

COMPARATIVO DE ATIVO DESPIGMENTANTE EM RELAÇÃO À HIDROQUINONA NO TRATAMENTO DE MELASMA¹

COMPARISON OF DEPIGMENTING ASSETS IN RELATION TO HYDROQUINONE IN THE TREATMENT OF MELASMA

Flavia Kellen Rodrigues Parreiras
flavia.krp@gmail.com

R E S U M O

Este artigo trata de um problema muito recorrente na população mundial que é o melasma. Diante da necessidade de busca por tratamento quando ocorre hiperpigmentação facial (melasma) criando um problema, não somente dermatológico, mas com relação ao bem-estar.

Buscou-se, a partir de análise revisão de literatura, identificar e descrever estudos que abordavam técnicas e procedimentos de tratamento do melasma, com utilização da hidroquinona. A partir da análise dos artigos verificou-se diversos aspectos negativos na utilização da hidroquinona sendo relatado benefícios de utilização do ácido kójico no tratamento do melasma. Esta reflexão é muito relevante na área de estética, pois diversas pessoas buscam solucionar o problema do melasma a partir de tratamentos como utilização da hidroquinona. Conhecer vantagens, desvantagens e comparações sobre técnicas de tratamento do melasma uma vez que diversas pessoas sofrem com este problema. Busca-se a partir desta análise, instigar novos estudos que utilizem tratamentos menos agressivos e com menos efeitos colaterais frente a necessidade de tratar o melasma.

Palavras-chave: Melasma, Tratamento, Análise efeitos e benefícios .



Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Attribution 3.0.

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Estética.

1 INTRODUÇÃO

No mundo de hoje, a aparência é um grande aspecto na sociedade. Uma hiperpigmentação facial pode trazer uma característica inestética causando transtornos que dificultam o bem-estar da pessoa e sua socialização. (Sato, Gomara, Pontarolo, Andrezza, & Zaroni, 2007).

O melasma é uma patologia caracterizada por uma hipermelanose de borda irregular e distribuída de forma simétrica em regiões onde há maior exposição solar, em maior parte na face, podendo se estender em menor grau nas regiões cervical e membros superiores (Handel, Miot, & Miot, 2014).

Neste contexto, acontece um aumento na produção de melanina gerada por uma atividade estendida do melanócito em regiões da epiderme gerando uma hiperpigmentação melânica, instigada principalmente pela radiação ultravioleta (Martins, Silva, Batista, & Pino, 2017).

A hidroquinona é um composto fenólico usado no tratamento de manchas melânicas há mais de 50 anos e sua ação se dá através da inibição da tirosinase reduzindo a hiperpigmentação local (Metsavaht, 2017).

Alguns efeitos colaterais da hidroquinona causam preocupações. Devido a sua toxicidade aos melanossomas, pode causar uma alteração cutânea conhecida como ocronose exógena e em camadas inferiores da pele apresenta sinais de degradação do colágeno e elastina. Devido a esses fatores, a hidroquinona foi proibida na África do Sul em 1980, na União Europeia e no Japão em 2001 (Davids, Wyk, Khumalo, & Jablonski, 2016).

Dessa forma, sabendo a importância do tratamento do melasma para alcançar a melhoria do bem-estar e autoestima da população, o problema da pesquisa é: Como o melasma é tratado e de que forma?

O objetivo geral deste artigo é analisar, a partir de pesquisas científicas, tratamentos para o melasma, com utilização de hidroquinona.

Especificamente, pretendeu-se:

- a) Descrever estudos teóricos e práticos publicados;
- b) Descrever os produtos e procedimentos utilizados nos estudos;
- c) Descrever os resultados incluindo benefícios e efeitos adversos;
- d) Comparar os resultados dos estudos práticos.

