

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**FATORES DE RISCO PARA MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM
ESTUDO CASO-CONTROLE**

ANA CAROLINA HANDEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

BOTUCATU – SP

2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**FATORES DE RISCO PARA MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM
ESTUDO CASO-CONTROLE**

**MESTRANDA: ANA CAROLINA HANDEL
ORIENTADOR: HÉLIO AMANTE MIOT**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

BOTUCATU – SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Handel, Ana Carolina.

Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo de caso-controle / Ana Carolina Handel. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot Capes: 40101029

1. Gravidez. 2. Pele - Doenças. 3. Distúrbios de pigmentação da pele. 4. Melanose.

Palavras-chave: Gravidez; Hormônios sexuais; Melanose; Pigmentação da pele; Transtornos da pigmentação.

Agradecimentos

Aos docentes, médicos, residentes e funcionários do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela oportunidade de desenvolvimento do trabalho, apoio e incentivo.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Patologia, pelo apoio recebido.

À Dra. Luciane Donida Bartoli Miot, pela recepção acolhedora e calorosa, e por todo apoio e valiosas contribuições na elaboração deste trabalho.

À aluna de iniciação científica, graduanda do curso de medicina, Paula Basso Lima, e a residente de dermatologia Vanessa Mello Tonolli pelo auxílio na coleta dos questionários, sempre dispostas a colaborar e tornar o trabalho o mais completo possível.

Ao Dr. Sanches pela oportunidade de aprender ao seu lado e possibilitar a realização da disciplina para obtenção dos créditos na USP.

A Dra Valquiria, que sempre me apoiou e incentivou na coleta dos dados e foi amiga em momentos extenuantes.

Aos meus sócios, Dra. Clarissa Callegaro, por ter me apresentado o Dr. Hélio, e dado o empurrão inicial para essa trajetória, e ao Dr. Emir Martins Junior, pela amizade e paciência durante todo este período.

À Eliete Soares, pelas fotografias que contribuíram para a elaboração da aula e do trabalho.

À Vânia Soler, secretária da Pós-graduação da Patologia, pela dedicação, atenção e paciência em todos os momentos de dúvidas e urgências.

Às funcionárias do ambulatório de Dermatologia, pela organização do atendimento aos pacientes.

Aos pacientes e voluntários, que com sua colaboração, tornaram possível a realização deste estudo.

Agradecimento especial

Ao meu orientador, Dr. Hélio Amante Miot, por ter desde o início acreditado no meu potencial, mesmo sem termos trabalhado anteriormente. Foi um voto de confiança enorme. A forma apaixonada que o senhor trata a dermatologia é fascinante e estimulante. São pessoas como o senhor que fazem a dermatologia valer a pena, pois nos dão ânimo para diariamente trabalharmos e buscarmos o melhor para nossos pacientes e nossas vidas. Me faltam palavras para lhe agradecer o crescimento que o senhor me proporcionou. Durante todo este período ao seu lado eu ganhei o que de mais valioso o ser humano pode ter na vida, o conhecimento. Muito obrigada pela oportunidade. Quem sabe eu lhe vejo no doutorado!

Dedicatória

Ao meu marido, Rodrigo, por todo apoio e incentivo em minha vida. Você é uma fonte de inspiração. Tê-lo ao meu lado fez esta jornada prazerosa e muito mais gratificante.

Aos meus pais e minhas irmãs, pelo carinho, amizade e todos ensinamentos proporcionados durante minha vida. Por terem me ensinado o quanto o conhecimento é importante e que sempre devemos buscar o máximo nas nossas vidas. Amo todos vocês!

Trabalho realizado no ambulatório do
Departamento de Dermatologia e
Radioterapia da FMB-Unesp.

Sumário

Índice de abreviaturas	9
Resumo	10
1. Introdução.....	12
2. Primeiro manuscrito.....	14
3. Objetivos.....	51
4. Segundo manuscrito.....	52
5. Conclusões gerais	74
6. Perspectivas	75
7. Apêndices.....	77
8. Anexos.....	90

Índice de abreviaturas

ACO – Contraceptivo oral hormonal combinado.

Anti-TPO – Anticorpos anti-peroxidase tireoidiana.

Arctg – Função arco tangente.

DHEA – Deidroepiandrosterona.

EUA – Estados Unidos da América.

FSH – Hormônio folículo-estimulante.

IC 95% – Intervalo de confiança de 95%.

IDATE-T – Inventário de Ansiedade - Traço.

IGF2 – *Insulin-like growth factor type II* (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2).

IMC – Índice de massa corporal (peso/altura²).

ITA° – *Individual typology angle* (Ângulo tipológico individual).

LDP – Linhas de demarcação pigmentar.

LH – Hormônio luteinizante.

LIP – Luz Intensa Pulsada.

MASI – *Melasma Area and Severity Index* (Índice de gravidade e área do melasma).

MelasQoL – *Melasma Quality of Life Scale* (Escala de qualidade de vida em melasma).

MelasQoL-PB – *Melasma Quality of Life Scale - Brazil* (Escala de qualidade de vida em melasma validada para o português do Brasil).

MC1R - Receptor de melanocortina tipo 1.

MCR – Microscopia confocal reflectante.

MSH – Hormônio estimulante de melanócitos.

NGFR – *Nerve growth factor receptor* (Receptor do fator de crescimento neural)

OR – *Odds ratio* (Razão de chances).

RUV – Radiação ultravioleta.

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia.

SNP – *Single-nucleotide polymorphism* (Polimorfismo único de nucleotídeo).

T3 – Triiodotironina.

T4 – Tetraiodotironina.

TSH – Tireotrofina (hormônio estimulante da tireoide).

TYRP1 – *Tyrosinase-related protein 1* (Proteína relacionada à tirosinase 1).

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

UV – Ultravioleta.

UVA – Radiação ultravioleta tipo A.

UVB – Radiação ultravioleta tipo B.

Resumo

Melasma é hipermelanose crônica, localizada, simétrica adquirida, que acomete áreas fotoexpostas, preferencialmente a face, o que causa estresse emocional. Ocorre de forma mais frequente entre mulheres adultas.

Sua patogênese não é totalmente compreendida apesar de alguns fatores de risco serem conhecidos, como história familiar, exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, cosméticos e medicamentos fotossensibilizantes. Há evidente predisposição genética, já que mais de 40% dos pacientes referem familiares acometidos.

O principal objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de melasma facial em mulheres.

Realizou-se estudo caso-controle envolvendo mulheres adultas, portadoras ou não de melasma facial, pareadas por idade. As variáveis foram agrupadas em níveis hierárquicos: dados constitucionais, variáveis de exposição, variáveis ligadas à estímulos hormonais e traços de ansiedade, avaliados pelo questionário IDATE-T; e analisados por regressão logística múltipla condicional.

Pacientes com melasma apresentaram, preferencialmente, fototipos III a V, iniciaram sua doença entre a terceira e quarta décadas de vida, referiram frequente acometimento familiar e ascendência europeia e indígena. Do ponto de vista clínico, houve maior acometimento de topografias centrais da face e os principais fatores desencadeantes foram a gestação, insolação e contraceptivo oral combinado.

Quando comparados aos controles, mulheres com melasma diferiram de seus controles quanto aos fototipos, ascendência indígena (OR=2,25), anos de moradia rural/praias (OR=1,07), tempo de trabalho exposto ao sol (OR=1,05), tempo de atividades de lazer exposto ao sol (OR=1,03), uso de antidepressivo/ansiolítico

(OR=5,11), irregularidade menstrual (OR=3,99), histórico de gestação (OR=3,58), anos de uso de contraceptivo oral (OR=1,24) e escores de ansiedade (OR=1,07). História familiar de melasma foi referido em 61% dos casos e 10% dos controles (OR=14,3).

Concluiu-se que o melasma facial em mulheres está associado à capacidade de pigmentação da pele, ancestralidade indígena, exposição solar crônica, estímulos hormonais sexuais, como histórico de gestação e uso de contraceptivo oral, uso de psicotrópicos e maiores escores de traço de ansiedade.

Palavras-chave: Melanose, Pigmentação da pele; Raios Ultravioleta; Transtornos da pigmentação, Anticoncepcionais, Gravidez, Hormônios, Hormônios Esteroides Gonadais.

1. Introdução

Melasma é uma hipermelanose cutânea crônica adquirida, caracterizada por máculas acastanhadas, irregulares e simétricas que se distribuem nas áreas fotoexpostas, especialmente a face. Afeta ambos os gêneros, mas em maior proporção as mulheres (9 a 10:1), especialmente, durante a menacme.¹

Incide principalmente entre fenótipos mais pigmentados (Fitzpatrick III a V) e estima-se que 15-35% das mulheres adultas brasileiras sejam portadoras da doença. Devido ao frequente acometimento facial, melasma inflige importante impacto à imagem corporal, causando estresse psicológico, alterando a qualidade de vida dos pacientes, além de gastos relacionados aos tratamentos.^{2,3}

Sua patogênese e etiologia não são totalmente compreendidas, apesar de alguns elementos desencadeantes serem conhecidos, como exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, cosméticos, processos inflamatórios da pele e medicamentos fotossensibilizantes. Há, ainda, evidente predisposição genética, já que mais de 40% dos pacientes referem familiares acometidos.⁴

Neste estudo realizamos uma revisão sobre aspectos clínicos e epidemiológicos do melasma. Além disso, avaliamos, de forma comparativa, elementos clínicos, demográficos, de exposição solar e hormonal, além de fatores relacionados à ansiedade; para explorar sua associação com o desenvolvimento do melasma facial em mulheres, permitindo a composição de modelos de risco e um conhecimento maior da população afetada.

Os resultados permitem planejar estratégias de prevenção primária nesses grupos, e, adicionalmente, contribuir para o entendimento de sua fisiopatologia,

lançando luz ao aperfeiçoamento dos tratamentos disponíveis, que ainda são pouco satisfatórios.

Referências:

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol* 2009;84:623-35.
2. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:151-6.
3. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:655-62.
4. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97.

2. Primeiro manuscrito

Texto em português segundo as normas da revista Anais Brasileiros de Dermatologia.

Título: Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica.

Title: Melasma: a clinical and epidemiological review.

Autores:

Ana Carolina Handel

Dermatologista, Mestranda em Patologia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

Luciane Donida Bartoli Miot

Dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP

Hélio Amante Miot

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

CONFLITO DE INTERESSE: nenhum

FONTE DE FINANCIAMENTO: nenhum

Resumo

Melasma é uma hipermelanose cutânea crônica adquirida, caracterizada por máculas irregulares, acastanhadas e simétricas distribuídas nas áreas fotoexpostas, principalmente, na face; sendo causa frequente de procura por cuidado dermatológico.

Afeta, em uma maior proporção, mulheres, sobretudo, durante a menacme. Acomete principalmente fenótipos mais pigmentados (Fitzpatrick III a V), e, devido ao frequente acometimento facial, inflige impacto à qualidade de vida.

Sua patogenia não é totalmente compreendida, apesar de alguns elementos desencadeantes serem conhecidos, como exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, cosméticos, processos inflamatórios da pele e medicamentos fotossensibilizantes. Há, ainda, evidente predisposição genética, já que mais de 40% dos pacientes referem familiares acometidos.

Neste artigo, os autores discutem os principais aspectos clínicos e epidemiológicos do melasma.

Palavras-chave: Melanose, Pigmentação da pele; Raios Ultravioleta; Transtornos da pigmentação, Anticoncepcionais, Gravidez, Hormônios, Hormônios Esteroides Gonadais.

Abstract

Melasma is a chronic acquired hypermelanosis of the skin, characterized by irregular and symmetrical brown macules distributed in sun-exposed areas, especially the face, which causes frequent demand for dermatological care.

It usually affects women, especially during the menacme, and pigmented phenotypes (Fitzpatrick III to V). Because frequent facial involvement, it inflicts impact the quality of life.

Its pathogeny is not yet completely understood, although there are some known precipitating factors such as sun exposure, pregnancy, hormones, steroids, cosmetics, skin inflammatory drugs and photosensitizers. There is also a clear genetic predisposition, since over 40% of patients referred relatives affected.

In this article, the authors discuss the main clinical and epidemiological aspects of melasma.

Key-words: *Melanosis, Skin pigmentation, Ultraviolet rays, Pigmentation disorders, Contraceptive Agents, Pregnancy, Hormones, Gonadal Steroid Hormones.*

Introdução:

Melasma é uma disfunção da melanogênese em humanos, resultando em hipermelanose cutânea localizada, adquirida e crônica, que ocorre simetricamente nas áreas fotoexpostas, especialmente de mulheres durante a menacme.¹

A palavra melasma se origina do radical grego “*melas*” que significa enegrecido, em referência a sua apresentação clínica acastanhada. A denominação máscara da gravidez, manchas hepáticas, cloasma uterino, cloasma gravídico e cloasma virginal (do latim *chlóos* e do grego *cloazein*: esverdeado) não caracterizam a doença, em sua totalidade, tampouco, são semanticamente adequados, apesar de “cloasma” permanecer referido na literatura médica.¹⁻⁴

É doença reconhecida desde os relatos de Hipócrates (470-360 A.C.). O termo agrupava uma série de melanizações cutâneas, assim como era referida sua piora após exposição solar, calor do fogo, frio e inflamações cutâneas. Posteriormente, Joseph Plenck, em seu livro “*Doctrina de Morbis Cutaneis*” separou sete variantes de melasma, que os denominou *Ephelis* (do grego: pequena mancha): *solaris*, *ignealis*, *vesticario*, *gravidarum*, *hepatica*, *dismenorrhoealis* e *haemorrhoidalis*.⁵

Relatos seminais de melasma na literatura médica ocidental datam de 1934 e 1961. No primeiro, o autor descreve uma mulher, com 20 anos de idade, em Londres (Inglaterra), apresentando lesão supralabial acastanhada de margens bem definidas e piora após exposição solar.² No segundo, os autores descreveram detalhadamente uma série de 15 pacientes da região de Los Angeles (EUA), entre 25 e 43 anos, apresentando hiperpigmentação da face, simétrica, sem etiologia

conhecida. Dentre as 14 mulheres, dez engravidaram e 4 referiram “melanose da gravidez”.⁶

Frequência

Melasma é uma discromia comum que frequentemente motiva busca pelo atendimento dermatológico. Sua prevalência populacional varia de acordo com a composição étnica, fototipos e intensidade da exposição solar.

Em um estudo de base populacional de 2010, que entrevistou 1500 adultos em vários Estados do Brasil, os distúrbios da pigmentação foram relatados como a principal causa de procura ao dermatologista, em 23,6% dos homens e 29,9% das mulheres.⁷

Segundo levantamento de diagnósticos de 57.343 consultas dermatológicas no Brasil, desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) no ano de 2006, as melanodermias – entre elas, o melasma – representaram o terceiro maior grupo de doenças em consultórios dermatológicos, contabilizando 8,4% das queixas, o que variou de 5,9% a 9,1% nas diferentes regiões do País.⁸

Em 2008, no Nepal, um trabalho realizado com 546 pacientes dermatológicos evidenciou melasma como o quarto diagnóstico mais frequente e a primeira dermatose pigmentar referida.⁹ Além disso, um estudo retrospectivo realizado na Arábia Saudita, que analisou dados de 1076 pacientes dermatológicos, também descreveu alterações pigmentares como a quarta dermatose mais comum.¹⁰

Outro levantamento envolvendo 2000 pacientes dermatológicos de origem negra, em Washington DC, revelou que a terceira queixa mais citada foram problemas pigmentares outros, que não vitiligo. Destes pacientes, a maioria

recebeu o diagnóstico de hiperpigmentação pós-inflamatória, seguido, em frequência, pelo melasma.¹¹

A incidência populacional do melasma não é conhecida com precisão, assim como não se comprovou se houve modificação, nas últimas décadas, com o aumento gradual da exposição solar no lazer e atividades diárias a que a população vem se submetendo.¹²

Sabe-se que melasma ocorre em todos os grupos étnicos e populacionais, porém, estudos epidemiológicos referem maior predominância entre fenótipos mais pigmentados, como asiáticos do leste (japoneses, coreanos e chineses), indianos, paquistaneses, povos do Oriente Médio e África mediterrânea. Nas Américas, é comum entre hispânicos e brasileiros, que habitam regiões intertropicais, onde há maior exposição à radiação ultravioleta (RUV).¹³⁻¹⁵

Em estudo de base populacional de 2013, que envolveu 515 adultos trabalhadores do Campus Universitário da Unesp de Botucatu, SP (Brasil), melasma foi identificado em 34% das mulheres e 6% dos homens (artigo *no prelo* – Anexo 1).

A grande miscigenação populacional do Brasil e a situação geográfica preferencialmente tropical favorecem o desenvolvimento da doença no País. Ponderando as diferentes regiões e suas composições étnicas, os autores estimam que 15-35% das mulheres brasileiras adultas sejam acometidas pelo melasma (artigo *no prelo* – Anexo 1).

Da mesma forma, um inquérito populacional de 855 mulheres iranianas, na cidade de Ardebil, em 2002, melasma foi identificado entre 39,5% das entrevistadas, sendo 9,5% dos casos, em gestantes.¹⁶

Em trabalhadores de arrozais indianos, a prevalência atingiu 41%.¹⁷ Some-se a isso a ocorrência de melasma em crianças do altiplano andino, o que sugere que a

combinação entre a resposta pigmentar (fototipo) e a intensidade da exposição solar desempenhem papel importante no desenvolvimento da doença.¹⁸

Foi também aplicado questionário em uma população árabe residente na cidade de Detroit (EUA) e identificou-se que 14,5% apresentavam melasma e 56,4% tinham como principal queixa alteração no tom da pele.¹⁹

Já na população latina residente no Texas (EUA), a prevalência de melasma foi de 8,8%, o que deve ser somado a 4,0% dos entrevistados que referiram ocorrência de melasma no passado.²⁰

Como melasma resulta de uma alteração local da pigmentação, afeta preferencialmente, fenótipos mais melanizados, prevalecendo em fototipos (classificação Fitzpatrick) III a V, intermediários, mas raramente em fototipos extremos.

Em uma casuística de 302 pacientes brasileiros 34,4% apresentavam fototipo III, 38,4% fototipo IV e 15,6% fototipo V.²¹ Na Tunísia, a avaliação de 188 mulheres evidenciou: 14% fototipo III, 45% fototipo IV e 40% fototipo V.²²

Teoriza-se que indivíduos de fototipo I não consigam induzir pigmentação adicional e os de fototipo VI já a produzam com máxima eficiência, caracterizando fenótipos estáveis de pigmentação. Isto também se evidencia pelo pequeno número de casos de melasma na população europeia, com fototipos predominantemente baixos, e entre negroides da África-subsaariana.

Da mesma forma, fototipos extremos são menos evidentes em populações miscigenadas. A influência da ancestralidade em populações altamente miscigenadas, como a brasileira, não foi ainda estudada de forma adequada quanto à incidência da doença.

