita documentação fotográfica da região tratada no início e 15 dias após a última intervenção. A participante respondeu uma escala de avaliação de qualidade de vida e auto-imagem chamada Escala de Rosemberg, para determinar a auto estima antes e após as intervenções. O tratamento teve duração de 60 dias, sendo que nos primeiros 15 dias após avaliação inicial, a participante realizou a preparação da pele utilizando cosmetologia específica em casa e após a etapa de preparação foram realizadas 3 sessões com intervalo de 15 dias entre elas associando microagulhamento com Derma Pen (0,25mm), aplicação do cosméticos a base de fator de crescimento de terceira geração e clareadores, cada procedimento teve duração de aproximadamente 30 minutos. Evidenciou-se clareamento nas regiões acometidas pelo melasma 15 dias após a ultima intervenção e a avaliação de qualidade de vida e auto imagem feita através da escala de Rosemberg demonstrou aumento na auto-estima da participante após o tratamento. Conclui-se através desse estudo clínico que a utilização do microagulhamento (drug delivery) é efetivo para permeação de princípios ativos clareadores e que pode ser utilizado como metodologia de tratamento nos quadros de melasma e outras hiperpigmentações cutâneas. É importante reforçar que se faz necessário antes de qualquer procedimento estético promover a homeostase cutânea e que o acompanhamento home care é fundamental para o sucesso de qualquer tratamento. O profissional da área estética exerce um papel muito importante na promoção do bem estar em pacientes acometidos por quaisquer disfunções estéticas e pode contribuir de forma efetiva no tratamento do melasma através de terapias não ablativas e de baixo custo.

## INTRODUÇÃO

A epiderme é a camada mais superficial da pele, é dividida em cinco subcamadas, são elas: camada córnea, camada lúcida, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal, todas importantes para manutenção da homeostase cutânea e renovação celular (Souza et al. apud Kede et al. 2009). Na camada basal da epiderme estão localizados os melanócitos, células responsáveis pela síntese de melanina, são dendríticas e possuem prolongamentos para transportar a melanina até as camadas mais superficiais da epiderme (Dangelo et al. 2005).

A melanina é um pigmento endógeno responsável pela dispersão da radiação UV (UVA e UVB) que incidem sobre a pele provocando o escurecimento como meio de proteção (Michalany, 2002). Existem dois tipos de melanina: a eumelanina (acastanhada a preta, predominante em pele com tonalidade escura) e a feomelanina (amarelada a avermelhada, predominante em pele com tonalidade clara) (Baumann, 2004). A síntese de melanina ocorre nos melanossomas (organelas exclusivas do melanócito) que também são responsáveis pela deposição da melanina, e armazenamento da tirosinase que inicia todo o processo bioquímico da formação da melanina (Mosher et al. 2003). Em indivíduos negros, os melanossomas são maiores e mais maduros que em indivíduos brancos, a degradação da melanina nas camadas superficiais quando o melanossoma é grande sofre retardamento que contribui para o aumento da pigmentação cutânea (Sulaimer et al. 2003).

O processo bioquímico da formação de melanina é complexo, o aminoácido tirosina sofre atuação bioquímica pela enzima tirosinase (sintetizada nos ribossomos e transferida para os melanossomas). Na presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em DOPA (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona (Jimbow et al. 1999). A presença da cisteína determina a transformação em eumelanina e feomelanina. Na presença de cisteína os processos bioquímicos subsequentes darão origem a feomelanina, se não houver a presença de cisteína, a melanina produzida será a eumelanina (Ito, 2003).

A síntese de melanina sofre intenso controle hormonal, a proopiomelanocortina (POMC) é sintetizada pela na glândula pituitária e responsável pela origem de vários subprodutos, dentre eles: o  $\alpha$ -MSH. O  $\alpha$ -MSH também é produzido por queratinócitos, células de Langerhans e melanócitos. Esse hormônio tem papel fundamental na regulação da síntese de melanina pelo melanócito. Mais de 120 genes têm sido estudados na regulação da pigmentação cutânea, porém, os efeitos do  $\alpha$ -MSH são mediados pelo MC1-R, expresso na superfície dos melanócitos, sendo considerado o ponto chave para pigmentação (Lin et al. 2007).

Discromias são modificações da coloração da pele e manifestam-se de duas formas: hiperpigmentação (aumento na produção de melanina em determinada região) ou hipopigmentação (diminuição da produção de melanina em determinada região), admitindo diferentes classificações (Rescigno et al. 1989).