Justifica-se o estudo academicamente baseando nos riscos trazidos pelo uso da hidroquinona, valorizando a busca por tratamentos alternativos, como apontado por Davids, Wyk, Khumalo e Jablonski (2016) e ainda, profissionalmente, buscando agregar mais informações ao profissional bacharel em estética que ao identificar a necessidade do tratamento de um melasma, ser capaz de orientar sua paciente e proporcionar um tratamento eficaz e seguro.

O presente artigo é organizado em cinco capítulos. Além desta introdução, onde o tema, problema, objetivos e justificativas foram tratados, o segundo abordou sobre o referencial teórico. O terceiro abordou a metodologia adotada no artigo. O quarto capítulo sobre os resultados obtidos e discussões. O quinto sobre as conclusões seguidas das referências.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo consiste na apresentação dos temas abordados no artigo, sendo eles a pele juntamente com a formação de sua tonalidade, o melasma e a hidroquinona.

2.1 A Pele e Sua Coloração

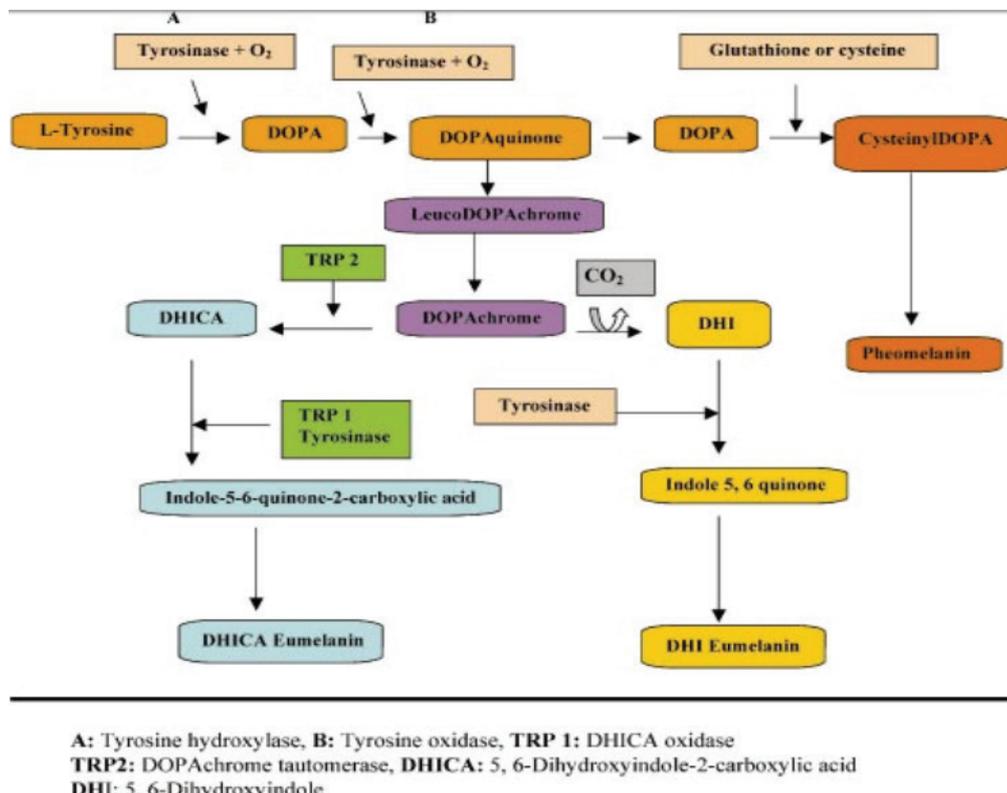
A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a cerca de 20% da massa corpórea. Tem como função a proteção, nutrição, pigmentação, termorregulação, transpiração e absorção. (Tofetti & Oliveira, 2006), (Mota & Barja, 2002). A mesma é composta pela epiderme (camada mais superficial), a derme (camada intermediária e vascularizada) e a hipoderme (camada mais profunda, composta por células de gordura). É na epiderme que se encontra células como os queratinócitos, os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel. Na face, a pele é dividida em quatro camadas: basal, espinhosa, granular e córnea espessa (Tassinary & Goelzer, 2018).