Estudando sobre as dermatoses que acometem imigrantes latino-americanos na Espanha, demonstrou-se que 6,7% apresentavam alguma alteração pigmentar, contra 3,2% da população espanhola. Melasma ocorreu em 2,5% dos latinos e em 0,5% dos espanhóis (OR=5,1). Ainda, entre os latinos, a ascendência indígena americana foi referida por 65,3% destes.²³

Vários estudos realizados em diferentes grupos étnicos caracterizaram o envolvimento feminino durante a menacme.^{21,22,24-27}

No Brasil, verificou-se que a maior parte (>70%) dos casos femininos se desenvolvem entre a segunda e quarta décadas de vida (20 a 35 anos), corroborando achados da literatura e sugerindo a possível relação hormonal na fisiopatologia. Na Tunísia, 87% das mulheres tinham idades entre 20 e 40 anos. Na Índia, Singapura e em um estudo global, as idades médias de desenvolvimento da doença foram mais elevadas: 30, 34 e 38 anos.^{21,22,26,28}

Há evidências que fototipos mais baixos desenvolvam a doença mais precocemente, sugerindo que a melanina exerça papel fotoprotetor e retarde o surgimento do melasma.²¹

Há clara predominância feminina entre os relatos da doença, estimada entre 9 a 10:1. Um estudo indiano identificou uma relação menos expressiva (6:1), já em Singapura, houve uma predominância mais notável 21:1.^{26,28}

Em uma investigação realizada em Porto Rico, os homens representavam apenas 10% dos casos e demonstravam as mesmas características clínico-histopatológicas das lesões em mulheres. Isso evidencia que, apesar de importantes, hormônios sexuais femininos não sejam um elemento causal essencial para o desenvolvimento da doença.²⁴

Foram avaliados, em 2009, dois grupos de trabalhadores mexicanos e um grupo de trabalhadores vindos da Guatemala (maior ascendência indígena), do sexo masculino residindo na Carolina do Norte (EUA). A prevalência do melasma foi maior nos pacientes acima dos 31 anos de idade (70%), no grupo da Guatemala (36%), e nos que falavam língua indígena. Subsidiando a hipótese de que fatores genéticos influenciem o desenvolvimento e a prevalência da doença.²⁹

Em outro estudo indiano, uma proporção ainda maior entre homens e mulheres foi identificada, em que entre 120 pacientes com melasma, 25,8% eram homens. Associa-se a isso o fato da população apresentar fototipos altos, 58,1% serem trabalhadores de áreas externas (exposto ao sol), grande parte do país situar-se em latitudes intertropicais e ao hábito de usar óleos vegetais (p. ex.: óleo de mostarda) após o banho, associado à exposição solar.³⁰

Também na Índia, demonstrou-se que a média de idade e duração da doença são similares entre homens (33,5 e 3,5 anos) e mulheres (31,5 e 3,1 anos). Os principais fatores de risco identificados para os homens foram exposição solar (48,8%) e história familiar (39,0%). Diferentemente das mulheres em que se observou risco associado à gravidez (45,3%), exposição solar (23,9%) e uso de contraceptivos orais combinados (ACO) (19,4%).³⁰

Na Tunísia, entre 197 pacientes com melasma, nove (5%) eram homens, com fototipos IV e V. Exposição à luz solar foi mencionada como fator desencadeante para cinco homens, e como fator agravante, para oito deles. Apenas três pacientes declararam história familiar de melasma.²²

A prevalência do melasma na gestação apresenta grande variabilidade nos diferentes países estudados. Um estudo transversal no Sul do Brasil identificou melasma em 10,7% entre 224 gestantes.³¹ No Irã, identificaram-se 16%, no

Marrocos, 37%, e no Paquistão, 46%.^{22,32,33} Isso fortalece a evidência da participação hormonal na sua gênese, uma vez que níveis elevados de estrogênio, progesterona e melanocortinas representam possíveis fatores desencadeantes do melasma na gestação.³⁴

Já na França, em 1994, observou-se uma prevalência de melasma em 5,0% de um grupo de 60 gestantes. A possível razão para tal discrepância entre os estudos pode ser a diferença nos fototipos, mais altos na população brasileira e do Irã, ratificando a hipótese que melasma seja mais comum em fenótipos mais melanizados.³⁵ Os melasmas induzidos por gestação são associados ao desenvolvimento mais precoce da doença e maior número de áreas faciais envolvidas, contudo, não se correlaciona com hiperpigmentação de outras áreas induzido pela gravidez.^{21,36,37}

Cerca de 40-50% das pacientes femininas apresentam doença desencadeada por gestação ou ACO, sendo que, entre 8% a 34% das mulheres que tomam ACO (contraceptivo oral hormonal combinado) desenvolvem melasma, o que também foi referido após terapia de reposição hormonal.^{38,39}

A história natural do melasma ainda não foi adequadamente estudada. As casuísticas evidenciam importante redução da prevalência após os 50 anos de idade o que pode se dever à menopausa e a própria redução do número e atividade melanocítica que ocorre com o envelhecimento.^{1,40}

Os melasmas associados à gestação costumam desaparecer completamente, com o tratamento, em até um ano após o parto, e atingem 6% de remissão espontânea, todavia, até 30% das pacientes evoluem com alguma sequela pigmentar. O quadro é mais persistente em mulheres que fizeram uso de ACO e nos melasmas com pigmentação mais intensa. Recorrências são comuns em

gestações subsequentes e as chances de se apresentar melasma pela primeira vez durante uma gravidez aumentam com história de gestações múltiplas.^{27,33,39,41}

Qualidade de vida

O melasma inflige importante impacto na aparência, causando estresse emocional e constrangimento social, alterando a qualidade de vida dos pacientes acometidos, além dos gastos relacionados aos tratamentos e procedimentos, cujos resultados, nem sempre, suplantam as expectativas dos pacientes.

Por acometer principalmente a face, o que o torna facilmente visível e presente no cotidiano, o melasma angustia os pacientes. Nesse contexto, gera impacto negativo na qualidade de vida, afetando seu bem-estar psicológico e emocional, o que com frequência motiva a procura do dermatologista.

Pacientes relatam comumente sentimentos como: vergonha, baixa autoestima, anedonia, falta de motivação para sair de casa e insatisfação. Os autores já identificaram ideação suicida motivada pelo melasma.

Em 2003, baseado no SKINDEX-16, Balkrishnan e colaboradores desenvolveram e validaram o MelasQoL (*Melasma Quality of Life Scale*), um questionário específico composto de 10 perguntas para avaliar o efeito do melasma no estado emocional, relações sociais e atividades diárias. A versão em inglês do MelasQoL mostrou alta consistência interna, validade e poder discriminatório, quando comparada aos questionários gerais: DLQI e SKINDEX-16. MelasQoL já foi validado para diferentes países, inclusive o Brasil (Quadro 1).⁴²⁻⁴⁶

No Brasil, 300 pacientes de ambos os sexos responderam o MelasQoL, sendo selecionados 30 pacientes por região geográfica (Norte, Nordeste, Centro-

oeste, Sudeste e Sul). Entre os itens que as respostas predominaram, observou-se que durante todo tempo ou a maior parte do tempo: 65% referiam incômodo com as manchas, 55% sentiam frustração e 57% sentiam constrangimento pela condição de sua pele.⁴⁴

Em estudo realizado em Campinas (Brasil), com 56 pacientes, a partir do emprego do MelasQoL, observou-se que lesões faciais geram grande insatisfação, baixa autoestima, privação do convívio social e menor produtividade no trabalho ou escola.⁴⁷

Quadro 1. MelasQoL-PB. Questionário específico de qualidade de vida para o melasma, validado para o português falado no Brasil. O escore total varia de 10 a 70.

Responda:	1 – Nem um pouco incomodado	
	2. – Não incomodado na maioria das vezes	
	3. – Não incomodado algumas vezes	
	4. – Neutro	
	5. – Incomodado algumas vezes	
	6. – Incomodado na maioria das vezes	
	7. – Incomodado todo o tempo	
Considerando a sua doença, melasma, como você se sente em relação a:		
1. A aparência da sua pele		()
2. Frustração pela condição da sua pele		()
3. Constrangimento pela condição de sua pele		()
4. Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele		()
5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por ex: interações com a família amigos, relacionamentos íntimos...)		()
6. Os efeitos da condição da sua pele sobre o seu desejo de estar com as pessoas		()
7. A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto		()
8. As manchas da pele fazem você não se sentir atraente para os outros		()
9. As manchas da pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo		()
10. As manchas da pele afetam o seu senso de liberdade		()
TOTAL		()

Em outra pesquisa para avaliação da qualidade de vida de 109 pacientes gestantes com melasma realizado em Curitiba (Brasil), a média do escore do MelasQoL-PB foi de 27,2, apontando impacto negativo nessas pacientes. Notou-se que os domínios de qualidade de vida mais afetados pelo melasma foram aqueles relacionados ao bem-estar emocional, a aparência da pele, frustração e constrangimento.⁴⁸

Há fraca correlação entre o MelasQoL e a gravidade da doença estimada pelo escore MASI (*Melasma Area and Severity Index*), sugerindo que a percepção subjetiva da doença pelo paciente ultrapassa a dimensão clínica da discromia.^{49,50} Isso significa que decisões terapêuticas não podem ser baseadas somente em aspectos clínicos, mas devem também levar em consideração características psicológicas, contemplando a abordagem das dimensões de maior influência para cada paciente.⁵¹

O MelasQoL também evidenciou que pacientes com menor nível educacional e portadoras de alterações psiquiátricas, incluindo depressão moderada e ansiedade, apresentam maior grau de impacto emocional.^{15,50,52}

A concepção reducionista de muitos profissionais de que melasma represente apenas um componente meramente cosmético diminui diagnósticos, a percepção das necessidades individuais e oportunidades de tratamentos mais satisfatórios voltados às necessidades individuais dos pacientes.⁵³

Devido ao elevado grau de subjetividade dos itens e da quantidade de opções para a resposta, deve-se ter atenção e crítica na aplicação do MelasQoL a pacientes humildes ou com menor nível de instrução para aumentar a confiabilidade do instrumento.

Etiologia, fisiopatologia e fatores de risco

As causas precisas do melasma não são totalmente compreendidas, apesar de alguns fatores desencadeantes serem descritos, como exposição solar, gravidez, ACO e outros esteroides, alimentos, tumores ovarianos, parasitoses intestinais, hepatopatias, terapia de reposição hormonal, cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes, processos inflamatórios da pele e eventos estressantes.^{1,21,37,54} Isto sugere que o desenvolvimento do melasma sofra influência multifatorial, e dependa da interação de elementos ambientais e hormonais, com substrato genético susceptível.

A exposição solar, mas não a queimadura, é o fator desencadeante mais importante do melasma. A RUV aumenta diretamente a atividade melanogênica, provocando a pigmentação epidérmica, mais intensamente nas regiões com melasma que na pele adjacente.^{22,40}

A pigmentação do melasma geralmente melhora no inverno e se agrava no verão, ou imediatamente após exposição solar intensa. Além disso, nas regiões intertropicais, sua incidência populacional é aumentada.⁵⁵⁻⁵⁷ O uso de filtro solar de alto espectro reduz a intensidade da doença em até 50%, e diminui sua incidência na gestação em mais de 90%.^{58,59}

Na população andina, que vive em altitudes acima de 2000 metros, o melasma ocorre na maioria da população ameríndia, inclusive no sexo masculino, pelo tipo constitucional melanodérmico e maior intensidade de RUV.¹⁸

As principais radiações indutoras de melanogênese são o UVB e UVA. A radiação infravermelha e a luz visível têm potencial melanogênico na pele normal significativamente inferior.^{60,61} Seu papel no desenvolvimento e manutenção do

melasma não é claro. Todavia, os autores identificaram pacientes trabalhadores noturnos que se expõem ao calor de fornos (p.ex.: panificadores), e profissionais que se expõem a grande intensidade de luz (p.ex.: dentistas), que apresentam grande dificuldade de tratamento do melasma, e referem piora após exposição laboral.

Hormônios sexuais como estrógenos e progestágenos também estão relacionados ao surgimento do melasma. Gestação, ACO e terapia de reposição hormonal são os mais comumente referidos.^{38,39,62}

Em 61 mulheres que desenvolveram melasma decorrente de ACO, em 1967, nos EUA, 52 (87%) também o referiram na gestação. O que indica que um evento pigmentar induzido por hormônio sexual pode ser fator de risco para outro subsequente, em indivíduos predispostos.³⁹

Um estudo indiano comparou FSH, LH, prolactina, estrogênio e progesterona entre 36 mulheres com melasma e controles da mesma idade. Houve diferença nos níveis de 17- β -estradiol no início do ciclo menstrual entre os grupos, sugerindo que estrogênios circulantes possam ser fatores de risco e mantenedores da doença.⁶³

Outro estudo executado no Paquistão com 138 mulheres realizou dosagens séricas de estradiol, progesterona e prolactina e também evidenciou aumento significativo nos níveis de estradiol, tanto na fase lútea como folicular, das pacientes com melasma em comparação aos controles.⁶⁴

Estrógeno age em receptores nucleares e de forma não genômica nos melanócitos, induzindo a pigmentação.⁶⁵ Aumenta a expressão de receptores de melanocortina tipo 1 (MC1R), em cultura de melanócitos, o que está envolvido na fisiopatologia do melasma.⁶⁶⁻⁶⁸ Além disso, promove aumento da expressão do gene PDZK1, que leva à transcrição da tirosinase, apesar de não alterar o número

de melanócitos e/ou queratinócitos, e também foi demonstrada a participação de PDZK1 na pigmentação na pele de pacientes com melasma.⁶⁹⁻⁷¹

Entre homens, há um relato do desenvolvimento de melasma após terapia oral com estimuladores da produção de testosterona, um composto incluindo DHEA (deidroepiandrosterona), androstenediona, indol-3-carbinol e *Tribulus terrestris*, um estimulador gonadotrópico que eleva o LH.⁷² Além disso, foram identificados níveis aumentados de LH e reduzidos de testosterona em 15 homens com melasma, na Índia.⁷³ Também na França, relatou-se um homem com hipogonadismo completo, o que eleva LH e FSH, e reduz testosterona, que desenvolveu melasma facial.⁷⁴

Na gravidez, especialmente no terceiro trimestre, há estímulo para a melanogênese, e o aumento dos hormônios placentários, ovarianos e pituitários pode justificar o melasma associado à gravidez. A elevação do hormônio estimulante de melanócitos (MSH), estrogênio e progesterona também levam ao aumento da transcrição de tirosinase e dopacromo tautomerase, o que pode estar envolvido no desenvolvimento da pigmentação nessa fase.^{27,34}

A associação do melasma com endocrinopatias e doenças autoimunes da tireoide também já foi sugerida.^{75,76} Porém, estudo realizado no Irã com 45 mulheres com melasma e seus controles, avaliou os níveis séricos de anticorpos anti-peroxidase tireoidiana (anti-TPO), T3, T4 e TSH e não mostrou diferença entre os grupos.⁷⁷

Da mesma forma, foram investigados no ambulatório de dermatologia de um serviço universitário no Rio de Janeiro (Brasil), 20 pacientes com melasma idiopático. Concluiu-se que as reservas tireotróficas, prolactínica e gonadotróficas apresentaram-se normais, assim como a função ovariana e tireoidiana, não sendo

possível estabelecer correlação etiológica do melasma com os níveis hormonais observados.⁷⁸

Ademais, tireopatias podem acometer até 25% das mulheres durante o menacme, o que pode ter gerado confundimento, imputando-se associação com o desenvolvimento do melasma, porém, que não foi confirmado em estudos controlados.^{21,77,78}

Melasma é a melanodermia mais frequente em indivíduos de pele castanha a parda, e a predisposição familiar (componente genético) é o mais importante fator de risco para seu desenvolvimento, porém, nenhum padrão de segregação foi identificado, sugerindo herança poligênica.^{1,8}

Foi descrita ocorrência de melasma em duas gêmeas idênticas, na Inglaterra, em 1987, desencadeado por estímulo hormonal e piorado após exposição solar, porém, não ocorreu na outra irmã (não gêmea), fortalecendo a hipótese de susceptibilidade genética ao desenvolvimento da doença.⁷⁹

Em um estudo que envolveu 324 pacientes em nove centros no mundo, observou-se que 48% dos indivíduos com melasma referiam história familiar de pelo menos um parente com esta dermatose e, dentre os com história positiva, 97% eram em familiares de primeiro grau.²⁷ No Brasil, identificou-se 56% de história familiar entre 302 pacientes estudados.²¹ Por outro lado, menores frequências foram identificadas na Índia (33%), e em Singapura (10%), sugerindo que o desenvolvimento da doença possa sofrer controle epigenético hormonal e a influência de estímulos ambientais, como a RUV.^{26,28,80}

Ao questionar os pacientes sobre o fator desencadeante do melasma, gestação (26-51%), exposição solar (27-51%) e uso de ACO (16-26%) foram os três principais elementos referidos.^{21,22,27}

Um estudo prospectivo realizado na Tunísia, em 2010, com 197 pacientes avaliou fatores agravantes do melasma. Da mesma maneira que são referidos como desencadeantes, a exposição solar foi mencionada como principal fator agravante por 84% das pacientes, o uso de ACO por 38% e gravidez por 50%.²²

Alterações genéticas podem estar relacionadas ao favorecimento da estimulação da melanogênese no melasma. Em 2010 um grupo da Coreia do Sul evidenciou redução da expressão do gene H19, em pacientes com melasma. H19 é um gene que transcreve um RNA não codificante, mas que opera em *imprint* com gene do IGF2 (*insulin-like growth factor type II*).⁸¹

O decréscimo da transcrição do H19 em culturas mistas (melanócitos-queratinócitos) induz à melanogênese e transferência de melanina aos queratinócitos. Chama a atenção que quando se tenta reproduzir o experimento em culturas de melanócitos isolados, essa estimulação não se repete. Esses resultados sugerem que o H19 possa desempenhar um papel no desenvolvimento do melasma e fortalece a hipótese do envolvimento dos queratinócitos na sua fisiopatogênese.⁸²

O tratamento com estrogênio de culturas mistas (melanócitos-queratinócitos) depletados do gene H19 promove efeito suplementar na expressão de tirosinase. O que substancia a hipótese da participação do estrogênio na patogenia da doença.⁸¹

Em 2011, um estudo de exploração transcriptômica avaliou a expressão de 279 genes na pele acometida por melasma em comparação com pele sã perilesional. Níveis elevados de melanina e proteínas associadas a melanogênese foram observadas na epiderme lesada, assim como a expressão do mRNA da TYRP1 (*tyrosinase-related protein 1*), confirmando a hiperatividade da unidade epidermo-melânica no melasma. Além disso observou-se que genes moduladores

da via Wnt, como WIF1, SFRP2 e Wnt5a, mostraram-se mais expressos no melasma, sugerindo seu envolvimento na estimulação da melanogênese, na doença.⁸³

Genes ligados ao metabolismo lipídico como como PPAR α , ALOX15B, DGAT2L3 e PPARGC1A, mostraram-se menos expressos na pele com melasma, o que se confirmou posteriormente com estudo da função e reparo da barreira cutânea na pele lesada.⁸⁴

A unidade epidermo-melânica normalmente reage com melanogênese frente a certos estímulos inflamatórios.^{40,65,85} Melasma pode ser desencadeado ou agravado por procedimentos cosmiátricos que induzam inflamação cutânea, como *peelings* e terapias com luz / laser. Um estudo sobre a incidência de melasma em relação a tratamentos com luz intensa pulsada (LIP) concluiu que os pacientes que apresentam melasma subclínico podem exacerbar a lesão pelo uso da LIP. Os autores sugerem o uso de fotografia com UV antes do tratamento com LIP, afim de avaliar a existência de melasma latente e prevenir sua piora.⁸⁶

Diversos mediadores inflamatórios como a endotelina-1, *stem cell factor*, c-kit, GM-CSF, iNOS, VEGF, além de maior número de células inflamatórias e vasos foram descritos como mais expressos na pele com melasma em comparação com a pele são adjacente.^{1,82,87} Subsidiando a hipótese que ocorra maior reatividade inflamatória da pele lesada.

