

Fisiopatologia do melasma*

Physiopathology of melasma

Luciane Donida Bartoli Miot¹
Márcia Guimarães da Silva³

Hélio Amante Miot²
Mariângela Esther Alencar Marques⁴

Resumo: Melasma é uma dermatose comum que cursa com alteração da cor da pele normal, resultante da hiperatividade melanocítica focal epidérmica de clones de melanócitos hiperfuncionantes, com consequente hiperpigmentação melânica induzida, principalmente, pela radiação ultravioleta. Clinicamente, caracteriza-se por manchas acastanhadas, localizadas preferencialmente na face, embora possa acometer também região cervical, torácica anterior e membros superiores. Mulheres em período fértil e de fototipos intermediários representam as populações mais acometidas. Grande parte de sua fisiopatogenia permanece desconhecida, havendo relação com fatores genéticos, hormonais, uso de medicamentos, cosméticos, endocrinopatias e fotoexposição. Os autores discutem os principais elementos relacionados à pigmentação da pele e ao desenvolvimento do melasma.

Palavras-chave: Melanose; Pigmentação da pele; Raios Ultravioleta; Transtornos da pigmentação

Abstract: Melasma is a common dermatosis that involves changes in normal skin pigmentation, resulting from the hyperactivity of epidermal melanocytes. The consequent hyperpigmentation is mostly induced by ultraviolet radiation.

Clinically, melasma is characterized by light to dark brown macules that usually occur on the face, although they can also affect the cervical and anterior thoracic regions and upper members.

Fertile age women and those with intermediate skin phototypes are most likely to develop melasma.

Most of its physiopathogenics is not yet fully understood, but there is a relation with genetic and hormonal factors, drugs and cosmetics use, endocrinopathies and sun exposure.

The authors discuss the main aspects associated with skin pigmentation and the development of melasma.

Keywords: Melanosis; Pigmentation disorders; Skin pigmentation; Ultraviolet rays

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 30.06.2009.

* Trabalho realizado nos Departamentos de Dermatologia e de Patologia Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) - Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Doutora em Patologia, Dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) - Botucatu (SP), Brasil.

² Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) - Botucatu (SP), Brasil.

³ Professora Assistente Doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) - Botucatu (SP), Brasil.

⁴ Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) - Botucatu (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Cor da pele normal

A pele é o mais visível aspecto do fenótipo humano e sua cor é um de seus fatores mais variáveis. Pouco se conhece sobre as bases genéticas, evolutivas e os aspectos culturais relacionados ao estabelecimento dos padrões de cor da pele humana.^{1,2}

Acredita-se que as variações, na cor da pele, sejam ganhos evolutivos e estejam relacionadas com a regulação da penetração da radiação ultravioleta (RUV).^{3,4}

A síntese de vitamina D na pele, degradação de ácido fólico pela RUV, resistência à exposição solar direta e elementos culturais são argumentos sobre os quais tentam explicar a distribuição fenotípica da cor da pele em diferentes latitudes do planeta.^{5,6}

A cor da pele humana normal é principalmente influenciada pela produção de melanina, um pigmento castanho denso, de alto peso molecular, o qual assume o aspecto enegrecido, quanto mais concentrado.⁷⁻⁹

No entanto, pigmentos exógenos amarelos - os carotenóides -, também contribuem para a coloração da pele, assim como o vermelho endógeno, da hemoglobina oxigenada nos capilares da derme e azul endógeno, da hemoglobina reduzida nas vênulas.^{7,9}

Em humanos, a pigmentação da pele e dos cabelos é dependente da atividade melanogênica, dentro dos melanócitos, da taxa de síntese de melanina, bem como do tamanho, número, composição e distribuição de partículas do citoplasma dos melanócitos, denominadas melanossomas, além da natureza química da melanina que elas contêm.⁸⁻¹¹

Os melanócitos e os melanossomas têm seu número relativamente constante, em diferentes etnias, como discutido adiante.⁹

Melanócitos

Melanócitos são células fenotipicamente importantes, responsáveis pela pigmentação da pele e dos pêlos, contribuindo para a tonalidade cutânea, conferindo proteção direta aos danos causados pela RUV.⁹

São células dendríticas, embriologicamente derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele logo, após fechamento do tubo neural. Essa migração pode ocorrer para vários destinos, sendo que os sinalizadores para os quais direcionam tal processo, ainda precisam ser melhor caracterizados.^{8,12}

Quando se tornam células completamente desenvolvidas, distribuem-se em diversos locais: olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz dos pêlos, mucosas e pele.^{8,12}

Na pele, estão localizados, na camada basal da epiderme e, ocasionalmente, na derme. Projetam seus dendritos, através da camada malpighiana, onde trans-

ferem seus melanossomas aos ceratinócitos (Figura 1). Essa associação melanócito-ceratinócito é denominada: unidade epidérmico-melânica, e é constituída, nos humanos, por um melanócito e cerca de trinta e seis ceratinócitos.^{8,13,14}

As células basais epidérmicas estão unidas às células vizinhas, por estruturas específicas, denominadas desmossomas, e à membrana basal, por hemidesmossomas. Os melanócitos não estão fixos na epiderme, identificando-se apenas, pequeno desnível na posição dos melanócitos, em relação ao alinhamento da camada basal, projetando-se, ligeiramente, em direção à derme (Figura 2).¹¹

A densidade de melanócitos varia com os diferentes locais do corpo. Há em torno de dois mil ou mais melanócitos epidérmicos por milímetro quadrado de pele da cabeça e antebraço e cerca de mil, no restante do corpo, em todas as raças. Esta regulação exata do número de melanócitos, na epiderme, parece ser mediada pelos ceratinócitos e por mediadores específicos como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF2).¹¹

O número de melanócitos diminui com a idade, em áreas não fotoexpostas, na proporção de 6 a 8% por década, sendo que as diferenças raciais na pigmentação não são devidas a uma marcante variação no número de melanócitos, mas sim no seu grau de atividade (síntese de melanina e melanossomas), na proporção dos subtipos de melanina (feomelanina e eumelanina), suas distribuições e envolvimento de fatores ambientais como a exposição solar, já que estimulam diretamente a síntese de melanina.^{11,15}

Nos melanócitos, a melanina produzida fica armazenada em estruturas intracitoplasmáticas específicas, denominadas melanossomas.

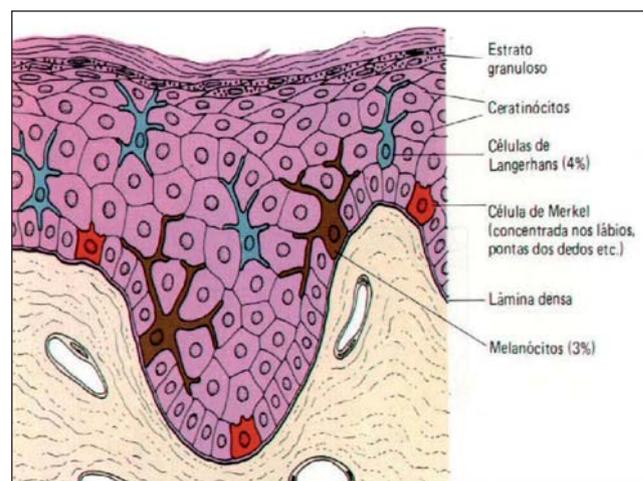


Figura 1: Disposição dos melanócitos na epiderme e sua interação com os ceratinócitos.

