

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

ADRIANA SOARES GALLO

VITAMINA C COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO MELASMA: REVISÃO DE LITERATURA

SÃO PAULO

2022

Adriana Soares Gallo

Vitamina C coadjuvante no Tratamento do Melasma: Revisão de Literatura

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista Lactu Sensu

Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da FACSETE

Orientadora Camilla Carassini

São Paulo

2022

Adriana Soares Gallo

Vitamina C coadjuvante no Tratamento do Melasma: Revisão de Literatura

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista Lactu Sensu

Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da FACSETE

Orientadora Camilla Carassini

Aprovado em __/__/__ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

_____

_____

São Paulo

2022

Agradecimentos

Aos meus pais Dr. Edison Gallo e Antonia Soares Gallo, responsáveis pela boa educação, formação do meu caráter. Sempre me incentivando nos estudos e fazendo acreditar que para Deus nada é impossível.

Meus irmãos André, Janaína e Luciana que me acolheram nas horas mais difíceis para conclusão deste trabalho, me ensinando sempre a importância de uma boa base familiar.

À minha orientadora Dra. Camilla Carassini que ficou a disposição todo esse tempo de pesquisa na fé que o trabalho ficaria lindo e incrível.

À todos os professores e amigos do Instituto Sially pelo carinho e apredendizado.

Em especial ao meu amigo e eterno professor DR. Marco Antonio Botelho Soares que me ensinou como se faz uma pesquisa e a importância de pensar fora da caixa.

“A mente que se abre a uma nova idéia,

jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

A pele é o maior órgão do corpo humano e delimita o meio interno e externo, esta em constante transformação. Com o passar dos anos sofre mudanças decorrente do tempo, alterando significativamente suas funções fisiológicas e estruturais. Desempenha um papel importante do ponto de vista estético e sensorial. Reflete a personalidade, comportamento, exala odores, sensações de um indivíduo. Por esse motivo, uma pele perfeita tem sido objeto de desejo do ser humano desde os primórdios. O Melasma deriva do termo grego “melas”, significa enegrecido, referindo-se a sua apresentação clínica acastanhada. Embora apresente um caráter benigno, o melasma tem importância e impacto na vida dos indivíduos acometidos, provocando efeitos psicológicos que não podem ser negligenciados. Esta dermatose pode ocorrer em ambos os sexos e qualquer fototipo, porém mais comum em mulheres.

Estudos relatam que a vitamina C atua inibindo a melanogênese, resultando no clareamento de manchas na pele, proteção da síntese do colágeno atuando como um cofator nas reações de hidroxilação de proteína e lisisna, importantes aminoácidos que promovem das fibras de colágeno do tecido conjuntivo. Além disso, tem propriedade antioxidante, combatendo os radicais livres responsáveis pelos danos solares evitando o envelhecimento precoce.

Palavras chave: Melasma, unidade epidérmico-melânica, hipercromia, pele, antioxidante, vitamina C, envelhecimento, anti-aging.

ABSTRACT

The skin is the largest organ of the human body and delimits the internal and external environment, which is constantly changing. Over the years, it undergoes changes over time, significantly altering its physiological and structural functions. It plays an important role from an aesthetic and sensorial point of view. It reflects the personality, behavior, smells, sensations of an individual. For this reason, perfect skin has been the object of human desire since the beginning. Melasma derives from the Greek term melas, which means blackened, referring to its brownish clinical presentation. Although it has a benign character, melasma is important and has an impact on the lives of affected individuals, causing psychological effects that cannot be neglected. This dermatosis can occur in both sexes and any skin type, but it is more common in women.

Studies report that vitamin C acts by inhibiting melanogenesis, resulting in the lightening of skin blemishes, protection of collagen synthesis, acting as a cofactor in the hydroxylation reactions of protein and lysine, important amino acids that promote collagen fibers in connective tissue. In addition, it has antioxidant property, fighting free radicals responsible for sun damage, preventing premature aging.

Keywords: Melasma, epidermal-melanic unit, hyperchromia, skin, antioxidant, vitamin C, aging, anti-aging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema Tegumentar: Anatomia ____ 15
Figura 5: Migração das células na queratinização ____ 15
Figura 3: Disposição dos melanócitos na epiderme e interrelação com os ceratinócitos ____ 16
Figura 4: Camadas da Epiderme ____ 17
Figura 5: Fototipos segundo a classificação de Fitzpatrick com melasma ____ 21
Figura 6: Melanogênese ____ 24
Figura 7: Formação do radical livre ____ 28
Figura 8: Ação dos antioxidantes na neutralização dos radicais livres ____ 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos Fototipos de pele proposto por Fitzpatrick _____ 20

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

3. METODOLOGIA

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Pele ____ 14

4.2 Enevelhecimento ____ 19

4.3 Classificação da Pele ____ 20

4.4 Melanócitos, melanossomas e melanina ____ 24

4.5 Melasma ____ 25

4.6 Vitamina C ____ 27

5. DISCUSSÃO ____ 40

6. CONCLUSÃO ____ 41

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ____ 42

1. INTRODUÇÃO

A pele é um órgão que vive em constante transformação. Com o passar dos anos sofre mudanças decorrente do tempo, alterando significativamente suas funções fisiológicas e estruturais. (Bernardo et al.,2019)