O melasma é considerado uma hiperpigmentação que ocorre com maior frequência na face de mulheres, pode estar relacionada inicialmente com a gravidez ou com utilização de contraceptivos e pode ser agravada pela exposição solar. Alguns autores acreditam que o aparecimento do melasma está relacionado à elevação dos níveis séricos do hormônio melanócito estimulante, estrógenos e progesterona (Kroumpouzou et al. 2001). Representa 70% das dermatoses descritas em gestantes e ocorre em 35% das mulheres que usam anticoncepcionais (Resnik, 1967).

Caracteriza-se por manchas hiperpigmentadas que acometem as duas hemifaces na região malar, frontal e mentual. Podendo afetar qualquer indivíduo, porém seu aparecimento é mais comum em mulheres que representam 90% da população que sofre com a dermatose, apenas 10% dos indivíduos afetados são do sexo masculino (Steiner et al. 2009).

Pode ser desencadeado por características genéticas e alterações hormonais, sendo mais comum na gestação e após o uso prolongado de anticoncepcionais, a condição pode piorar através da exposição a radiação ultravioleta e infravermelha que alteram a síntese de melanina no melanócito. Existem três tipos de melasma o superficial, profundo e misto (Grimes, 1995).

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento do melasma incluem cosméticos derivados do petróleo e outras drogas fotossensibilizantes, inflamação cutânea (hipercromia pós inflamatória), além da predisposição hereditária, já que a maioria dos pacientes com tal afecção possui familiares afetados pela mesma disfunção. Existem três padrões de distribuição ao exame clínico: centro-facial (63%), malar (21%) e mandibular (16%). O exame pela luz de Wood permite a

classificação do melasma em quatro tipos: epidérmico, dérmico, misto e inaparente (Hassun et al. 2008).

A Hidroquinona foi a opção terapêutica mais utilizada no tratamento do melasma e possui capacidade de inibir a tirosinase, reduzindo a conversão de Dopa em melanina. Alguns dos outros mecanismos de ação possíveis da droga são destruição dos melanócitos, degradação dos melanossomos e inibição da síntese de DNA e RNA (Rendon et al. 2006). Quando combinada com tretinoína e corticóide apresenta sua potência aumentada e irritação diminuída. Entretanto, a diversidade de eventos adversos por ela ocasionados, como dermatite de contato irritativa e alérgica, hiperpigmentação pós inflamatória, catarata, ocronose, entre outros, incentivou a busca por novos princípios clareadores (Draelos, 2007).

O mercado cosmético desenvolve todos os anos princípios ativos clareadores que atuam na cascata bioquímica da melanogênese com objetivo de equilibrar a síntese de melanina, reduzindo assim as hiperpigmentações cutâneas. O grande desafio é desenvolver princípios ativos eficazes que não tenham o potencial fotossensibilizante da hidroquinona (o Autor, 2019).

A ação de alguns princípios ativos que atuam inibindo a tirosinase já é elucidada na literatura, é o caso do ácido kójico, ácido fítico e alfa arbutin (Tedesco, 2007; Milreu, 2012). Outro ativo muito utilizado no tratamento de hiperchromias é a Vitamina C, que age como antioxidante e despigmentante (dispersão da melanina sintetizada) e possui ação fotoprotetora (Caye, 2008).

Já os AHA's (alfahidroxiácidos) atuam como despigmentantes e renovadores celulares, são considerados peelings químicos e quando utilizados em grandes concentrações e baixo PH provocam lesões na pele e conseqüente inflamação. Os AHA's mais utilizados no tratamento de hiperpigmentações são: mandélico, glicólico e láctico (Pereira, 2016).

Grande parte das terapias desenvolvidas para o tratamento do melasma como peelings químicos, laser de alta potência e hidroquinona, tem se mostrado ineficazes na maioria dos casos, também acabam desencadeando efeito rebote quando utilizadas no tratamento desse tipo de hiperpigmentação (Pearl et al. 1995).

Sabe-se que o processo de formação de melanina é complexo e ainda não está completamente elucidado, acredita-se que terapias que consigam atuar em diferentes etapas da melanogênese promovam melhores resultados clínicos (Marta, 2006).