O uso de cosméticos e a ingestão de certas drogas, como agentes anticonvulsivantes e outras substâncias fotossensibilizantes também foram implicados como fatores de risco para o melasma.^{88,89} Também uma grande variedade de produtos químicos como arsênico, ferro, cobre, bismuto, prata, ouro; e

medicamentos como: antimaláricos, tetraciclina, anticonvulsivantes, amiodarona, sulfonilureias, entre outros, podem causar hiperpigmentação da pele, por depósito nas camadas superficiais ou por estímulo à melanogênese.^{6,90}

Entretanto, um estudo com 76 pacientes com melasma não encontrou associação entre a doença e o uso de qualquer produto químico, sugerindo que, embora possível, não sejam as exposições químicas exógenas o principal agente etiológico da doença.^{37,90}

Alguns pacientes referem ainda o desencadeamento do melasma após episódios estressantes e doenças afetivas (p.ex.: depressão).^{21,54} As proopiomelanocortinas (ACTH e MSH) são hormônios relacionados ao estresse e que podem ativar receptores de melanocortinas nos melanócitos, induzindo a melanogênese.¹ Há ainda evidências que o melanócito apresente resposta individualizada aos hormônios de estresse, com a mesma hierarquia do eixo hipotálamo-hipófise.⁹¹⁻⁹³ Porém, não há investigações sobre estados de ansiedade entre pacientes com melasma e controles saudáveis.

Foi aventada a possibilidade de um componente neural associado ao melasma. Pesquisadores da Coreia do Sul, em 2009 realizaram estudo comparativo entre biópsia de pele comprometida e pele adjacente em seis pacientes asiáticas. Evidenciou-se aumento no número de queratinócitos expressando NGFR (*nerve growth factor receptor*), endopeptidase neural e fibras nervosas na derme superficial da pele lesionada.⁹⁴ Esses achados subsidiam que neuropeptídios possam exercer papel no desenvolvimento ou manutenção da doença.

Há poucos estudos comparativos entre melasma e outras alterações melanocíticas. Em 2008, no Irã, um estudo caso-controle com 120 pacientes com melasma, demonstrou serem mais prevalentes entre os casos: lentigos (OR=5,2),

sardas (OR=5,9), angiomas rubi (OR=3,2) e nevos (OR=23,0), que podem indicar marcadores de fenótipos de risco.⁹⁵

É também pouco estudada a associação do melasma com hiperpigmentação pós-inflamatória. Em outro estudo realizado no Irã, em 2013, com 200 pacientes apresentando melasma associado à acne inflamatória e controles, da mesma idade, somente com acne inflamatória, encontrou-se uma chance seis vezes maior de pacientes com melasma desenvolverem hiperpigmentação pós-inflamatória. Sugerindo que a unidade epidermo-melânica esteja hiper-reativa nesses casos, apesar dos autores não terem controlado os resultados pelos fototipos.⁹⁶

Apresentação clínica

Melasma caracteriza-se por máculas acastanhadas, de contornos irregulares e limites nítidos. Surge nas áreas expostas ao sol, especialmente face e região cervical e, de forma menos comum, nos braços e região esternal.^{1,21}

A distribuição clínica das lesões do melasma facial pode ser categorizada em centrofacial e periférico (Figuras 1, 2 e 3). O tipo centrofacial engloba os casos em que as lesões predominam no centro da face, ou seja, glabelar, frontal, nasal, zigomático, labial superior e mento. O melasma periférico corresponde ao comprometimento das regiões fronto-temporais, pré-auriculares e ao longo dos ramos mandibulares.

Grande parte das pacientes refere lesões de melasma em ambas as regiões na época da consulta. Entretanto, a cinética evolutiva das topografias do melasma ainda não foi adequadamente elucidada.

Um estudo de 2013, no Brasil, relacionado a características epidemiológicas do melasma facial em mulheres brasileiras identificou a predominância do melasma centrofacial (51,7%) e misto (43,4%).²¹

Em levantamento de pacientes indianos, formas centrofaciais foram identificadas em 55% dos casos, porém, não faz referência a casos mistos.²⁶ Já estudo com 188 pacientes femininas na Tunísia evidenciou 76% com melasma centrofacial e 22% melasmas mistos.²²



Figura 1. Melasma centrofacial. Paciente do sexo feminino com lesão glabellar, zigomática e labial superior.

Devido à maior frequência em todas as séries de casos, o melasma zigomático (ou malar), foi sugerido como classificação independente de outras topografias. Entretanto, como apresenta alta co-ocorrência com formas centrafaciais, e, principalmente, com lesões glabellares, foi proposto que lesões zigomáticas fossem incluídas na classificação centrafacial.²¹

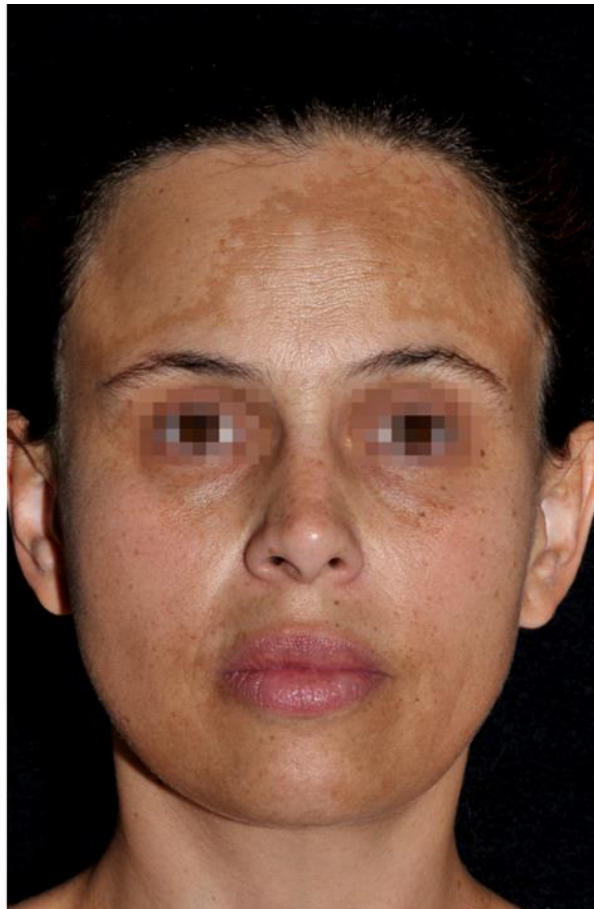


Figura 2. Melasma periférico. Paciente do sexo feminino com melasma frontal e temporal.

O melasma exclusivamente mandibular é raro, e pode representar uma forma de poiquilodermia de Civatte, pois as pacientes são frequentemente pós-

menopausadas, referem desenvolvimento após grande exposição solar e a análise de biópsias sugere significativo dano actínico.^{22,97} Um estudo brasileiro com 302 mulheres portadoras de melasma não encontrou elementos que possam individualizar formas mandibulares das periféricas. Nesta pesquisa, 64,8% das lesões mandibulares associaram-se a lesões parotídeas e em apenas dois casos (3,7%) apresentavam-se isoladas.²¹ Na Índia, a avaliação de 312 pacientes revelou apenas 1,6% de casos exclusivamente mandibulares.²⁶ Estes dados induzem à reflexão sobre a possibilidade de uma classificação de melasma facial central e periférico, exclusivamente.



Figura 3. Melasma misto. Paciente do sexo feminino com lesões frontais, temporais, parotídeas, mandibulares, zigomáticas, labiais superiores e mentonianas.

Segundo levantamento feito no Brasil, as regiões da face mais afetadas foram zigomática, supralabial, frontal, nasal, parotídea e mentoniana (Tabela 1).²¹ Entretanto, as topografias mais afetadas do melasma não coincidem, em frequência de acometimento, com as áreas mais irradiadas da face.⁹⁸

Tabela 1. Frequência de topografias faciais acometidas pelo melasma (Adaptado de Tamega AA *et al.*; 2013).²¹

Topografia	%
Zigomática	84
Supralabial	51
Frontal	50
Nasal	40
Parotídea	30
Mentoniana	29
Glabelar	25
Temporal	24
Mandibular	18

Embora menos comum (10-14%), outros sítios podem estar simultaneamente envolvidos, constituindo o melasma extrafacial (Figura 4) o qual pode se associar a qualquer dos demais padrões faciais.⁹⁹

Melasma extrafaciais se manifestam como manchas hiperocrômicas, irregulares, simétricas, nos antebraços e braços, região cervical, esternal e, eventualmente, no dorso. Melasma que acometem os membros superiores ocorrem preferencialmente entre mulheres com mais idade, menopausadas e podem

estar associados à terapia de reposição hormonal.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Análises histopatológicas de lesões de melasma dos membros superiores evidenciaram achados que se assemelham às características histológicas do melasma facial. Também não há particularidades epidemiológicas que levem a conclusão que melasma extrafacial componha doença independente.¹⁰⁰



Figura 4. Melasma extrafacial. Pigmentação castanha no colo, na área de exposição solar pelo decote.

Diagnóstico

O diagnóstico do melasma é fundamentalmente clínico, e não impõe maiores dificuldades ao dermatologista.

Os principais diagnósticos diferenciais do melasma são: efélides, lentigo solar, melanodermia tóxica, melanose de Riehl, hiperpigmentação pós-inflamatória, melanose por fricção, ocronose (endógena e exógena), lúpus eritematoso cutâneo. Pode-se também citar: fitofotodermatose, pelagra, fototoxicidade endógena, nevo de Ota, máculas *café au lait*, queratose seborreica, poiquilodermia de Civatte, nevo adquirido bilateral Ota-símile (Hori), hiperpigmentação periorbitária, eritrose peribucal pigmentar de Brocq, eritromelanose folicular facial, acantose *nigricans* facial, pigmentação induzida por medicamentos (p.ex.: amiodarona), melanose por fricção e líquen plano actínico.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Em pacientes de maior pigmentação, as linhas de demarcação pigmentar (LDP) podem confundir o diagnóstico. Um estudo realizado em hospital da Arábia Saudita com 1033 mulheres observou que 14% apresentavam LDP.¹⁰⁶ Em outro estudo no Texas (EUA), constataram-se 79% mulheres negras com pelo menos uma LDP.¹⁰⁷

O exame pela lâmpada de Wood (340 a 400nm), destaca a diferença de pigmentação da pele afetada, sendo que melasmas mais intensos à luz de Wood respondem melhor aos tratamentos tópicos.^{28,108}

A dermatoscopia (aumento variável de 6 a 400x) do melasma apresenta alterações bastante características, apresentando a possibilidade de observar o componente vascular, presente em um grande número de pacientes (Figura 5).¹⁰⁹ A intensidade de cor da melanina e a regularidade da rede pigmentar revelam sua densidade e nível de localização, indo do castanho escuro e boa definição de rede quando na camada córnea, passando por tonalidades de castanho claro e irregularidade da rede nas camadas mais inferiores da epiderme, ao azul ou cinza-azulado na derme.

A microscopia confocal reflectante (MCR) permite avaliação do melasma *in vivo*, e a identificação da melanina em todas as camadas do epitélio, além da derme, em todos os casos, desfavorecendo a antiga classificação de melasma epidérmico ou dérmico.¹¹⁰⁻¹¹²



Figura 5. Dermatoscopia de área transicional do melasma frontal (esquerda), e pele sã (direita). Observam-se telangiectasias mais intensas na área afetada e pigmento castanho, formando rede irregular.

A intensidade clínica do melasma facial podem ser estimadas pela colorimetria, mexametria e o escore MASI (*Melasma Area and Severity Index*).

A colorimetria quantifica e qualifica de forma objetiva e reprodutível o reflexo de uma fonte padronizada de luzes monocromáticas sobre um local da pele. O sistema colorimétrico mais empregado é o $L^*a^*b^*$, em que o eritema é melhor representado pelo canal a^* (vermelho-verde); a pigmentação melânica, é proporcional à redução do canal L^* (luminância), e o canal b^* representa a variação entre amarelo e azul. Permite ainda a extração do ângulo tipológico individual (ITA°), calculado pelo $\arctg [(L^*-50)/b^*] \times (180/\pi)$, que se associa inversamente à pigmentação cutânea.^{113,114}

A mexametria utiliza uma única fonte monocromática para medir intensidades de reflectâncias de superfícies. Não fornecem valores colorimétricos, mas índices de eritema e melanina da superfície e seus resultados são reprodutíveis e, clinicamente, bastante intuitivos.¹¹⁵

O índice MASI foi proposto por Kimbrough-Green e colaboradores, em 1994, para quantificar clinicamente a gravidade do melasma facial. É a ferramenta mais utilizada para medir a gravidade do melasma.^{113,116}

O escore MASI é calculado pela inspeção visual da face onde são avaliados três fatores: área afetada (A), Hiperpigmentação (D) e homogeneidade da pigmentação (H). Além disso, a face é dividida em quatro regiões: frontal (F), malar direita (MR), malar esquerda (ML) e mento (C).¹¹⁶

O escore final do MASI é o resultado da soma dos escores de intensidade e homogeneidade de pigmentação, multiplicado pelo escore de área e o fator de multiplicação de cada região (Quadro 2).

O escore total se correlaciona com a maior gravidade possível da doença. O MASI é utilizado para documentação das lesões em ensaios terapêuticos e, mais recentemente, em estudos que correlacionam a qualidade de vida dos pacientes com a gravidade do melasma.¹⁰⁴

Quadro2. MASI. Esquema de cálculo do índice de gravidade do melasma. O escore total varia de 0 a 48.

	Intensidade de pigmentação*	Homogeneidade da pigmentação*	Área Afetada**	Fator de multiplicação	Valor
Frontal	(+)		X	X 0,3	
Malar Direita	(+)		X	X 0,3	
Malar Esquerda	(+)		X	X 0,3	
Mento	(+)		X	X 0,1	
MASI				SOMA TOTAL	

*Categorias: 0 nenhuma, 1 leve, 2 média, 3 marcante e 4 máxima.

** Categorias: 0 pele normal; 1=< 10%; 2 =10%-29%; 3 =30-49%; 4 =50%-69%; 5 =70%-89%; 6 =90%-100%.

A reprodutibilidade do MASI é questionada por muitos autores, o que justifica que os desfechos terapêuticos devam ser avaliados também por colorimetria e MelasQoL.^{104,116}

Histologicamente, melasma se caracteriza por hiperpigmentação epidérmica, sem aumento do número de melanócitos, que se apresentam hipertrofiados e com maior número de dendritos e organelas citoplasmáticas, evidenciando maior atividade metabólica. Há aumento da quantidade de melanina, em todas as camadas da epiderme, aumento no número de melanossomas maduros. Na derme, há discreto infiltrado mononuclear, presença de mastócitos, aumento da vascularização e elastose. A pigmentação dérmica não difere entre a pele com melasma e a sã adjacente.^{25,67,117}

Nos últimos anos, os pesquisadores realizaram investigações de expressão de proteínas por imuno-histoquímica na tentativa de entender e elucidar a patogenia

do melasma.

Receptores nucleares de estrogênio foram mais frequentes nos queratinócitos da pele com melasma, subsidiando o papel da exposição a hormônios sexuais como fator desencadeante ou mantenedor da pigmentação.¹¹⁸

Foi também evidenciada maior imunorreatividade de α -MSH na pele lesada que na pele sã adjacente. A maior síntese parácrina de α -MSH pela epiderme geneticamente alterada é uma das principais hipóteses na fisiopatogênese da doença.^{15,67,119}

Além disso, raios UV (ultravioleta) podem levar a uma produção de múltiplas citocinas, incluindo interleucina-1, endotelina-1, α -MSH e ACTH pelos queratinócitos, estimulando a melanogênese.^{15,40}

O exame clínico cuidadoso e a adequada coleta de informações, como a idade de surgimento das lesões, o curso da doença e seus possíveis agravantes, possibilitam o diagnóstico diferencial, tornando a histologia raramente necessária.

Considerações finais

A disfunção persistente da unidade epidermo-melânica que resulta em pigmentação recorrente na pele com melasma decorre de um descontrole da melanogênese cujos componentes regulatórios e sua interação ainda não são bem conhecidos.¹²⁰

Devido à compreensão incompleta de sua patogenia, os tratamentos do melasma visam, fundamentalmente, o bloqueio da radiação solar, estratégias que

reduzam a biossíntese, transporte e transferência de melanina; e terapias que reduzam a quantidade de melanina epidérmica (p.ex. *peelings*), ao invés de tratamentos voltados à disfunção causal da doença. Dessa forma, impõem-se terapias de longo prazo, com alta taxa de recorrência, entretanto, esse assunto ultrapassa o escopo deste texto.^{52,55,121-123}

De maneira geral, o prognóstico do melasma é favorável, observando-se uma redução da sua prevalência e da intensidade das lesões com a idade e atenuação da pigmentação com o tratamento.

É intrigante que nas lesões do melasma ocorra comportamento de resposta melanogênica mais intensa que áreas saudáveis contíguas, submetidas a regimes semelhantes de fotoexposição, sugerindo um comportamento de mosaicismismo genético pós-somático do sistema pigmentar, cujo substrato genômico, também não é ainda totalmente compreendido.

Estudos epidemiológicos controlados podem subsidiar hipóteses para pesquisa sobre fisiopatologia, estratégias terapêuticas e promover prevenção primária nos grupos de risco.

Referências

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol* 2009;84:623-35.
2. Corsi H. Chloasma Virginum Periorale. *Proc R Soc Med* 1935;28:1169.
3. Lindsay HC. Chloasma uterinum. *Arch Derm Syphilol* 1946;53:58.
4. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, et al. Chloasma--the mask of pregnancy. *Coll Antropol* 2008;32 Suppl 2:139-41.
5. Plenck JJ. *Doctrina de Morbis Cutaneis. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingtur*. Vienna: J.F. Van Overbeke; 1776.
6. Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanosis of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol* 1961;83:284-99.
7. Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A, Pericles C. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol* 2010;85:S5-19.
8. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006;81:9.

9. Walker SL, Shah M, Hubbard VG, Pradhan HM, Ghimire M. Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol* 2008;158:334-8.
10. Alakloby OM. Pattern of skin diseases in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;26:1607-10.
11. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA, Jr. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983;32:388-90.
12. Souza SR, Fischer FM, Souza JM. [Suntanning and risk of cutaneous melanoma: a literature review]. *Rev Saude Publica* 2004;38:588-98.
13. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin* 2003;21:601-7.
14. Perez M, Luke J, Rossi A. Melasma in Latin Americans. *J Drugs Dermatol* 2011;10:517-23.
15. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97; quiz 98.
16. Edalatkah H, Amani F, Rezaifar G. Prevalence of melasma in women in Ardebil city in 2002. *Iran J Dermatol* 2004;7:72-7.
17. Shenoi SD, Davis SV, Rao S, Rao G, Nair S. Dermatoses among paddy field workers--a descriptive, cross-sectional pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:254-8.
18. Scheinfeld NS. Melasma. *Skinmed* 2007;6:35-7.
19. El-Essawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab Americans. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:933-8.
20. Werlinger KD, Guevara IL, Gonzalez CM, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol* 2007;143:424-5.
21. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:151-6.
22. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1060-9.
23. Tendero MPA, Romero IB, Rincón JMR, et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *Eur J Dermatol* 2009;19:157-62.
24. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-7.
25. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002;146:228-37.
26. Achar A, Rath SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol* 2011;56:380-2.
27. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1254-62.
28. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J* 1999;40:455-8.
29. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol* 2009;48:22-6.
30. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg* 2003;29:204.
31. Hexsel D, Rodrigues TC, Dal'Forno T, Zechmeister-Prado D, Lima MM. Melasma and pregnancy in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:367-8.
32. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:929-40.
33. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45:285-8.
34. Martin AG, Leal-Khoury S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol* 1992;31:375-8.
35. Esteve E, Saudeau L, Pierre F, Barluet K, Vaillant L, Lorette G. [Physiological cutaneous signs in normal pregnancy: a study of 60 pregnant women]. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:227-31.
36. Wade TR, Wade SL, Jones HE. Skin changes and diseases associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;52:233-42.
37. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997;15:35-43.
38. Wu IB, Lambert C, Lotti TM, Hercogova J, Sintim-Damoa A, Schwartz RA. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147:413-8.
39. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967;199:601-5.

40. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis*. *An Bras Dermatol* 2013;88:76-83.
41. Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. Dermatology and pregnancy *Dermatologia e gestação*. *An Bras Dermatol* 2005;80:179-86.
42. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol* 2003;149:572-7.
43. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:59-66.
44. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol* 2006;156 Suppl 1:13-20.
45. Misery L, Schmitt AM, Boussetta S, Rahhali N, Taieb C. Melasma: measure of the impact on quality of life using the French version of MELASQOL after cross-cultural adaptation. *Acta Derm Venereol* 2010;90:331-2.
46. Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: the MelasQoL-TR study. *J Dermatolog Treat* 2009;20:95-9.
47. Pereira ESP, Amazonas FT, Moisés TA, et al. 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. *Surg Cosm Dermatol* 2011;3:207-12.
48. Purim KS, Avelar MF. [Photoprotection, melasma and quality of life in pregnant women]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012;34:228-34.
49. Cestari T, Adjadj L, Hux M, Shimizu MR, Rives VP. Cost-effectiveness of a fixed combination of hydroquinone/tretinoin/fluocinolone cream compared with hydroquinone alone in the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol* 2007;6:153-60.
50. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:655-62.
51. Renzi C, Abeni D, Picardi A, et al. Factors associated with patient satisfaction with care among dermatological outpatients. *Br J Dermatol* 2001;145:617-23.
52. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:699-714; quiz 5.
53. Rendon MI. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drugs Dermatol* 2004;3:S27-34.
54. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991;125:192-3.
55. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004;8:97-102.
56. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:195-202.
57. Katsambas A, Antoniou C. Melasma. Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4:217-23.
58. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:738-42.
59. Miot HA, Miot LD. Re: Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2009;35:2050-1.
60. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:2092-7.
61. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 2008;84:450-62.
62. Adalatkhani H, Amani F. The Correlation between melasma, ovarian cysts and androgenic hormones (a case control study). *Res Biol Sci* 2007;2:593-6.
63. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998;25:510-2.
64. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *J Pak Assoc Dermatol* 2011;21:241-7.
65. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007;21:976-94.
66. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2002;15:433-9.

67. Miot LD, Miot HA, Poletini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 2010;32:676-82.
68. Im S, Lee ES, Kim W, et al. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. *J Korean Med Sci* 2002;17:58-64.
69. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol* 2012;132:2622-31.
70. Ediger TR, Kraus WL, Weinman EJ, Katzenellenbogen BS. Estrogen receptor regulation of the Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor. *Endocrinology* 1999;140:2976-82.
71. Stemmer-Rachamimov AO, Wiederhold T, Nielsen GP, et al. NHE-RF, a merlin-interacting protein, is primarily expressed in luminal epithelia, proliferative endometrium, and estrogen receptor-positive breast carcinomas. *Am J Pathol* 2001;158:57-62.
72. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed* 2006;5:46-7.
73. Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ. Melasma in men: a hormonal profile. *J Dermatol* 2000;27:64-5.
74. Poisson. [Chloasma in a man with total hypogonadism]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1957;64:777-8.
75. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983;81:543-5.
76. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:28-31.
77. Yazdanfar A, Hashemi B. Association of Melasma with Thyroid Autoimmunity: A Case-Control Study. *Iran J Dermatol* 2010.
78. Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Idiopathic melasma: evaluation of thyrotrophic, prolactinic and gonadotrophic functions. *An Bras Dermatol* 1996;71:195-8.
79. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:841.
80. Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process. *J Invest Dermatol* 2013;133:201-9.
81. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:84-92.
82. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 1:5-6.
83. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol* 2011;131:1692-700.
84. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1533-7.
85. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res* 1992;5:357-61.
86. Negishi K, Kushikata N, Tezuka Y, Takeuchi K, Miyamoto E, Wakamatsu S. Study of the incidence and nature of "very subtle epidermal melasma" in relation to intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg* 2004;30:881-6; discussion 6.
87. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46:111-6.
88. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-9.
89. Duarte I, Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007;56:211-3.
90. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698-710.
91. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:287-311.
92. Slominski A, Zbytek B, Semak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. *J Neuroimmunol* 2005;162:97-102.
93. Slominski A, Zbytek B, Szczesniowski A, et al. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E701-6.

94. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg* 2009;35:1244-50.
95. Adalatkhah H, Sadeghi-bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: A case-control study. *BMC Dermatol* 2008;8:3.
96. Adalatkhah H, Bazargani HS. The association between melasma and postinflammatory hyperpigmentation in acne patients. *Iran Red Cresc Med J* 2013;15:400-3.
97. Mandry Pagan R, Sanchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J* 2000;19:231-4.
98. Diffey BL, Tate TJ, Davis A. Solar dosimetry of the face: the relationship of natural ultraviolet radiation exposure to basal cell carcinoma localisation. *Phys Med Biol* 1979;24:931-9.
99. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1048-65.
100. Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
101. O'Brien TJ, Dyll-Smith D, Hall AP. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol* 1999;141:592-3.
102. O'Brien TJ, Dyll-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. *Australas J Dermatol* 1997;38:35-7.
103. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000;18:91-8, ix.
104. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol* 2006;156 Suppl 1:21-8.
105. Al-Aboosi M, Abalkhail A, Kasim O, et al. Friction melanosis: a clinical, histologic, and ultrastructural study in Jordanian patients. *Int J Dermatol* 2004;43:261-4.
106. Al-Samary A, Al Mohizea S, Bin-Saif G, Al-Balbeesi A. Pigmentary demarcation lines on the face in Saudi women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:378-81.
107. James WD, Carter JM, Rodman OG. Pigmentary demarcation lines: a population survey. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:584-90.
108. Ponzio HA, Cruz M. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. *An Bras Dermatol* 1993;68:325-.
109. Barcauí CB, Pereira FBC, Tamler C, Fonseca RMR. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. *Surg Cosm Dermatol* 2009;1:115-9.
110. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol* 2010;19:e228-33.
111. Kang HY, Bahadoran P. Application of in vivo reflectance confocal microscopy in melasma classification. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:157; author reply -8.
112. Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, Gonzalez S. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1296-303.
113. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994;130:727-33.
114. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S282-90.
115. Pratchyapruit W, Vashrangsi N, Sindhavananda J, Tagami H. Instrumental analysis of the pattern of improvement and that of recurrence of melasma in Thai females treated with Kligman-Willis triple combination therapy: confirmation by using its two different formulae. *Skin Res Technol* 2011;17:226-33.
116. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:78-83, e1-2.
117. Hernandez-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:305-8.
118. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1312-6.
119. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002;146:165-7.
120. Damoa AS, Lambert W, Schwartz R. Melasma: Insight into a distressing dyschromia. *Aesthet Dermatol* 2006;8:1-6.

121. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. *Indian J Dermatol* 2013;58:239.
122. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg* 2012;38:971-84.
123. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003583.

3. Objetivos

Objetivo geral:

Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de melasma facial em mulheres.

Objetivos específicos:

1. Descrever características constitucionais, de ascendência familiar, de traços de ansiedade, exposição ambiental, hormonal, de fotoproteção e fotoexposição de pacientes do sexo feminino portadores de melasma facial.
2. Comparar a prevalência de características constitucionais, de ascendência familiar, de traços de ansiedade, exposição ambiental, hormonal, de fotoproteção de fotoproteção e fotoexposição em pacientes do sexo feminino portadores de melasma facial e em controles.

4. Segundo manuscrito

Texto em português segundo as normas da revista *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.

Título: Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle.

Title: *Risk factors for facial melasma in women: a case-control study.*

Título breve: Fatores de risco para melasma facial: um estudo caso-controle.

Autores:

Ana Carolina Handel

Dermatologista, Mestranda em Patologia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

Paula Basso Lima

Estudante de medicina da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

Vanessa Mello Tonolli

Residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP

Luciane Donida Bartoli Miot

Dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP

Hélio Amante Miot

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

CONFLITO DE INTERESSE: nenhum

FONTE DE FINANCIAMENTO: Bolsa FAPESP no. 2012/13207-0

Resumo

Fundamentos: Melasma é hipermelanose localizada, crônica, simétrica, adquirida, frequente entre mulheres adultas, e que inflige importante impacto na qualidade de vida dos doentes. Sua patogenia é desconhecida, apesar de serem identificados alguns fatores desencadeantes como: exposição solar, gravidez, contraceptivos hormonais, cosméticos e medicamentos.

Objetivo: Avaliar fatores de risco para desenvolvimento de melasma facial em mulheres.

Método: Estudo caso-controle, envolvendo mulheres adultas, portadoras ou não de melasma facial, pareadas por idade. As variáveis foram agrupadas em níveis hierárquicos: dados constitucionais, variáveis de exposição, variáveis ligadas à estímulos hormonais e traços de ansiedade, avaliados pelo questionário IDATE-T (Inventário de Ansiedade - Traço); e analisados por regressão logística múltipla condicional.

Resultados: Foram avaliados 200 pacientes e 200 controles. A idade média foi de 39,8 anos. Casos diferiram de seus controles quanto aos fototipos, ascendência indígena (OR=2,25), anos de moradia rural/praias (OR=1,07), tempo de trabalho exposto ao sol (OR=1,05), tempo de atividades de lazer exposto ao sol (OR=1,03), uso de antidepressivo/ansiolítico (OR=5,11), irregularidade menstrual (OR=3,99), histórico de gestação (OR=3,58), anos de uso de contraceptivo oral (OR=1,24) e escores de ansiedade (OR=1,07). História familiar de melasma foi referida em 61% dos casos e 10% dos controles (OR=14,3).

Conclusão: Melasma facial em mulheres está associado, independentemente, a elementos ligados à capacidade de pigmentação, ascendência familiar indígena, exposição solar crônica, estímulos hormonais sexuais, uso de psicotrópicos e traços de ansiedade.

Palavras-chave: Melanose, Pigmentação da pele; Raios Ultravioleta; Transtornos da pigmentação, Anticoncepcionais, Gravidez, Hormônios, Hormônios Esteroides Gonadais, Estudos de casos e controles, Linhagem.

Abstract

Background: Melasma is an acquired, chronic, symmetrical, localized hyperpigmentation, frequent in adult women, which inflict a significant impact in the quality of life of affected individuals. Although its pathogenesis is not yet clearly defined, some etiological factors have been identified, including, sun exposure pregnancy, hormonal therapies, cosmetics and medications.

Objectives: Evaluate the risk factors for women developing facial melasma.

Methods: Case-control study involving adult women, with facial melasma or disease free, matched by age. The variables were grouped in hierarchical levels: constitutional and family variables, fotoprotection and exposition variables, variables attached to hormonal stimuli and anxiety trait, evaluated by the IDATE (State-Trait Anxiety Inventory). Data were adjusted by multiple logistic regression.

Results: 200 cases and their controls were evaluated. The mean age was 39,8 years. Cases differ from their controls by phototype, indian ancestry (OR=2,25), number of years living on a farm/beach (OR=1,07), time working outside (OR=1,05), time outside for leisure (OR=1,03), use of antidepressants/anxiolytics (OR=5,11), menstrual irregularity (OR=3,99), history of pregnancy (OR=3,58), number of years of hormonal contraception (OR=1,24), anxiety scores (OR=1,07). Family history of melasma was referred by 61% of cases and 10% of controls (OR=14,3).

Conclusion: Facial melasma in woman is associated, independently, to elements attached to pigmentation capacity, indian familial ancestry, chronic sun exposure, sexual hormones stimuli, use of psychotropic drugs and anxiety (trait).

Key-words: *Melanosis, Skin pigmentation, Ultraviolet rays, Pigmentation disorders, Contraceptive Agents, Pregnancy, Hormones, Gonadal Steroid Hormones, Case-control studies, Pedigree.*

Introdução

Melasma é uma discromia simétrica e adquirida que afeta principalmente mulheres adultas, em áreas fotoexpostas. Constitui queixa frequente no consultório dermatológico e suas lesões impactam significativamente na qualidade de vida dos pacientes.^{1,2}

Resulta da hiperatividade localizada da unidade epidermo-melânica, levando a hipermelanização epidérmica. O desenvolvimento e manutenção das lesões sofrem influência multifatorial, dependendo da interação de elementos ambientais e hormonais, com substrato genético susceptível. Sua patogenia não é totalmente compreendida, apesar de alguns elementos desencadeantes serem conhecidos, como exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, cosméticos, processos inflamatórios da pele, medicamentos fotossensibilizantes e predisposição genética.³

Alguns pacientes ainda referem o desenvolvimento ou piora das lesões após eventos estressantes, gerando ansiedade.³ Estresse e depressão elevam os níveis de cortisol e de propiomelanocortinas, como o ACTH e MSH, com potencial melanogênico.^{4,5}

Ansiedade pode ser definida como um sentimento desagradável de preocupação e temor que pode apresentar componentes somáticos, emocionais, cognitivos e comportamentais, podendo ser abordada quanto ao estado ou ao traço pessoal. O estado de ansiedade reflete uma reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade, que se apresenta em dado momento. Já o traço individual de ansiedade, refere-se a um aspecto mais estável, relacionado à propensão do indivíduo lidar com maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida.^{6,7}

O Inventário de Ansiedade - Traço (IDATE-T) possui versão validada para o Brasil, e constitui um dos instrumentos mais utilizados para quantificar componentes subjetivos relacionados ao traço individual de ansiedade.^{8,9}

Há poucos estudos epidemiológicos controlados em melasma e até o momento, nenhum que explore, sistematicamente, fatores de risco. Neste trabalho, os autores propõem um estudo de fatores constitucionais, de exposição solar, medicamentoso, hormonais e ligados a traços de ansiedade em pacientes com melasma e controles a fim de investigar elementos de risco para o desenvolvimento da doença.

Casuística e métodos

Foi conduzido um estudo tipo caso-controle, envolvendo mulheres maiores de 18 anos, selecionadas entre pacientes do ambulatório de dermatologia da Faculdade de Medicina da Unesp – Botucatu e funcionárias do Campus da Faculdade de Medicina da Unesp – Botucatu, durante os meses de fevereiro/2012 a maio/2013.

Os casos foram determinados pela presença de melasma facial, comprovado clinicamente por dermatologista titulado, durante a consulta médica.

Os controles foram definidos como pacientes ou profissionais que desenvolviam suas atividades no Campus Universitário da Unesp-Botucatu, sem presença ou história de melasma facial prévio. Controles foram emparelhados com cada caso (1:1), de acordo com a faixa etária (± 5 anos).

Foram excluídas do estudo as portadoras de dermatoses faciais ativas e albinas.

A amostragem foi realizada por conveniência, no ambulatório de dermatologia da instituição e, segundo mapeamento de pessoal, nas seções/setores do Campus. Casos e controles foram entrevistados a partir de formulário semiestruturado (dados clínicos, demográficos e de exposição) e questionário (IDATE-T) de traço de ansiedade (Apêndices 1 e 2).

O IDATE-T é composto de 20 itens relacionados ao sentimento geral de ansiedade, com opção de respostas relacionadas à frequência do elemento questionado: quase nunca, poucas vezes, muitas vezes e quase sempre. As respostas são categorizadas como escores de zero a três, e avaliadas no sentido de aumento da ansiedade, dentro de cada item, já que ocorrem questionamentos negativos e positivos quanto à ansiedade. O escore total do instrumento varia de zero a 60.

O projeto foi aprovado no comitê de ética em pesquisa da instituição (nº 54/2012), e todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos 2 e 3).

A principal variável dependente foi a presença de melasma facial. As variáveis independentes foram agrupadas em níveis hierárquicos (Quadro 1 e Apêndice 3 - fluxograma da hierarquia).

Idade foi avaliada como anos completos até a entrevista, fototipos (Fitzpatrick I a VI) foram questionados quanto ao fenótipo e resposta à pigmentação e queimadura. Peso, altura, de exposição e hábitos foram questionados diretamente aos pacientes.¹⁰ A história familiar de melasma foi questionada como: “manchas de gravidez” em pais ou irmãos. Dose de cafeína foi calculada a partir da quantidade referida de café, chá e tipo de refrigerante. Comorbidades foram avaliadas a partir do questionamento aos pacientes ou do uso de medicação regular.

Dados categóricos e ordinais foram representados pelas suas proporções percentuais e comparados entre os grupos pelo teste do qui-quadrado, exato de Fisher, qui-quadrado de tendência linear ou análise de resíduos da tabela de contingência.¹¹

Quadro 1. Níveis hierárquicos das variáveis independentes do estudo.

Nível 1	Variáveis de entrada forçada
	Idade e fototipo
Nível 2	Variáveis constitucionais
	Índice de massa corporal, ascendência familiar, história familiar
	Variáveis de exposição
	Moradia na praia/sítio, queimadura solar prévia, hábitos de bronzeamento, medicamentos, trabalho, esporte e lazer <i>outdoor</i> , exposição laboral à luz visível, uso de filtro solar, álcool, tabaco, café/chá, refrigerante, cafeína, óculos corretivos ou escuros, comorbidades
	Variáveis hormonais
	Menarca, irregularidade menstrual, gestação, uso de contraceptivo hormonal, doença hepática ou tireoidiana, menopausa, terapia de reposição hormonal
	Traços de ansiedade
Variáveis do questionário IDATE-T	

Variáveis representadas por dados contínuos foram descritas por suas médias e desvios padrão ou medianas e percentis (p25 e p75, ou p5 e p95), se a normalidade não fosse evidenciada pelo teste de Lilliefors; e foram comparadas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, se indicado.¹¹

Posteriormente, foi desenvolvido um modelo de risco a partir de regressão logística múltipla condicional, em que a inclusão das covariáveis dependia da significância ($p < 0,25$) dentro de cada nível hierárquico subsequente. A dimensão de efeito foi estimada pela razão de chances (*Odds Ratio* - *OR*) e seu intervalo de

confiança de 95% (IC 95%). As interações entre os termos finais do modelo foram testadas quanto ao seu efeito aditivo.^{12,13}

Dados faltantes (<10% da categoria) foram estimados por técnica de imputação múltipla para a análise multivariada.¹⁴

A consistência interna da escala IDATE-T foi testada pelo coeficiente alfa de Cronbach. A associação entre os itens do IDATE-T e a variável dependente foi explorada por escalonamento multidimensional. A estrutura latente da escala foi analisada através da análise fatorial exploratória. Empregou-se o método da máxima verossimilhança para a extração dos fatores. A rotação destes fatores foi realizada pelo método varimax.^{11,15} Dados foram tabulados em MSEXcel 2007 e analisados pelo software IBM SPSS 20.0. Foi considerado significativo valor de $p \leq 0,05$.

