



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

MARIA SOLANGE MOREIRA SILVEIRA

**TRATAMENTO DO MELASMA COM A UTILIZAÇÃO
DO DESPIGMENTANTE HIDROQUINONA**

ARIQUEMES – RO

2012

Maria Solange Moreira Silveira

**TRATAMENTO DO MELASMA COM A UTILIZAÇÃO
DO DESPIGMENTANTE HIDROQUINONA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharelado em: Farmácia.

Prof. Orientador (a): Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim

Ariquemes - RO

2012

Ficha Catalográfica elaborada pela bibliotecária Elaine de Oliveira Machado CRB11/848, na Biblioteca “Júlio Bordignon”, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA em Ariquemes/RO.

615.5
S587t

SILVEIRA, Maria Solange Moreira

Tratamento do melasma com a utilização do despigmentante hidroquinona. / Maria Solange Moreira Silveira – Ariquemes: [s.n], 2012.
34 f.il. ; 30cm.

Monografia de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Orientador: Prof.^a Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim

1. Estrutura da pele 2. Melanina 3. Classificação da melanina 4. Síntese da melanina 5. Melasma 6. Hidroquinona 7. Despigmentantes 8. Hiperpigmentação I. SILVEIRA, Maria Solange Moreira. II. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. III. Tratamento de melasma com a utilização do despigmentante hidroquinona.

Maria Solange Moreira Silveira

**TRATAMENTO DO MELASMA COM A UTILIZAÇÃO
DO DESPIGMENTANTE HIDROQUINONA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Ms. Fábila Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^o Esp. Jonas Canuto da Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 27 de junho de 2012

À Deus por me guiar e me fortalece dia a dia.

A minhas irmãs pelo amor e carinho.

A meu marido pela compreensão e apoio.

A minhas filhas que amo.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, da sabedoria e da graça de poder concluir mais uma etapa de minha vida. Agradeço por sempre iluminar meus passos, dando força nos momentos mais difíceis desta caminhada, não me abandonando e permitindo que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, que desde cedo me ensinaram que estudar é o caminho, orientando e provendo meios para que isso fosse possível.

A meu esposo Pedro, a quem tanto amo e admiro, a minhas filhas Evelen e Ellen, por seu amor, lealdade, amizade, companheirismo, paciência e tolerância, em todos os momentos, principalmente os mais difíceis.

As minhas irmãs Márcia e Rosecleia pelo ajuda e apoio sempre que necessário durante minha jornada e ao restante dos meus familiares que sempre me incentivaram.

As minhas amigas que sempre me apoiaram e estiveram comigo desde o início desta jornada Emiliane, Mayara, e especialmente a Brígida, pelo seu companheirismo, paciência em todos os momentos principalmente os mais difíceis. A minha amiga Adriana, que nos últimos períodos esteve presente ajudando e apoiando, obrigada pelos inúmeros e alegres momentos compartilhados durante o curso, tornando mais suave a caminhada.

À orientadora Prof^a. Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim pela competente orientação, ensinamento, agradável convivência e empenho em me socorrer sempre que necessário.

Aos professores pelo conhecimento compartilhado no decorrer desta jornada.

A todos vocês, muito obrigado!

*“Nenhum trabalho de qualidade pode ser feito sem
concentração e auto-sacrifício, esforço e dúvida.”*

Max Beerbohm

RESUMO

O melasma é uma dermatose adquirida que causa alterações da cor da pele normal, resultante da hiperatividade dos melanócitos com produção excessiva de melanina podendo ser induzida por alguns fatores como radiação ultravioleta, gravidez, contraceptivos, influência genética, etc. Porém nenhum desses fatores pode ser comprovado isoladamente, a teoria mais aceita no desencadeamento dessa doença é a radiação ultravioleta. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre o tratamento do melasma utilizando a hidroquinona como despigmentante, o que foi realizado por meio de revisão de literatura. A hidroquinona é o despigmentante mais utilizada por dermatologistas, porém deve ser usado com cautela, pois em altas concentrações e uso prolongado causa efeitos indesejáveis como a ocronose exógena além disso, seu tratamento só é eficaz quando se utiliza protetor solar durante o tratamento.

Palavras-chave: Estrutura da pele, Melanina, Classificação da melanina, Síntese da melanina, Melasma, Hidroquinona, Despigmentantes, Hiperpigmentação.

ABSTRACT

The melasma is an acquired dermatosis that causes changes in the normal skin color, resulted from the hyperactivity of the melanocytes consequently in an excessive production of melanin what can be induced by some factors such as ultraviolet radiation, pregnancy, contraceptives, genetic influences, etc. But no one of these factors can be proven singly, the most accepted theory in the triggering of this disease is the ultraviolet radiation.

Having as an objective the knowledge of the development of the melisma and the use of depigmentants, through study obtained from a literature review, the treatment of melasma, with hydroquinone being associated or not with the glycolic acid, retinoic acid, azelaic acid and kojic acid and other. The hydroquinone is the most often used by dermatologists, but it should be used with caution, because in high concentrations and in prolonged use it causes undesirable effects as the exogenous ochronosis, its treatment is only effective when it is used the sunscreen.

Keywords: melasma, depigmentants, hydroquinone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da pele	14
Figura 2 – Ilustração das células Langerhans, melanócitos e Merkel	15
Figura 3 – Síntese da tirosinase	16
Figura 4 – Biossíntese da Melanina	17
Figura 5 – Melasma de coloração marrom claro e marrom escuro	18
Figura 6 – Estrutura da Hidroquinona	20
Figura 7 – Macula cinza acastanhada na região lateral da face com lesões despigmentadas no centro, tipo confeti	22
Figura 8 – Estrutura do ácido kójico	23
Figura 9 – Estrutura do retinol e ácido retinóico	24
Figura 10 – Estrutura do ácido azeláico	24
Figura 11 – Estrutura do ácido ascórbico	25
Figura 12 – Estrutura Molecular do ácido glicólico	26

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2.OBJETIVOS	12
2.1OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DE LITERARIA	14
4.1 ESTRUTURAS DA PELE.....	14
4.2 SINTESE DA MELANINA.....	15
4.2.1 Classificação Melanina	17
4.3 MELASMA.....	18
4.4 DESPIGMENTANTES.....	19
4.4.1 Hidroquinona	19
4.4.1.1 Mecanismo de Ação da Hidroquinona	20
4.4.1.2 Uso da hidroquinona	21
4.4.1.3 Modo de Uso, Contra- indicações e Efeitos Colaterais	22
4.5 OUTROS DESPIGMENTANTES UTILIZADO NA PRATICA CLINICA.....	23
4.5.1 ÁCIDO KÓJICO.....	23
4.5.2 ÁCIDO RETINÓICO.....	23
4.5.3 ÁCIDO AZELÁICO.....	24
4.5.4 ÁCIDO ASCÓRBICO.....	25
4.5.5 ÁCIDO GLICÓLICO.....	25
4.6 FILTRO SOLAR.....	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

A busca por uma pele considerada saudável esteticamente, vem preocupando as pessoas em geral. Com isso se tornou amplamente comum o uso de despigmentantes, pratica esta e muito utilizada na sociedade atual, devido a quantidades de pigmentos presentes nas células epidérmicas e dérmicas. (VELASCO et al., 2004; ROMEIRO, 2011). Entre estes pigmentos, está a melanina, substância responsável pela cor da pele, sendo que sua produção é denominada melanogênese a qual ocorre nos melanócitos presentes nas camadas basais da pele. (BOLDRINI, 2005).