Os melanócitos estão na camada basal, entre os queratinócitos. Eles são células pigmentadas que representam 8% das células da epiderme, são responsáveis pela

pigmentação da pele através da síntese e armazenamento da melanina e absorvem luz ultravioleta. (Tassinary & Goelzer, 2018). O processo de produção da melanina, pela qual os melanócitos são responsáveis, é conhecido como melanogênese ou biossíntese de melanina em que ela é produzida através da tirosina. (Mendoza & Isis, 2017). A coloração da pele vem de um processo resultante da mistura de vários pigmentos como a melanina, carotenoides e hemoglobina, sendo a melanina a principal responsável. (Tassinary & Goelzer, 2018).

Morfologicamente, os melanócitos apresentam dendritos que se espalham e ramificam entre os queratinócitos ao redor, fazendo contato com esses. Assim, podendo transferir a melanina para os queratinócitos determinando a coloração da pele e trazendo maior proteção contra os raios ultravioletas (Mendoza & Isis, 2017).

Figura 1: Biossíntese de Melanina



Fonte: Veterinary Dermatology 2003, 14, p 57-65.

Como mostrado na figura 1, a reação em que a melanina é derivada, está relacionada a oxidação da tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA) e em DOPA-quinona. Nesse processo são formados dois tipos de melaninas: as eumelaninas que são polímeros de alto peso molecular e possui pigmentação castanha ao preto e as feomelaninas que tem tonalidade amarela e avermelhada. A eumelanina se diferencia da feomelanina além da tonalidade, elas têm diferenças quanto a proteção do DNA em relação aos raios ultravioleta. A eumelanina absorve e dispersa os raios UV, reduzindo a penetração na pele e também os efeitos nocivos do sol. Portanto, quanto mais eumelanina (pessoas de tonalidade de pele mais escura) menos a pessoa se queima ao se expor no sol e mais ela bronzeia. Já a feomelanina tem efeito aumentando a produção de radicais livres, em contato com os raios UV, assim, pessoas com mais feomelanina (tons de pele clara) tem maiores chances de danos epidérmicos em contato através da exposição ao sol. Esse fenômeno está diretamente relacionado a formação do melasma e é no mesmo que age seus tratamentos. (Mota & Barja, 2002), (Tassinary & Goelzer, 2018).

2.2 Melasma

A palavra melasma vem do grego “melas” que significa negro. É uma afecção adquirida, caracterizada por ser irregular e por apresentar hiperpigmentação marrom-escura (eumelanina), com distribuição simétrica sobre áreas fotoexpostas como a testa, lábios superiores, bochechas, queixo, pescoço e em alguns casos até nos antebraços (Tassinary & Goelzer, 2018; Hexsel, et al., 2014).

É uma doença cutânea de simples diagnóstico, porém de difícil tratamento devido

a sua frequente reincidência e seus aspectos desconhecidos. (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009). Apesar de poder afetar tanto o sexo feminino quanto o masculino, tal afecção tem maior incidência em mulheres, e em especial grávidas. Sua incidência também é maior em pessoas com fototipos mais altos e que vivem em regiões onde estão sujeitos a grandes índices de raios UV. Devido a miscigenação da população brasileira e por estar em um país tropical, o melasma tem seu desenvolvimento favorecido. (Tassinary & Goelzer, 2018), (Hexsel et al., 2014; Handel, Miot, & Miot, 2014).

Na classificação do melasma, existem dois padrões: o centro facial que acomete a região central da face como buço, testa, fronte e mentoniana; e o malar que acomete regiões zigomáticas. (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009).