Fonte: Storm CA, et al.¹⁴

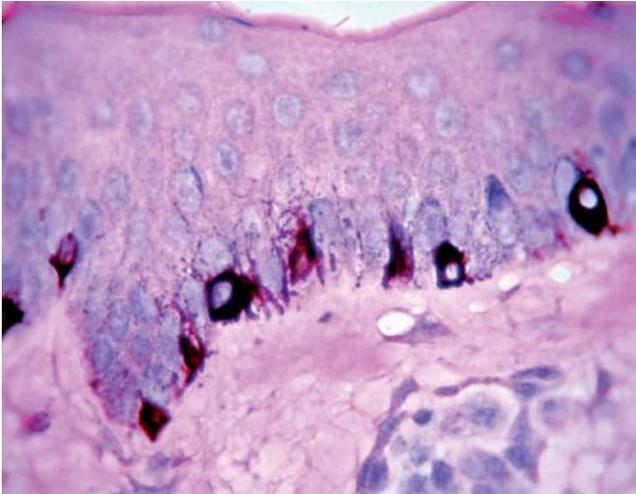


FIGURA 2: Disposição dos melanócitos na epiderme, demonstrando discreta projeção em relação à derme. (Melan-A/Giemsa, 1000x)

Melanossomas

Melanossomas são organelas elípticas, altamente especializadas, nas quais ocorre síntese e deposição de melanina (Figura 3), armazenamento de tirosinase sintetizada pelos ribossomos, e representam a sede dos fenômenos bioquímicos em que originam a melanina.⁷

A síntese de melanina ocorre exclusivamente, nos melanossomas, sendo dependente de vários genes.

Melanossomas desenvolvem-se em uma série de estágios morfológicamente definidos (Figura 4), desde estruturas despigmentadas (estágio I) até organelas listradas repletas de melanina (estágio IV).^{11, 16}

A diferença fenotípica fundamental entre as raças mais pigmentadas e menos pigmentadas não reside na produção de melanina ou no número de melanócitos, mas, principalmente, na qualidade de seus melanossomas (Tabela 1).¹⁶

Os melanossomas nos indivíduos negros são maiores e mais maduros do que nos brancos e são armazenados mais como unidades do que como grupamentos. Nos ceratinócitos, a degradação dos melanossomas maiores é retardada, o que também contribui para os níveis mais altos de pigmentação cutânea, nesses casos.⁸ Os processos, aos quais se levam a essa diferença de comportamento, precisam ser melhores elucidados.

Nos melanossomas da pele normal, a melanina é extremamente densa, sendo um polímero nitrogenado, insolúvel e de alto peso molecular, formando um pigmento que, além de dar cor à pele, desempenha função protetora, filtrando e absorvendo as RUV. Desempenha, portanto, um importante papel fotoprotetor contra danos da RUV, como evidenciado por uma inversa correlação entre o conteúdo de melanina

da pele humana e a incidência de carcinomas de pele e melanomas.^{11,17}

Melanina

A melanina é o principal pigmento biológico envolvido na pigmentação cutânea, sendo determinante das diferenças na coloração da pele.¹¹

O elemento inicial do processo biossintético da melanina é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomas.¹¹

Os três membros da família relacionada a tirosinase (tirosinase, Tyrp 1 – tirosinase relacionada à proteína 1 e Dct – dopacromo tautomerase) estão envolvidos no processo de melanogênese, levando a produção ou de eumelanina (marrom-preta) ou feomelanina (amarela-vermelha).¹⁸

Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina.¹⁹

Na ausência de cisteína (glutationa), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e esta em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa, 5,6 diidroxiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiindol-2-ácido carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacro-

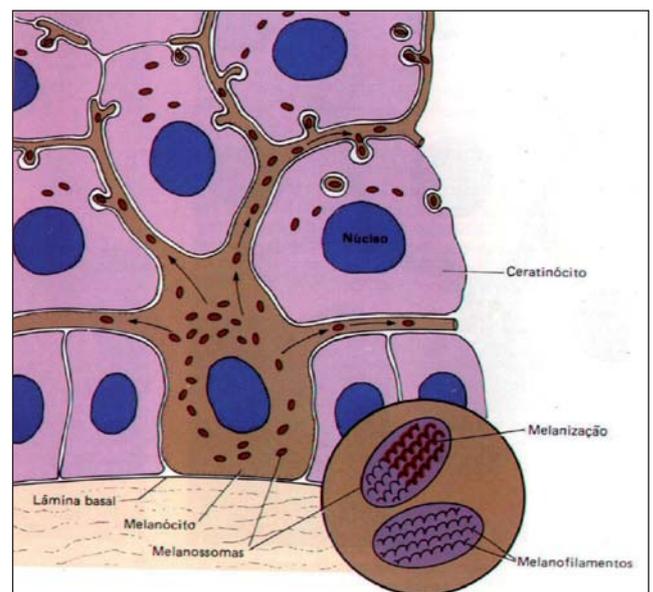


FIGURA 3: Esquema de produção e distribuição de melanina na epiderme, através dos melanossomas

Fonte: Storm CA, et al.¹⁴

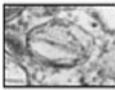
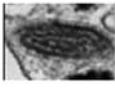
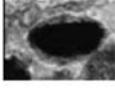
Estágio	Descrição	Microscopia Eletrônica
I	Esférico, sem melanina	
II	Oval, filamentos paralelos, grande atividade da tirosinase	
III	Oval, deposição moderada de melanina, grande atividade da tirosinase	
IV	Oval, deposição intensa de melanina, opaco à microscopia eletrônica, pequena atividade da tirosinase	

FIGURA 4: Características morfológicas dos melanossomas, em seus diversos estágios

Fonte: Bolognia JL, et al.¹⁶

mo tautomerase (Tyrp 2-Dct). Finalmente, estes diidroxiindóis são oxidados à melanina.¹⁹

A tirosinase relacionada à proteína 1 (Tyrp 1) parece estar envolvida na catalisação da oxidação da DHICA à eumelanina. Por outro lado, na presença de cisteína, dopaquinona rapidamente reage com tal substância para gerar 5-S-cisteinildopa, e, em menor proporção, a 2-S-cisteinildopa. Logo, as cisteinildopas são oxidadas em intermediários benzotiazínicos e, finalmente, produzem feomelanina (Figura 5).¹⁹

A eumelanina é um polímero marrom, alcalino e insolúvel e a feomelanina é um pigmento alcalino, solúvel e amarelado. Pigmentos semelhantes à feomelanina, no entanto, podem ser, estruturalmente, derivados da eumelanina, assim como esta pode ser oxidada, na presença de íons metálicos, resultando em um pigmento solúvel e mais claro. Outro pigmento sulfurado, derivado da feomelanina, pode ser encontrado em pequenas quantidades nos cabelos humanos vermelhos, é denominado tricromo.¹³

Sendo assim, a melanogênese apresenta três passos distintos e importantes: o passo inicial é a produção de cisteinildopa, que continua tão intensa quanto for a quantidade de cisteína presente; o segundo passo é a oxidação da cisteinildopa para formar feomelanina - processo dependente da quantidade de cisteinildopa presente; o terceiro (e último) passo é a produção de eumelanina, onde somente tem início, após a maioria da cisteinildopa ser depletada. Entretanto, parece que a eumelanina se deposita sobre a feomelanina pré-formada e a relação entre feo e eumelanina é determinada pela atividade da tirosinase e disponibilidade de cisteína.¹⁹