Por isso, uma nova geração de princípios ativos com foco de atuação totalmente voltada para a síntese de melanina tem invadido o mercado, são substâncias desenvolvidas através de pesquisas científicas e já demonstram eficácia descrita na literatura atual, são exemplos:

- Ácido Tranexâmico: Atua no controle da melanogênese por ser inibidor da plasmina (atua degradando proteínas do plasma), por isso o ácido tranexâmico é considerado um ativo que atua em outros pigmentos não somente melanina. Além disso, atua como antiinflamatório, com resultados positivos no tratamento de hiperchromias pós inflamatórias (Steiner, 2009; Suthinee et al, 2019).
- Niacinamida: É uma das formas da vitamina B3, é responsável por diversas reações enzimáticas, seu uso tópico propõe alto poder antiinflamatório, proteção do DNA, e age na manutenção do manto hidrolipídico (Portilho et al. 2016).
- Nopigmerin®: Inibe a tirosinase e outras enzimas (TRP1 e TRP2) envolvidas na melanogênese, além de realizar o bloqueio da transcrição dessas enzimas. É considerado um fator de crescimento de terceira geração, já que é derivado de um outro fator de crescimento já conhecido da cosmética, o Oligopeptide 33 associado ao ácido ferúlico, consagrado antioxidante. Além da inibição e bloqueio das enzimas, atua inibindo a fagocitose dos melanossomos pelos queratinócitos e eleva a atividade dos lisossomos (digestão do pigmento em melanossomos já fagocitados) (Caregen, 2018).

Orentreich e Orentreich(1995), foram os primeiros a relatar utilização de agulhas sobre a pele com o objetivo de estimular produção de colágeno no tratamento de cicatrizes.

Para realização da técnica é utilizado um rolo de polietileno encravado por agulhas de aço inoxidável e estéreis, alinhadas simetricamente em fileiras perfazendo um total de 190 unidades, em média, podendo variar de acordo com o fabricante, o comprimento das agulhas se mantém ao longo de toda a estrutura do rolo e pode variar de 0,25mm a 3,00mm de acordo com o modelo. Outra opção do mercado são os aparelhos em forma de caneta para microagulhamento que podem ser manuais ou elétricas com agulhas descartáveis que podem variar de 0,25 a 2,00mm de comprimento, a quantidade de agulhas também podem variar de acordo com os refis sendo: 2,3,7, 12 e 36 agulhas (o Autor, 2019).

As agulhas de 0,25mm provocam injúria leve. O intuito é promover neovascularização e aumentar a eficácia na permeação de ativos, o chamado Drug Delivery (entrega de fármacos ou princípios ativos) (Lima et al, 2013).

O objetivo desse estudo clínico foi avaliar a eficácia da permeação fatores de crescimento de terceira geração e princípios ativos clareadores através do microagulhamento utilizando a técnica drug delivery no tratamento do melasma, avaliar o clareamento da face da participante através da documentação fotográfica e avaliação da auto-estima da participante após o tratamento.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico, cujo protocolo foi determinado com base na literatura. O estudo foi realizado na Universidade Nove de Julho, na cidade de São Paulo. A participante foi informada a respeito da pesquisa, procedimentos, riscos e benefícios e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), preencheu devidamente a ficha de anamnese e termo de usufruto de imagem.

O procedimento foi realizado em uma participante do sexo feminino acometida por melasma na região malar, frontal e mentual (face total).

Para determinar o resultado do tratamento foi feita documentação fotográfica da região tratada no início e 15 dias após a última intervenção.

A participante respondeu uma escala de avaliação de qualidade de vida e auto imagem chamada Escala de Rosemberg, no questionário é atribuída pontuação para cada questão, quanto maior a pontuação (score), maior a nível de auto-estima do indivíduo entrevistado. O questionário foi aplicado em forma de entrevista antes do início do tratamento 15 dias após a última intervenção para avaliar a auto-estima da participante após o tratamento.

O tratamento teve duração de 60 dias, sendo que nos primeiros 15 dias após avaliação inicial, a participante realizou a preparação da pele utilizando cosmetologia específica em casa (home care) (**tabela 1**), após a etapa de preparação foram realizadas 3 sessões com intervalo de 15 dias entre elas associando microagulhamento com Derma Pen (0,25mm), aplicação do cosméticos a base de fator de crescimento de terceira geração e clareadores, cada procedimento teve duração de aproximadamente 30 minutos.

**Tabela 1:** Cosméticos utilizados na etapa de preparação cutânea.

	<b>HIGIENIZAÇÃO</b>	<b>TRATAMENTO</b>
<b>DIURNO</b>	Sabonete líquido neutro	Aplicação do sérum a base de vitamina C e vitamina E 1x ao dia. Aplicação de Filtro Solar 3x ao dia.
<b>NOTURNO</b>	Sabonete líquido com ácido glicólico	Aplicação do sérum a base de vitamina C e vitamina E.