O dimensionamento amostral foi baseado em pré-teste com 100 casos e 100 controles e calculado para um modelo final de regressão logística múltipla, estimado seu “power” de 0,8 e nível alfa bilateral de 0,05; resultando na necessidade de 200 casos e controles.¹⁶

Resultados

Foram avaliados 200 casos e 200 controles. As características clínicas e de histórico ligadas ao melasma estão apresentadas na tabela 1 (e Apêndice 4). Destacam-se acometimento de mulheres na menacme (50% dos casos iniciados entre 23 e 34 anos), frequente acometimento familiar (61%), influência hormonal e solar para o desencadeamento da doença, e topografias preferencialmente centrofaciais das lesões.

Gravidez ocorreu em 158 (79%) dos casos, e melasma induzido por gestação foi referido por 81 (51%) das pacientes que engravidaram.

Tabela 1. Descrição das principais características clínicas e de evolução das pacientes portadoras de melasma facial (n=200).

Variáveis	Valores
Idade início melasma (anos)	Mediana 27 p25-p75 23-34
Fator desencadeante referido – N (%)	Gestação 81 (41) Insolação 54 (27) Contraceptivo oral 18 (9) Evento estressante 7 (4) Outros 14 (7)
Familiar com melasma – N (%)	122 (61) Pais 61 (31) Irmãos 68 (34) Outros 10 (5)
Classificação clínica do melasma – N (%)	Centrofacial 82 (41) Misto 110 (55) Periférico 8 (4)
Topografias acometidas – N (%)	Zigomático 169 (85) Supralabial 91 (46) Frontal 82 (41) Nasal 54 (27) Temporal 41 (21) Mentoniano 39 (20) Mandibular 23 (19) Glabelar 29 (15) Parotídeo 26 (13)
Primeira topografia facial referida – N (%)	Zigomático 139 (70) Frontal 26 (13) Supralabial 21 (11) Nasal 8 (4) Parotídeo 6 (3) Temporal 3 (2) Glabelar 3 (2) Mentoniano 2 (1) Mandibular - (-)
Topografia de desaparecimento de lesões – N (%)	Frontal 10 (5) Supralabial 6 (3) Nasal 5 (3) Zigomático 3 (2) Mentoniano 2 (1) Temporal 1 (1) Glabelar 1 (1) Parotídeo 1 (1) Mandibular - (-)

As topografias referidas como inicialmente acometidas pelo melasma não coincidem com a frequência das regiões observadas ao exame atual, sendo mais frequente a abertura do quadro na região zigomática, e menos frequentes nas regiões supralabial, nasal, temporal, mentoniana e mandibular ($p < 0,05$).

Relatou-se desaparecimento espontâneo ou com tratamento de lesões em 14% dos pacientes. Houve diferença na proporção das lesões que desapareceram em relação à topografia atual dos pacientes, maior desaparecimento de lesões frontais e menor, em lesões zigomáticas ($p < 0,05$).

As topografias do melasma não se associaram à referência de história familiar, indução hormonal, por gestação ou pela exposição solar ($p > 0,2$).

Os principais dados demográficos, de exposição, hormonais e relacionados ao traço de ansiedade dos grupos estão dispostos nas Tabelas 2 a 5 (e Apêndices 3 a 5).

Entre as características constitucionais, destacam-se que casos apresentaram mais comumente: fototipos IV e V, maior índice de massa corporal e diferenças quanto à ascendência familiar referida (Tabela 2).

Entre os 61 controles que referiram certeza da informação, a história familiar foi identificada em 10% (OR=14,3; IC95% 5,9 a 34,9; $p < 0,01$). Como mais de 10% dos controles não apresentaram certeza da informação sobre a família, essa variável não foi imputada ou incluída na análise multivariada.

Tabela 2. Dados demográficos e constitucionais, dos grupos estudados.

Variáveis	Casos	Controles	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Idade – média (desvio padrão) em anos	39,7 (8,4)	39,9 (10,4)	-	-
Fototipo – N (%)				0,00
I-II	10 (5)	36 (18)	1,00 (-)	
III	46 (23)	83 (42)	2,00 (0,91-4,39)	
IV	62 (31)	47 (24)	4,75 (2,14-10,53)	
V	78 (39)	25 (13)	11,23 (4,88-25,83)	
VI	4 (2)	9 (5)	1,60 (0,41-6,30)	
IMC* - mediana (p25-p75) kg/m ²	26,2 (23-29)	24,7 (22-29)	1,06 (1,00-1,11)	<0,01
Ascendência familiar referida – N (%)				
Europeia	121 (61)	168 (84)	0,30 (0,18-0,51)	<0,01
Indígena	85 (43)	34 (17)	4,08 (2,55-6,53)	<0,01
Africana	43 (22)	28 (14)	1,82 (1,08-3,08)	0,03
Asiática	5 (3)	7 (4)	0,75 (0,23-2,41)	063

* Índice de massa corporal

Quanto aos elementos de exposição e comorbidades. Saliem-se entre os casos, o histórico de moradia rural ou no litoral, maior exposição solar no trabalho e no lazer, maior uso de filtro solar e antidepressivos. Entretanto, menor relato de queimaduras solares dolorosas, exposição a luz visível no trabalho, tempo de uso de óculos de grau e de sol. (Tabela 3).

Do ponto de vista dos elementos relacionados aos hormônios sexuais, casos apresentaram menores idades da primeira gestação, maior histórico de ter engravidado, irregularidade menstrual e gestações em maior número (Tabela 4).

O questionário IDATE-T apresentou alta consistência interna (alfa de Cronbach = 0,91). Os escores dos itens estão dispostos na tabela 5 e a relação dos itens com a variável dependente está disposta no diagrama de escalonamento multidimensional no apêndice 6.

Tabela 3. Dados de exposição exógena e comorbidades dos grupos estudados.

Variáveis	Casos	Controles	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Tempo de moradia no sítio / praia – anos*	0 (0-0)	0 (0-10)	1,08 (1,04-1,11)	<0,01
Queimadura solar prévia – N (%)	110 (55)	145 (73)	0,46 (0,31-0,70)	<0,01
Produtos para bronzear – N (%)	43 (28)	56 (29)	0,94 (0,59-1,50)	0,79
Bronzeamento artificial – N (%)	12 (8)	15 (8)	0,99 (0,45-2,19)	0,99
Tempo acumulado de trabalho exposto ao sol – h/d-anos**	0 (0-53)	0 (0-0)	1,06 (1,01-1,11)	0,01
Tempo acumulado de exposição à luz visível no trabalho – h/d-anos*	40 (10-100)	72 (13-216)	0,99 (0,99-1,0)	<0,01
Tempo acumulado de esporte / hobby exposto ao sol – h/sem-anos**	0 (0-35)	0 (0-20)	1,03 (1,01-1,05)	0,02
Tempo de uso de filtro solar – anos*	3 (1-8)	2 (0-10)	1,01 (0,98-1,04)	0,51
Tempo de uso de óculos de grau – anos*	6 (0-17)	14 (0-28)	0,97 (0,95-0,99)	<0,01
Tempo de uso de óculos de sol – anos*	0 (0-10)	6 (0-20)	0,96 (0,94-0,98)	<0,01
Carga de tabagismo – maços-ano**	0 (0-21)	0 (0-24)	1,01 (0,98-1,03)	0,68
Dose de álcool – g/d*	0 (0-0)	0 (0-5)	0,99 (0,95-1,02)	0,38
Uso regular de antidepressivo / ansiolítico – N (%)	24 (12)	9 (5)	2,89 (1,31-6,40)	<0,01
Dose de café ou chá – l/d*	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,8)	1,00 (1,00-1,01)	0,54
Dose de refrigerante – ml/d*	0 (0-100)	28 (0-125)	0,99 (0,99-1,00)	0,23
Dose de cafeína – mg/d*	79 (40-151)	85 (40-152)	1,00 (0,99-1,00)	0,91
Dislipidemia – N (%)	8 (4)	7 (4)	1,15 (0,41-3,23)	0,79
Hipertensão arterial – N (%)	35 (18)	28 (14)	1,30 (0,76-2,24)	0,35
Diabetes mellitus – N (%)	5 (3)	12 (6)	0,40 (0,14-1,16)	0,09
Hepatopatia – N (%)	5 (3)	6 (3)	0,83 (0,25-2,76)	0,76
Tireopatia – N (%)	22 (11)	22 (11)	1,00 (0,54-1,87)	1,00

* mediana (p25-p75); ** mediana (p5-95)

Tabela 4. Variáveis relacionadas a hormônios sexuais dos grupos estudados.

Variáveis	Casos	Controles	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Menarca – anos*	13 (12-14)	12 (11-13)	1,08 (0,96-1,21)	0,20
Irregularidade menstrual – N (%)	73 (37)	43 (22)	2,10 (1,35-3,27)	<0,01
Tempo de uso de ACO – anos**	0 (0-13)	0 (0-12)	1,01 (0,97-1,06)	0,62
Histórico de gestação – N (%)	158 (79)	132 (66)	1,94 (1,24-3,04)	<0,01
Idade da primeira gestação ^a – anos *	21 (18-24)	23 (20-27)	0,91 (0,86-0,95)	<0,01
Número de gestações – anos*	2 (1-3)	1 (0-3)	1,18 (1,03-1,35)	0,02
Menopausa – N (%)	26 (13)	35 (18)	0,70 (0,41-1,22)	0,21
Terapia de reposição hormonal – N (%)	7 (4)	10 (5)	0,69 (0,26-1,85)	0,46

^a Somente entre as que gestaram; ACO: Contraceptivo hormonal combinado.

* mediana (p25-p75);

Destaquem-se as questões 1 (sinto-me bem), 4 (gostaria de ser feliz como os outros), 5 (não tomo decisões rápidas), 10 (sou feliz) e 12 (não tenho autoconfiança) como as mais associadas ao melasma. A exploração da estrutura latente sugeriu a unidimensionalidade do construto (apêndice 7).

O escore total do IDATE (Apêndice 8) foi significativamente maior para casos que controles (mediana e quartis: 23 (12-26) e 18 (14-32); $p < 0,01$).

Tabela 5. Escores dos itens do IDATE-T para casos e controles.

	Melasma – N (%)				Controles – N (%)			
	QUASE NUNCA	POUCAS VEZES	MUITAS VEZES	QUASE SEMPRE	QUASE NUNCA	POUCAS VEZES	MUITAS VEZES	QUASE SEMPRE
Q1*	80 (40)	60 (30)	54 (27)	4 (2)	100 (50)	81 (41)	16 (8)	2 (1)
Q2	34 (17)	86 (43)	61 (31)	17 (9)	40 (20)	102 (51)	39 (20)	18 (9)
Q3	68 (34)	80 (40)	40 (20)	10 (5)	69 (35)	100 (50)	19 (10)	11 (6)
Q4	112 (56)	31 (16)	38 (19)	17 (9)	109 (55)	56 (28)	20 (10)	14 (7)
Q5	78 (39)	58 (29)	51 (26)	11 (6)	88 (44)	73 (37)	28 (14)	10 (5)
Q6*	27 (14)	53 (27)	83 (42)	35 (18)	20 (10)	79 (40)	67 (34)	33 (17)
Q7*	28 (14)	78 (39)	64 (32)	28 (14)	54 (27)	90 (45)	41 (21)	14 (7)
Q8	63 (32)	71 (36)	51 (26)	13 (7)	70 (35)	92 (46)	25 (13)	12 (6)
Q9	60 (30)	42 (21)	68 (34)	28 (14)	51 (26)	73 (37)	52 (26)	23 (12)
Q10*	109 (55)	52 (26)	34 (17)	3 (2)	115 (58)	61 (31)	21 (11)	2 (1)
Q11	40 (20)	54 (27)	72 (36)	32 (16)	36 (18)	88 (44)	41 (21)	34 (17)
Q12	79(40)	56 (28)	37 (19)	26 (13)	86 (43)	75 (38)	25 (13)	13 (7)
Q13*	49 (25)	80 (40)	54 (27)	15 (8)	72 (36)	89 (45)	32 (16)	6 (3)
Q14	72(36)	58 (29)	43 (22)	25 (13)	68 (34)	64 (32)	42 (21)	25 (13)
Q15	74 (37)	76 (38)	30 (15)	18 (9)	89 (45)	80 (40)	24 (12)	6 (3)
Q16*	63 (32)	77 (39)	42 (21)	16 (8)	80 (40)	82 (41)	31 (16)	6 (3)
Q17	46 (23)	56 (28)	76 (38)	20 (10)	53 (27)	82 (41)	47 (24)	17 (9)
Q18	55 (28)	51 (26)	71 (36)	21 (11)	70 (35)	74 (37)	38 (19)	17 (9)
Q19*	51 (26)	98 (49)	37 (19)	12 (6)	75 (38)	85 (43)	35 (18)	4 (2)
Q20	27 (14)	64 (32)	68 (34)	39 (20)	29 (15)	94 (47)	53 (27)	23 (12)

* Escores ajustados para a direção afirmativa quanto à ansiedade.

A análise exploratória a partir do modelo de regressão logística múltipla condicional de estrutura hierárquica identificou associação independente de risco para melasma, referente às variáveis: fototipo, ancestralidade indígena, tempo de moradia rural ou no litoral, trabalho e atividades de lazer expostos ao sol, uso de antidepressivos / ansiolíticos, irregularidade menstrual, histórico de gestação, tempo

de uso de contraceptivos orais combinados (ACO) e escore de traço de ansiedade (Tabela 6).

Tabela 6. Modelo final exploratório ajustado para os demais fatores de risco.

Variável	Odds ratio	IC 95%	p
Idade	0,99	0,96-1,02	0,41
Fototipos de Fitzpatrick			
I-II	1,00	-	
III	2,06	0,83-5,14	<0,01
IV	3,68	1,44-9,44	
V	8,76	3,18-24,13	
VI	1,46	0,28-7,55	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	1,05	0,99-1,11	0,08
Ascendência indígena	2,25	1,26-4,01	<0,01
Tempo de moradia na praia / sítio (anos)	1,07	1,03-1,11	<0,01
Queimadura solar	0,65	0,38-1,11	0,11
Tempo acumulado de trabalho exposto ao sol (h/d-anos)	1,05	1,00-1,09	0,05
Tempo acumulado de esporte / hobby exposto ao sol (h/sem-anos)	1,03	1,01-1,06	<0,01
Dose de refrigerante (ml/d)	1,00	0,98-1,00	0,99
Uso regular de antidepressivo / ansiolítico	5,11	1,70-15,40	<0,01
Irregularidade menstrual	3,99	1,20-13,24	0,02
Histórico de gestação	3,58	1,02-12,50	0,05
Tempo de uso de contraceptivo oral combinado (anos)	1,24	1,09-1,41	<0,01
Escore do IDATE-T	1,07	1,02-1,13	<0,01

p (modelo)<0,01; p (constante)<0,01; Teste de Hosmer-Lemeshow: p=0,51; Classificação correta: 78%; R² de Nagelkerke: 0,44.

O modelo final não evidenciou *outliers* ($Z_{res}>3$). Foram identificadas interações significativas entre as variáveis do modelo final: uso de antidepressivo e irregularidade menstrual (OR=0,03) e IDATE-T e tempo de uso de ACO (OR=0,99) (Apêndice 9).

Discussão

Este estudo demonstrou múltiplos fatores associados independentemente ao melasma facial em mulheres, como elementos fenotípicos, de ascendência familiar,

de exposição solar, medicamentosa, hormonais e traços de ansiedade; e dimensionou sua associação de risco com a doença.

As pacientes com melasma apresentaram características fenotípicas, clínicas e demográficas semelhantes à casuística brasileira.³

A incidência do melasma varia conforme a irradiação solar e composição étnica da população, sendo mais comum em áreas intertropicais e entre pacientes com fenótipos mais melanizados. Povos hispânicos, asiáticos (China, Coreia, Japão, Índia, Paquistão), da África mediterrânea e Oriente Médio, são mais acometidos que grupos populacionais com pele mais clara.^{17,18} . No Sudeste da Ásia a prevalência atinge 40% em mulheres e 20% em homens adultos.¹⁹ Na costa Sul da Índia, afeta 41% dos trabalhadores de arrozais.²⁰

Nosso estudo foi realizado em área tropical (latitude: 22°53' Sul), de alto índice UV (ultravioleta) anual, com prevalência estimada de melasma em mulheres adultas de 34% (artigo no prelo).²¹ Foi evidenciado que fototipos mais elevados (III a V), mas não os extremos, associaram-se ao desenvolvimento do melasma, sugerindo que a hiperatividade da unidade epidermo-melânica se desenvolva mais facilmente em indivíduos mais reativos à RUV.

No Brasil, um estudo com 302 mulheres; na Tunísia, a investigação de 197 casos, e um inquérito em nove países, com 324 pacientes, também identificaram fototipos III a V em mais de 80% dos casos.^{3,22,23}

O componente genético tem forte influência no melasma. Nossa amostra apresentou alta frequência de familiares acometidos e se verificou a ascendência indígena como mais referida, entre os casos. A pigmentação constitucional e os fototipos possuem herança poligênica. Da mesma forma, em estudos epidemiológicos, a ocorrência em familiares de primeiro grau é referida em mais de

40% dos pacientes, além de que descendentes de ameríndios foram referidos como grupo de alta prevalência.^{3,24-27}

O Brasil, especialmente a região estudada, apresentam elevada taxa de miscigenação, especialmente indígena, europeia e negroide.²⁸ A via de melanogênese sofre regulação de diversos genes, e vários polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) foram identificados com padrões de ocorrência em diferentes populações. Dois genes, em especial: EGFR e OPMR-1, mostraram SNPs que foram associados à ancestralidade ameríndia, sugerindo que europeus e americanos regulem de forma diferente suas vias de pigmentação.²⁹

De fato, melasma é menos incidente entre europeus, e mais frequente entre asiáticos e latino-americanos, povos que têm origem filogenética comum a partir de migrações da humanidade a partir da África.^{30,31} Hipoteticamente, melasma poderia resultar de mosaicismos pós-somático, expressando localmente, genes de ancestrais indígenas ou asiáticos.

A referência verbal da ancestralidade pelos sujeitos é predisposto a viés de memória, similarmente para casos e controles, resultando em menor precisão da informação. Esses resultados devem ser confirmados, posteriormente, a partir de estudos genéticos de ancestralidade.³²

O risco de desenvolver melasma aumenta com a exposição à radiação UV.³³ Gestantes que realizam atividades expostas ao sol apresentam maior chance (27%) de desenvolverem melasma durante a gravidez.²² Nosso estudo revelou maior proporção de melasma entre sujeitos que moraram em zona rural ou no litoral, e que referiram maior exposição solar tanto no trabalho, como no lazer, porém, não em quem referiu queimaduras solares, evidenciando que a exposição crônica seja mais importante no desenvolvimento da doença.