Um consenso entre os autores que a pele é o maior órgão do corpo humano e delimita o meio interno e externo. Possui diversas funções no nosso organismo, dentre as quais se destacam a proteção mecânica e imunológica, a termorregulação, a percepção de estímulos, a barreira à radiação ultravioleta e a secreção de substâncias. Entre as doenças que atingem a pele está a hipermelanose melanótica, conhecida como melasma. Melasma deriva do termo grego “melas”, que significa enegrecido, referindo-se a sua apresentação clínica acastanhada. O melasma tem importância e impacto na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando efeitos psicológicos, relacionado ao estilo de vida e ao estado emocional de cada indivíduo Esta dermatose pode ocorrer em ambos os sexos e qualquer fototipo, porém o melasma é mais comum em mulheres. (Albano et al.,2018;Batista et al.;Miot et al.,2009; Nascimento et al.,2020)

A pele desempenha um papel importante do ponto de vista estético e sensorial. A pele reflete a personalidade, comportamento, exala odores, sensações de um indivíduo. Por esse motivo, uma pele perfeita tem sido objeto de desejo do ser humano desde os primórdios. (Albano et al.,2018)

Estudos dessa revisão de literatura relatam que a vitamina C atua inibindo a melanogênese, resultando no clareamento de manchas na pele, proteção da síntese do colágeno atuando como um cofator nas reações de hidroxilação de proteína e lisisna, importantes aminoácidos que promovem as fibras de colágeno do tecido conjuntivo. Além disso, tem propriedade antioxidante, combatendo os radicais livres responsáveis pelos danos solares evitando o envelhecimento precoce. (Albano et al.,2018;Batista et al.; Macedo,2019; Malaquias,2015;Miot et al.,2009; Nascimento et al.,2020)

A vitamina C ou ácido ascórbico (AA) é um elemento essencial para o ser humano e, por não ser metabolizado pelo corpo, necessitamos da sua ingestão pela dieta e/ou suplementação. (Santos et al.,2019)

2.OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento bibliográfico sobre ação da vitamina C no Melasma

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Apresentar as características anatômicas e histológicas da pele. Conceituar o Melasma e vitamina C na prevenção e tratamento, destacando importância do uso.

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos científicos que abordam o tema melasma e vitamina C, nos bancos de dados da PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Para a referida busca utilizou-se as seguintes palavras – chave: Melasma, unidade epidérmico-melânica, antioxidante, pele, vitamina C, envelhecimento, anti-aging. Os critérios utilizados para seleção dos artigos foram: no período de 2002 a 2022.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Pele

O Sistema Tegumentar é um conjunto de tecidos que funcionam simultaneamente, composto pela pele ou tegumento e seus anexos (unhas, pelos e glândulas), a epiderme e a derme são as principais camadas tegumentares e seus anexos auxiliam para melhor realização de suas funções. (Rebeh et al.)

A pele é o maior órgão do corpo humano, representa de 20% da massa corporal e envolve todo o corpo. (Batista et al.; Bernardo et al.,2019; Malaquias,2015). Alguns autores descrevem que a pele representa 16% do peso corporal. (Bernardo et al.,2019; Ghellere et al.,2020; Motaet al.,2002). Em constante transformação, com o decorrer do tempo passa por mudanças que alteram suas funções fisiológicas e estruturais, (Bernardo et al.,2019) essas modificações também ocorrem para melhor adaptação ao meio ambiente. (Figueiredo et al.,2013)

A pele delimita o meio interno do externo, diferenciando dos outros sistemas do corpo humano, por se encontrar exposto a ambientes tóxicos. (Nascimento et al.,2020) O tecido cutâneo e as estruturas forma uma barreira protetora ao organismo contra agressões do meio externo. (Bernardo et al.,2019; Macedo,2019; Mangela et al,2021; Mota et al.,2002). Responsável por diversas funções essenciais no organismo, atua como um órgão sensorial, receptor da percepção de estímulos do meio ambiente, regulação térmica corpórea, no sistema imunológico, barreira à radiação ultravioleta (Batista et al.;Figueiredo et al.,2013; Malaquias,2015;Mota et al.,2002), também como barreira à prova d'água, metaboliza vitamina D3, responsável pela secreção e absorção de substâncias, excreção de eletrólitos e outras substâncias, impede a perda de água e de proteínas para o meio externo, garantindo a homeostasia de líquidos e minerais produzindo o suor. (Batista et al.; Albano et al.,2018; Mangela et al.,2021) Não é um barreira totalmente impermeável devido um gradiente de penetração dependente da concentração e natureza da substância penetrante. (Mangela et al.,2021)

A pele é formada por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. (Batista et al.; Bernardo et al.,2019;Figueiredo et al.,2013 Ghellere et al.,2020; Mangela et al.,2022) (Figura 1)