A eumelanina absorve e dispersa a luz ultravio-

leta, atenuando sua penetração na pele e reduzindo os efeitos nocivos do sol. Em outras palavras, indivíduos com maior pigmentação tendem a se queimar menos e bronzeiam mais do que indivíduos mais claros.^{15,20,21}

A feomelanina, por outro lado, tem um grande potencial em gerar radicais livres, em resposta à RUV, já que são capazes de causar danos ao DNA, dessa forma, podendo contribuir para os efeitos fototóxicos da RUV. Isto explica o porquê de as pessoas com pele clara, as quais contêm relativamente altas quantidades de feomelanina, apresentarem um risco aumentado de dano epidérmico, induzido por ultravioleta, inclusive neoplasias.²⁰

Melanócitos individuais tipicamente sintetizam eumelaninas e feomelaninas, com a taxa das duas sendo determinada por um balanço de variáveis, incluindo expressão de enzimas pigmentares e a disponibilidade da tirosinase e de agentes redutores específicos na célula.⁹

O receptor de melanocortina do tipo 1 (MC1-R) controla a taxa de eumelanina e de feomelanina, dentro dos melanossomas. Essa proporção representa um importante determinante da sensibilidade solar no ser humano. Entretanto, é provável que a quantidade total de melanina produzida seja ainda mais importante que a relação entre os tipos de melanina.⁵ Sabe-se que melanócitos, derivados de pele intensamente pigmentada, apresentam uma quantidade maior de melanina total e também uma taxa maior de eumelanina do que os melanócitos, derivados de pele clara.¹⁰

A melanina total da pele resulta de uma mistura de monômeros de feomelanina e eumelanina e a proporção entre as duas determina a expressão feno-

TABELA 1: Tipos e distribuição de melanossomas, de acordo com a pigmentação cutânea

Pigmentação da pele	Estágios predominantes Melanócitos	Ceratinócitos
Clara	II, III	III
Média	II, III, IV	III, IV
Escura	IV>III	IV

Fonte: Bologna JL, et al.¹⁶

típica final da cor da pele e dos cabelos.

A redução na eumelanina e a presença predominante de feomelanina, como nos indivíduos ruivos, são reguladas em grande parte pelo MC1-R.¹¹

Dois tipos de pigmentação melânica são a base para a cor normal da pele:

- A cor da pele constitutiva é a cor geneticamente determinada da pele saudável, não-submetida à RUV, sobre a qual desempenha um papel essencial na fotoproteção à RUV, ao alcançar a Terra, visto que minimiza os danos ao DNA que levam ao aparecimento do câncer de pele.^{7,17}

- A cor da pele facultativa é a cor de pele mais intensa, resultante de exposição solar ou de doenças pigmentantes, e reflete a capacidade geneticamente determinada de bronzeamento em resposta à RUV. Dessa forma, o grau de “bronzeamento” é geneticamente determinado e é a base para divisão da pele normal, em padrões de respostas adaptativas, chamadas fototipos.⁷

Após a síntese completa da melanina, os melanossomas, repletos desse pigmento, são injetados no interior dos ceratinócitos, da unidade epidérmico-melânica correspondente, através dos prolongamentos dendríticos dos melanócitos (atividade citocríni-

ca). Uma vez no interior dos ceratinócitos, os melanossomas tendem a distribuir-se no citoplasma, sobre a parte superior do núcleo, de forma a protegê-lo das radiações ultravioleta. Tem sido sugerido que o pigmento, no interior destas células atua, também, como varredor de radicais livres fotoproduzidos, sempre no sentido de proteger o DNA celular.^{12,22,23}

As propriedades de fotoproteção da melanina, na pele humana, têm sido bem documentadas e ocorrem pela absorção e dispersão, tanto da luz ultravioleta quanto da luz visível. Essa absorção aumenta linearmente na faixa de 720-620 nm e então, exponencialmente, através de ondas mais curtas (300-600 nm).¹⁷

A melanina tem grande afinidade pelo DNA, sendo capaz de produzir espécies reativas de oxigênio, em resposta à radiação ultravioleta A. Em indivíduos de pele clara, parece que a maior incidência de melanomas pode ser decorrente, não-somente da falta de proteção natural, mas sim de mutações aumentadas, promovendo a formação de feomelanina e/ou intermediários da melanina.^{8,11,24}

Estudos ultraestruturais revelaram que eumelanossomas, onde, geralmente, são produzidos na pele morena, permanecem intactos na epiderme, após exposição à RUV, enquanto na pele clara, nenhum

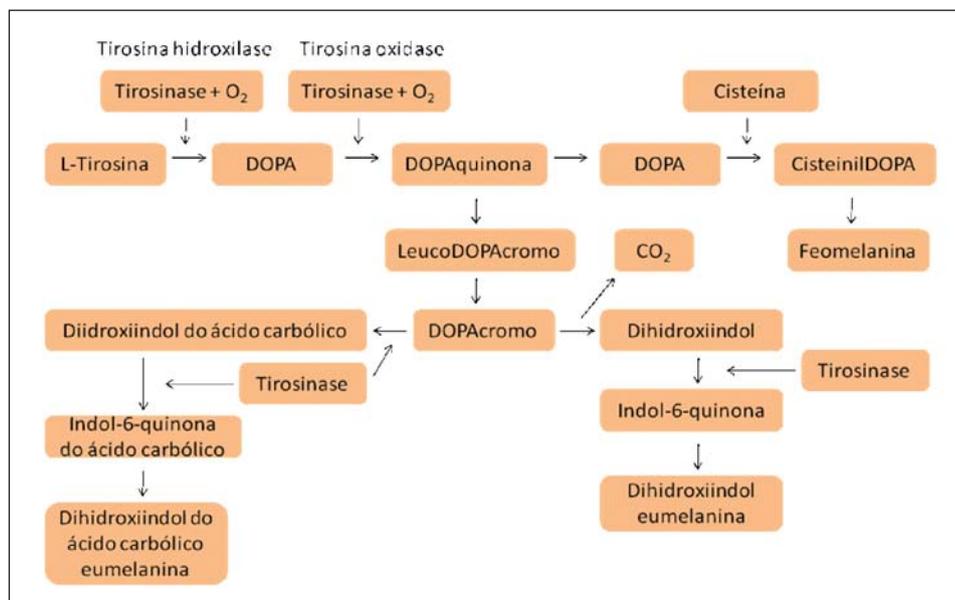


FIGURA 5: Esquema bioquímico da formação da eumelanina e feomelanina

Fonte: Sulaimon SS, et al.⁸

melanossoma intacto pode ser detectado, após essa irradiação.¹⁷

Os principais fatores reguladores para a quantidade e qualidade da melanina, produzida pelos melanócitos, incluem RUV, α -MSH (hormônio estimulante de melanócitos do tipo α ou melanocortina), ASP (proteína sinalizadora AGOUTI) e MC1-R.^{8,25}

α -MSH e MC1-R

A pigmentação melânica da pele humana sofre intenso controle hormonal. Em 1967, Snell resumiu o prevalente, consenso acerca da ação hormonal nos melanócitos de mamíferos, particularmente, em humanos.^{26,27}

Injeções de α -MSH e β -MSH nos indivíduos humanos levaram a um escurecimento da pele, tanto que isso resultou na elevada melanogênese, dentro dos melanócitos epidérmicos, e aumentou o transporte dos melanossomas, derivados de melanócitos, para os ceratinócitos, sem a necessidade de exposição à RUV. A hiperpigmentação cutânea foi também observada, quando indivíduos humanos foram injetados com altas doses de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).^{11,26,28,29}