Queimaduras solares são menos frequentes em fototipos mais altos. Na verdade, nossos resultados apontam no sentido de proteção (OR=0,65; p=0,11). Além disso, a falta de associação com queimaduras solares foi também identificada em um estudo na Tunísia. Há ainda associação entre fotoenvelhecimento e gravidade do melasma, fortalecendo, indiretamente, a hipótese da importância da exposição solar cumulativa.²³

Gestação e o uso de ACO são fatores de risco classicamente estabelecidos na literatura. Em um grupo de 250 mulheres indianas, melasma foi desencadeado por gravidez em 22%, e a pigmentação exacerbou em 14%.³⁴ Outros estudos referem que 5-50% das pacientes identificaram a gestação como fator desencadeante.^{22,35,36} A melanogênese pode ser estimulada pelas alterações hormonais da gestação, como aumento dos níveis de melanocortina (MSH), estrogênio e progesterona, todavia, melasma não está associado à hiperpigmentação de outras áreas corporais induzida pela gravidez.³⁷⁻³⁹

De forma similar, trabalhos referem desenvolvimento da doença após o uso de ACO em 8-34% das usuárias, e agravamento do quadro em 38%.^{22,23,36,40} Estrogênios podem induzir a pigmentação a partir da ação em receptores nucleares e, de forma não genômica, aumentando a expressão da tirosinase.⁵

Alterações do ciclo menstrual podem decorrer de desequilíbrios hormonais, como a síndrome dos ovários policísticos e resistência a insulina, influenciando tanto a gênese, como a manutenção e agravamento do melasma, como apontado em estudos do Oriente Médio.^{41,42} Em nossa investigação, pacientes com melasma apresentaram maior proporção de irregularidades menstruais e significância limítrofe quanto ao maior índice de massa corporal.

O melasma inflige importante impacto visual causando estresse psicossocial e prejudicando a qualidade de vida dos seus portadores. Por outro lado, eventos estressantes foram referidos como desencadeantes da doença, em 4-7%, e agravantes, em 26,3% dos casos, no Brasil.^{3,43} Em 1991, relataram-se dois casos de melasma desencadeados por eventos estressantes (óbito de familiares).⁴

O hipotálamo produz melanocortinas (ACTH e MSH) com efeito direto nos melanócitos, levando a pigmentação. A participação do hipotálamo no sistema límbico, substancia a hipótese que emoções e reações de estresse possam induzir resposta pigmentar, em pessoas susceptíveis. Há, ainda, evidências que o melanócito apresente resposta individualizada aos hormônios de estresse, com a mesma hierarquia do eixo hipotálamo-hipófise.⁴⁴⁻⁴⁶ A reatividade da unidade epidermo-melânica frente a estímulos hormonais de resposta ao estresse não foi ainda estudada no melasma, apesar de se evidenciar maior secreção de α -MSH epidérmica no epitélio lesado, em comparação ao normal, adjacente.^{17,47}

Nosso estudo demonstrou que as pacientes com melasma apresentaram um escore aumentado de traço de ansiedade, assim como uso de antidepressivos e ansiolíticos, comparado aos seus controles. O estresse e a depressão estão associados a maiores níveis de cortisol e produção de melanocortinas, que exercem atividade melanogênica.⁵

Como o IDATE-T avalia o traço de ansiedade, e não o estado ansioso, pode-se afirmar que, nessa amostra, pacientes que reagem de forma mais ansiosa aos desafios do cotidiano, desenvolveram mais melasma que seus controles, e o maior uso de medicamentos psiquiátricos pode ser uma contraprova desse perfil de risco.

Ao avaliar a interação entre o escore do IDATE-T e o tempo de uso de ACO, observa-se que, somente entre os casos, não há linearidade concorrente da

associação das variáveis de risco individual, sugerindo que possam atuar de forma independente no desenvolvimento do melasma.

A mesma evidência é sugerida pela interação entre antidepressivos e irregularidade menstrual, onde se observa, entre os casos, maior frequência de uso de antidepressivos entre os pacientes sem alterações do ciclo.

As limitações deste estudo se referem a falta de informações quanto a escolaridade e nível social dos participantes, porém, não há observações na literatura que associem essas variáveis ao melasma.

Estudos tipo caso-controle são sujeitos a viés de memória e de informação. Neste caso, pode ter ocorrido quanto a história familiar, ascendência, comorbidades, uso de medicamentos, álcool, tabagismo, peso e altura, uso de filtro solar, exposições solares profissionais e no lazer. Exceto, pela história familiar de melasma, espera-se que tenha havido imprecisão semelhante das informações entre casos e controles, o que não deve influenciar maiormente os resultados finais.

A generalização dos resultados deste estudo é prejudicada pelo fato de casos e controles serem oriundos de serviço público do interior do País, porém, a homogeneidade dos grupos, da origem geográfica e social dos pacientes, garante a comparabilidade entre si.

Estudos prospectivos posteriores devem elucidar a história natural dos pacientes com melasma, analisar subgrupos (p.ex. formas clínicas); o perfil de herança, baseado na incidência na prole de pacientes, e a expressão diferencial na pele lesada e na sã adjacente, de genes ligados à pigmentação e à ancestralidade.

A investigação de fatores de risco para o melasma permite a composição de modelos estatísticos de risco, com a identificação de indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento da doença, e o planejamento de estratégias de prevenção primária

nesses grupos, como medidas rigorosas de fotoproteção e menor exposição a hormônios sexuais, além de tratamentos mais precoces.

Referências

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol* 2009;84:623-35.
2. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol* 2006;156 Suppl 1:13-20.
3. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:151-6.
4. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991;125:192-3.
5. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007;21:976-94.
6. Spielberger C. Manual do Inventário de Expressão da Ansiedade como Estado e Traço (STAXI). Adaptação de Ângela MB Biaggio 2003;2.
7. Andrade L, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Psiq Clin* 1998;25:285-90.
8. Biaggio A, Natalício L. Manual para o inventário de ansiedade traço-estado (IDATE). Rio de Janeiro: CEPA 1979;15.
9. Fioravanti A. Propriedades Psicométricas do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). 2006. 66 f: Dissertação (Mestrado)-Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2006.
10. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.
11. Norman GR, Streiner DL. Biostatistics: the bare essentials: PMPH-USA; 2007.
12. Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 2001;54:979-85.
13. Katz MH. Multivariable analysis: a practical guide for clinicians: Cambridge university press; 2006.
14. Mackinnon A. The use and reporting of multiple imputation in medical research—a review. *J Int Med* 2010;268:586-93.
15. Artes R, Barroso L. Aspectos estatísticos da análise fatorial de escalas de avaliação. *Rev Psiq Clin* 1998;25:223-8.
16. Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* 2011;10:275-8.
17. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002;146:165-7.
18. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004;8:97-102.
19. El-Essawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab Americans. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:933-8.
20. Shenoi SD, Davis SV, Rao S, Rao G, Nair S. Dermatoses among paddy field workers--a descriptive, cross-sectional pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:254-8.
21. de Paula Corrêa M, CM Pires L. Doses of erythemal ultraviolet radiation observed in Brazil. *Int J Dermatol* 2013; 25:966-73.
22. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1254-62.
23. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1060-9.
24. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45:285-8.
25. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol* 2009;48:22-6.

26. Tendero MPA, Romero IB, Rincón JMR, et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *Eur J Dermatol* 2009;19:157-62.
27. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97; quiz 98.
28. Giolo SR, Soler JM, Greenway SC, et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *Eur J Hum Genet* 2011;20:111-6.
29. Quillen EE, Bauchet M, Bigham AW, et al. OPRM1 and EGFR contribute to skin pigmentation differences between Indigenous Americans and Europeans. *Hum Genet* 2012;131:1073-80.
30. Henn BM, Cavalli-Sforza L, Feldman MW. The great human expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17758-64.
31. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-5.
32. Cardena MM, Ribeiro-dos-Santos Â, Santos S, Mansur AJ, Pereira AC, Fridman C. Assessment of the Relationship between Self-Declared Ethnicity, Mitochondrial Haplogroups and Genomic Ancestry in Brazilian Individuals. *PLoS One* 2013;8:e62005.
33. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-7.
34. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol* 2011;56:380-2.
35. Esteve E, Saudeau L, Pierre F, Barruet K, Vaillant L, Lorette G. [Physiological cutaneous signs in normal pregnancy: a study of 60 pregnant women]. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:227-31.
36. Wu IB, Lambert C, Lotti TM, Hercogova J, Sintim-Damoa A, Schwartz RA. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147:413-8.
37. Wade TR, Wade SL, Jones HE. Skin changes and diseases associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;52:233-42.
38. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997;15:35-43.
39. Massinde A, Ntubika S, Magoma M. Extensive hyperpigmentation during pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:464.
40. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967;199:601-5.
41. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *J Pak Assoc Dermatol* 2011;21:241-7.
42. Adalatkhan H, Amani F. The Correlation between melasma, ovarian cysts and androgenic hormones (a case control study). *Res Biol Sci* 2007;2:593-6.
43. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:655-62.
44. Slominski A, Zbytek B, Semak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. *J Neuroimmunol* 2005;162:97-102.
45. Slominski A, Zbytek B, Szczesniewski A, et al. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E701-6.
46. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:287-311.
47. Miot LD, Miot HA, Polettini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 2010;32:676-82.

5. Conclusões gerais

Pacientes com melasma apresentaram, preferencialmente, fototipos III a V, iniciaram sua doença entre a terceira e quarta décadas de vida, referiram frequente acometimento familiar e ascendência europeia e indígena. Do ponto de vista clínico, houve maior acometimento de topografias centrais da face e os principais fatores desencadeantes foram a gestação, insolação e contraceptivo oral combinado.

Em comparação com controles da mesma idade, mulheres com melasma facial apresentaram maior prevalência de fototipos elevados (IV e V), familiar acometido pela doença, ascendência indígena referida, histórico de moradia rural ou no litoral, exposição solar no trabalho e no lazer, maior tempo de uso de contraceptivo oral, histórico de gestação, irregularidade menstrual, uso de psicotrópicos e maiores escores de traço de ansiedade.

6. Perspectivas

O presente estudo contribui para maior conhecimento dos aspectos epidemiológicos do melasma facial e os resultados sugerem a identificação de grupos susceptíveis, além da dimensão da associação de cada fator de risco, constituindo o primeiro estudo com esta finalidade na literatura.

Ações efetivas em adolescentes com perfil de risco para a doença, como a fotoproteção rigorosa, evitação da exposição a hormônios sexuais, estratégias para redução do estresse e tratamento precoces podem contribuir na prevenção primária ou menor gravidade da doença.

Dentre os elementos constitucionais, de base genética, identificados, a influência mútua dos fototipos, ascendência e história familiar de melasma deve ser explorada em estudos prospectivos, eventualmente, com o exame clínico de familiares de casos e controles, a fim de compreender o papel independente de cada variável no desenvolvimento do melasma.

A avaliação da ascendência familiar deve ser explorada por testes genéticos, especialmente em populações altamente miscigenadas, como a brasileira. Há grupos de genes validados para nossa população que permitem a avaliação quantitativa da “carga” de ancestralidade indígena, europeia e africana dos pacientes.

Caso se confirme o componente de miscigenação indígena, a exploração translacional de SNPs específicas da via de pigmentação, ligadas a cada grupo ancestral, na pele lesada em comparação com a pele sã, podem subsidiar a hipótese de mosaicismo pós-somático na expressão cutânea localizada de um fenótipo mais pigmentado e mais reativo à RUV – o melasma.

Posteriormente, seria interessante estudar a prevalência de dermatoses

pigmentares em populações indígenas puras, a fim de identificar se o melasma é prevalente em grupos onde não há miscigenação.

Caso isso se comprove, restaria a investigação de qual estímulo promoveria tal mutação na vida adulta, ou quais elementos favoreceriam seu desenvolvimento: RUV, exposição a hormônios sexuais, inflamação ou estresse.

A reatividade da unidade epidermo-melânica a hormônios ligados ao estresse pode ser avaliada em culturas mistas (melanócitos-queratinócitos) primárias de pacientes com melasma. O estudo da inibição da liberação local do α -MSH pode fundamentar abordagens terapêuticas mais eficazes.

Diversos métodos terapêuticos estão disponíveis ao paciente com melasma, ainda assim apresentam eficácia variável e frequente recidiva das lesões, porque são baseados no efeito (melanina) e não a causa da doença (controle da melanogênese). A melhor compreensão da sua fisiopatogênese pode levar a elaboração de estratégias que visem a supressão dos genes que levam a pigmentação diferencial na pele dos pacientes.

Mais do que investigar os nuances da melanogênese humana, a elucidação da epidemiologia e patogenia do melasma são uma esperança para a melhoria da qualidade de vida de milhares de pacientes aflitos.

7. Apêndices

Apêndice 1

Formulário de coleta de dados clínicos, demográficos e de exposição para o estudo.

Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso controle

Responsáveis: Prof. Hélio Miot, Luciane Miot e Ana C. Handel

Concordou em participar do estudo / Assinou termo

Nome: _____	RG-Unesp: _____	Ano de nasc. _____
Já morou: Praia Sítio	Quantos anos: _____	Já teve queimadura dolorosa solar na juventude: Sim Não
Cor dos olhos: azul/verde escuros	Cor dos cabelos na juventude: claro escuro	
Ascendência familiar: européia africana asiática Indígena Árabe	outro: _____	
Após exposição prolongada ao sol sem protetor:		
Bronzeia a pele: sempre às vezes nunca	Queima a pele: sempre às vezes nunca	
Já fez bronzeamento artificial: não sim	Quantas vezes:	
Já usou produtos no corpo para se bronzear: não sim	Qual produto:	
Familiar com manchas no rosto: não sim	→ Quem _____	

SÓ PARA OS CASOS

Idade de início da doença: _____	Fator desencadeante: ACO Gestação Exposição solar intensa _____
Primeiro lugar afetado pela doença: _____	
Atual: frontal zigoma supralabial parotídeo Mentoniano Nasal Glabellar Temporal _____	
Desapareceu de: _____	Quando: _____

Menarca: _____	Irregularidade menstrual: não sim
Doença da tireoide: não sim	→ Qual: _____
Doença hepática: não sim	→ Qual: _____
Outra doença: _____	
Gesta: Para: Ab: _____	Em que idades: / / / / _____
Faz uso de anticoncepção hormonal: não sim	qual: _____ - desde quando: _____
Menopausa: não sim	em _____ TRH: não sim não desde quando: _____

Trabalha: outdoor h/d: _____ desde: _____	indoor → lâmpada fluoresc./computador/TV h/d: _____ desde: _____
Esporte: _____	Horário: _____ hs/sem: _____ desde: _____
Hobby: _____	Horário: _____ hs/sem: _____ desde: _____

Tabagismo: não sim	→ Quantos cigarros/dia: _____ desde: _____ parou em: _____
Álcool: não sim	→ Qual: _____ Qual frequência: _____ Qual dose: _____ desde: _____
Medicação regular: não sim	→ Quais: _____ desde: _____
Café qto/dia: _____	Chá qto/dia: _____ qual _____
Refrigerante qto/dia: _____	Qual: _____
Peso: _____	Altura: _____

FPS não Só na praia/piscina Todo dia	→ Desde que idade: _____ Qual o FPS: _____ com base
Cremes para a face: não sim	→ Quais: _____
Óculos grau: não sim	→ Só para ler O dia todo → Desde que idade: _____
Óculos escuros: não sim	→ Só na praia Ao sair de casa → Desde que idade: _____

Obs.: _____

Apêndice 2

Formulário de coleta de dados referentes ao traço de ansiedade (IDATE-T) para o estudo.

CASOS CONTROLES

Avaliador: _____ Data: ___/___/___

QUESTIONÁRIO: IDATE – T

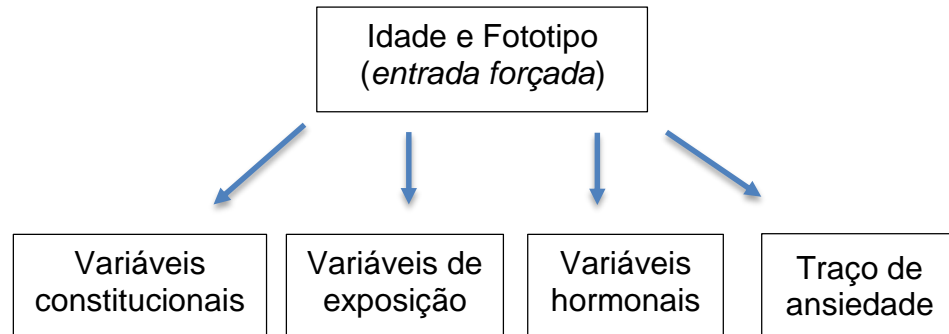
Nome:

IMPORTANTE: Leia cada pergunta e marque um “X” nas colunas à direita, como você geralmente se sente. Tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

PERGUNTAS		QUASE NUNCA	POUCAS VEZES	MUITAS VEZES	QUASE SEMPRE
Valores		0	1	2	3
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas				
6	Sinto-me descansado				
7	Sinto-me calmo, ponderado e senhor de mim mesmo				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho confiança em mim mesmo				
13	Sinto-me seguro				
14	Evito ter que enfrentar crises e problemas				
15	Sinto-me deprimido				
16	Estou satisfeito				
17	Às vezes ideias sem importância entram na cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento				

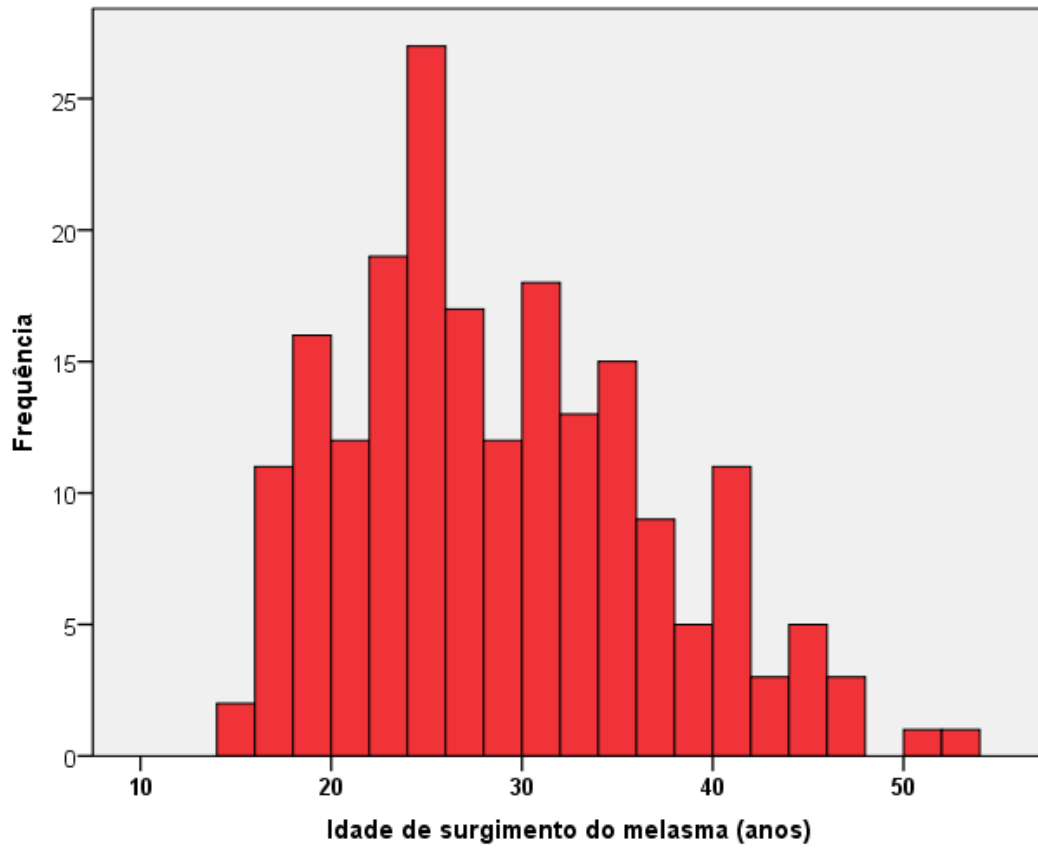
Apêndice 3

Diagrama de fluxo dos níveis hierárquicos da análise multivariada.