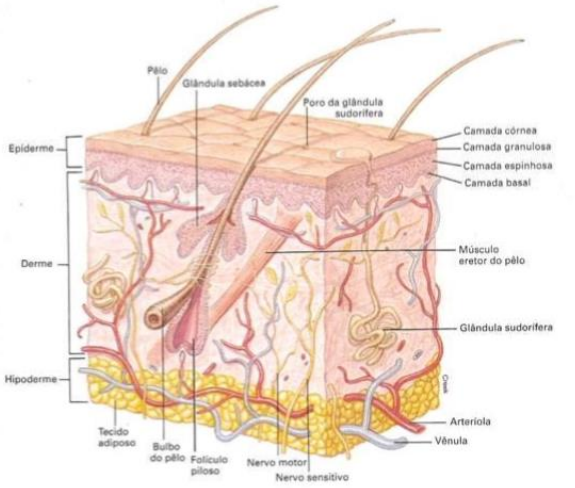


Figura 1: Sistema Tegumentar: Anatomia

(Fonte: Bernardo et al.,2019)

A **Epiderme** é a camada mais superficial, tem origem ectodérmica formada por epitélio estratificado, avascularizada. (Rabeh et al.; Ghellere et al.,2020; Macedo,2019) Fina, porem resistente, sua espessura varia entre 0,007 a 0,12 mm. (Rabeh et al.) Sendo de 0,4 a 0,6mm de espessura na palma das mãos e planta dos pés. (Bernardo et al.,2019)

A camada externa mais superficial e espessa da pele é formada basicamente por queratinócitos que são transpassados por folículos pilosos e glândulas sebáceas. (Macedo et al.,2019) Os queratinócitos (ou ceratinócitos), sintetizam queratina e a medida com que migram para a superfície origina-se a camada córnea. A queratina é uma proteína fibrosa filamentosa que da firmeza a epiderme e garante a proteção, permeabilidade e a protege da desidratação. (Bernardo et al.,2019)(Figura 2)

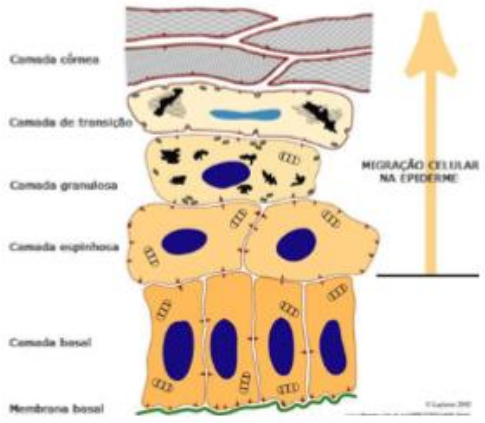


Figura 2: Migração das células na queratinização (Fonte: Malaquias et al., 2015)

A epiderme também possui os melanócitos, que são células responsáveis pela síntese de melanina, pigmento cuja função é proteção dos raios ultravioleta. (Bernardo et al,2019) As células de Langerhans, que são responsáveis pela defesa imunológica, ajudando outras células do sistema imune a reconhecerem antígenos, atuando como macrófagos contra partículas estranhas e microrganismos. (Malaquias et al.,2015; Bernardo et al.,2019) As células de Meckel sua nutrição é mediada por difusão através dos vasos sanguíneos proeminentes da derme (Macedo,2019) e permitem detectar sensações de toque devido estarem em contato com uma célula nervosa. (Albano et al.,2018; Malaquias et al.,2015; Bernardo et al.,2019) (figura 3)

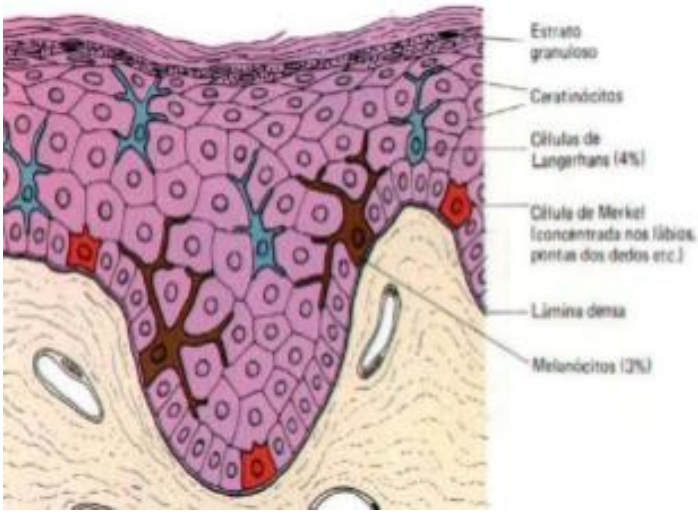


Figura 3: Disposição dos melanócitos na epiderme e sua interrelação com os ceratinócitos

(Fonte:Miot et al.,2009)

A epiderme é formada por cinco camadas, que se ligam uma nas outras. (Rabeh et al.): o estrato basal ou germinativa, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato córneo e estrato lúcido. (Malaquias,2015;Bernardo et al.,2019) (Figura 4)

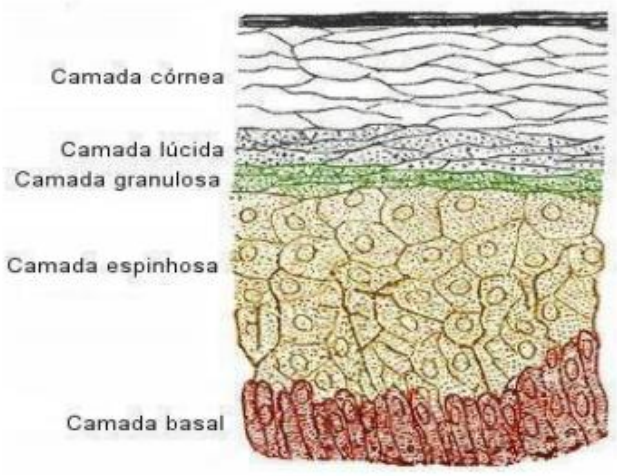


Figura 4: Camadas da Epiderme

(Fonte: Bernardo et al.,2019)