O α -MSH é um tridecapeptídeo, com uma sequência idêntica aos 13 primeiros aminoácidos do ACTH. A clivagem proteolítica da proopiomelanocortina (POMC), na glândula pituitária, é a responsável pela origem de vários subprodutos, dentre eles: o α -MSH. É sabido também que POMC expressa e sofre clivagem em outros locais, incluindo o cérebro e a pele. O α -MSH foi o primeiro dos peptídeos, derivados da POMC, a ser identificado na pele.²⁰

Ceratinócitos humanos são capazes de sintetizar α -MSH e β -MSH, em quantidades fisiológicas. O α -MSH é também produzido em melanócitos e células de Langerhans.^{9,11,17,25,30-34} Evidências indicam que estes hormônios têm um papel parácrino, na regulação das funções dos melanócitos. Mais de 120 genes têm sido identificados e parecem regular a pigmentação, porém, os efeitos do α -MSH são mediados pelo MC1-R, o qual é expresso na superfície dos melanócitos, sendo considerado o ponto chave para pigmentação. Está também presente, em outras células, tais como: monócitos, neutrófilos, células de glioma, astrócitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e ceratinócitos. Desde que MC1-R tenha uma distribuição tecidual ampla, é provável que esteja associado com um número grande de funções biológicas.^{9,11,17,25,30,32-35}

Em 1992, Mountjoy et al.,³⁶ da Universidade de Ciências da Saúde de Oregon, em Portland, relataram a clonagem do receptor hormonal de MC1-R, em humanos e ratos. Demonstraram também que mutações no gene deste receptor proporcionavam alterações na cor dos pêlos em ratos. Em 1995, Valverde et

al.³⁷ relataram uma associação semelhante entre formas aberrantes do receptor e variações na coloração da pele e cabelos nas pessoas.

Apesar da identificação de mais de 100 loci, envolvidos na pigmentação dos vertebrados, o MC1-R é o maior determinante do fenótipo de pigmentação. A extensão de seu locus foi, primeiramente, identificada em ratos, com base na alteração da coloração dos pêlos. Os mutantes recessivos tinham pêlos amarelados ou feomelanóticos, enquanto ratos tipo-selvagem tinham pêlos escuros/marrons ou eumelanóticos.⁹

No início dos anos 90, foi realizada a caracterização molecular do receptor de MSH, então, chamado de MC1-R e de seu antagonista - a AGOUTI proteína sinalizadora (ASP). Foi conhecido, por muitos anos, o envolvimento dos dois loci na regulação qualitativa (eumelanina e feomelanina) e quantitativa da pigmentação de mamíferos, sendo a ASP produzida nos folículos e agindo nos melanócitos foliculares, pela inibição da síntese de eumelanina.^{17,38,39} Previamente à clonagem, dois receptores de melanocortina, receptor de MSH e ACTH, foram descobertos por estudos farmacológicos e fisiológicos clássicos.

O sistema melanocortina consiste de peptídeos de várias formas de MSH (alfa, beta e gama) e ACTH, sendo descrita uma família com cinco receptores de melanocortina, ligados a proteína G, com sete domínios transmembrânicos (sete passagens pela membrana) e o ASP.^{17,38,39}

O MC1-R foi o primeiro receptor de α -MSH a ser clonado e foi isolado de uma linhagem celular de melanoma.³⁴ O gene do MC1-R humano está localizado no cromossomo 16q24.3 e mostra uma estrutura de leitura de 951 pares de base que codificam uma proteína de 317 aminoácidos. A sequência proteica humana demonstra todas as características de receptores, acoplados à proteína G, incluindo a presença de 7 fragmentos transmembrana e 2 locais de potencial N-glicosilação. A ocorrência de locais de ligação específicos, de alta afinidade, na maioria dos melanócitos humanos, já fora conhecida, antes mesmo da clonagem do gene MC1-R.^{25,40,41} Entretanto, o número de locais de ligação é variável, podendo ser tão baixo quanto poucas centenas por célula, como detectado pela análise de Scatchard, usando probes radiomarcados. Ao MC1-R, ligam-se não só o α -MSH, mas também o ACTH, β e γ MSH.³⁴

Trata-se, então, de um gene altamente polimórfico na população branca, e tais variações gênicas estão associadas com pele clara e cabelos avermelhados, e agem na diminuição da habilidade da epiderme em responder à RUV.

Atualmente, o gene do MC1-R é considerado um dos maiores marcadores de susceptibilidade a neoplasias malignas cutâneas, já que variantes gênicas estão associadas, com risco aumentado, para melano-

ma e cânceres de pele não-melanoma.^{17,30,34,42-44}

Outros estudos demonstraram que efélides e lentigos solares são distintos tipos de lesões pigmentadas, pois apresentam diferenças marcantes, nas suas etiologias, porém, variantes gênicas do MC1-R são um fator necessário para o desenvolvimento de efélides, quando desempenham um papel menos importante no caso dos lentigos.^{3,30,45,46}

Variação relacionada ao gene MC1-R é excepcionalmente alta entre caucasianos e tem um significativo impacto no fenótipo pigmentar deste grupo étnico. Cabelos vermelhos (ruivos) têm sido relacionados a alguns alelos, mas recentes estudos indicam que os mesmos genótipos podem expressar diferentes cores de cabelos, dependendo da população estudada.^{3, 44}

MC1-R está expresso, abundantemente, em células de melanoma humano e de ratos e em níveis significativamente mais baixos em melanócitos de ratos. Mais recentemente, foi demonstrado em glândulas normais da pele humana e folículos capilares, bem como em malformações e neoplasmas da pele.³⁴

Na maioria dos indivíduos com pele clara, os quais não se bronzeiam, é encontrada uma variação na sequência gênica do MC1-R clássico, já que normalmente confere cabelos escuros e facilidade para se bronzear.¹¹ Desde que indivíduos com cabelos avermelhados e pele clara tenham predominância de feomelanina, em cabelos e pele e/ou reduzida habilidade para sintetizar eumelanina, uma diminuição funcional do MC1-R, com resultante redução na atividade da tirosinase melanotropina-induzida, associada com eumelanogênese, pode ser a chave para a promoção da síntese de feomelanina dentro dos melanócitos humanos.