O controle da melanogênese deve-se a enzima tirosinase, sintetizada no Retículo Endoplasmático Rugoso e transportada para o Complexo de Golgi junto aos lisossomos, sendo ativada pela adição de uma cadeia de açúcar, formando assim os melanossomas, onde ocorre a síntese e depósito de melanina. (NICOLETTI et al., 2002).

Alterações nestes pigmentos podem ocasionar doenças de pele, nas quais destaca-se o melasma. Representado por manchas castanhas na pele da face, pescoço e antebraço e decorre de uma alteração de pigmentações de diferentes intensidades, que acomete geralmente mulheres no início da gravidez. (COSTA et al., 2010).

Segundo Miot et al. (2009) vários fatores estão envolvidos, no desencadeamento da doença, entre eles: exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, fatores emocionais, entre outros.

O tratamento do melasma consiste no uso de despigmentantes, como a hidroquinona tópica, derivado fenólico que inibe a melanogênese, através do bloqueio da conversão de dopa em melanina, a partir da oxidação enzimática da tirosina pela tirosinase, sendo este um dos fármacos mais efetivos. (FIGUEIRO; FIGUEIRO-FILHO; COELHO, 2008). A hidroquinona tem efeito citotóxico sobre os melanócitos, devido a altas concentrações e uso prolongado, podendo causar irritações cutâneas, e seu uso contínuo podendo levar a ocronose exógena. (GONCHOROSKI; CÔRREA, 2005).

Estudos para o desenvolvimento de produtos cosméticos despigmentantes enfocam principalmente a interferência direta na síntese da produção de melanina,

tendo como principal responsável por este processo os princípios ativos. (TEDESCO; ADRIANO; SILVA, [2007-])

Vale ressaltar a importância de proteção solar de amplo espectro, diária e continuamente, pois o clareamento não atingiria o resultado esperado e as recorrências se tornariam mais frequentes. (HASSUN; BAGATIN; VENTURA, 2008).

De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 16 de março de 2006 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), “filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção solar, têm a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas, visando proteger a pele de certos efeitos danosos causados por essa radiação”.

Assim, torna-se importante o conhecimento sobre a hidroquinona, com ênfase em sua ação e efeitos adversos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre o tratamento do melasma utilizando a hidroquinona como despigmentante.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever os mecanismos do desenvolvimento do melasma.
- Citar prováveis fatores que favorecem o desenvolvimento do melasma.
- Demonstrar atuação da hidroquinona como agente despigmentantes.
- Apresentar efeitos colaterais que a hidroquinona causa devido à alta concentração e uso prolongado.
- Comentar sobre outros tipos de despigmentantes empregados na prática clínica.

3. METODOLOGIA

Este estudo é do tipo revisão de literatura, o qual foi realizado através de busca de artigos científicos e de manuais normativos, dissertações, teses e livros que abordassem o assunto discorrido.

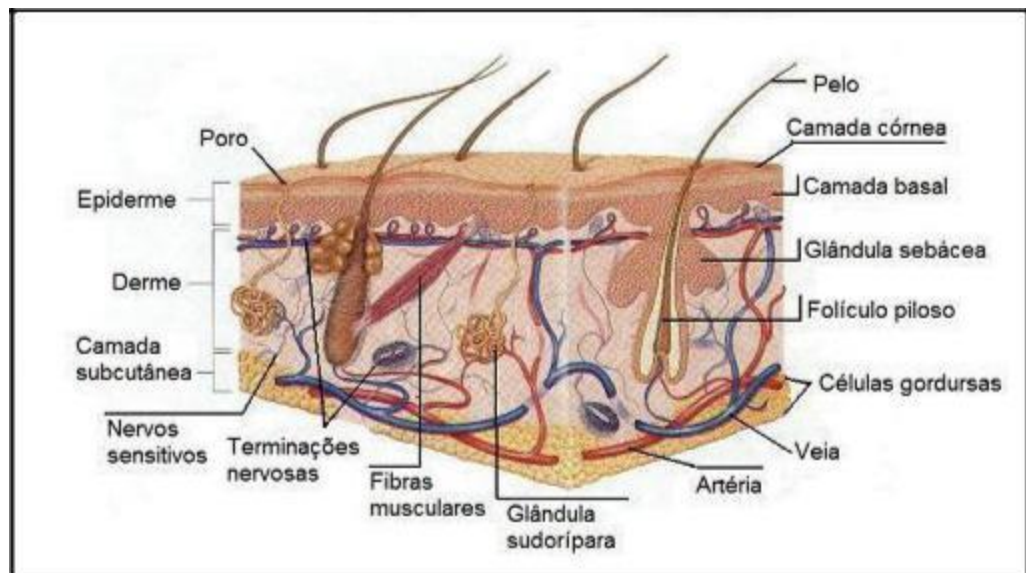
A busca foi realizada na Biblioteca “Júlio Bordignon” da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA do Município de Ariquemes, Estado de Rondônia e bancos de dados como: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Google acadêmico.

Realizou-se a pesquisa por meio do emprego de palavras-chave, de acordo com os descritores em saúde (Decs): Estrutura da pele, Melanina, Classificação da melanina, Síntese da melanina, Melasma, Hidroquinona, Despigmentantes, Hiperpigmentação.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ESTRUTURAS DA PELE

A pele possui área extensa ,com cerca de 15% do peso do corporal, tem como função principal atuar como barreira protetora do organismo contra agentes externos, sejam de natureza física, química ou biológica. (CAYE et al., 2008). Segundo Riva (2010) a pele é formada por camadas: epidérme, dérme e hipodérme ou tela subcutânea. (Figura 1).