Em todas as intervenções a participante recebeu a aplicação de sabonete líquido a base de ácido glicólico na pele seca e aguardou aproximadamente 5 minutos para a retirada do higienizante, com a pele limpa e seca foi feita a aplicação do sérum clareador seguida de microagulhamento utilizando Derma Pen 0,25mm descartável sobre toda a região acometida pelo melasma, aplicação pontual (stamp) sem promover escarificação. Para finalização do procedimento foi aplicado sérum a base de vitamina C e vitamina E (**tabela 2**).

**Tabela 2:** Protocolo clínico

HIGIENIZAÇÃO	INTERVENÇÃO	FINALIZAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicar sabonete a base de ácido glicólico na pele seca;</li><li>• Aguardar 5 minutos;</li><li>• Retirar o sabonete com gaze embebida em água filtrada;</li><li>• Secar a pele.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicar sérum a base de fatores de crescimento de terceira geração e clareadores na região acometida;</li><li>• Aplicar a Derma Pen (0,25mm) pontualmente sobre o sérum clareador (facilitador da permeação).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicar sérum a base de Vitamina C e E em toda a face;</li><li>• Massagear até total absorção.</li></ul>

Durante as intervenções a participante continuou utilizando os cosméticos home care com algumas alterações sugeridas pelo pesquisador (**tabela 3**).

**Tabela 3:** Cosméticos utilizados home care durante o período das intervenções.

	HIGIENIZAÇÃO	TRATAMENTO
<b>DIURNO</b>	Sabonete líquido neutro	Aplicação do sérum a base de vitamina C e vitamina E 1x ao dia. Aplicação de Filtro Solar 3x ao dia.
<b>NOTURNO</b>	Sabonete líquido com ácido glicólico	Aplicação do sérum clareador.

**Figura 1:** Linha do tempo do estudo.

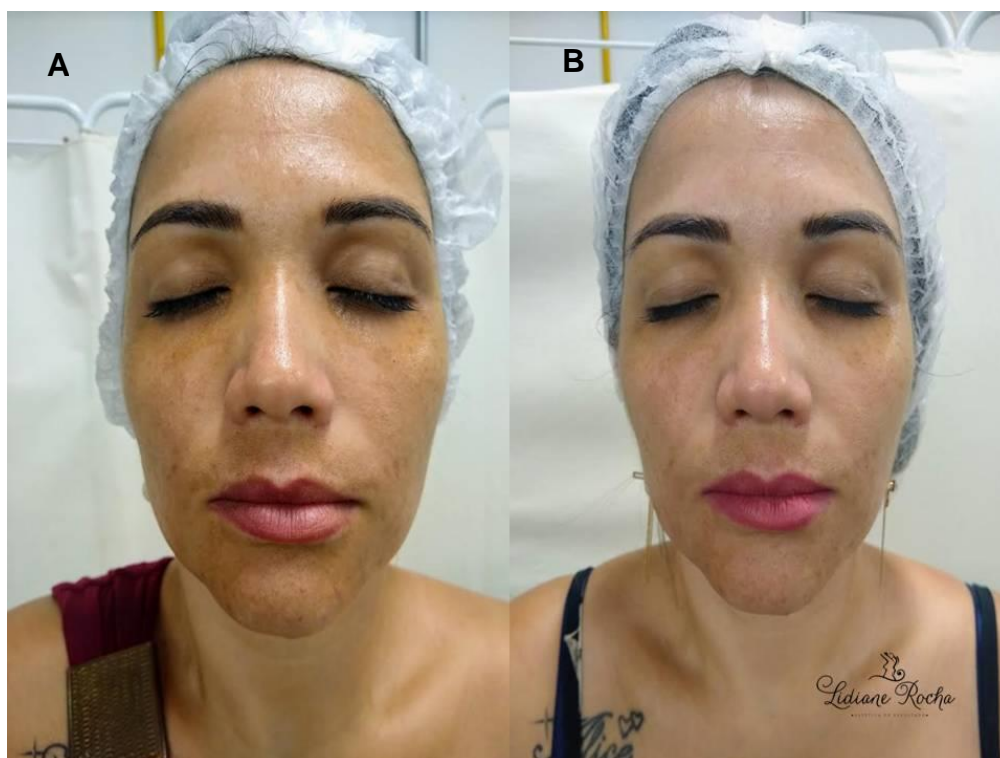


## RESULTADOS

Através da documentação fotográfica evidenciou-se clareamento nas regiões acometidas pelo melasma 15 dias após a última intervenção (**Figura 2**).