Apesar de sua etiopatogenia não ser totalmente conhecida, inúmeros fatores estão envolvidos. Nenhum deles pode, isoladamente se responsabilizar pelo desenvolvimento do melasma. Entre os principais estão o fator genético, a exposição aos raios ultravioletas, gravidez, terapias hormonais e cosméticos. Porém, o fator genético e a radiação UV tem um valor importante em relação ao desenvolvimento de tal hiperpigmentação, visto que essas lesões ficam em maior evidência após a exposição ao sol por um período. (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009), (Tassinary & Goelzer, 2018).

Pesquisas mais recentes notaram, através de uma análise histopatológica da pele com presente hiperpigmentação, uma hipertrofia melanocítica localizada e o aumento do número e da maturidade dos melanossomos. Além de alguns peptídeos que tem como ação a melanogênese, são produzidos por queratinócitos, melanócitos e fibroblastos, interferindo na tonalidade da pele. Podendo

ou não exercer um papel no surgimento do melasma. (Tassinary & Goelzer, 2018).

Existe uma preocupação relacionada ao aspecto social, pela aparência ter grande valor perante a sociedade, o melasma pode trazer um visual inestético que tende a impactar na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, causando efeitos psicológicos que não podem ser ignorados. (Sato, Gomara, Pontarolo, Andrezza, & Zaroni, 2007; (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009). Além dos gastos elevados com tratamentos e procedimentos que muitas das vezes não atendem às expectativas dos pacientes (Hexsel et al., 2014).

2.3 Hidroquinona

A hidroquinona é um componente facilmente encontrado em alimentos e bebidas, como café, chá, frutas, vinho tinto, trigo e casca da pera. (Metsavaht, 2017). Tem sua fórmula química conhecida como 1,4-di-hidroxibenzeno, um potente despigmentante que age na inibição da tirosinase em uma reação reversível, levando a degradação do melanossomo e provavelmente a inibição da síntese de DNA e RNA (Metsavaht, 2017; Davids, Van Wyk, Khumalo, & Jablonski, 2016).

Preocupações são levantadas devido a toxicidade que pode causar uma patogenia conhecida como ocronose exógena, que é caracterizada por uma coloração azul-esbranquiçada assintomática e com evidências de degradação do colágeno e da fibra elástica. Por esse motivo, a hidroquinona é proibida na África do Sul (desde 1980), na EU e no Japão (desde 2001). (Metsavaht, 2017; Davids, Van Wyk, Khumalo, & Jablonski, 2016). Outra preocupação relacionada a utilização da hidroquinona é seu potencial risco de

produção de derivado benzeno após a metabolização hepática. Esses derivados causariam toxicidade à medula óssea e teriam um efeito antiapoptótico. Também existe a preocupação associada a possibilidade de desenvolvimento de adenoma renal de adenoma renal por causa dos metabólitos potencialmente tóxicos (Metsavaht, 2017).

3 METODOLOGIA

A pesquisa será baseada em uma revisão de literatura, que tem como finalidade ajuntar informações forma a acrescentar conhecimento em cima do tema apresentado. Buscando dados científicos, pesquisas e comparações que possam contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

Esta pesquisa teve como auxílio o Google Acadêmico onde foram utilizadas, em buscas, palavras chave como: pele, melanina, melasma, hidroquinona, despigmentantes, ocronose exógena e ácido kójico. Teve também, como grande ajuda o livro: *Peelings Químicos Magistrais*, da editora Estética Experts.

É uma pesquisa do tipo exploratória, já que seus dados serão coletados a partir da conclusão dos autores pesquisados, a fim de chegar a uma conclusão final. Através de tais pesquisas, foram encontrados cinco artigos sendo estes utilizados para analisar o tema proposto. Os artigos tem como objetivo incentivar a busca de tratamentos alternativos usados atualmente em melasmas, para assim trazer maior benefício tanto a profissionais que possam buscar maior conhecimento, quanto de pacientes que buscam um tratamento menos agressivo a sua patologia.