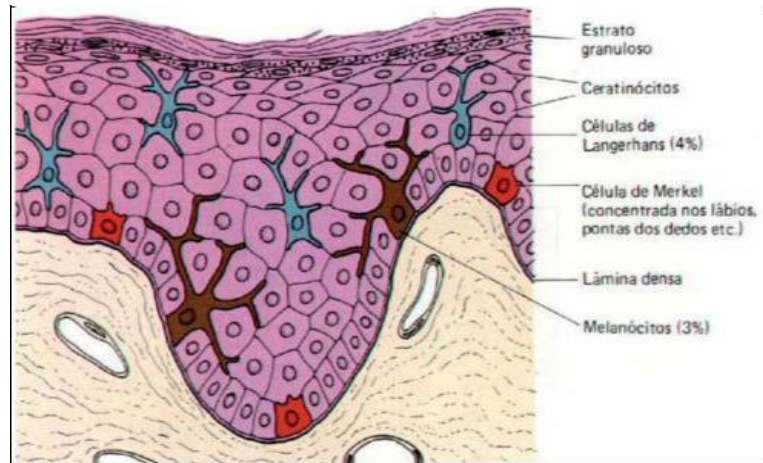


Fonte: MigueL-Júnior, (2007)

Figura 1 – Estrutura da pele

A região epidérmica é a camada mais externa, sua função é proteção e defesa. É formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, composto de células Langerhans, melanócitos e Merkel. (Figura 2). (ROCHA, 2011). As células Langerhans se formam a partir da medula óssea e migram para a epiderme. Sua função é reconhecer e destruir agentes estranhos que penetram na pele e alertar o sistema imunológico para atuar contra os invasores. (AMABIS; MARTHO, 2004). Já os melanócitos surgem das cristas neurais do embrião, sendo as células responsáveis pela produção de melanina, a qual dá origem a cor da pele e pêlos. (ROCHA, 2011). E as células de Merkel se localizam na camada mais profunda da

epiderme onde está em contato com os processos achatados de neurônio sensorial (células nervosa), a estrutura achatada chamada de disco táctil (de Merkel). As células de Merkel e os discos tácteis participam do sentido do tato, são células que têm como função entender os estímulos mecânicos conduzindo às fibras nervosas. (AMABIS; MARTHO, 2004).



Fonte: Miot et al., (2009)

Figura 2- Ilustração das células Langerhans, Melanócitos e Merkel

A região dérmica é uma camada onde se localiza as fibras de elastina e colágeno, encontram-se nela os anexos cutâneos, glândulas sudoríparas, sebáceas, vasos de menor calibre, pêlos, terminações nervosas que dão origem a sensação de frio e calor. (SOUZA, 2007). Ela é a segunda barreira de proteção contra batidas, sendo responsável pela irrigação sanguínea da epiderme. (GONCHOROSKI; CÔRREA, 2005). Segundo Riva (2010), embaixo da região dérmica, há uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a hipoderme ou tela subcutânea rica em fibras e em células que contém gordura (células adiposas), que além de compor reserva de energia, age como isolante térmico do corpo, e apesar de esta associada à pele não faz parte dela.

4.2 SÍNTESE DA MELANINA

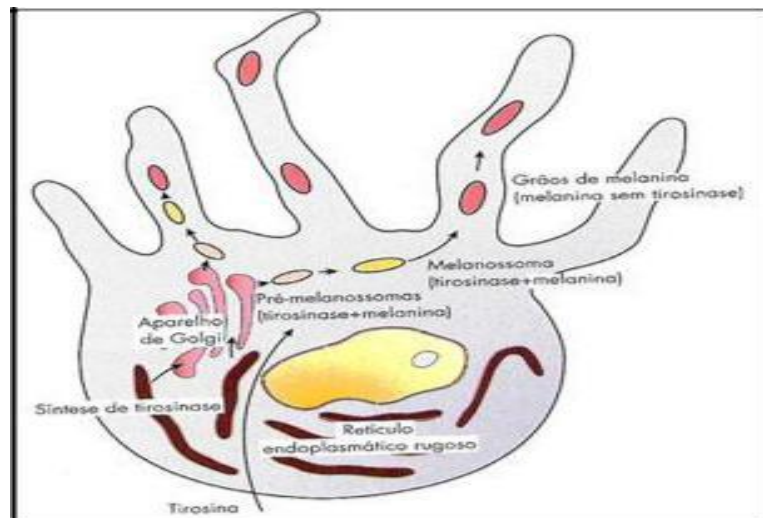
A melanina é um pigmento escuro que dá a cor da pele e pelos. Estruturalmente é um polímero orgânico, sintetizado a partir do aminoácido tirosina, que exerce duas importantes funções protetoras do organismo: aspira parte da

energia contida na radiação ultravioleta da luz solar e absorve radicais livres, compostos que aparecem quando a pele é afetada pela radiação ultravioleta sendo danosos ao organismo. (AMABIS; MARTHO, 2004). É o principal pigmento biológico envolvido na pigmentação cutânea, produzido por células especializadas denominada de melanócitos. (NICOLETTI et al., 2002).

Os melanócitos apresentam um alongamento que entram no interior das células mensageiras dos pêlos e das células das camadas basal e espinhosa da epiderme, introduzindo nelas grãos de melanina. (AMABIS; MARTHO, 2004).

A enzima tirosinase (Figura 3) é responsável por controlar a melanogênese que se inicia na superfície do Retículo Endoplasmático Rugoso, sendo transportada para o Complexo de Golgi junto aos lisossomos, e secretada para dentro de uma vesícula. (NICOLETTI et al., 2002).

Segundo Nicoletti et al. (2002), Complexo de Golgi libera um pré-melanossoma que, une-se com a vesícula para forma os melanossomas, local onde a enzima tirosinase converte a tirosina em eumelanina, que podem ser conceituadas como melaninas de cor pretas, ou marrom, já as feomelaninas são as melaninas de cor amarelada ou avermelhada.

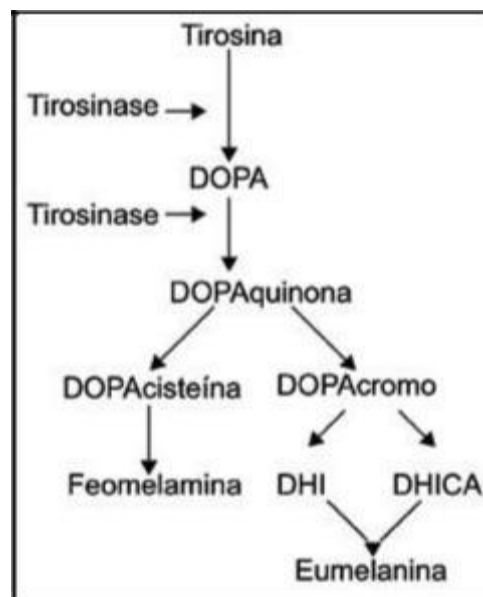


Fonte: Vasconcelo, (2008)

Figura 3 – Síntese da melanina

Devido à presença de oxigênio molecular, ocorre a conversão da tirosinase, que oxida a tirosina em dopa (dioxifenillalanina), e está em dopaquinona, sendo que a presença ou ausência de cisteína define a direção da reação: para síntese de

eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína (glutaciona), a dopaquinona é transformada em ciclodopa (leucodopacromo), e está em dopacromo, que se divide em duas vias de degradação de dopacromo: a primeira forma DHI (dopa, 5,6 diidroxindol), em maior extensão, e a outra forma DHICA (5,6 diidroxindol-2-ácido carboxílico), em menor quantidade (Figura 4). Este processo de formação da melanina é catalisado pela dopacromo tautomerase (Tyrp 2-Dct). (JUNQUEIRA; CARNEIRO; 2006, *apud* ROCHA, 2011).