E entre a epiderme e a derme, está a lâmina dermo-epidérmica, a qual permite que essas duas camadas estejam ancoradas, é sintetizada pela camada basal, tem como função ser uma barreira e filtro de nutrientes, entre as camadas. (Bernardo et al.,2019)

A **Derme** é a camada intermediária, altamente vascularizada, composta por fibras de colágeno e elastina sintetizadas pelos fibroblastos, vasos capilares (sanguíneos e linfáticos), músculo eretor de pelos, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e terminações nervosas. (Macedo,2019). Promover a sustentação da epiderme e participa nos processos fisiológicos e patológicos da pele. A espessura pode variar de 0,6 mm em regiões mais finas até 3,0 mm, onde atinge sua proporção máxima. (Bernardo et al.,2019).

A derme é formada por duas camadas de tecido conjuntivo: derme reticular e derme papilar. (Malaquias et al.,2015) uma terceira camada citada por Bernardo em 2019 é a região adventricial. A região papilar é superficial fina e a região reticular mais profunda e espessa. (Ghellere et al.,2020; Nascimentoet al.,2020)

A derme papilar ou superficial é constituída de tecido conjuntivo frouxo, localiza-se inferiormente á epiderme em contato direto e apresentando as papilas dérmicas. Formada por filamentos de colágeno alongados e ordenados, fibras elásticas, fibroblastos. As fibras colágenas e elásticas formam um arranjo frouxo e complexo no qual apresenta vasos sanguíneos, terminações nervosas, receptores sensoriais capilares (Malaquias et al.,2015) o corpúsculo de meissner e tem função de favorecer nutrientes. (Bernardo et al.,2019)

A derme reticular, abaixo da derme papilar e a mais profunda, responsável por cerca de 80% da espessura da derme, é constituída por tecido conjuntivo denso irregular, formada por filamentos de colágeno denso em disposições horizontais, os feixes de fibras que a compõem proporcionam resistência e elasticidade para os estiramentos necessários, colágeno e elastina, anexos epidérmicos formado pela base dos folículos pilosos, glândulas, vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas, são as redes vasculares e nervosas. (Bernardo et al., 2019; Ghellere et al.,2020; Nascimento et al.,2020) Essa camada fornece oxigênio e nutrientes para a pele (Bernardo et al., 2019)

A terceira região é a adventricial, circundada por folículos pilossebáceos, glândulas e vasos; constituída por feixes finos de colágeno e estão presentes os anexos cutâneos, sendo esses: glândulas sebáceas e sudoríparas, pelos e unhas. (Bernardo et al., 2019; Oliveira et al.,2021)

As glândulas sebáceas secretam o sebo, de natureza oleosa, e as glândulas sudoríparas secretam o suor, de natureza aquosa. As secreções se depositam sobre a pele formando o manto hidrolipídico, ou emulsão epicutânea, é uma emulsão água/ óleo de formação físico-química, mantendo a hidratação e a acidez cutânea, protegendo e envolvendo partículas agressivas que atingem a pele, reduzindo a perda de água ou o ressecamento excessivo, evitando a proliferação de microorganismos agressivos. O manto hidrollipídico localizado no estrato córneo é composto por água, sais minerais, vitaminas, enzimas e gorduras, com ph entre 4 e 6 proporcionando o equilíbrio hídrico e da flora normal da pele. (Malaquias et al.,2015)

A **hipoderme** ou tela subcutânea camada mais profunda da pele, constitui-se de um tecido conjuntivo frouxo, considerada um órgão endócrino, formada por tecido adiposo, promovendo a termorregulação e funcionando como isolante térmico, protege o corpo contra choques mecânicos externos, é uma fonte energética e de depósito nutricional. (Bernardo et al.,2019; Macedo,2019; Malaquias et al.,2015) Essa camada de Panículo adiposo é responsável por conceder forma modelando o corpo, (Bernardo et al.,2015; Ghellere et al.,2020) também contém colágenos tipo I, III e V, é um tecido de preenchimento na fixação dos órgãos. (Ghellere et al.,2020)

A pele está sempre em atividade, de maneira que a epiderme renova-se em média de 21 a 28 dias. Os queratinócitos se multiplicam, parte se desprende da camada basal migrando para a superfície e as glândulas sebáceas secretam sebo constantemente. Essa renovação celular ocorre naturalmente, à medida que os vasos sanguíneos que nutrem a derme, não alcançam a epiderme, as células vão morrendo pela falta de nutrição quando chegam á superfície, sofrendo alterações em

cada camada que passam, uma quantidade de queratina vai se acumulando, até perderem seu núcleo e na altura do estrato córneo onde os corneócitos sofrem seu processo de descamação natural. (Bernardo et al.,2019; Malaquias et al,2015) Em alguns estudos, observou-se que a membrana basal se projetava para a camada dérmica, mas quando comparadas com os resultados da imunohistoquímica, essas células eram compatíveis com os melanócitos. Isso implica que a ruptura também pode fazer com que os melanócitos migrem para a camada dérmica e fazendo a hiperpigmentação constante no melasma. (Phansuk et al.,2022)