Tabela 1: Artigos relacionados a tratamentos alternativos para o melasma.

Nome do Artigo	Autores	Objetivo Geral
Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos.	Jonas Ribas, Antonio Pedro Mendes Schetini e Melissa de Sousa Melo Cavalcante.	Explica o que é a ocronose exógena e aponta a existência de casos provocados pela utilização da hidroquinona, mesmo em baixa concentração (2%) e utilizado por menor período (seis meses).
Estudo da permeação cutânea <i>in vitro</i> do ácido kójico.	Mayumi Eliza Otsuka Sato, Fernanda Gomara, Roberto Pontarolo, Itamar Francisco Andreatza e Mariella Zaroni.	Estuda a penetração <i>in vitro</i> do ácido kójico de uso tópico.
Ácido Kójico no Tratamento do Melasma.	Caroline Gomes Pontes e Dayana Priscila Maia Mejia.	Explica a produção do ácido kójico e mostra sua utilização em tratamentos de melasma.
Creme despigmentante D4® no tratamento do melasma.	José Mesquita-Guimarães, Maria Teresa Baudrier, Alberto Mota, Maria Rute Barrosa, Maria Rosa Tavares, Maria Antonia Barros e Carlos Resende.	Mostra a eficácia de um creme despigmentante a base de ácido kójico no tratamento de melasma.
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%.	Adilson Costa, Lúcia Helena Fávoro de Arruda, Elisangela Samartin Pegas Pereira, Margareth de Oliveira Pereira, Felipe Borba Calixto dos Santos e Raquel Fávoro.	Avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação tópica de ácido kójico, arbutin, sepiwhite e achromaxyl em comparação com à hidroquinona a 2% e 4% na abordagem do melasma facial.
Eficacia y seguridad de La combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick.	César Efren Fragoso-Covarrubias, Andrés Tirado-Sánchez e Rosa María Ponce-Olivera.	Compara a eficácia e segurança da combinação de ácido kojic, arbutin e ácido glicólico em relação à hidroquinona no tratamento do melasma.

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 1 inclui uma descrição dos estudos de natureza descritiva e aplicada. A partir dos artigos pode-se apresentar os resultados apontados pelos autores sobre a aplicação do ácido kojico como método para substituir a hidroquinona no tratamento do melasma.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os artigos componentes da pesquisa têm como foco teórico e prático. Os artigos considerados teóricos (Tabela 2) são aqueles que são baseados em outros estudos e considerados práticos os que abordam testes com alguma técnica específica, ou pesquisa de campo (Tabela 3).

Tabela 2: Estudos teóricos identificados.

Artigo	Objetivo	Método	Principais Resultados
Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos.	Explica o que é a ocronose exógena e aponta a existência de casos provocados pela utilização da hidroquinona, mesmo em baixa concentração (2%) e utilizado por menor período (seis meses).	Revisão bibliográfica.	Enfatiza-se os riscos do uso indiscriminado de formulações, contendo hidroquinona, muitas vezes, sem acompanhamento médico.
Ácido Kójico no Tratamento do Melasma.	Explica a produção do ácido kójico e mostra sua utilização em tratamentos de melasma.	Revisão bibliográfica.	O ácido kójico é uma substância produzida por um cogumelo japonês chamado Koji, que também é utilizado na fermentação do arroz. A vantagem dele está na suavidade de ação sobre a pele, pois não causa irritação nem fotossensibilização no usuário, o que possibilita seu uso durante o dia. Além disso, o ácido kójico não oxida como muitos clareadores cutâneos e pode ser associado ao ácido glicólico.

Fontes: Dados da pesquisa.

A partir dos resultados apontados nestes artigos teóricos, pode-se verificar que há risco do uso da substância Hidroquinona no tratamento de melasma, que pode causar a ocronose exógena como destacado pelos autores Ribas, Mendes & Cavalcante (2010). Além disso, nota-se a possibilidade da utilização do ácido kójico, considerado mais seguro, e que este ácido pode ser associado a outros ativos dermatológicos como mostra o estudo realizado pelos autores Pontes & Mejia (2006).