Fonte: Monteiro, (2010)

Figura 4 – Biossíntese da Melanina

4.2.1 Classificação da Melanina

Segundo Gonchoroski e Côrrea (2005), alteração patogênica da cor natural da pele é devido a distúrbios dos melanócitos, podendo ser local ou generalizada. A distribuição da melanina se classifica em: acromias, hipocromias e hiperacromias.

A acromia é total ausência de melanina, caracterizada por manchas brancas na pele, apresentando, diversos formatos. A hipocromia é a diminuição da melanina, com aparecimento de manchas mais claras do que a pele normal devido à ausência dos melanócitos e problemas na transferência dos melanossomas, na qual ocorre uma insuficiência na produção de melanina. A hiperacromia ou hiperacromia ocorre

quando há uma produção excessiva de melanina, apresentando como manchas castanhas. (STEINER et al., 2009).

4.3 MELASMA

O melasma também conhecido como cloasma, é uma hipermelanose crônica adquirida que se caracteriza por máculas castanhas, que acomete ambos os sexos, com maior frequência em mulheres, geralmente na fase inicial da gravidez. (STEINER et al., 2009). Sua pigmentação pode ser de diferentes intensidade, do marrom claro ao escuro (Figura 5), devido a característica da pele do indivíduo e da melanina armazenada na lesão, estabelecendo assim o estágio da doença. (FREITAG, 2007).



Fonte: Romero et al., (2011)

Figura 5 – Melasma de coloração marrom claro e marrom escuro

O melasma é facilmente diagnosticado pelos dermatologistas. O uso de lâmpadas que emitem radiação ultravioleta, na faixa de 300-400 nm (Lâmpada de Wood) é um recurso útil na avaliação de pigmentação, determinando a profundidade do pigmento das manchas. Há vários fatores envolvidos na doença, mas nenhum pode ser isoladamente responsável pelo seu desenvolvimento. (MIOT et al.,2009).

Entre os fatores envolvidos são: influência genética, gravidez, contraceptivos, radiação ultravioleta (UV), entre outros. (MESQUITA-GUIMARÃES et al.,2005). A teoria mais aceita no desencadeamento dessa doença é radiação UV que causa a peroxidação dos lipídios da membrana celular, formando radicais livres, nos quais

podem estimular os melanócitos aumentando a produção de melanina. (COSTA et al., 2010).

A hiperpigmentação acomete até 75% das mulheres grávidas, em 63% dos casos centro-facial, 21% malar e 16% mandibular, esse conjunto tende a regredir após o parto, porém em 30% das gestantes as manchas persistem. (ALVES; NOGUEIRA; VARELLA, 2005).

O aparecimento do melasma na gravidez ainda é desconhecido, acredita-se que é devido a elevados níveis de hormônio, especialmente no terceiro trimestre da gravidez. Os hormônios estrogênios e progesteronas podem causar uma estimulação na melanogênese, alterando a hiperpigmentação da pele. (GAEDTKE, 2011).

4.4 DESPIGMENTANTES

O tratamento do melasma é um desafio para os dermatologistas. Há diferentes tipos de resposta ao tratamento entre os pacientes, além disso, as recidivas da doença são frequentes e desanima o paciente a adesão ao tratamento, principalmente por ter que usar frequentemente filtro solar. (FEITAG, 2007).

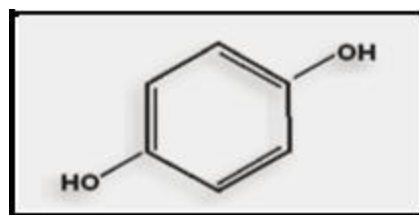
O tratamento do melasma consiste no uso de despigmentantes, que atuam em um local exclusivo do corpo, por mecanismos diferentes, retardando a proliferação dos melanócitos. (NICOLETTI et al., 2002).

De acordo com Rocha (2011), são encontradas diversas substâncias com fins despigmentantes como: ácido retinóico, ácido azelaico, ácido Kójico, ácido ascórbico, ácido glicólico, hidroquinona, entre outros. Além de tratamentos tópicos podem ser prescritos procedimentos com despigmentantes associados ao *peeling* químico, um procedimento que visa acelerar o processo de esfoliação cutânea, auxiliando na renovação das células. (VELASCO et al., 2004).

4.4.1 Hidroquinona

A hidroquinona (Figura 6) foi sintetizada, pela primeira vez, por Whoeler em 1844, quando este acrescentou hidrogênio ao composto 1-4 benzoquinona. (ROCHA, 2011). A hidroquinona é um composto de natureza fenólica, está presente

nas plantas, como componente do fumo de cigarros e de numerosos alimentos, chá, café, cerveja, pêras, uvas tintas, vinho tinto e produtos derivados do trigo. (VASCONCELOS,2008). Conhecida quimicamente como 1,4-benzonodiol e apresenta peso molecular de 110,11 g/mol. O fármaco se apresenta em forma de cristais brancos e cristalinos que se tornam escuros à exposição ao ar. Solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, praticamente solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno. Apresenta faixa de fusão entre 170°C a 171°C em sua forma molecular. (FUNARI, 2011).



Fonte: Aytemir; Karakaya, (2012)

Figura 6 – Estrutura da Hidroquinona

Segundo Hassun et al. (2012), a hidroquinona é utilizada no tratamento do melasma há mais de 50 anos, e continua sendo em seu principal tratamento até hoje. A hidroquinona pode ser veiculada em cremes, pomadas, geies ou loções só ou em associação com o seu uso isolado não se obtenham o efeito terapêutico desejado.

4.4.1.1 Mecanismo de ação da hidroquinona

Os compostos com ação despigmentantes agem como substrato da enzima tirosinase, que compete com a tirosina impedindo o desenvolvimento da melanina. (FIGUEIRÓ; FIGUEIRÓ-FILHO; COELHO, 2008).

Segundo Gardoni et al. (2004), a hidroquinona interfere especialmente na fabricação de nova melanina, provocando modificações estruturais nas membranas das organelas dos melanócitos, apressando a deterioração dos melanossomas, ao mesmo tempo em que compromete o metabolismo celular das membranas lipoproteicas das organelas citoplasmáticas, fazendo com que elas se rompam. Ainda segundo Gardoni et al. (2004), estudos comprovaram que o efeito inibitório da hidroquinona na melanogênese seria o resultado da competição eficaz da mesma

com a tirosina pela enzima tirosinase. Constatou-se ainda a ação da hidroquinona diretamente sobre a tirosinase que oxida a hidroquinona, produzindo quinonas citotóxicas dentro dos melanócitos. Assim, considera-se dois mecanismos de ação por meio dos quais a hidroquinona exerceria seu papel despigmentantes, por ação melanocitotóxica, ocasionando a redução da população de melanócitos, e por sua ação direta sobre a tirosinase, enfraquecendo a produção de pigmento melânico. (OKUYAMA, 2010).

Ambas as teorias são alimentadas pelo fato de que a despigmentação é reversível, assim explica-se a início de probabilidade com a ocorrência de repovoamento de melanócitos a partir da migração destes, provenientes da epiderme ou do bulbo do pêlo, vizinhos à área despigmentadas. (FUNARI, 2011).