4.2 Envelhecimento

O envelhecimento é um processo fisiológico e natural, que começa assim que nascemos, as alterações estéticas e funcionais se dão em vários sistemas do organismo. (Nogueira et al.,2019;Bernardo et al.,2019) Se algo esta alterado no organismo, internamente ou externamente pode ser manifestado por meio de mudanças na aparência da pele. (Batista et al.) O grau de envelhecimento está relacionado com a qualidade de vida do indivíduo. (Nogueira et al.,2019; Bernardo et al.,2019)

Na pele o envelhecimento ocorre por acúmulo de danos moleculares nas células epiteliais e podem ocorrer de duas formas: o envelhecimento intrínseco ou cronológico. O intrínsico esta relacionado a fatores genéticos acumulativos gerados por mutações recorrentes no DNA mitocondrial e a diminuição da proliferação celular caracterizado pelo aparecimento de rugas finas; por atrofia e ressecamento da pele que são desencadeados devido à redução de água e ácido hialurônico acelerando o processo de senescência. O envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento ocorre por acúmulos de danos ao DNA, causados por exposições excessivas aos raios solares ultravioleta (RUV) e fatores ambientais como poluição, fumo, consumo excessivo de álcool e estresse. Caracteriza-se por apresentar pele espessada, delgada, amarelada, seca, flácida e com rugas profundas. (Johner et al.,2021)

A cor da pele humana normal é formada principalmente pela produção de melanina, um pigmento castanho denso, de alto peso molecular, com aspecto enegrecido quando concentrado. (Miot et al.,2009)

Em humanos, a pigmentação da pele é dependente da atividade melanogênica dentro dos melanócitos, da taxa de síntese de melanina, tamanho, número, composição e distribuição de partículas do citoplasma dos melanócitos, denominadas melanossomas, além da natureza química da melanina que elas contêm. (Miot et al.,2009, Nascimento et al.,2020)

A vascularização da pele idosa tem uma redução de 60%, reduzindo o fator de crescimento endotelial, a redução varia de 65% a 70% da espessura da pele de um adulto, decorrente do apoptose abaixo da camada granulosa e diminuição da superfície derme papilar. (Cavalari et al.,2018) Na derme ocorre diminuição de 10% a 20% no número ativo de melanócitos a cada década, tornando essa pele mais suscetível a manchas solares. Bernardo em 2019 relata que a proporção de 8% a 20% a partir dos 30 anos, causando manchas hipercrômicas, pelo aumento da melanina, ou pela diminuição dos melanócitos. Os produtos finais da glicação da matriz extracelular, a geração de radicais livres e danos oxidativos aumentam porem os fibroblastos e síntese de colágeno diminuem. Também, uma diminuição de lipídios intercelulares (ceramidas, colesterol e ácidos graxos), importantes na função de barreira cutânea. A capacidade de biossíntese desses lipídeos é reduzida, tornando a pele mais permeável e mais suscetível à perda transepidermal de água acarretando descamações, fissuras e ressecamento. (Bernardo et al.,2019)

4.3 Classificação da Pele

Em 1976, Fitzpatrick classificou a pele humana em seis fototipos. (Mota et al.,2002) (Tabela 1)

Grupo	Eritema	Bronzeado	Sensib.
I Branca	Sempre	Nunca	Muito sensível
II Branca	Sempre	Às vezes	Sensível
III Morena clara	Moderado	Moderado	Normal
IV Morena moderada	Pouco	Sempre	Normal
V Morena escura	Raro	Sempre	Pouco sensível
VI Negra	Nunca	Pele muito pigmentada	Insensível

Tabela 1: Classificação dos Fototipos de pele proposta por Fitzpatrick (Fonte: Mota et al.,2002)

Esta classificação tem como base as características fenotípicas e dados relatados pelos pacientes referentes aos efeitos causados pela exposição solar. (Malaquias et al.,2015) (Figura 5)



Figura 5: Fototipos segundo a classificação de Fitzpatrick com melasma

(Fonte: Malaquias, 2015)

Fitzpatrick e Mosher (1983) classificam a cor natural da pele como: constitutiva, sendo controlada por fatores genéticos que fornecem características específicas aos melanossomas através dos genes de pigmentação ou facultativa que dependem da exposição ao sol, influências hormonais e grau de envelhecimento. A cor da pele varia segundo a raça e a região do corpo, sendo pelo meio. (Mota et al.,2002)

A classificação de Fitzpatrick é muito utilizada para caracterização do melasma, os intermediários da classificação, II a V, são os mais afetados pelo melasma, enquanto os fototipos extremos são raramente afetados. Provavelmente devido aos fototipos I não induzirem pigmentação adicional e os fototipos VI já serem fenótipos de pigmentação estáveis. (Malaquias et al.,2015)

Mulheres em período fértil e de fototipos intermediários são as mais acometidas. (McKesey et al.,2019; Miot et al.,2009) Podendo ser iniciado após a menopausa, a idade de aparecimento é entre 30 a 55 anos e na população do sexo masculino a quantidade de casos são mínima, sendo apenas 10%. (Nascimento et al.,2020)