Quanto aos estudos de natureza prática ou aplicada foram identificados quatro (Tabela 3).

Tabela 3: Estudos práticos identificados.

Artigo	Objetivo	Método	Principais Resultados
Estudo da permeação cutânea <i>in vitro</i> do ácido kójico.	Estuda a penetração <i>in vitro</i> do ácido kójico de uso tópico.	Pesquisa experimental <i>in vitro</i> utilizando ácido kójico na concentração de 2%.	Mostrou o aumento no uso do ácido kójico em tratamentos de hiperpigmentações. Comprova a permeação do ativo embora sugira maiores estudos usando pele humana e não sintética.
Creme despigmentante D4® no tratamento do melasma.	Mostra a eficácia de um creme despigmentante a base de ácido kójico no tratamento de melasma.	Pesquisa experimental em que 19 pessoas (17 mulheres e 2 homens de fototipos II e III de Fitzpatrick) utilizaram o despigmentante D4® (composto por ácido glicólico a 10%, ácido kójico a 3%, arbutin a 2%, fator despigmentante 174J/276-D a 2%, octilmetoxicinamato a 2%, butilmetoxidibenzoilmetato a 1%, dióxido de titânio a 0,3%, EDTA dissódico a 0,5%, vitamina E a 0,15% e alfa bisabolol a 0,2%) por 12 semanas de manhã e à noite.	O ácido kójico, o arbutin e o fator despigmentante (que é um flavonoide de origem vegetal) interferem com a atividade da tirosinase. Assim a melhoria foi significativa, sendo mais evidente no segundo mês de uso. Os bons resultados foram atribuídos à ação dos ácidos glicólico e kójico, do arbutin e do fator despigmentante 174J/276-D. O ácido glicólico, na concentração de 10%, agiu na remoção de células mortas, diminuindo a adesão dos corneócitos e melhorando a penetração dos ativos despigmentantes, sendo eles, ácido kójico, arbutin e o despigmentante 174J/276-D.
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%.	Avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação tópica de ácido kójico, arbutin, sepiwhite e achromaxyl em comparação com à hidroquinona a 2% e 4% na abordagem do melasma facial.	Estudo mono-cego, comparativo com 120 voluntárias de fototipos I a IV de Fitzpatrick, entre 18 e 50 anos de idade, divididas em 3 grupos: A (n = 20; Blancy® 2 vezes ao dia), B (n = 20; hidroquinona 2%, à noite) e C (n = 20; hidroquinona 4%, à noite). Usaram durante 90 dias consecutivos. O citado Blancy® é composto pelos ativos: ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® combinados.	Nesse estudo, nota-se que a associação dos ácidos que formulam o Blancy® mostra-se excelente alternativa na abordagem do melasma, havendo uma pequena diferença em relação ao grupo que utilizou a hidroquinona 4% e nenhuma diferença em relação ao grupo que utilizou a hidroquinona 2%. Mostrando significativa diferença reduzida nos efeitos colaterais em relação aos grupos que utilizaram a hidroquinona. Tais benefícios da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® são devidos à atuação dessas substâncias sobre várias etapas fisiológicas da gênese da melanina. O ácido kójico é considerado substância antimicrobiana, com ação quelante sobre os íons de cobre, com consequente inativação da tirosinase e inibição da melanogênese. O alfa-arbutin é agente despigmentante sendo glucosídeo da hidroquinona, atua na melanogênese, pela inibição da tirosinase.