4.4.1.2 Uso da hidroquinona

É frequentemente empregada por seu resultado como clareador da pele, sendo também utilizada nas indústrias químicas, seus derivados são usados em fotografia, resinas, plásticas e próteses dentárias entre outros. (RIBAS; SCHETTINI; CAVALCANTE, 2010).

As elaborações magistrais de uso externo são preparadas em poucas quantidades, contendo mais de uma substância ativa, sendo assim seu prazo de validade é dado a partir do conteúdo das substâncias ativas presentes, devendo ser analisadas às características físico-químicas dos princípios ativos presentes. Para evitar que ocorre a oxidação da hidroquinona deve-se escolher o antioxidante ou quelante apropriado para o controle de possíveis catalisadores da reação como presença de luz, temperatura e pH. Essa oxidação pode ser comprovada por meio de alteração de cor, formando assim uma irregularidade em sua qualidade. (NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009). É possível controlar essa oxidação por meio de pH ácido, material primário de recipiente que evita a entrada da luz e do controle da temperatura na sua armazenagem. (FUNARI, 2011).

De acordo com Kato, Souza e Gomes (2010), a hidroquinona varia de 2% a 10% de modo geral, para produtos que se destinam a aplicação facial, a concentração normalmente é 2% a 5% e para aplicação no tronco e extremidade, de 6% a 10%.

4.4.1.3 Modo de Uso, Contra- indicações e Efeitos Colaterais

De acordo com Korolkovas (2008), produtos à base de hidroquinona devem ser aplicados na área afetada, em uma fina camada, evitando o uso durante o dia, até obter o efeito almejado. É contra indicada para pacientes com hipersensibilidade ao fármaco, em crianças menores de 12 anos, em gestantes, durante o período de lactação, em pele irritada ou com queimadura solar e na região dos cílios e nos supercílios. Vale ressaltar que a hidroquinona pode provocar reações adversas, tais como eritema, sensação de queimação no local, manchas marrons nas unhas, despigmentação tipo confete (Figura 7), ocronose exógena sendo de suma importância os testes cutâneos prévios.



Fonte: Riba et al., (2010)

Figura 7- Macula cinza acastanhada na região lateral da face com lesões despigmentadas no centro, tipo confete

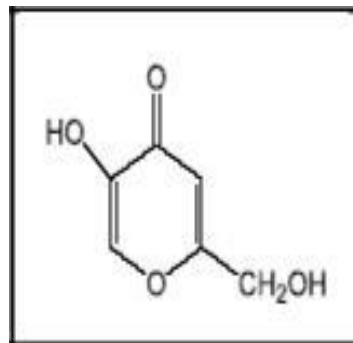
De acordo com uma pesquisa duplo-cego com voluntários sadios realizada por Gardoni et al. (2004), a hidroquinona 4% é mais eficaz, como despigmentante do que o ácido fítico 2%, pois a mesma reduziu o número de melanócitos e alterou o processo de renovação celular da epiderme.

Em estudo duplo-cego comparativo realizado por Moreira et al. (2010), em pacientes portadoras de melasma, das 13 pacientes 10 apresentaram melhora clínica do melasma, com melhora total em quatro pacientes e parcial em seis tratadas com hidroquinona 4%. Já as pacientes tratadas com *Skin Whitening Complex* 5%, obtiveram melhora total em duas pacientes e parcial em seis pacientes, tendo assim melhor resultado clínico com hidroquinona.

4.5 OUTROS DESPIGMENTANTES UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA

4.5.1 ÁCIDO KÓJICO

O ácido kójico (Figura 8) é uma substância retirada de fungos dos gêneros de *Aspergillus*, *Penicillium* e *Acitobacter*. Entre seus atributos está à ação antimicrobiana e quelante de íons de cobre, na qual é responsável pela ação de inativar a tirosinase, inibindo assim a produção de melanina. (CALAÇA; STETS; NAGATA, 2011).



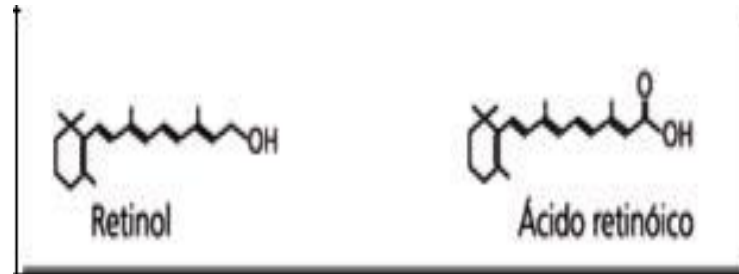
Fonte: Correr, (2004)

Figura 8 – Estrutura do ácido kójico

4.5.2 ÁCIDO RETINÓICO

O ácido retinóico, (Figura 9) vitamina A ácida ou tretinoína, age sobre a hiperpigmentação, através do efeito esfoliativo, o que facilita sua eliminação através das células epidérmicas, ou seja, diminui o tempo de contato entre os queratinócitos e os melanócitos, promovendo uma perda rápida do pigmento disperso. É largamente utilizado como preventivo da hiperpigmentação pós-inflamatória, garante uma uniformidade na aplicação do agente *peeling*. Está disponível em concentrações de 0,01% a 0,1% em cremes ou gel e em concentrações mais elevadas (1 a 5%) para uso em consultório, sob supervisão médica. Durante todo o

período do tratamento e posteriormente é necessário o uso do filtro solar. (GONCHOROSKI et al., 2005).

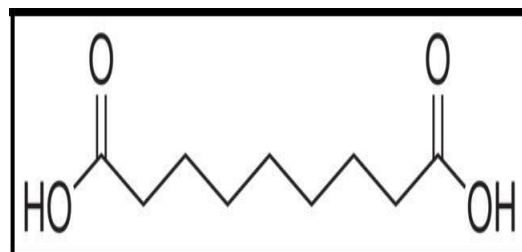


Fonte: Ambrosio, Campos e Faro, (2006)

Figura 9 – Estrutura Adaptada do retinol e ácido retinóico

4.5.3 ÁCIDO AZELÁICO

O ácido azeláico (Figura 10) é um ácido dicarboxílico e atua como antiacnéico, por suas ações, como antibacteriano contra *Staphylococcus epidermidis* e o *Propionibacterium acnes*; antiinflamatório; reduz o nível de lipídeos da superfície da pele; e controla o ciclo de renovação celular dentro do folículo piloso, evitando seu bloqueio por material queratinoso. Além de possuir ação como despigmentante cutâneo, inibindo a síntese de melanina nos melanócitos, sendo indicado para lentigo maligno, hiperchromia pós-inflamatória e hiperpigmentação fotoquímica. (BRASIL, 2005).