Sendo assim, o MC-1R dos melanócitos é, indubitavelmente, um importante elemento na regulação da pigmentação nos mamíferos, mas também um dos mais polimórficos.^{11,20,30,32-34,47} Sequências gênicas variantes são encontradas, em mais de 80% dos indivíduos com cabelos vermelhos e pele clara, em menos de 20% dos indivíduos com cabelos castanhos ou pretos, e em menos de 4% daqueles que mostram uma boa resposta para se bronzear.³⁴

O α -MSH sinaliza, através do MC1-R, ativando a adenilciclase (AC) e aumentando a adenosina monofosfato cíclico (AMPC) intracelular, resultando em produção do pigmento escuro de eumelanina (Figura 6). Se o MC1-R está envolvido em outras vias sinalizadoras, ainda permanece desconhecido, mas a ativação do MC1-R influencia as quantidades relativas de feomelanina e eumelanina produzidas, sendo sua perda de atividade, associada a cabelos vermelhos ou amarelos.^{20,34,38,39,48-52}

Variantes do MC1-R têm sido associadas com a herança de cabelo vermelho, na qual mais pigmento amarelo-avermelhado de feomelanina é produzido e

apresentam capacidade de bronzeamento muito pequena. Variantes R160W, R151C, D294H, R142H, 86insA e 537insC de MC1-R são os principais determinantes do fenótipo de cabelos vermelhos e pele clara. Trata-se de um fenótipo característico dos fototipos I e II, com maior chance de queimaduras solares e desenvolvimento de neoplasias cutâneas.^{10,20,34}

O gene murino AGOUTI, o qual foi recentemente clonado, está localizado no cromossomo 2 e codifica a proteína ASP, composta por 131 aminoácidos, e age como antagonista competitivo de MC1-R, bloqueando sua ativação pelo α -MSH. Entretanto, a troca entre eumelanogênese e feomelanogênese envolve a oposição de efeitos da ASP e α -MSH, como ligantes para o MC1-R. A feomelanogênese pode ser estimulada por um tratamento *in vitro* com ASP recombinante purificada. Após tratamento com ASP, a expressão de genes, codificando tirosinase e outras proteínas melanogênicas, é suprimida nos melanócitos, a qual exige outros fatores fisiológicos característicos de feomelanogênese *in vivo*. Em melanócitos humanos normais, onde o número de MC1-R expresso é relativamente baixo, ASP anula completamente os efeitos estimulatórios de α -MSH na proliferação melanocítica e melanogênese.^{17,25,53}

A incapacidade de se bronzear nos indivíduos com variação no MC1-R é consistente, com um papel crítico para o MSH/AMPC nesta resposta, mas alguns estudos indicam que o dano ao DNA do melanócito pode mediar a pigmentação induzida por RUV.⁵⁴

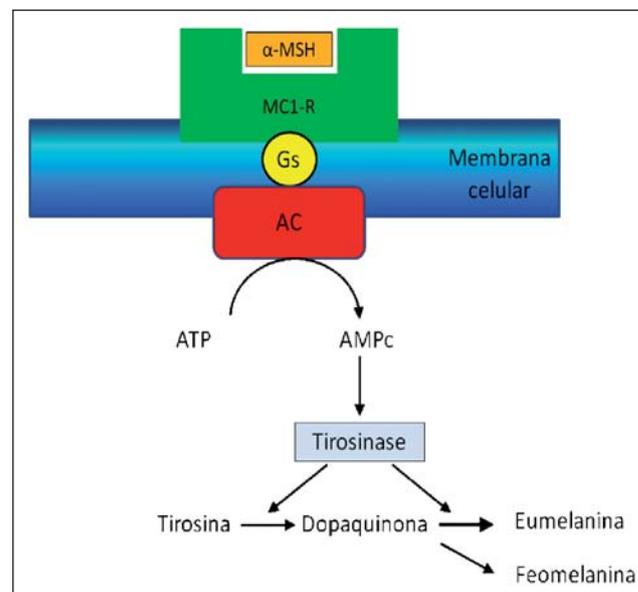


FIGURA 6: Esquema da sinalização do α -MSH via MC1-R, resultando na formação de eumelanina e feomelanina

Fonte: Thody AJ, et al.²⁰

RUV e Pigmentação

O espectro da radiação solar é amplo, variando, desde os raios cósmicos (ultrarraios X), até as radiações do infravermelho. As radiações de menor comprimento de onda, até 200 nm, não atingem a Terra, pois são absorvidas pelo oxigênio e ozônio atmosféricos.^{17,55} A RUV e a luz visível situam-se entre 200 e 760 nm e constituem o espectro fotobiológico com o ultravioleta entre 200 e 400 nm e a visível entre 400 e 760 nm. Além desse limite, até 17000 nm, está o infravermelho, vindo a ser um indutor de calor.^{17,55}

Os efeitos agudos da exposição à RUV podem ser, basicamente, dois: queimadura e/ou bronzeamento. A resposta do indivíduo à exposição a RUV, ou seja, o quanto consegue de bronzeamento, é um dos maiores exemplos de adaptação ambiental dos humanos.⁹

Após uma única exposição à RUV, um aumento no tamanho dos melanócitos pode ser observado, acompanhado de um aumento da atividade da tirosinase. Exposições repetidas à RUV levam a um aumento no número de melanossomas, estágio IV, transferidos aos ceratinócitos, bem como um aumento no número de melanócitos ativos. Além disso, a densidade dos melanócitos, em estudos comparativos, é maior nas áreas fotoexpostas.¹⁶

Portanto, a RUV é um eficiente estimulante da pigmentação da pele, em humanos, e é responsável pela iniciação da resposta de bronzeamento. Vários mecanismos podem estar envolvidos e acredita-se que a resposta seja resultado de uma combinação de diferentes sinais, agindo tanto diretamente quanto indiretamente nos melanócitos. A ação indireta da RUV envolve a liberação de mediadores dos ceratinócitos na pele.^{33,40}

A radiação ultravioleta B (UVB), na pele humana, induz a produção de α -MSH e ACTH nos melanócitos e ceratinócitos. O α -MSH estimula a atividade da tirosinase e a síntese de melanina *in vivo* e em cultura de melanócitos, via MC1-R. Outros relatos indicam que a irradiação de melanócitos com RUV aumenta os níveis de RNAm de MC1-R. Além disso, a síntese de muitos fatores epidérmicos, incluindo α -MSH, ACTH e endotelina-1, é aumentada pela exposição a RUV, sugerindo uma importante influência desses mediadores na resposta dos melanócitos à luz solar.^{32,56-58}

O Ultravioleta C (UVC) (200-290 nm) é basicamente germicida, o UVB (290-320 nm) causa eritema, pigmentação e, principalmente, alterações que induzem ao câncer cutâneo. Já o ultravioleta A (UVA) (320-400 nm) tem maior penetração na pele, além da pigmentação e alterações cancerígenas, sendo o principal indutor de fotossensibilidade.⁵⁵

O UVB é o principal responsável pelas queimaduras solares, com surgimento do eritema, após um período de latência de 2 a 7 horas. Já a UVA promove um eritema, que surge mais tardiamente, e pode tor-

nar-se gradualmente mais intenso.⁵⁵

A interação dos hormônios e RUV pode ser ilustrada no melasma. A RUV estimula a produção de melanocortina, dentro dos melanócitos e ceratinócitos, o que justifica o envolvimento desse hormônio na patogênese do melasma, posto que se caracteriza basicamente por uma melanização epidérmica aumentada, sem proliferação melanocítica.¹¹

Melasma

Melasma é uma hipermelanose comum, adquirida, simétrica, caracterizada por máculas acastanhadas, mais ou menos escuras, de contornos irregulares, mas limites nítidos, nas áreas fotoexpostas, especialmente, face, fronte, têmporas e, mais raramente, no nariz, pálpebras, mento e membros superiores (Figura 7).⁵⁹⁻⁶²

Trata-se de doença dermatológica facilmente diagnosticada ao exame clínico, porém, apresenta uma cronicidade característica, com recidivas frequentes, grande refratariedade aos tratamentos existentes e ainda muitos aspectos fisiopatológicos desconhecidos.⁵⁷

O nome melasma deriva do grego *melas*, significando negro. Cloasma é um termo que é usado com o mesmo sentido, sendo também derivado do grego *cloazein*, de: estar esverdeado. A denominação melasma constitui, portanto, uma designação mais adequada para a doença.⁵⁹