Artigo	Objetivo	Método	Principais Resultados
Eficacia y seguridad de La combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick.	Compara a eficácia e segurança da combinação de ácido kojic, arbutin e ácido glicólico em relação à hidroquinona no tratamento do melasma.	Estudo clínico com 63 pacientes: 33 pacientes (grupo A) receberam tratamento da tripla combinação (arbutin, ácido glicólico e ácido kójico) e 30 pacientes (grupo B) utilizaram a hidroquinona 4%, ambos usaram diariamente por 3 meses.	A tripla combinação teve eficácia equivalente a do grupo que utilizou hidroquinona. Apesar de alguns efeitos colaterais como rubor e irritação.

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir destes resultados apontados, pode-se perceber que a utilização da hidroquinona em melasma pode causar problemas e algumas preocupações foram descritas como o risco de falha no tratamento do melasma, em relação às expectativas das pacientes como descrito por Hexsel (2014), além de ser comprovada a existência do risco de ocasionar uma patologia conhecida como ocronose exógena, como apontado por Metsavaht (2017) e por Davids, Van Wyk, Khumalo, & Jablonski (2016).

Sendo assim, a partir dos estudos analisados neste artigo sobre tratamento de melasma e estudos científicos recentes, deve-se investir na utilização do ácido Kójico que apresentou resultados com melhor segurança e benefícios no tratamento de melasma.

5 CONCLUSÃO

Este artigo trata de um problema muito recorrente na população mundial que é o melasma. Diante da necessidade de busca por tratamento quando ocorre hiperpigmentação facial (melasma) criando um problema, não somente dermatológico, mas com relação ao bem-estar.

Buscou-se, a partir de análise revisão de literatura, identificar e descrever estudos que abordavam técnicas e procedimentos de tratamento do melasma, com utilização da hidroquinona. Foram encontrados dois artigos de natureza teórica e outros quatro estudos com pesquisa de campo ou aplicada.

A partir da análise dos artigos verificou-se diversos aspectos negativos na utilização da hidroquinona sendo relatado benefícios de utilização do ácido kójico no tratamento do melasma.

Esta reflexão é muito relevante na área de estética, pois diversas pessoas buscam solucionar o problema do melasma a partir de tratamentos como utilização da hidroquinona. Conhecer vantagens, desvantagens e comparações sobre técnicas de tratamento do melasma uma vez que diversas pessoas sofrem com este problema. Conhecer alternativas quanto a utilização de hidroquinona no tratamento de melasma é relevante uma vez que além de poder não gerar os resultados esperados pelas pessoas acometidas deste problema como também previne problemas que podem ser permanentes como ocronose exógena.

Busca-se a partir desta análise, instigar novos estudos que utilizem tratamentos

menos agressivos e com menos efeitos colaterais frente a necessidade de tratar o melasma. Sabendo que o foco deste artigo não foi esgotar o assunto, sugere-se como novo

estudo: Como utilizar com segurança o ácido kójico combinado com outros ativos no tratamento do melasma?