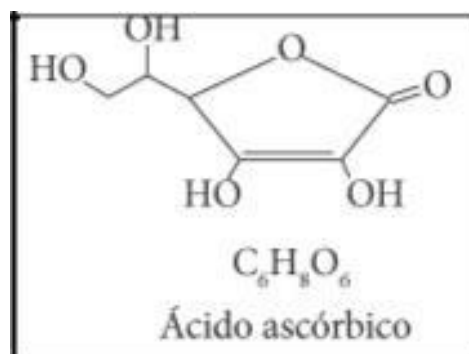
Fonte: Sigma-Aldrich, (2011)

Figura 10 – Estrutura do ácido azeláico

Devido às preparações de ácido azelaico possuir nível de concentração máxima de 20%, com a concentração máxima permitida para o uso sistêmico é de 6g/dia, além de ser aplicada topicamente, acima de 10% a dose é encontrada na epiderme e na derme, a absorção percutânea depende do tipo de formulação, variando de 3% (pomada ou emulsão) a 8% (gel) da dose aplicada e a maioria da dose aplicada é excretada inalterada na urina, considerando que o ácido azelaico não está inscrito no CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) como substância de uso cosmético. através do Parecer Técnico nº 1, de 9 de junho de 2005, deixa registrada a proibição do uso de ácido azelaico em produtos cosméticos.

4.5.4 ÁCIDO ASCÓRBICO

O ácido ascórbico (Figura 11), também conhecido como vitamina C, é um despigmentante natural, que mantém a melanina sob a forma reduzida e descorada, mas possui efeito transitório. A inativação da tirosinase é interrompida até a transformação oxidativa da tirosina em DOPA e ainda apresenta ação anti-radical livre, que protege as células. Entretanto devido sua instabilidade em formulações para uso tópico, fez-se necessário o desenvolvimento do Fosfato-ascorbato de Magnésio (VC-PMG), que é um complexo de vitamina C, estável em soluções aquosas e com capacidade de penetrar a pele, liberando a vitamina intacta. (FIGUEIRÓ; FIGUEIRÓ-FILHO; COELHO, 2008).

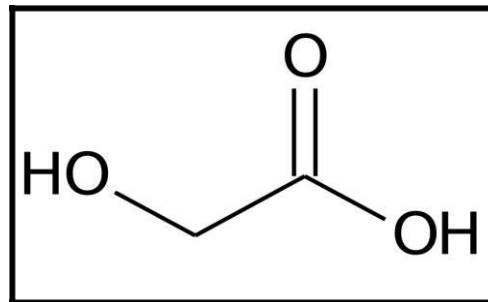


Fonte: Toralles et al., (2008)

Figura 11 – Estrutura do ácido ascórbico

4.5.5 ÁCIDO GLICÓLICO

O ácido glicólico (Figura 12) é um alfa hidroxí-ácido encontrado na cana de açúcar age sobre a hiperpigmentações através do efeito esfoliativo. O uso do alfa hidroxí-ácido é indicado devido sua baixa toxicidade sistêmica, podendo substituir outros agentes despigmentantes, como o ácido tricloroacético e o fenol, que vão atuar no estrato córneo, na dilatação superficial de vasos sanguíneos e no espessamento da epiderme e da derme, além de estimular os fibroblastos a produzirem uma quantidade maior de colágeno e elastina regenerando assim a pele. (SCHEINBERG, 1994).



Fonte: Aytemir; Karakaya, (2012)

Figura 12 – Estrutura Molecular do ácido glicólico

4.6 FILTRO SOLAR

De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 16 de março de 2006 da ANVISA, "filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção solar, têm a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas, visando proteger a pele de certos efeitos danosos causados por essa radiação". Além disso, no Brasil, enquadram-se na categoria de cosméticos, como grau de risco 2, conforme RDC nº 211, pois são produtos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso.

De acordo com Korolkovas (2008) as substâncias anti-solares são classificadas como anti-solares físicos, os quais são opacos a todos os

comprimentos de onda da luz e impedem as queimaduras solares através do chamado efeito “guarda-chuva”, formando uma barreira mecânica à luz solar; enquanto os chamados anti-solares químicos absorvem uma porção específica do espectro da luz ultravioleta.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o tratamento eficaz do melasma é necessário conhecimento da síntese e localização da melanina, já que os agentes terapêuticos empregado são de uso tópico. O diagnóstico é realizado através da lâmpada Wood através da medida da quantidade que luz ultravioleta entra na epiderme ocorrendo sua absorção pela melanina, o que aumenta a pigmentação. Assim, a partir de áreas escuras, a localização da pigmentação permite prognosticar a resposta ao tratamento.

A hidroquinona é frequentemente empregada por seu resultado clareador da pele, e como todos os medicamentos deve ser usado com cautela, devido a possibilidade do paciente ter ocronose pelas altas concentrações empregadas e uso prolongado.

Com base nos estudos relatados se faz necessário conhecimento mais aprofundado sobre estes despigmentantes, devido a efeitos colaterais típicos de cada produto.

REFERÊNCIAS

ALVES, G. F.; NOGUEIRA, L. S. C.; VARELLA, T. C. N. Dermatologia e gestação. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2005, vol.80, nº.2, p.179-186. Disponível:< <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005000200009>>. Acesso: 06/06/2012

AMABIS, M. J.; MARTHO, R. G.; **Origem da Vida Citologia e Histologia Reprodução e Desenvolvimento**. Editora Moderna Ltda, São Paulo- SP- Brasil, 2006.

AMBROSIO, C. L.; CAMPOS, F. A. C. S.; FARO, Z. P. Carotenóides como alternativa contra a hipovitaminose A. **Rev. Nutr.**, 2006, vol.19, nº.2, p. 233-243. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000200010>>. Acesso: 15/06/2012.

AYTEMIR, M.D.; KARAKAYA, G. Kojic Acid Derivatives. **Medicinal Chemistry and Drug Design**, 2012. Prof. Deniz Ekinçi (Ed.). ISBN: 978-953-51-0513-8, InTech. Disponível em:< <http://www.intechopen.com/books/medicinal-chemistry-and-drug-design/kojic-acid-derivatives>>. Acesso: 27/05/2012

AZULAY-ABULAFIA, L.; TANAKA, R.; SPINELLI, L.; LEVITES, J.; JORDÃO, D. N.; LEÃO, R. S.; CELIA, S.; CAMPOS L. C. E.; ROCHA, P. C.; DUQUE-ESTRADA, E. O. Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH). Estudo de observação de eficácia de clínica. **Revista Brasileira de Medicina** [online], Agosto, 2003, vol. 60, nº 8. Disponível em:< <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/rbm/v60n8a10.pdf>>. Acesso: 06/01/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara Técnica de Cosméticos – CATEC. **Parecer Técnico nº 1, de 9 de junho de 2005: Proibição do uso de Ácido Azelaico em Produtos Cosméticos**. Disponível em:< http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer_acido_azelaico.htm>. Acesso: 24/05/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 47, De 16 De Março De 2006**. Disponível em:< <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/14c345804aee4083b759bfa337abae9d/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+47,+de+16+de+mar%C3%A7o+de+2006.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso: 04/06/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de medicamentos 2001**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 40 p. : il – (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.25). disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf>. Acesso: 05/06/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 211, de 14 de Julho de 2005.** Disponível em:<http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rdc_211_julho_2005.pdf>. Acesso: 04/06/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 237, de 22 de agosto de 2002. Regulamento Técnico sobre Protetores Solares em Cosméticos.** Disponível em:<http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rdc_237_agosto_2002.pdf>. Acesso: 04/06/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006.** Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2006/rdc/214_06rdc.htm>. Acesso: 03/06/2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 33, de 19 de abril de 2000.** Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/33_00rdc.htm>. Acesso: 03/06/2012

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.** Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm>. Acesso: 03/06/2012.