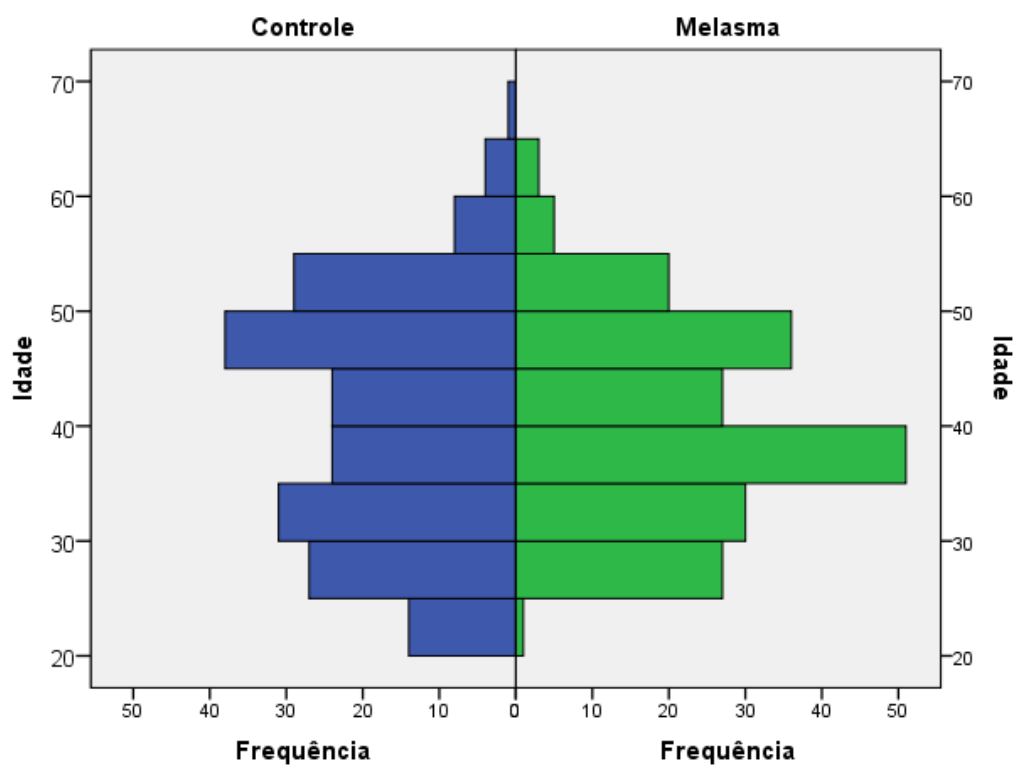
Apêndice 4

Histograma etário do surgimento do melasma facial.

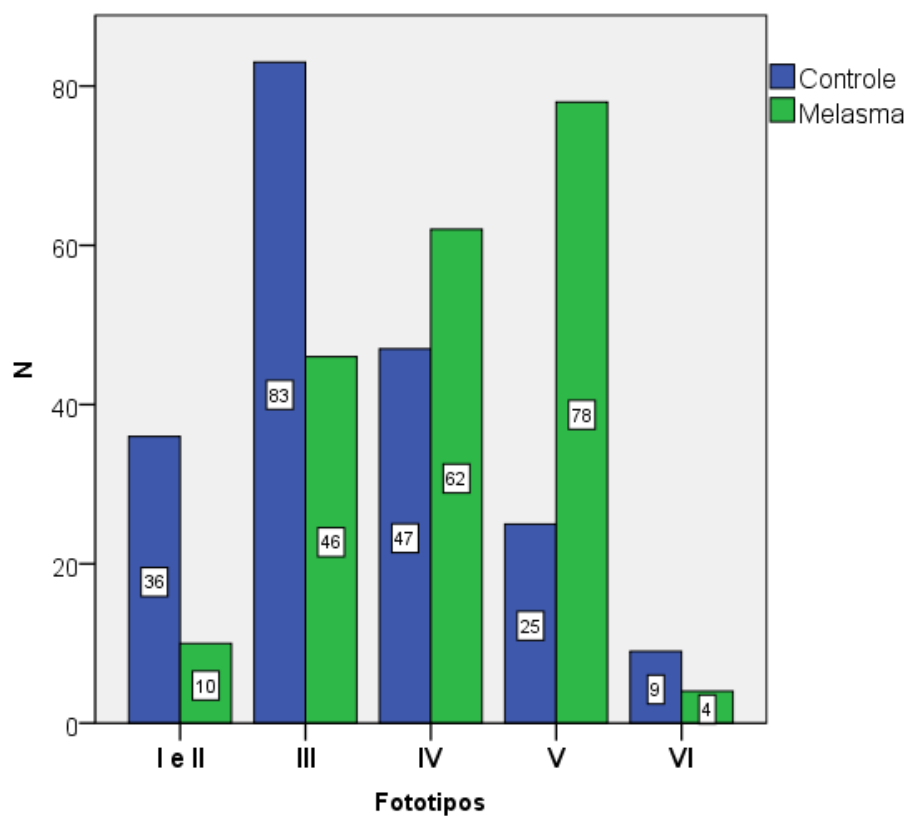


Apêndice 5

Pirâmides etárias dos casos e controles.

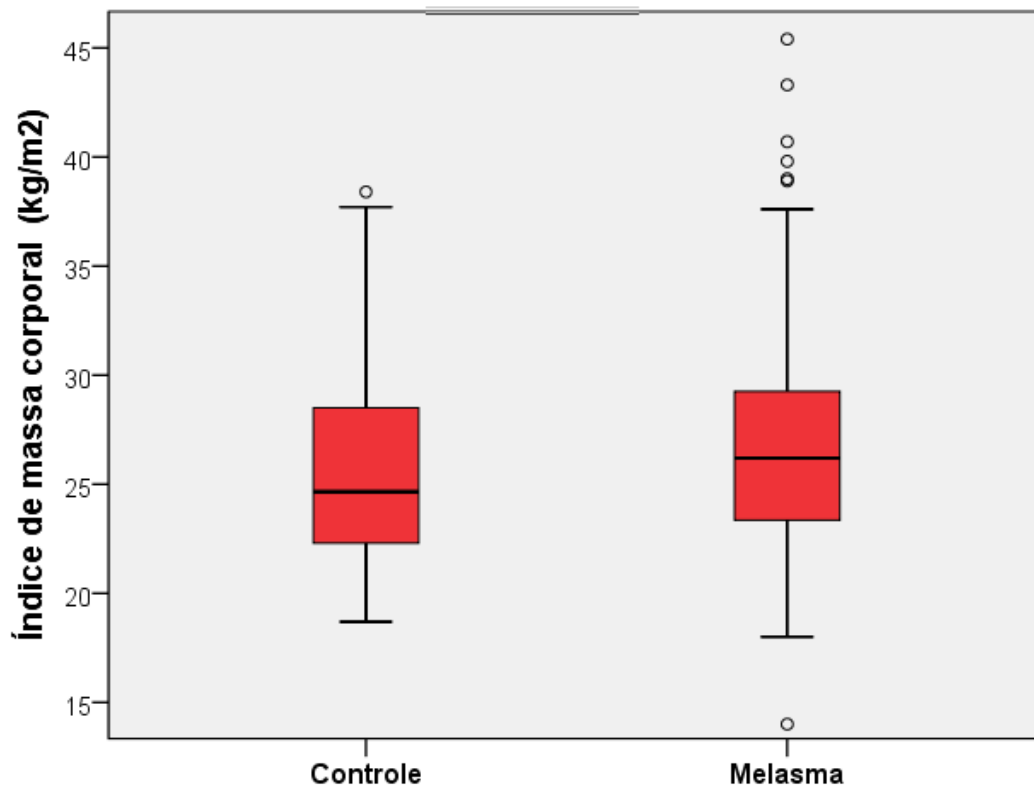


Distribuição de frequência dos fototipos entre casos e controles.



Qui-quadrado de tendência; $\chi^2=38,99$; $p<0,01$.

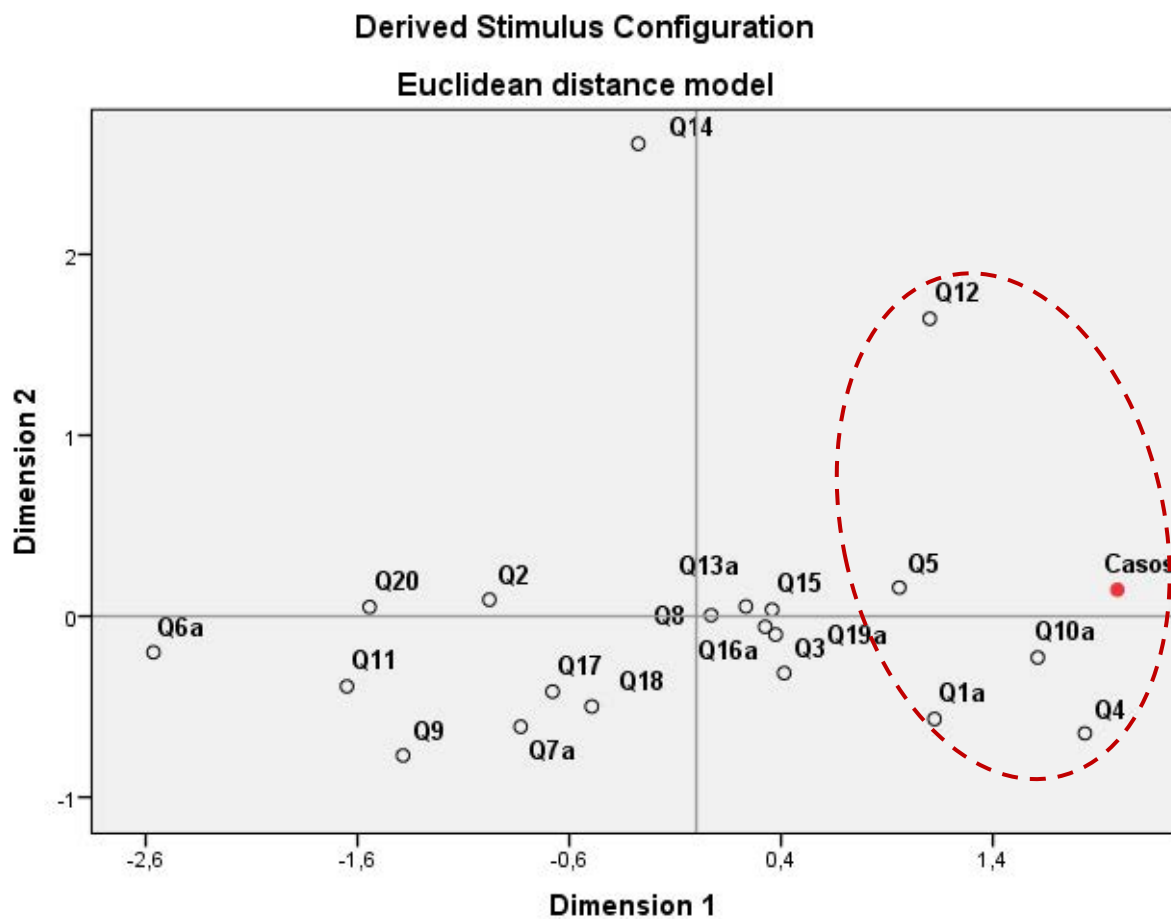
Distribuição dos Índices de massa corporal entre casos e controles.



Teste de Mann-Whitney; $Z=-2,60$; $p<0,01$.

Apêndice 6

Diagrama do escalonamento multidimensional da relação dos itens do questionário com a variável dependente.



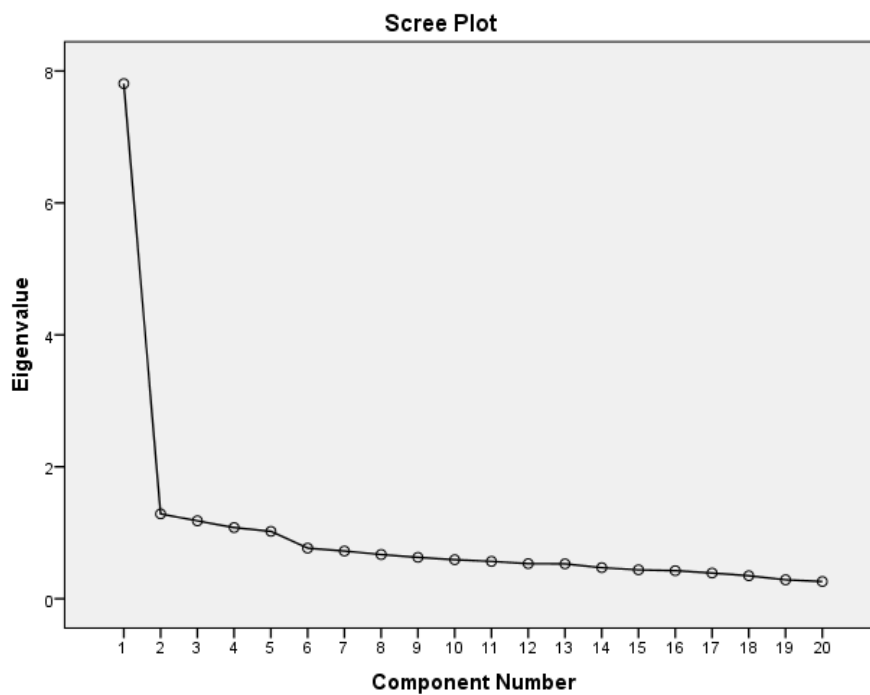
Apêndice 7

Avaliação da dimensionalidade do IDATE-T

Análise fatorial exploratória, método dos componentes principais, técnica de rotação *Varimax*, extração dos fatores com *Eigenvalue* >1.

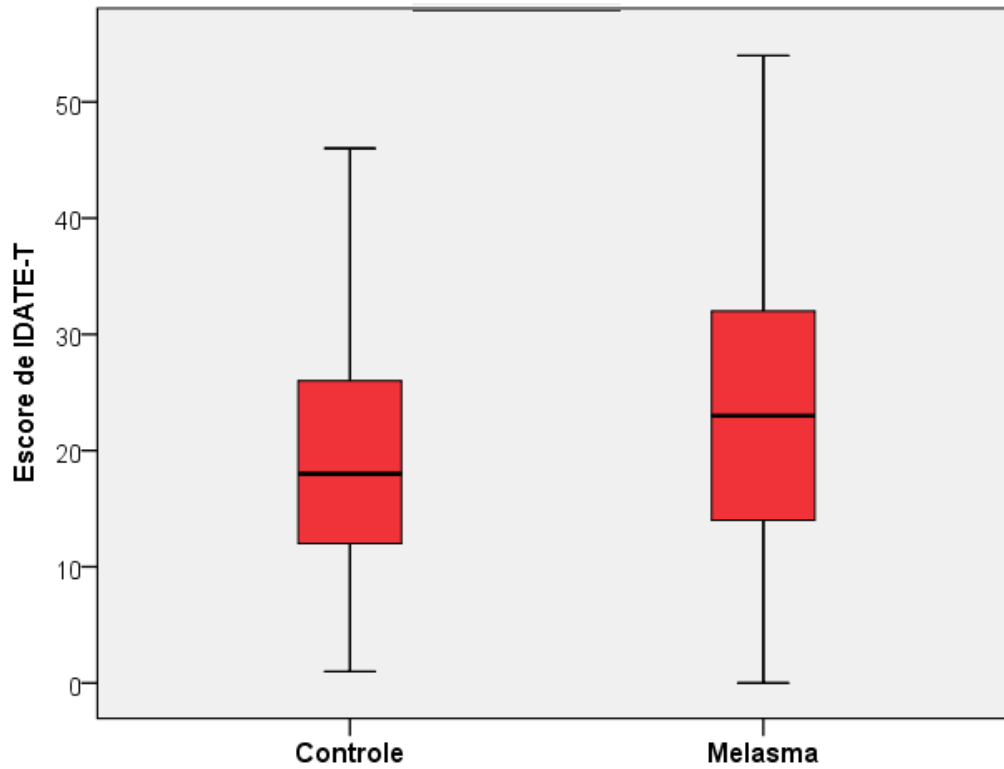
Percentual de variância rotacionada (cumulativa) do construto com 1 a 5 fatores: 15%, 27%, 37%, 43% e 49%.

Representação gráfica da undimensionalidade do construto.



Apêndice 8

Escores de IDATE-T para casos e controles.



Teste de Mann-Whitney; $Z=-3,13$; $p<0,01$.

Apêndice 9

Diagrama de interação entre o escore do IDATE-T e tempo de uso de contraceptivo oral.