R E F E R Ê N C I A S

- Bodo, L. F. L., da Silva Rodrigues, T., & Rabito-Melo, M. F. (2019).** Eficácia e segurança de agentes despigmentantes em comparação à hidroquinona. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 34(esp.), 154-163.
- Chávez, C. X. B., de Souza Dorea, J., & de Paula Pinheiro, R. C. S. (2019).** Utilização do peeling químico no tratamento de hiperpigmentações ou hiperpigmentação facial. *Journal of Specialist*, 1(4).
- Costa, A., Cordero, T., Marmiror, J., Moisés, T. A., & Alves, C. R. T. (2010).** Associação de emblíca, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol*, 85(5), 613-620.
- Costa, A., de Arruda, L. H. F., Pereira, E. S. P., de Oliveira Pereira, M., dos Santos, F. B. C., & Fávoro, R. (2012).** Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achro max yl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 4(1), 22-30.
- Davids, L. M., Van Wyk, J., Khumalo, N. P., & Jablonski, N. G. (2016).** The phenomenon of skin lightening: Is it right to be light?. *South African Journal of Science*, 112(11-12), 1-5.
- Farshi, S. (2011).** Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*, 10(4), 282-287.
- Fragoso-Covarrubias, C. E., Tirado-Sánchez, A., & Ponce-Olivera, R. M. (2015).** Efficacy and safety of the combination of arbutin 5%+ glycolic acid 10%+ kojic acid 2% versus hydroquinone 4% cream in the management of facial melasma in Mexican women with Fitzpatrick skin type III-IV. *Dermatología Revista Mexicana*, 59(4), 263-270.
- Gardoni, B. L., Sato, M. E., Pontarolo, R., Noronha, L., Reichert, A., & Serafini, S. Z. (2004).** Avaliação clínica e morfológica da ação da hidroquinona e do ácido fítico como agentes despigmentantes. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 23, 297-303.
- Handel, A. C., Miot, L. D. B., & Miot, H. A. (2014).** Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(5), 771-782.
- Hexsel, D., Lacerda, D. A., Cavalcante, A. S., Filho, C. A. M., Kalil, C. L. P., Ayres, E. L., ... & Cestari, T. F. (2014).** Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *International journal of dermatology*, 53(4), 440-444.
- Martins, L. T., Silva, M. V. V. P., Batista, M. V., & Pino, L. (2018).** Melasma e sua importância no contexto médico. *Saber Digital*, 10(2), 20-26.
- Mendoza, M., & Isis, P. (2017).** Los melanocitos: función y su control por melanocortinas. *Mesquita-Guimarães, J., Baudrier, M. T., Mota, A., Barrosa, M. R., Tavares, M. R., Barros, M. A., & Resende, C. (2005).* Creme despigmentante D4® no tratamento do melasma. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, 33(1), 19-24.
- Metsavaht, L. D. O. (2017).** Hidroquinona: vilã ou heroína? *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 9(3), 201-203.
- Miot, L. D. B., Miot, H. A., Silva, M. G., & Marques, M. E. A. (2009).** Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*, 84(6), 623-35.
- MIOT, Luciane Donida Bartoli, et al.** Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*, 2009, 84.6: 623-35.
- Mota, J. P., & Barja, P. R. (2002).** Classificação dos fototipos de pele: análise fotoacústica versus análise clínica. *UNIVAP/IP&D/FASBio*, 2561-2564.
- Oliveira, J. C., & de Andrade Sena, C. F. (2019).** Avaliação dos agentes despigmentantes mais comercializados em uma farmácia de manipulação da cidade de Curvelo/MG. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, 6(05), 76-97.
- Pontes, C. G., & Mejia, D. P. M. (2014).** Ácido Kójico no Tratamento do Melasma. Faculdade Cambury Bio Cursos.
- Ribas, J., Schettini, A. P. M., & Cavalcante, M. D. S. M. (2010).** Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(5), 699-703.

- Sánchez-Martínez, E. M.,** García-Briz, M. I., Moneva-Léniz, L. M., Gegúndez-Hernández, H., Pose-Lapausa, P., & Mateu-Puchades, A. (2019). Exogenous ochronosis: the failure of depigmenting creams. *Dermatology online journal*, 25(4).
- Sato, M. E. O.,** Gomara, F., Pontarollo, R., Andreazza, I. F., & Zaroni, M. (2007). Permeação cutânea in vitro do ácido kójico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(2), 195-203.
- Stadnick, T. D.** (2019). Estudos dos ativos cosméticos vegetais de uso profissional utilizados no envelhecimento facial. *Tecnologia em Cosmetologia e Estética-Tubarão*.
- Sulaimon, S. S., & Kitchell, B. E.** (2003). The biology of melanocytes. *Veterinary dermatology*, 14(2), 57-65.
- Tassinary, J. & Goelzer, C.F.** (2018). *Peelings Químicos Magistrais*. Editora Experts.
- Tofetti, M. H. D. F. C., & de Oliveira, V. R.** (2006). A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Investigação*, 6(1).