4.4 Melanócitos, melanossomas e melanina

Os melanócitos são células dendríticas localizadas na junção da epiderme com a derme, (Miot et al.,2009;Nogueira et al.,2019) embriologicamente derivadas dos melanoblastos, originam da crista neural, migrando para a pele logo, após fechamento do tubo neural. (Miot et al.,2009) Quando se tornam células completamente desenvolvidas, distribuem-se em diversos locais. Na pele, estão localizados, na camada basal da epiderme e, ocasionalmente, na derme. Projetam seus dendritos, através da camada malpighiana, onde transferem seus melanossomas aos queratinócitos. Essa associação melanócito-ceratinócito é denominada: unidade epidérmico-melânica, e é constituída, nos humanos, por um melanócito e cerca de trinta e seis ceratinócitos. (Miot et al.,2009) Macedo, 2019 cita que um melanócito fornece melanossomos para até 30 a 40 queratinócitos (ou ceratinócitos) e que todos os humanos apresentam o mesmo número de melanócitos. Na pele fotoexposta, verificaram-se número maior de melanócitos. (Takano et al.,2010) A variedade nos tons de cor da pele acontece pelas variações nos melanossomos.(Macedo,2019) Os melanócitos situados no interior da epiderme, são as células responsáveis pela produção de melanina, atua como importante filtro endógeno contra a radiação ultravioleta. (Mota et al.,2002;Sarkar et al.,2020) Existe uma grande variação da densidade, distribuição e morfologia dos melanócitos na pele humana. (Takano et al.,2010) A densidade em torno de dois mil ou mais melanócitos epidérmicos por milímetro quadrado na pele da cabeça, a regulação exata do número de melanócitos, na epiderme, acredita-se ser mediada pelos queratinócitos e por mediadores específicos como o fator de crescimento de fibroblastos. (Miot et al.,2009)

As células basais epidérmicas são unidas pelo desmossomos e à membrana basal por hemidesossomos. (Miot et al.,2009) O número de melanócitos diminui com a idade, em áreas não fotoexpostas, na proporção de 6 a 8% por década. (Miot et al.,2009) sendo que as diferenças raciais na pigmentação não são devidas a variação no número de melanócitos, mas 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, estimulam diretamente a síntese de melanina. A síntese e deposição de melanina por meio de reações bioquímicas, dependentes de vários genes, acontecem dentro dos melanócitos, fica armazenada em estruturas intracitoplasmáticas específicas nos melanossomas. (Macedo,2019;Miot et al.,2009;Nogueira et al.,2019) Melanossomas são organelas elípticas, altamente especializadas faz o armazenamento de tirosinase sintetizada pelos ribossomos (Macedo,2019; Miot et al.,2009)

A melanogênese é influenciada por fatores genéticos, idade, etnia, radiações ultravioletas e drogas. (Sarkar et al.,2020)

Os melanócitos, produzem a melanina, um pigmento endógeno como atuam na absorção e dispersão da radiação ultravioleta, sendo responsável pela coloração da pele e dos pelos. (Miot et al.,2019;Nogueira et al.,2019)

A palavra “melanina” deriva do grego “melas”, que significa preto; é um polímero proteico. (Macedo,2019;Mota et al.,2002) é dividida em subtipos: eumelanina, pigmento castanho-escuro e feomelanina, pigmento amarelado-avermelhado. (Miot et al.,2019; Nogueira et al.,2019) A eumelanina, grupo homogêneo de pigmentos pardos, insolúveis, resultantes da polimerização oxidativa de compostos indólicos derivados da DOPA e as feomelaninas, grupo heterogêneo de pigmentos pardos avermelhados, solúveis em meio alcalino.(Mota et al.,2002)

A reação inicial para a formação de melanina envolve a hidroxilação do substrato L-tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA), com liberação de uma molécula de água, catalisada pela tirosinase, dentro dos melanócitos. (Macedo,2019;Mota et al.,2002)

A melanina é sintetizada dentro dos melanossomos através de uma série de etapas catalisada pela tirosinase, TYRP1 e TYRP2. A produção dessas enzimas é controlada pelo fator de transcrição associado à microftalmia (MITF). As etapas são: Conversão de tirosina em DOPA; isso aumenta a atividade da tirosinase. A tirosinase então transforma a DOPA em dopaquinona, que então sofre conversão espontânea em 5,6 diidoxiindol (DHI) e ácido diidroxiindol-2-carboxílico (DHICA). Ambos DHI e DHICA são então convertidos em eumelanina. A ativação de TYRP2 leva à formação de DHICA eumelanina associada a um fenótipo de pele mais clara. A dopaquinona também pode formar feomelanina na presença de cisteína. Uma proporção mais alta de eumelanina e feomelanina contribui para um fenótipo de pele mais escura, e TYRP1 e TYRP2 aumentam essa proporção. A melanogênese é regulada pelo receptor de tirosina quinase KIT (C-Kit), seu ligante SCF (fator de células-tronco), bem como MITF e receptor de melanocortina-1 (MC1R). A ativação de MC1R induz uma mudança da produção de feomelanina para eumelanina. A via da tirosina quinase do receptor SCF-KIT ativa o MITF e regula a produção de melanina através da indução de tirosinase. (Sarkar et al.,2020) (Figura 6)