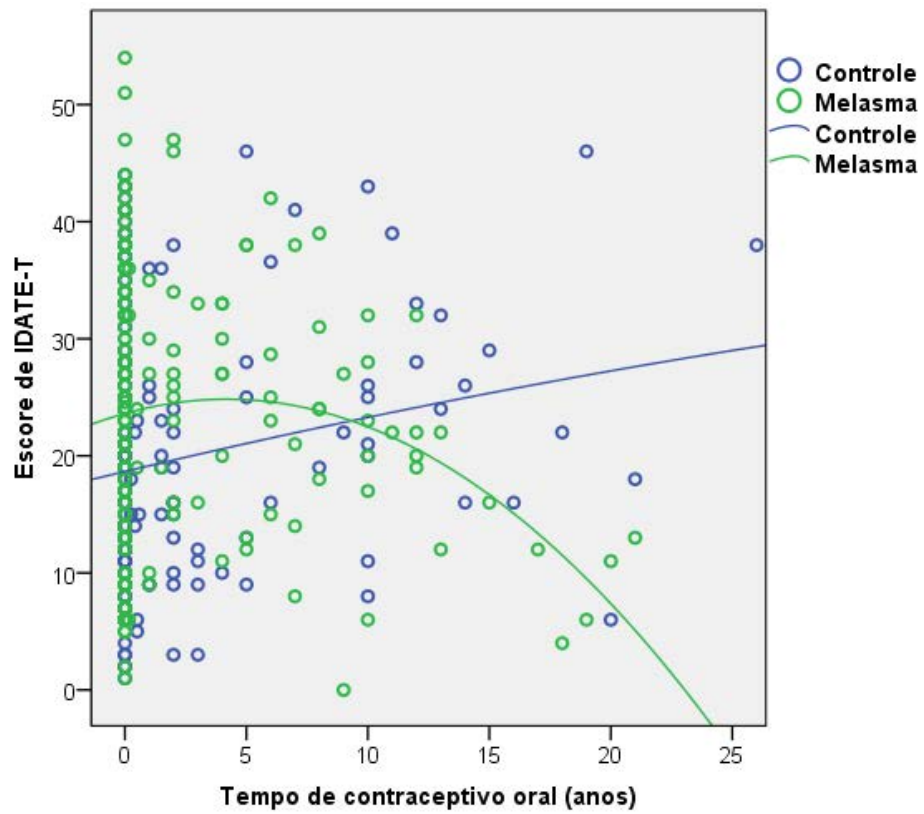
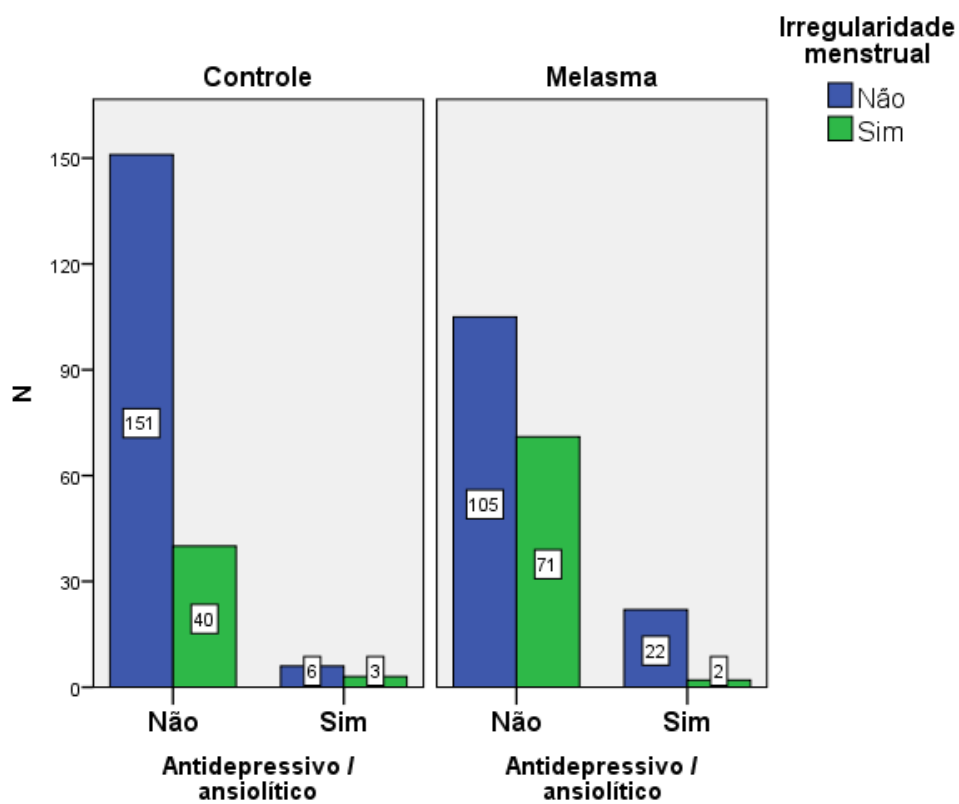


Diagrama de interação entre irregularidade menstrual e uso de antidepressivo / ansiolítico.



Tela de saída da regressão logística, com a expressão do modelo completo com as variáveis e interações.

	Wald	p-valor	Odds Ratio	95% C.I.for OR	
				Lower	Upper
Idade	,690	,406	,987	,957	1,018
Fototipo12a6	24,162	,000			
Fototipo12a6(1)	2,407	,121	2,062	,827	5,142
Fototipo12a6(2)	7,371	,007	3,682	1,437	9,435
Fototipo12a6(3)	17,592	,000	8,756	3,177	24,133
Fototipo12a6(4)	,199	,655	1,455	,281	7,547
IMC	3,012	,083	1,051	,994	1,112
Indig(1)	7,601	,006	2,252	1,264	4,010
TempoPrSit	10,986	,001	1,065	1,026	1,105
Queim(1)	2,543	,111	,645	,376	1,106
HobbyEsporte	7,336	,007	1,033	1,009	1,057
RefriMLDia	,000	,990	1,000	,998	1,002
CargaTrSol	3,904	,048	1,045	1,000	1,092
Gesta(1)	3,981	,046	3,576	1,023	12,502
IrregM(1)	5,127	,024	3,993	1,204	13,239
TempoACO	10,248	,001	1,236	1,086	1,408
Antidepr(1)	8,406	,004	5,112	1,697	15,402
IDATE	7,732	,005	1,072	1,021	1,125
Antidepr(1) by IrregM(1)	7,260	,007	,030	,002	,384
IDATE by TempoACO	8,842	,003	,992	,986	,997
IDATE by IrregM(1)	1,362	,243	,971	,923	1,020
Gesta(1) by IDATE	1,811	,178	,965	,917	1,016
Gesta(1) by RefriMLDia	1,810	,178	,998	,995	1,001
Constant	14,874	,000	,012		

8. Anexos

Anexo 1

Seção: Comunicação.

Revista: Anais Brasileiros de Dermatologia

Título: Dermatoses referidas por trabalhadores do campus da Unesp de Rubião Jr, Botucatu-SP (Brasil).

Title: Skin diseases reported by workers from the campus of UNESP Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil).

Autores

Patrícia Sayuri Ishiy – Ishiy, PS – patriciaishiy@hotmail.com – Estudante de medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

Leandro Ramos e Silva – Silva, LR – lramossilva@hotmail.com – Estudante de medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

Mariana Álvares Penha – Penha, MÁ – marianapenha@hotmail.com – Estudante de medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

Ana Carolina Handel – Handel, AC – ana.handel@terra.com.br – Dermatologista, Mestranda em patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

Hélio Amante Miot - Miot, HA - heliomiot@fmb.unesp.br - Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

18618-000

Fone/FAX: +55 14 38824922

E-mail: dermato@fmb.unesp.br.

Endereço para correspondência:

Hélio Amante Miot

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)- Botucatu (SP), Brasil.

CEP: 18618-000

Fone/FAX: +55 14 38824922

e-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Conflito de interesses: Nenhum

Fonte de Financiamento: Projeto financiado pela FAPESP (nº. 2012/07017-3).

Resumo:

Há poucos estudos populacionais para estimar a dimensão de doenças dermatológicas. Realizou-se inquérito com 515 funcionários do campus da Unesp, Botucatu (SP), explorando dados demográficos, atendimentos e diagnósticos dermatológicos. Adicionalmente, induziram-se questionamentos sobre doenças prevalentes. Consultas ao dermatologista foram relatadas por 77% dos sujeitos. As principais dermatoses referidas espontaneamente foram micoses, alergias, *nevus* e verrugas virais. Houve associação de acne juvenil e sexo masculino (OR=2,3), melasma e sexo feminino (OR=8,0), e onicomicose com idades mais elevadas (OR=1,05). Inquéritos populacionais são importantes para conhecer a demanda assistencial dermatológica, além de direcionar a formulação de políticas públicas de saúde e ensino médico.

Palavras-chave: Epidemiologia, Prevalência, Dermatoses, onicomicose, Doenças da Unha, Alopecia, Melasma, Acne.

Abstract:

There are few population-based studies to estimate the dimension of dermatological diseases. We performed a survey with 515 employees from the campus of UNESP, Botucatu (SP), exploring demographic data, assistencial care and dermatological diagnoses. Additionally, we induced questions about prevalent diseases. Appointments to the dermatologist were reported by 77% of subjects. The main dermatoses spontaneously reported were mycoses, allergies, nevi and viral warts. There was an association of juvenile acne and male sex (OR=2.3), melasma and females (OR=8.0), and onychomycosis with higher age (OR=1.05). Surveys are important to know the demand for dermatology care, besides directing the formulation of public health policy and medical education.

Key-words: *Epidemiology, Prevalence, Skin disease, Nail diseases, Onychomycosis, Alopecia, Melasma, Acne.*

Há poucos estudos de base populacional ou de assistência primária que estimem a frequência de dermatoses. Isso implica que a prevalência das doenças cutâneas seja avaliada com os casos acompanhados em serviço médico especializado.¹

Inquéritos de base populacional são importantes para tornar os indicadores epidemiológicos mais fidedignos, além de conhecer a demanda pela assistência dermatológica, de modo a direcionar a formulação das políticas públicas de saúde e ensino médico.

Uma pesquisa desse gênero foi realizada na França em 2002, na qual um inquérito postal de 18.137 franceses, de todas as idades, estimou que 86,8% da população referia alguma doença dermatológica desde o nascimento. As doenças mais citadas foram acne, verrugas virais, dermatite de contato, micoses e herpes labial.²

Nosso trabalho objetivou avaliar a prevalência de dermatoses referidas pela população de trabalhadores adultos de uma instituição pública de cidade do interior do Brasil.

Foi conduzido um inquérito de base populacional, no campus universitário da Unesp de Rubião Jr, Botucatu (SP), entre os meses de abril de 2012 a maio de 2013 direcionado a adultos (>18 anos) que exerciam atividade profissional neste local.

Exploraram-se aspectos demográficos e constitucionais, ocorrência prévia de doenças de pele, histórico de consultas ao dermatologista, e, de forma induzida: antecedentes pessoais de problemas no cabelo, unhas, acne e melasma facial (exame objetivo durante a entrevista).

A amostragem foi realizada por conveniência, após mapeamento do campus e planejamento das visitas em diferentes horários. O tamanho amostral foi calculado para a estimativa (erro-padrão de $\pm 3\%$) da prevalência das dermatoses mais comuns para um universo finito de 2000 funcionários.³ Suplementou-se a amostra com 5% de aposentados, resultando 505 sujeitos.

Dados categóricos foram representados por proporções percentuais, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e comparados por regressão logística múltipla. A medida de associação utilizada foi o *Odds Ratio* (OR). Variáveis contínuas com distribuição normal foram representadas por médias e desvios padrão. Adotou-se nível de significância de 5%.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição (062/2012).

Foram entrevistados 515 trabalhadores. Os principais dados demográficos e relacionados a dermatoses estão dispostos nas tabelas 1 e 2. Destaca-se a alta frequência de consultas ao dermatologista (77%).

Pela análise multivariada, mulheres consultaram o especialista com maior frequência que homens (82,5% x 69,7%; OR=2,10; $p<0,01$); da mesma forma, funcionários mais velhos apresentaram maior chance de terem sido consultados (OR=1,02; $p=0,01$), porém, não foi evidenciada associação com o fototipo ($p=0,07$).

Quanto às doenças pesquisadas ativamente, acne na juventude afetou 63,3% dos sujeitos, sendo mais comum entre homens (74,3% x 55,2%; OR=2,3; $p<0,01$). Melasma foi mais frequente entre mulheres (34% x 6%; OR=8,0; $p<0,01$). Onicomicose associou-se a idades mais elevadas (OR=1,05; $p<0,01$), atingindo a prevalência de 30,3% após os 50 anos de idade. Alopecia e unha encravada não se associaram ao sexo, idade ou fototipo.

As principais dermatoses referidas espontaneamente estão dispostas na tabela 2. Destaquem-se alusões a dermatoses principalmente de natureza clínica (micoses e alergias), 2,3% dos sujeitos referirem diagnóstico de câncer de pele e 1,2%, de psoríase. Manchas escuras foram a principal queixa cosmiátrica, acometendo 2,5% dos entrevistados.

Em um estudo populacional britânico, de 1975, observou-se que até 22,5% da população era portadora de, ao menos, uma dermatose que requeria tratamento específico, e, até 55% dos entrevistados, citavam ter recebido algum diagnóstico dermatológico, valor semelhante ao encontrado neste estudo.⁴

No Brasil, uma pesquisa conduzida na cidade de Campinas (SP), com 1.491 pacientes, de todas as idades, revelou que aproximadamente um em cada dez pacientes que procuram atenção médica em unidades básicas de saúde (UBS) a fez devido a uma dermatose, e um em cada quatro usuários atendidos nessas UBS

apresentou uma queixa ou um achado dermatológico que exigiu orientação ou conduta médica especializada.⁵

Ainda no Brasil, foram identificadas lesões dermatológicas em 72% das crianças e adolescentes em censo investigativo de lesões dermatológicas em escolares de Ribeirão Preto (SP), fortalecendo a evidência da alta frequência da doença dermatológica.⁶

Semelhantemente aos nossos resultados, em um estudo de base populacional brasileiro, com 1.500 adultos, consultas ao dermatologista foram referidas por 56% dos sujeitos, sendo os distúrbios da pigmentação, alergias, micoses e acne as causas mais referidas.⁷

As causas de procura ao dermatologista variam conforme idade, sexo, *status* social, fototipos e características geográficas, entretanto, muitos trabalhos confirmam a alta frequência da doença cutânea na população, maior procura de assistência médica pelo sexo feminino e maior probabilidade acumulada de necessitar de atendimento especializado à medida que se envelhece.^{1,5,7,8} Nesta amostra, salientaram-se altas incidências de onicomicoses em maiores de 50 anos, de melasma facial em mulheres e dermatoses de natureza clínica como as mais referidas.

O SUS considera adequada a proporção de um dermatologista para cada 40.000 habitantes, sob o pressuposto de até 80% de resolutividade no sistema primário de saúde. Entretanto, a baixa resolutividade das UBS e a estimativa de 24,0% a 36,5% dos atendimentos referirem uma queixa dermatológica devem desencadear discussões sobre políticas de saúde, capacitação das equipes de saúde, prevenção primária, currículo do ensino médico, dimensionamento do sistema de atendimento e das vagas de residência para a especialidade.^{5,9,10}

Nosso estudo apresenta a limitação de se basear em relatos dos pacientes, e não em diagnósticos confirmados. Contudo, apesar do grupo de funcionários do campus ser bastante heterogêneo (professores, pesquisadores, servidores técnicos, funcionários de manutenção e limpeza), possui fácil acesso ao atendimento especializado o que, conseqüentemente, maximiza a chance de terem sido diagnosticados corretamente, e permite uma estimativa satisfatória da dimensão da doença dermatológica nessa população.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 549-58.
2. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczyński S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1614-9.
3. Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* 2011; 10: 275-8.
4. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30:107-14.
5. Santos Junior A, Andrade MGG, Zeferino AB, Alegre SM, Moraes AM, Velho PENF. Prevalência de dermatoses na rede básica de saúde de Campinas, São Paulo – Brasil. *An Bras Dermatol* 2007; 82: 419-24.
6. Bechelli LM, Haddad N, Pagnano PMG et al. Censo epidemiológico de lesões e afecções cutâneas em escolares de Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Arch Argent Dermatol* 1990; 40: 45-59.
7. Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A et al. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol* 2010; 85: S1-S20.
8. Penha MA, Santos PM, Miot HA. Dimensioning the fear of dermatologic diseases. *An Bras Dermatol* 2012; 87:796-9.
9. Oliveira TF, Monteguti C, Velho PENF. Prevalência de problemas dermatológicos durante uma clínica assistencial no interior do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2010; 85:947-9.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1101, de 12 de junho de 2002. Brasília. Ministério da Saúde: 2002. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/PORTARIA_1101.pdf.

Tabela 1. Principais dados constitucionais e demográficos dos funcionários entrevistados (n=515).

Variáveis	Valor	IC 95%
Sexo – N (%)		
Feminino	297 (57,7%)	50,5% a 64,9%
Masculino	218 (42,3%)	35,1% a 49,5%
Idade – Média (desvio padrão) em anos	42,1 (11,2)	40,5 a 43,7
Fototipo – N (%)		
I-II	148 28,7%	22,1% a 35,3%
III-IV	214 41,6%	34,4% a 48,7%
V-VI	153 29,7%	23,0% a 36,4%
Ascendência – N (%)		
Europeia	444 (86,2%)	81,2% a 91,2%
Africana	136 (26,4%)	20,0% a 32,8%
Asiática	15 (2,9%)	0,5% a 5,4%
Indígena	129 (25,0%)	18,7% a 31,4%
Outro	2 (0,4%)	0,1% a 1,3%
Autodenominação racial – N (%)		
Branca	387 (75,1%)	68,8% a 81,5%
Parda	77 (15,0%)	9,7% a 20,2%
Negra	36 (7,0%)	3,3% a 10,7%
Amarela	14 (2,7%)	0,3% a 5,1%
Outro	1 (0,2%)	0,1% a 0,8%
Perguntas induzidas – N (%)		
Alopecia	152 (29,5%)	22,9% a 36,2%
Melasma	114 (22,1%)	16,1% a 28,2%
Onicomicose	110 (21,4%)	15,4% a 27,3%
Unha encravada	81 (15,7%)	10,4% a 21,0%
Acne Juvenil (só)	206 (40,0%)	32,9% a 47,1%
Persistente	120 (23,3%)	17,1% a 29,5%
Adulta	25 (4,9%)	1,7% a 8,0%
Já consultou dermatologista – N (%)	397 (77,1%)	71,0% a 83,2%
Referência a alguma dermatose – N (%)	241 (46,8%)	39,7% a 53,9%

Tabela 2. Principais dermatoses referidas espontaneamente pelos trabalhadores entrevistados (n=515).

Diagnóstico*	N	%		IC 95%	
Micoses	87	16,9%	11,4%	a	22,4%
Alergias	59	11,5%	6,8%	a	16,1%
<i>Nevus</i>	22	4,3%	1,3%	a	7,2%
Verruga viral	16	3,1%	0,6%	a	5,6%
Manchas escuras	13	2,5%	0,2%	a	4,8%
Câncer de pele	12	2,3%	0,1%	a	4,5%
Acne	11	2,1%	0,1%	a	4,2%
Dermatite seborreica	7	1,4%	0,1%	a	3,0%
Psoríase	6	1,2%	0,1%	a	2,7%
Rosácea	6	1,2%	0,1%	a	2,7%
Cisto epidérmico	6	1,2%	0,1%	a	2,7%
Queratose actínica	6	1,2%	0,1%	a	2,7%
Herpes simples	5	1,0%	0,1%	a	2,4%
Queratose seborreica	5	1,0%	0,1%	a	2,4%
Herpes zoster	5	1,0%	0,1%	a	2,4%
Acrocórdon	4	0,8%	0,1%	a	2,1%
Leucodermias	3	0,6%	0,1%	a	1,7%
Erisipela	3	0,6%	0,1%	a	1,7%
Escabiose	3	0,6%	0,1%	a	1,7%
Outros	55	10,7%	4,8%	a	13,1%

* Os diagnósticos referidos foram agrupados pelos autores.

Anexo 2

Parecer do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Unesp de Botucatu sobre o projeto.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de março de 2012

Of. 54/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Departamento de Dermatologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Hélio,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 4125-2012**) "**Fatores de risco para o melasma facial em mulheres: Um estudo caso-controle**", a ser conduzido por Ana Carolina Handel, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião do CEP de 05/03/2012

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 3

Termo de consentimento livre e esclarecido do estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado “**Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso controle**”, que pretende estudar os fatores de risco que fazem mulheres apresentar um determinado tipo de mancha na face denominada melasma.

A pesquisa consta apenas de algumas perguntas sobre características da sua pele, origem de sua família, sua profissão, seus hábitos, sua exposição solar na vida, gestação e alterações hormonais. Também serão realizadas perguntas sobre como você se sente psicologicamente em algumas situações. O questionário levará, aproximadamente, 10 minutos para ser respondido.

O conhecimento dessas características permite que sejam elaboradas novas hipóteses sobre as causas, fatores desencadeantes e possíveis tratamentos da doença.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento ou preferência de agendamento médico.

Em caso de dúvida entrar em contato com o comitê de ética, fone: (14) 3811-6143.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do paciente: _____ Assinatura: _____

Prof. Hélio Amante Miot Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Hélio Amante Miot, Rua Magnólia, 400, Botucatu. Fone: (14) 3882-4922. E-mail:

heliomiot@fmb.unesp.br

Pesquisadora: Ana Carolina Handel, Departamento de Dermatologia da FMB-Unesp, SN Fone: (11) 3813-5063. E-mail: ana.handel@terra.com.br