BRASIL, Food Ingredients. Dossiê de antioxidantes. **Revista FIB**, 2009, nº.6. Disponível em:<<http://www.revista-fi.com>>. Acesso: 25/02/2012.

BEITUNE, P. E. I.; DUARTE, G.; MORAIS, E. N.; QUINTANA, S. M.; VANNUCCHI, H. Deficiência da vitamina a e associações clínicas: revisão. **ALAN**. [online], 2003, vol.53, nº.4, p.355-363. Disponível em:<http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222003000400004&lng=es&nrm=iso>. Acesso: 25/05/2012.

BOLDRINI, F. **Obtenção e caracterização do complexo molecular hidroquinona/beta- ciclodextrina e estudo do uso dermatológico.** Araraquara: UNESP, 2005. p.116. (Dissertação - Mestrado). Disponível em:<<http://www.posgraduacao.fcfar.unesp.br>>. Acesso: 28/12/2011.

BONFILIO, R.; EMERICKB, G. L.; NETTO- JÚNIOR, A.; SALGADO, H. R. N. Farmácia Magistral: sua Importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, 2010, vol.34, nº.3, p.653-664. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2010/v34n3/a1874.pdf>>. Acesso:

CAYE, M. T.; RODRIGUES, S.; SILVA, D.; ADRIANO, J. Utilização da vitamina C nas alterações estéticas do envelhecimento cutâneo. Disponível em:<<http://siaibib01.univali.br/pdf/MariLuci%20Caye%20e%20Sonia%20Rodrigues.pdf>>. Acesso: 03/02/2012.

CALAÇA, G. N.; STETS, S.; NAGATA, N. Determinação Simultânea de Ácido Kójico e Hidroquinona por Espectrofotometria Visível e Calibração Multivariada. **Química Nova**, 2011, vol. 34, nº. 4, p. 630-635. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422011000400015>>. Acesso:10/05/2012.

COSTA, A.; MOISES, T. A.; CORDERO, T.; ALVES, C. R. T.; MARMIRORI, J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2010; vol.85, nº.5, p.613-20. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a03.pdf>>. Acesso: 06/01/2012.

COSTA, A.; PEREIRA, M. O.; MOISÉS, T. A.; CORDERO, T.; SILVA, A. R. D.; AMAZONAS, F. T. P.; BENTIVOGLIO, F.; PEREIRA, E. S. P. Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. **Surgical e Cosmetic Dermatology** [online], 2011, vol.3, nº.3, p.207-12. Disponível em:< <http://www.surgicalcosmetic.org.br/public/artigo.aspx?id=159>>. Acesso: 02/04/2012.

CORRER, C. J.; CORDEIRO, G.; João GASPARETTO; PERALTA-ZAMORA, P.; PONTAROLO, R. Determinação de Ácido Kójico em Produtos Farmacêuticos por Espectroscopia UV-Vis E Processo de Calibração Multivariada. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, 2005, vol.24, nº.3, p. 416-20. Disponível em: < http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_3_3_P19V9D359T.pdf>. Acesso: 28/05/2012

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2011, vol. 32, nº.1, p. 263-268. Disponível em:<http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1444/1111>. Acesso: 05/06/2012.

FIGUEIRÓ, T. L. M.; FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; COELHO, L. R. Pele e gestação: aspectos atuais dos tratamentos e drogas comumente utilizados – Parte I. **Revista Feminina**, 2008, vol.36, nº. 8, p.511. Disponível em:<http://www.febrasgo.com.br/arquivos/femina/Femina2008/agosto/Femina_agosto2008-511.pdf>. Acesso: 07/01/2012.

FRASSON, A. P. Z.; CANSSI, C. M. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas**, 2008, vol. 29, nº.2, p. 195-199. Disponível em:< http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs/vol29n2/trab33.pdf>. Acesso: 27/12/2011.

FREITAG, F. M. **Aspectos clínicos, gravidade da doença e impacto na qualidade de vida de mulheres com melasma atendidas em um hospital universitário do sul do Brasil.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre: UFRGS, 2007, p.86 (Dissertação – Mestrado). Disponível em:< <http://hdl.handle.net/10183/11411>>. Acesso: 07/01/2012.

FUNARI, A. P. **Controle de qualidade comparativo de gel de hidroquinona referência e similar**. Novo Hamburgo-RS: FEEVALE, 2011, p.40 (Dissertação-Graduação). Disponível em:<<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Monografia/MonografiaAnaFunari.pdf>>. Acesso: 25/02/2012.

GAEDTKE, G. N. **Abordagem Terapêutica do Melasma na Gestação – Revisão Bibliográfica**. Curitiba: UTP, 2011 (Dissertação de Pós-Graduação). Disponível em:<<http://tcconline.utp.br/wp-content/uploads/2011/11/abordagem-terapeutica-do-melasma-na-gestacao-revisao-bibliografica.pdf>>. Acesso: 07/01/2012.

GARDONI, B. L. K.; SATO, M. E. O.; PONTAROLO, R.; NORONHA, L.; REICHERT, A.; SERAFINI, S. Z. Avaliação Clínica e Morfológica da Ação da Hidroquinona e do Ácido Fítico como Agentes Despigmentantes. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, 2004, vol. 23 nº. 3, p. 297-303. Disponível em:<http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP_23_3_1_4_L5VV8OR4G6.pdf>. Acesso: 10/05/2012.

GONCHOROSKI, D. D.; CÔRREA, G. M. Tratamento de Hiperpigmentação Pós-Inflamatória com diferentes formulações clareadoras. **Infarma**, 2005, vol.17, nº. 3/4. Disponível em:<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/17/tratamento_de_hiperpigmentacao.pdf>. Acesso: 10/05/2012.

HASSUN, K. M.; BAGATIN, E.; VENTURA, K. F. Melasma. **Revista Brasileira de Medicina**, 2008, vol. 65, Edição Especial Cosmiatria. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3882>. Acesso: 02/04/2012.

KATO, F. P.; SOUZA, M. S.; GOMES, A. J. P. S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2010, vol.31, nº.2, p.199-203. Disponível em:<http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1085/952>. Acesso: 06/06/2012.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, 15^o. Ed.

MAGALHÃES, G. M.; BORGES, M. F. M.; QUEIROZ, A. R. C.; CAPP, A. A.; PEDROSA, S. V.; DINIZ, M. S. Estudo duplo-cego e randomizado do *peeling* de ácido retinoico a 5% e 10% no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. **Surgical e Cosmetic Dermatology**, 2011, vol.3, nº.1, p.17-22. Disponível em:<<http://www.surgicalcosmetic.org.br/public/artigo.aspx?id=109>>. Acesso: 02/04/2012.