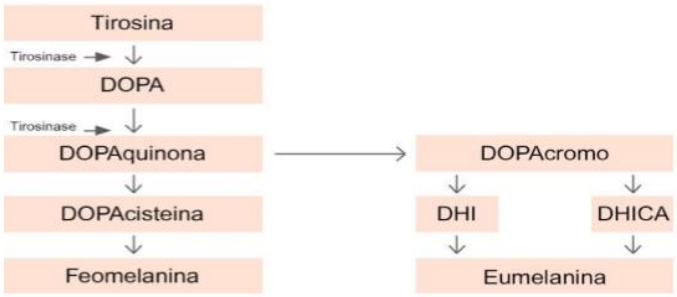


Figura 6: Melanogênese

(Fonte: Nogueira et al.,2019)

Os genes envolvidos na melanogênese (tirosinase, TYRP1, TYRP2 e MITF) são regulados positivamente na pele de pacientes com melasma, e os melanócitos lesionais mostram um número aumentado de dendritos, mitocôndrias, corpos de Golgi e retículo endoplasmático rugoso. A reação inicial para a formação de melanina envolve a hidroxilação do substrato L-tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA), com liberação de uma molécula de água, catalisada pela tirosinase, dentro dos melanócitos. (Macedo,2019;Mota et al.,2002)

A melanina é sintetizada dentro dos melanossomos através de uma série de etapas catalisada pela tirosinase, TYRP1 e TYRP2. A produção dessas enzimas é controlada pelo fator de transcrição associado à microftalmia (MITF). As etapas são: Conversão de tirosina em DOPA; isso aumenta a atividade da tirosinase. A tirosinase então transforma a DOPA em dopaquinona, que então sofre conversão espontânea em 5,6 diidoxiindol (DHI) e ácido diidroxiindol-2-carboxílico (DHICA). Ambos DHI e DHICA são então convertidos em eumelanina. A ativação de TYRP2 leva à formação de DHICA eumelanina associada a um fenótipo de pele mais clara. A dopaquinona também pode formar feomelanina na presença de cisteína. Uma proporção mais alta de eumelanina e feomelanina contribui para um fenótipo de pele mais escura, e TYRP1 e TYRP2 aumentam essa proporção. A melanogênese é regulada pelo receptor de tirosina quinase KIT (C-Kit), seu ligante SCF (fator de células-tronco), bem como MITF e receptor de melanocortina-1 (MC1R). A ativação de MC1R induz uma mudança da produção de feomelanina para eumelanina. A via da tirosina quinase do receptor SCF-KIT ativa o MITF e regula a produção de melanina através da indução de tirosinase. (Sarkar et al.,2020)

A DOPA é formada pela hidroxilação da tirosina, ocorre uma desidrogenação que a converte em dopaquinona. A conversão desta em eumelanina implica numa série de reações de oxidação e ciclização sucessivas que originam o indol-5-6- quinona, precursor mais próximo desse pigmento. A formação das feomelaninas apresenta um desvio da via metabólica precedente, interagindo

com a cisteína. Após a produção nos melanossomas, a melanina é transferida aos queratinócitos adjacentes pelos dendritos dos melanócitos, onde será transportada e degradada. Assim, a pigmentação da pele depende da natureza química da melanina, da atividade da tirosinase nos melanócitos e da migração da melanina. (Mota et al.,2002)

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. (Miot et al.,2009) 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 radiações ultravioletas. (Miot et al.,2009) Após irradiação, os melanossomas se reagrupam em torno do núcleo para proteger o material genético da célula. Além de promover coloração cutânea e capilar, a melanina age como filtro solar, difratando ou refletindo a radiação solar. (Mota et al.,2002)

A coloração da pele depende de fatores da condição do estrato córneo até a quantidade de pigmentos presentes. (Mota et al.,2002) As células epidérmicas e dérmicas fornecem um tom natural branco ou amarelo de acordo com sua espessura, enquanto os vasos sanguíneos contribuem com a coloração de roxo a azulado, azul endógeno, da hemoglobina reduzida nas vênulas, conforme o número, nível de dilatação, proximidade com a superfície da pele e grau de oxigenação. (Macedo,2019;Mota et al.,2002; Miot et al.,2009) Pigmentos exógenos amarelos, os carotenóides, contribuem para a coloração da pele, o vermelho endógeno, da hemoglobina oxigenada nos capilares da derme. e azul endógeno, da hemoglobina reduzida nas vênulas. (Miot et al.,2009) Os carotenóides da hipoderme também contribuem para determinar a cor, porem depende principalmente da melanina sintetizada. (Mota et al.,2002)

A interação de melanócitos e alterações nos vasos locais, sugere uma influência vascular no estímulo da hiperpigmentação, pois há maior número de vasos na área da mancha em relação à região que está localizado à volta de uma lesão. Um estudo coreano confirmou que a angiogênese é consequente da elastose solar que é formada pela exposição crônica aos raios ultravioletas e faz com que aumente a melanogênese da epiderme. (Nascimento et al.,2020)

4.5 Melasma

O nome melasma deriva do grego melas, significando negro. Cloasma é derivado do grego cloazein, estar esverdeado usado

para descrever o desenvolvimento do melasma durante a gravidez. (Oliveira et al.,2021)