Embora possa acometer ambos os sexos e todas as raças, favorece fototipos intermediários e indivíduos de origem oriental ou hispânica que habitam áreas tropicais. É mais comum em mulheres adultas em idade fértil, podendo, porém, iniciar-se pós-menopausa. A idade de aparecimento situa-se entre 30-55 anos e o sexo masculino representa apenas 10% dos casos.^{7,57,61,63,64}

Ainda que melasma seja mais frequente entre latinos, a exata prevalência é desconhecida. Aproximadamente 66% das mulheres mexicanas desenvolvem melasma durante a gravidez, e um terço dessas mulheres mantém a pigmentação pelo resto da vida.⁶⁵⁻⁶⁷

Para uma dimensão desse acometimento, de acordo com um censo de 2000, nos Estados Unidos, os latinos constituem 12,6% da população e estima-se que o número aumente para 15,5% em 2010 e 24,4% em 2050.^{65,67}

Não há um consenso sobre a classificação clínica do melasma. São reconhecidos dois principais padrões de melasma da face: centrofacial, porque acomete a região central da fronte, região bucal, labial, região supralabial e região mentoniana; e malar, acomete regiões zigomáticas. Alguns autores acrescentam ainda um terceiro padrão, menos frequente, chamado mandibular. Ponzio & Cruz observaram em um estudo, 78,7% de melasmas centrais e 21,3% de periféricos.^{59,63,68}



FIGURA 7: Fotos clínicas de pacientes com melasma, demonstrando as principais topografias acometidas. A. Glabellar, zigomático e nasal. B. Frontal e zigomático. C. Glabellar, zigomático, labial superior e mentoniano

Há inúmeros fatores envolvidos, na etiologia da doença, porém nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo seu desenvolvimento. Dentre estes: influências genéticas, exposição à RUV, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais, medicações anti-convulsivantes e outros com valor histórico. Porém, parece que predisposição genética e exposição às radiações solares desempenham um papel importante, tendo em vista que as lesões de melasma são mais evidentes, durante ou logo após períodos de exposição solar.^{7,60,62,63,68-70}

Sacre et al., investigando o melasma idiopático, concluiu que as reservas tireotrófica, prolactínica e gonadotrófica apresentaram-se normais e, como observou, as funções ovariana e tireoidiana, também, normais, logo, não foi possível estabelecer correlação entre os níveis hormonais encontrados e essa forma de melasma.⁷¹

Ao contrário do que ocorre na gravidez, o melasma induzido por anovulatórios não envolveu com suspensão da droga e, entre as pacientes que o apresentaram pelos contraceptivos, 87% também o tinham manifestado em gestações anteriores.⁶³

A predisposição genética tem sido sugerida pelos relatos de ocorrência familiar. Um fator racial tem sido relatado pela ocorrência comum de melasma, nos pacientes de origem hispânica. Sanchez et al. identificaram história familiar em mais que 20% dos casos estudados, e todas as pacientes referiram exacerbação pela luz solar e uso de cosméticos.^{59,72}

Vale destacar que a melasma é uma das dermatoses inestéticas das quais determinam a grande pro-

cura ao atendimento dermatológico especializado, embora represente, somente, uma anormalidade comum e benigna da pigmentação. Talvez, isso se explique pela natureza cosmeticamente desfigurante e pelos efeitos emocionais e psicológicos nos indivíduos acometidos pelo problema, os quais, muitas vezes, em virtude da insatisfação com a aparência, acabam se privando do convívio social, inclusive com casos de suicídio relatados.^{65-67,69}

Embora a afecção tenha uma conotação, muitas vezes, somente do ponto de vista estético, com tal preocupação, pode ser muito importante e impactante na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando efeitos psicológicos que não podem ser negligenciados.^{65,73}

Em 2003, o MELASQoL, um novo instrumento de qualidade de vida relacionado à saúde para mulheres com melasma, foi publicado por Balkrishnan e colaboradores. Tal instrumento foi validado e demonstrou utilidade para monitorar o impacto, causado pelo melasma, na qualidade de vida dos pacientes. Os principais setores da qualidade de vida, que se mostraram afetados pelo melasma, foram: a vida social, a recreação e o lazer e o bem-estar emocional. Em 2006, tal instrumento foi traduzido para o português e adaptado culturalmente, de acordo com as regras estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde.^{65-67,74}

O tratamento do melasma é geralmente insatisfatório, pela grande recorrência das lesões e pela ausência de uma alternativa de clareamento definitivo. Estudos clínicos controlados indicam a fotoproteção e uso de clareadores como as medidas de primei-

ra linha no seu tratamento.⁷⁵⁻⁷⁷ Entretanto, a discussão sobre as diversas modalidades terapêuticas, apesar do grande interesse clínico e acadêmico, foge do escopo desse texto.

Sendo assim, contribuir para o entendimento do mecanismo pelos quais os melanócitos promovem uma coloração fenotípica localizada, ou como a cor da pele, geneticamente pré-determinada, se torna alterada para uma cor induzida por fatores como: luz solar, hormônios, inflamações e outros. Torna-se tarefa de grande importância, sendo que tais elucidicações podem gerar importantes subsídios para inovações terapêuticas e como consequência, melhora na qualidade de vida dos doentes.

Em conjunto, os estudos comparativos de pele, acometida por melasma, e pele adjacente normal, verificaram que a afecção se caracteriza por hiperpigmentação epidérmica, sem aumento do número de melanócitos ou da quantidade de melanina, em todas as camadas da epiderme, aumento no número de melanosomas e da elastose dérmica.^{57,78} A pigmentação dérmica não difere na epiderme com melasma, e na pele sã adjacente, esse achado desabona a classificação em melasma epidérmico, dérmico e misto visto à luz de Wood.^{2, 57, 59, 63}

Estudos recentes indicam que inúmeros peptídeos exercem uma regulação autócrina ou parácrina dos melanócitos, na pele humana, e em diversas doenças pigmentares. São representados principalmente por: endotelina 1 (ET-1), fator estimulador de colônia granulócito-macrófago e fator *stem cell* tipo membrana (SCF). Também é conhecida a regulação por oncogene-a relacionado ao crescimento, para interações entre melanócitos e ceratinócitos, fator de crescimento hepatocítico e fator *stem cell, l* tipo solúvel, para interações entre fibroblastos e melanócitos.^{1,79,80}

Esta inter-relação também envolve alguns receptores específicos expressos nos melanócitos, como: o receptor de endotelina B, o receptor de fator *stem cell* e c-KIT. A *up* ou *downregulation*, dessa rede interligada, está intrinsecamente envolvida na estimulação das funções melanocíticas, em várias desordens epidérmicas que cursam com alterações na pigmentação.^{79,80}

Achados imunohistoquímicos sugerem que uma forte imunorreatividade de α -MSH na pele lesada de melasma é um dos maiores fatores na gênese dessa doença. A relação entre área fotoexposta e a maior imunorreatividade de α -MSH na pele lesada ainda não foi elucidada. Entretanto, a existência de um ainda desconhecido caminho sinalizador, com aumento de expressão de MC1-R, que pode desempenhar um papel significativo nessa maior imunorreatividade ao α -MSH deve ser investigado. Há evidências de uma forte expressão de antígeno α -MSH nos ceratinócitos de pele lesada no melasma, sugerindo que α -MSH

desempenha papel chave na hiperpigmentação de pele com melasma.^{57,81}

Dessa forma, a avaliação da expressão de α -MSH e MC1-R na epiderme de lesões de melasma, comparados à pele sã perilesional, permitiria uma estimativa do papel da via do MC1-R na fisiopatogênese da doença.