MESQUITA-GUIMARÃES, J.; BAUDRIER, M. T.; MOTA, A.; BARROSA, M. R.; TAVARES, M. R.; BARROS, M. A.; RESENDE, C. Creme despigmentante D4 no tratamento do melasma. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, 2005, vol.33, nº.1, p.19-24.

Disponível em:<<http://www.medcutan-ila.org/articulos/2005/1/pdf/04-040.pdf>>. Acesso: 06/01/2012.

MIGUEL-JÚNIOR, A. Pele Humana- Composição. **Medicina geriátrica**, 2007. Disponível em:<<http://www.medicinageriatrica.com.br/2007/07/07/pele-humana-composicao/>>. 21/06/2012.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**,. 2009, vol.84, nº.6, p. 623-635. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000600008>>. Acesso:07/01/2012.

MOREIRA, A. M.; BRAVO, B. S. F.; AMORIM, A. G. F.; LUIZ, R. R.; ISSA, M. C. A.; Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. **Surg Cosmet Dermatol.**, 2010, vol. 2, nº.2, p.99-104. Disponível em:<www.surgicalcosmetic.org.br/download_file.aspx?TargetFile...n2... >. Acesso: 03/06/2012.

NICOLETTI, M. A.; COSTA. E.P.; COSME. K.Z.; **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões.** (Edição em Português),nov-dez 2009, vol.84. Disponível em: http://scholar.google.com.br/scholar?start=40&q=melasma+com+hidroquinona&hl=pt-br&as_sdt=0,5pdf. Acesso: 07/01/2012.

NICOLETTI, M. A.; ORSINE, E. M. A.; DUARTE, A. C. N.; BUONO, G. A. Hiper Cromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos. **Cosmetics & Toiletries** (Edição em Português), 2002, vol. 14. Disponível em:<http://www.tecnopress-editora.com.br/pdf/NCT_443.pdf>. Acesso: 07/01/2012.

OKUYAMA, S. S. K. Proposta de Padronização para o Preparo de Medicamentos nas Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas e Líquidas. Curitiba: PUCPR, 2010 (Dissertação – Mestrado), p.193. Disponível em:<http://www.biblioteca.pucpr.br/tede/tde_arquivos/13/TDE-2010-04-28T075104Z-1390/Publico/Sybelles_Okuyama.pdf>. Acesso: 25/02/2012.

PIRES, R. S. O.; NETO-FILHO, M. A. Controle Farmacológico do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade pelo do uso de Cloridrato de Metilfenidato. **Revista UNINGÁ Review**, 2010, vol. 04, nº.2, p. 06-14. Disponível em:<<http://www.uningareview.com.br/adm/uploads/2a9073d95ca16ee0373b0777ccf1ef85.pdf> >. Acesso: 15/02/2012.

RIBAS, J.; SCHETTINI, A. P. M.; CAVALCANTE, M. S. M. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2010, vol.85, nº. 5, p.699-703. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000500017>>. Acesso: 06/01/2012.

RIVA, D. D. ; O uso do minoxidil associado à tretinoína no tratamento da alopecia androgenética. **Revista UNINGÁ Review**, 2010, vol. 04, nº.2, p. 15-24 Disponível em:<<http://www.uningareview.com.br/adm/uploads/2a9073d95ca16ee0373b0777ccf1ef85.pdf>>.Acesso: 15/02/2012.

ROCHA, M.P.L., A Hidroquinona no tratamento do Melasma **Revista UNINGÁ Review**, 2011, nº. 05(3). p.92–100. Disponível em:<http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1085/952.pdf>. Acesso: 07/02/12.

ROMERO, S. A. R.; PEREIRA, P. M. R.; MARIANO, A. V. O.; FRANCESCONI, F.; FRANCESCONI, V. A. Aplicação da dermatoscopia no auxílio diagnóstico da ocronose exógena. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011, vol.86 (4Supl1),p.31-34. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4s1/v86n4s1a07.pdf>>. Acesso: 07/01/2012.

SIGMA-ALDRICH. **Estrutura do ácido azeláico**. Disponível em:<<http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>> Acesso: 06/06/2012.

SOUZA, F. L. C. **Desenvolvimento de Bases Emulsionadas de Silicone e Água e Avaliação Comparativa com Bases Emulsionadas de Óleo e Água Para Uso Externo de Uso Mais Comum em Manipulação**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2007 (Dissertação–Mestrado). Disponível em:<http://teses.ufrj.br/FF_M/FabioLuzCostaDeSouza.pdf>. Acesso:

STEINER, D.; FEOLA, C.; BIALESKI, N.; SILVA, F. A. M. Tratamento do Melasma: Revisão Sistemática. **Surgical e Cosmetic Dermatology**, 2009, vol.1, nº. 2, p.87-94. Disponível em:<<http://www.surgicalcosmetic.org.br>>. Acesso: 24/01/2012.

SCHEINBERG, R. *Alpha-hydroxy acids for skin rejuvenation*. **West J Med**. 1994, vol.160, nº.4 366–367. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1022437>>. Acesso: 03/06/2012.

URASAKI, M. B. M. Alterações fisiológicas da pele percebidas por gestantes assistidas em serviços públicos de saúde. **Acta Paul Enferm.**, 2010, vol. 23, nº.4, p.519-25. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/ape/v23n4/12.pdf>>. Acesso: 03/05/2012.

TESESCO, I. R.; J. ADRIANO; SILVA, D. **Produtos Cosméticos Despigmmentantes Nacional disponíveis no mercado**, Vale do Itajaí: UNIVALI, [2007-] - (Dissertação). Disponível em:<<http://siaibib01.univali.br/pdf/lonice%20Remiao%20Tedesco.pdf>>. Acesso: 08/02/2012.

TORALLES, R. P. et al. Determinação das constantes cinéticas de degradação do ácido ascórbico em purê de pêssego: efeito da temperatura e concentração. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, 2008, vol.28, nº.1, p. 18-23. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612008000100004>>. Acesso: 27/05/2012.

VASCONCELO, M, P, T, M. **Estudo e Desenvolvimento de um manipulado com Hidroquinona** 2008? (Tese). Disponível em:<http://sigarra.up.pt/ffup/teses_posgrad.tese?P_SIGLA=TF&P_ALU_NUMERO=060604002&P_LANG=0.pdf>. Acesso: 06/01/2012.

VELASCO, M. V. R.; RIBEIRO, M. E.; BEDIN, V.; OKUBO, F. R.; STEINER, D. Rejuvenescimento da pele por *peeling* químico: enfoque no *peeling* de fenol. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, 2004, vol. 79, nº.1, p.91-99. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000100011>>. Acesso: 10/05/2012.

ZANINI, M. Gel de ácido tricloroacético: Uma nova técnica para um antigo ácido. **Med Cutan Iber Lat Am.**, 2007, vol.35, p.14-17. Disponível em: <<http://www.medcutan-ila.org/articulos/2007/1/pdf/05-059.pdf>>. Acesso: 04/06/2012.