A avaliação de auto-estima e auto-imagem feita através da escala de Rosemberg demonstrou aumento na auto-estima da participante após o tratamento. O score da escala de Rosemberg no início do tratamento foi 20, ao final do tratamento o score total foi 34.

**Figura 2:** A) Foto antes do tratamento. B) Foto após o tratamento.



## DISCUSSÃO

É sabido que a síntese de melanina está intimamente relacionada a atividade hormonal, injeções de  $\alpha$ -MSH e  $\beta$ -MSH em humanos resultou em aumento da produção de melanina e aumentou o transporte de melanossomas para os queratinócitos sem necessidade de exposição a radiação solar (Slominski et al, 2004). Porém existem outros fatores que colaboram na etiologia da doença: Exposição a radiação UVA e UVB, alguns tipos de cosméticos e medicamentos fototóxicos, gestação, terapias hormonais, predisposição genética e inflamação (Johnston et al, 1998; Grimes, 1995; Ponzio, 1995).

Os resultados positivos desse estudo corroboram com estudos clínicos que evidenciaram que o uso de princípios ativos clareadores tópicos e filtro solar diariamente parece ser a melhor forma de tratamento para o melasma (Rendon et al, 2006). Além disso, ativos naturais ou sintéticos que desempenham ação sobre a síntese de tirosinase exercem papel importante no controle e gerenciamento da doença (Zaidi et al, 2019).

Para o desenvolvimento do estudo clínico, os autores levaram em consideração pontos-chaves para o sucesso do tratamento nos casos do melasma:

- Preparação da pele para manutenção da homeostase;
- Gerenciamento diário com o uso de antioxidantes e filtro solar adequado;
- Facilitação da permeação de ativos clareadores e antioxidantes através da técnica de drug delivery;

- Não utilização de terapias que promovem inflamação (peelings químicos, laser, luz intensa pulsada, microagulhamento utilizando agulhas com diâmetro acima de 0,50mm).

Já que literatura existente reitera que terapias que induzem inflamação cutânea e/ou aumento da temperatura regional podem desencadear a piora no quadro clínico do melasma (efeito rebote), alta incidência de hipercrômia pós inflamatória na região tratada e insatisfação com o tratamento a longo prazo. Inflamação cutânea causada por lesão induzida pode gerar mediadores inflamatórios como: prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Silpa-Archa et al, 2017). Estes mediadores parecem aumentar a síntese de melanina e o tamanho dos melanócitos (Nordlund et al, 1986; Tomita et al, 1992).

Embora o melasma seja considerado uma afecção com conotação apenas estética, pode causar grande impacto na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando diminuição da qualidade de vida e bem estar emocional (Balkrishnan et al, 2003).