Ainda o β -estradiol aumenta a expressão de α -MSH e MC1-R nos melanócitos.⁵¹ Além disso, em estudo recente demonstrou-se uma expressão aumentada de receptores estrogênicos na pele com melasma, comparada à pele normal, porém a avaliação foi de apenas dois pacientes e de forma qualitativa, o que não permite ainda determinar a real função deste receptor e do estrogênio na fisiopatogenia do melasma.⁸²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Melasma é uma doença frequente na população geral, que gera grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e movimenta grandes esforços da pesquisa clínica e farmacêutica no desenvolvimento de tratamentos. Entretanto, o conhecimento relacionado a sua fisiopatogenia ainda é muito limitado.^{65,83}

Investigação dos receptores de estrogênio, na epiderme e nos melanócitos das peles sã e lesada, seria esclarecedora quanto ao papel de hormônios esteróides sexuais, no processo da hiperpigmentação localizada da doença.⁸⁴⁻⁸⁸

Pesquisa de variantes alélicas do MC1-R, que se expressem diferentemente na pele sã e lesada, poderiam justificar a pigmentação mais efetiva, em certas áreas fotoexpostas, do que em outras.^{30,46,89}

Cultura de ceratinócitos e melanócitos, de pele sã e com melasma e de populações não acometidas pela doença, sob diferentes regimes de exposição, permitiria um estudo comparativo da expressão de diversos genes para demonstrar as bases do comportamento fenotípico diferente desses grupos de células adjacentes, no mesmo tecido.^{90,91}

A experimentação clínica com proteínas AGOUTI, em lesões de melasma, que competem com α -MSH, nos receptores de MC1-R, poderia gerar subsídios fisiopatológicos para a compreensão do papel do sistema α -MSH/MC1-R, na fisiopatogenia da doença.^{79,92}

Perfis de citocinas melanogênicas são expressas nas peles lesada e sã, assim como as células de origem, as decorrências locais e os estímulos desencadeantes permitiriam uma compreensão dos elementos, envolvidos na gênese do melasma.^{79,80,93,94}

Enfim, estudos epidemiológicos de base populacional ou de subgrupos de pacientes com melasma, como gestantes, mulheres pós-menopausa ou homens também contribuiriam para a elaboração de novas hipóteses sobre a história natural e fisiopatogênese da doença. □

REFERÊNCIAS

1. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *Faseb J*. 2007;2:976-94.
2. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol*. 2007;82:529-64.
3. Sulem P, Gudbjartsson DE, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet*. 2007;39:1443-52.
4. Ortonne JP [homepage on the Internet]. Skin color variations in humankind: an explanation? Nice: Pigmentary Disorders Academy; 2005 [cited 2009 Jun 23]. Available from: http://www.pigmentarydisordersacademy.org/guest_editorials_ortonne_skincolor.jsp.
5. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol*. 2000;39:57-106.
6. Relethford JH. Hemispheric difference in human skin color. *Am J Phys Anthropol*. 1997;104:449-57.
7. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Normal skin color and General Considerations of Pigmentary Disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. v. 1. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 936-44.
8. Sulaimon SS, Kitchell BE. The biology of melanocytes. *Vet Dermatol*. 2003;14: 57-65.
9. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445:843-50.
10. Abdel-Malek ZA, Scott MC, Furumura M, et al. The melanocortin 1 receptor is the principal mediator of the effects of agouti signaling protein on mammalian melanocytes. *J Cell Sci*. 2001;114:1019-24.
11. Jimbow K, Quevedo Jr WC, Fitzpatrick TB et al. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. v. 1. New York: McGraw-Hill; 1999. p.192-220.
12. Boissy RE. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. *Dermatol Clin*. 1988;6:161-73.
13. Bleehen SS, Ebling FJG, Champion RH. Disorders of Skin Color. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Eds Rook / Wilkinson / Ebling textbook of Dermatology. v. 2. Oxford: Blackwell Scientific publications; 1992. p.1561-2.
14. Storm CA, Elder DE. Pele. In: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Swarting R, Strayer D. *Patologia: Bases clínico-patológicas da medicina*. vl. 1. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p.1224-91.
15. Jones K, Hughes J, Hong M, Jia Q, Orndorff S. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res*. 2002;15:335-40.
16. Bolognia JL, Orlow SJ. Melanocyte biology. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. v. 1. New York: Mosby; 2003.
17. Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*. 2005;57:133-52.
18. Murisier F, Beermann F. Genetics of pigment cells: lessons from the tyrosinase gene family. *Histol Histopathol*. 2006;2:567-78.
19. Ito S. A chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res*. 2003;16:230-6.
20. Thody AJ, Graham A. Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res*. 1998;1:265-74.
21. Wagner JK, Parra EJ, LNorton H, Jovel C, Shriver MD. Skin responses to ultraviolet radiation: effects of constitutive pigmentation, sex, and ancestry. *Pigment Cell Res*. 2002;15:385-90.
22. Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci*. 2005;37:3-14.
23. Boissy RE. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol*. 2003;12 Suppl 2:5-12.
24. Szabo G, Hirobe T, Flynn EA, Garcia RI. The biology of the melanocyte. *Prog Clin Biol Res*. 1988;256:463-74.
25. Rouzaud F, Hearing VJ. Regulatory elements of the melanocortin 1 receptor. *Peptides*. 2005;26:1858-70.
26. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2004;84:1155-228.
27. Klaus SN, Snell RS. The response of mammalian epidermal melanocytes in culture to hormones. *J Invest Dermatol*. 1967;48:352-8.
28. Barsh G, Attardi LD. A healthy tan? *N Engl J Med*. 2007;356:2208-10.
29. Wickelgren I. Skin biology. A healthy tan? *Science*. 2007; 315:1214-6.
30. Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, Bergman W, Westendorp R, Vermeer BJ, et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1701-8.
31. Prusis P, Schioth HB, Muceniece R, Herzyk P, Afshar M, Hubbard RE, et al. Modeling of the three-dimensional structure of the human melanocortin 1 receptor, using an automated method and docking of a rigid cyclic melanocyte-stimulating hormone core peptide. *J Mol Graph Model*. 1997;15:307-17,334.
32. Abdel-Malek Z, Scott MC, Suzuki I, Tada A, Im S, Lamoreux L, et al. The melanocortin-1 receptor is a key regulator of human cutaneous pigmentation. *Pigment Cell Res*. 2000;13 Suppl 8:156-62.
33. Thody AJ. alpha-MSH and the regulation of melanocyte function. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;885:217-29.
34. Voisey J, Carroll L, van Daal A. Melanocortins and their receptors and antagonists. *Curr Drug Targets*. 2003;4:586-97.
35. Prusis P, Frandberg PA, Muceniece R et al. A three dimensional model for the interaction of MSH with the melanocortin-1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;210:205-10.
36. Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Kalvinsh I, Wikberg JE. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science*. 1992;257:1248-51.
37. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*. 1995;11:328-30.

- 38 Rees JL. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment Cell Res.* 2000;13:135-40.
- 39 Tan CP, McKee KK, Weinberg DH, MacNeil T, Palyha OC, Feighner SD, et al. Molecular analysis of a new splice variant of the human melanocortin-1 receptor. *FEBS Lett.* 1999;451:137-41.
- 40 Rouzaud F, Costin GE, Yamaguchi Y, Valencia JC, Berens WF, Chen KG, et al. Regulation of constitutive and UVR-induced skin pigmentation by melanocortin 1 receptor isoforms. *Faseb J.* 2006; 20:1927-9.
- 41 Schaffer JV, Bologna JL. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol.* 2001;137:1477-85.
- 42 Loir B, Perez Sanchez C, Ghanem G, Lozano JA, García-Borrón JC, Jiménez-Cervantes C. Expression of the MC1 receptor gene in normal and malignant human melanocytes. A semiquantitative RT-PCR study. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1999;45:083-92.
- 43 Leonard JH, Marks LH, Chen W, Cook AL, Boyle GM, Smit DJ, et al. Screening of human primary melanocytes of defined melanocortin-1 receptor genotype: pigmentation marker, ultrastructural and UV-survival studies. *Pigment Cell Res.* 2003;16:198-207.
- 44 Branicki W, Brudnik U, Kupiec T, Wolańska-Nowak P, Wojas-Pelc A. Determination of phenotype associated SNPs in the MC1R gene. *J Forensic Sci.* 2007;52:349-54.
- 45 Branicki W, Brudnik U, Kupiec T. *J Invest Dermatol.* 2004;123:414.
- 46 Motokawa T, Kato T, Hashimoto Y, Katagiri T. Effect of Val92Met and Arg163Gln variants of the MC1R gene on freckles and solar lentigines in Japanese. *Pigment Cell Res.* 2007;20:140-3.
- 47 Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;885:117-33.
- 48 Ha T, Rees JL. Melanocortin 1 receptor: what's red got to do with it? *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:961-4.
- 49 Ha T, Naysmith L, Waterston K, Oh C, Weller R, Rees JL. Defining the quantitative contribution of the melanocortin 1 receptor (MC1R) to variation in pigmentary phenotype. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;994:339-47.
- 50 Scott MC, Wakamatsu K, Ito S, Kadekaro AL, Kobayashi N, Groden J, et al. Human melanocortin 1 receptor variants, receptor function and melanocyte response to UV radiation. *J Cell Sci.* 2002;115:2349-55.
- 51 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.
- 52 Gantz I, Yamada T, Tashiro T, Konda Y, Shimoto Y, Miwa H, et al. Mapping of the gene encoding the melanocortin-1 (alpha-melanocyte stimulating hormone) receptor (MC1R) to human chromosome 16q24.3 by Fluorescence *in situ* hybridization. *Genomics.* 1994;19:394-5.
- 53 Hunt G, Thody AJ. Agouti protein can act independently of melanocyte-stimulating hormone to inhibit melanogenesis. *J Endocrinol.* 1995;147:R1-4.
- 54 D'Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, Arya M, Spry M, Wakamatsu K, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature.* 2006;443:340-4.
- 55 Sampaio SAP, Rivitti EA. Fotodermatoses. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* v. 1. São Paulo: Artes médicas; 1998. p. 629-42.
- 56 Funasaka Y, Chakraborty AK, Hayashi Y, Komoto M, Ohashi A, Nagahama M, et al. Modulation of melanocyte-stimulating hormone receptor expression on normal human melanocytes: evidence for a regulatory role of ultraviolet B, interleukin-1alpha, interleukin-1beta, endothelin-1 and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Dermatol.* 1998;139:216-24.
- 57 Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.* 2002;146:228-37.
- 58 Bohm M, Metzger D, Schulte U, Becher E, Luger TA, Brzoska T. Detection of melanocortin-1 receptor antigenicity on human skin cells in culture and *in situ*. *Exp Dermatol.* 1999;8:453-61.
- 59 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.
- 60 Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol.* 1998;139:932.
- 61 Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol.* 1998;3:897-903.
- 62 Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-7.
- 63 Ponzio HAS. Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasmas [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 1995. p. 157.
- 64 Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin, and a fluorinated steroid. *Int J Dermatol.* 2001;40:212-5.
- 65 Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149:572-7.
- 66 Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, 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.
- 67 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.
- 68 Ponzio HAS, Cruz MF. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. *An Bras Dermatol.* 1993;68:325-8.
- 69 Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol.* 1991; 125: 192-3.
- 70 Robins AH. Melanosis after prolonged chlorpromazine therapy. *S Afr Med J.* 1975;49:1521-4.
- 71 Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoidiana, prolactínica e gonadal feminina. *An Bras Dermatol.* 1996;71:195-8.

- 72 Scheinfeld NS. Melasma. *Skinmed*. 2007;6:35-7.
- 73 Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:195-202.
- 74 Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, Taylor S, Rendon M, Ortonne JP. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S255-61.
- 75 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.
- 76 Hexsel D, Arellano I, Rendon M. Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and Latin-American patients with hyperpigmentation. *Br J Dermatol*. 2006; 156 Suppl:7-12.
- 77 Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S272-81.
- 78 Toyoda M, Morohashi M. Morphological alterations of epidermal melanocytes in photoageing: an ultrastructural and cytomorphometric study. *Br J Dermatol*. 1998;139:444-52.
- 79 Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res*. 2004;17:96-110.
- 80 Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;154:1094-9.
- 81 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.
- 82 Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:463-5.
- 83 Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:96-101.
- 84 Pache M, Glatz-Krieger K, Sauter G, Meyer P. Expression of sex hormone receptors and cell cycle proteins in melanocytic lesions of the ocular conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:113-7.
- 85 Matsumura R, Takeuchi S, Takahashi S. Effect of estrogen on melanocortin-3 receptor mRNA expression in mouse pituitary glands in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology*. 2004;80:143-51.
- 86 Chowers I, Livni N, Frucht-Pery J, Pe'er J. Immunostaining of the estrogen receptor in conjunctival primary acquired melanosis. *Ophthalmic Res*. 1999;31:210-2.
- 87 Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;199:1407-12.
- 88 Sawaya ME, Garland LD, Rothe MJ, Honig LS, Hsia SL. Oestrogen and progesterone receptors in lentigo maligna. *Br J Dermatol*. 1988;118:69-71.
- 89 Naysmith L, Waterston K, Ha T, Flanagan N, Bisset Y, Ray A, et al. Quantitative measures of the effect of the melanocortin 1 receptor on human pigmentary status. *J Invest Dermatol*. 2004;122:423-8.
- 90 Carroll L, Voisey J, van Daal A. Gene polymorphisms and their effects in the melanocortin system. *Peptides*. 2005;26:1871-85.
- 91 Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet*. 2003;37:67-90.
- 92 Carlson JA, Linette GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol Clin*. 2007;25:541-57, viii-ix.
- 93 Sriwiriyanont P, Ohuchi A, Hachiya A, Visscher MO, Boissy RE. Interaction between stem cell factor and endothelin-1: effects on melanogenesis in human skin xenografts. *Lab Invest*. 2006;86:1115-25.
- 94 Tada A, Suzuki I, Im S et al. Endothelin-1 is a paracrine growth factor that modulates melanogenesis of human melanocytes and participates in their responses to ultraviolet radiation. *Cell Growth Differ*. 1998;9:575-84.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Luciane Donida Bartoli Miot
Departamento de Dermatologia da Faculdade de
Medicina da Unesp, S/N.
Campus Universitário de Rubião Jr.
18618-000 – Botucatu SP – Brasil
Tel.:/Fax: 14 3882 4922
e-mail: lucianemiot@fmb.unesp.br

Como citar este arquivo / *How to cite this article*: Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-35.