A entrevista feita com a participante antes do tratamento demonstrou score 20 e após o tratamento demonstrou score 34 na escala de Rosemberg. Segundo Simonetti, é definida como auto-estima satisfatória a pontuação maior ou igual a 30. Uma pontuação alta caracteriza uma auto-estima elevada (Baranik et al , 2008 ; Viscardi, 2017). Evidenciando o aumento da auto-estima e sensação de bem estar da participante após o tratamento proposto.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se através desse estudo clínico que a utilização do microagulhamento (drug delivery) é efetivo para permeação de princípios ativos clareadores e que pode ser utilizado como metodologia de tratamento nos quadros de melasma e outras hiperpigmentações cutâneas, já que demonstrou resultados positivos pós tratamento. É importante reforçar que se faz necessário antes de qualquer procedimento estético promover a homeostase cutânea e que o acompanhamento home care é fundamental para o sucesso de qualquer tratamento. O profissional da área estética exerce um papel muito importante na promoção do bem estar em pacientes acometidos por quaisquer disfunções estéticas e pode contribuir de forma efetiva no tratamento do melasma através de terapias não ablativas e de baixo custo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Souza MAJ, Vargas TJS. Anatomia, fisiologia e histologia da pele. In: Kede MPV, Sabatovich O. Dermatologia estética. 2. ed. Revista e atualizada. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 3110
- Dangelo JG, Fattini CA. Anatomia humana sistêmica e segmentar. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- Michalany J, Michalany NS. Anatomia e histologia da pele. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. p. 1-53.
- Baumann L. Dermatologia cosmética: princípios e prática. Rio de Janeiro: Revinter, 2004 . p. 3-19.
- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Normal skin color and General Considerations of Pigmentary Disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. v. 1. New York: Mcgraw-Hill; 1999. p. 936-44.
- Sulaimon SS, Kitchell BE. The biology of melanocytes. *Vet Dermatol.* 2003;14: 57-65.
- Jimbow K, Quevedo Jr WC, Fitzpatrick TB et al. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. v. 1. New York: Mcgraw-Hill; 1999. p.192-220.
- Ito S. A chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res.* 2003;16:230-6.
- Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007; 445:843-50.
- Rescigno GG, Rubin J. Discromias In: Viglioglia y Rubin. Cosmiatria II. ed Americana de Publicaciones SA, Buenos Aires, Argentina, 1989; 203- 213.
- Kroumpouzou G, Cohen L.M. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 45, 1 (Jul) 2001: 1-19. 7.
- Resnik S. Melasma Induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967; 199 (9): 601-605.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do melasma: revisão sistêmica. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;1(1):87-94.
- Suthinee R, Duangrat P, Kunlawat T, Vasanop V. A Prospective Randomized Controlled Study of Oral Tranexamic Acid for the Prevention of Postinflammatory Hyperpigmentation After Q-Switched 532-nm Nd:YAG Laser for Solar Lentigines. *Laser in Surg and Med.* 2019; 1-9.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995; 131(12):1453-7.
- Hassun, KM; Bagatin, E; Ventura, KF. Melasma. *RBM rev bras.* 2008; 65:11-16.
- Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5 Suppl 2):272-81.
- Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007;20:308-13.
- Tedesco IR, Adriano J, Silva D. Produtos cosméticos despigmentantes nacionais disponíveis no mercado. Univali, Balneário Camboriú, 2007.
- Milreu PGA. Cosmetologia. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2012.
- Caye MT et al. Utilização da vitamina C nas alterações estéticas do envelhecimento cutâneo. Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, p. 1-13, Balneário Camboriú, 2008.
- Pereira AMV, Mejia DPM. Peelings químicos no rejuvenescimento fácil. Faculdade Cambury Bio Cursos, 2016
- Pearl. E, Grimes MD. Melasma - Etiologic and Therapeutic Considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-1457.
- Marta R et al. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; (54):5.



Steiner, Denise. et al Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópic e injetável no tratamento do melasma. *Surgical&CosmeticDermatology*2009;1(4):174-177.

Portilho, L., Pacheco, H. NIACINAMIDA E DERMATOLOGIA. Vol.15,n.3,pp.123-129 (Jun – Ago 2016) *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*.

Literatura original de **NOPIGMERIN®** – Caregen

Orentreich D.S., Orentreich N.(1995). Subcutaneous incisionless (subcision) sur-gery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg*;21(6):6543-9

Lima E., Lima MA, Takano D.(2013), Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surgical and Cosmetic Dermatology*; 5(2):110-114.

Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2004;84:1155-228.

Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol*. 1998;139:932.

Ponzio HAS. Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasmas [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 1995. p. 157.

Zaidi KU, Ali SA, Naaz AAI. Natural Tyrosinase Inhibitors: Role of Herbals in the Treatment of Hyperpigmentary Disorders. *Mini Rev Med Chem*. 2019; 19 (10): 796-808.

Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):591–605.

Nordlund JJ, Collins CE, Rheins LA. Prostaglandin E2 and D2 but not MSH stimulate the proliferation of pigment cells in the pinnal epidermis of the DBA/2 mouse. *J Invest Dermatol* 1986;86(4):433–437.

Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: Possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res* 1992;5(5 Pt 2):357–361.

Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149:572-7.

Simonetti VMM. Revisão crítica de algumas escalas psicossociais utilizadas no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Gama Filho; 1989.

Baranik LE, Meade A, Lakey CE; Lance CE, Hu C, Michalos A, Hua, Wei. Examining the differential items functioning of the Rosenberg self- esteem scale across eight countries. *Journal of Applied Social Psychology*. 2008, 38 (7): 1867-904.

Viscardi AAF. Questionário de avaliação de autestima e/ou da autoimagem:vantagens e desvantagens na utilização para idosos. *Revista Brasileira de Qualidade Vida*. 2017 9(3):261-80.