O melasma trata-se de uma patologia clínica categorizada como hipermelanose comum, adquirida, simétrica, caracterizada por máculas acastanhadas, mais ou menos escuras, de contornos irregulares, com limites nítidos, nas áreas fotoexpostas, ocorre pela quantidade excessiva de melanina, que é observada mais em mulheres, com tipos de pele mais escuros, como os tipos III e IV de Fitzpatrick. Devido á exposição excessiva de luz solar no rosto, especialmente, face, fronte, têmporas e mais raramente, no nariz, pálpebras, mento e membros superiores além de outros fatores associados. (Ghellere et al.,2020; Liu et al.,2021; Macedo,2019; Miot et al.,2009; Nascimento et al.,2020; Oliveira et al.,2021; Sarkar et al.,2020)

O melasma é facilmente diagnosticado ao exame clínico, apresenta uma cronicidade, o tratamento é á longo prazo, com recidivas freqüentes impacta negativamente na qualidade de vida. (Liu et al.,2021; Oliveira et al., 2021; Sarkar et al.,2020) Não há um consenso sobre a classificação clínica do melasma, a localização da pigmentação é um elemento importante para distingui-lo de outras dermatoses hiperpigmentadas. Há inúmeros fatores envolvidos na etiologia da doença, porém nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo seu desenvolvimento. (Macedo,2019; Miot et al.,2009)

Alterações histopatológicas na derme, incluindo ruptura da membrana basal, melanócitos pendentes, melanófagos, mastócitos, fator de células-tronco e receptor c-KIT (tirosina-quirosinase), elastose solar e neovascularização, podem desempenhar um papel na patogênese do melasma. A elastose solar é caracterizado pela alteração ou agregação de componentes elastóticos na camada da derme, causado pela exposição solar, radiação UV crônica, tipos de luz artificial, como lâmpadas incandescentes e fluorescentes. (Phansuk et al.,2022)

O melasma pode ser classificado de acordo com a profundidade da deposição de pigmentos, como: epidérmico, dérmico, misto e inaparente. O diagnostico pode ser complementado com exame da lâmpada de Wood. (Oliveira et al.,2021; Ismail et al.,2019)

O exame de luz de Wood possa não ser preciso na determinação da profundidade do pigmento da melanina, essa classificação ajuda a prever o resultado terapêutico. (Ismail et al.,2019)

O Epidérmico a cor torna-se mais acentuada, a melanina está depositada na epiderme, nas camadas basais e suprabasal. No dérmico a pigmentação não é intensificada com a luz de Wood, a melanina está depositada na epiderme e na derme superficial e profunda. No misto a luz de Wood intensifica a pigmentação em algumas áreas, enquanto outras permanecem inalteradas. O

menos comum e o tipo inaparente onde as manchas, visíveis à luz do dia, tornam-se inaparentes à luz de Wood. O exame da lâmpada de Wood em indivíduos muito escuros não é eficaz, classificado como indeterminado. (Oliveira et al.,2021)

Os fatores etiológicos mais comumente implicados incluem predisposição genética, exposição à radiação UV e influências hormonais, (Sarkar et al.,2020) fotótipo mais escuro (Fitzpatrick tipoIII-IV-VI), gravidez, contraceptivos orais, aumento dos níveis de hormônio luteinizante, doença da tireoide e certos medicamentos, como a fenitoína, fotossensibilizadores e anticonvulsivantes. Entre as gestantes, a prevalência pode chegar a 70% é geralmente melhora um ano após o parto. (Oliveira et al.,2021)

Os principais padrões de melasma da face são **centrofacial**, as lesãos acometem a região frontal, glabelar, nasal, região bucal, labial, supralabial e mentoniana; o **periférico** onde as maculas concentram-se em áreas mandibulares fronto-temporal e pré-auriculares; região malar, regiões zigomáticas. Alguns autores acrescentam ainda um terceiro padrão, menos frequente, chamado **mandibular**. O melasma pode aparecer em outras áreas, como a porção anterior do tórax e membros superiores com menor frequência. (Macedo,2019; Miot et al.,2009) e o tipo misto, sendo no Brasil o tipo centrofacial o mais comum que acomete 51,7% das mulheres afetadas, seguido por melasma misto com 43,4% dos casos. (Macedo,2019)

Histologicamente, o melasma é caracterizado pelo aumento da melanina na epiderme, derme ou misto. A localização do pigmento é importante para definir a escolha terapêutica e o prognóstico. (Macedo,2019; McKesey et al.,2019) A melanina é uma substância produzida pelos melanócitos encontrada nos melanossomas situados dentro dos queratinócitos. Quando há um distúrbio nos melanócios, aparecerá a hipermelanogênese e o Melasma. Dessa forma, os melanócitos ficam grandes, com aumento de dendritos e organelas, e espessura de melanina nas partes de epiderme com máculas. (Nascimento et al.,2020)

Sarkar et al. em 2020 relatou que ao longo dos anos a compreensão da fisiopatologia do melasma sofreu uma mudança de paradigma. O melasma foi anteriormente classificado com base na localização dos melanossomos como epidérmico, dérmico e misto. No entanto, a microscopia confocal de refletância in vivo revelou que a distribuição de melanófagos é heterogêneo, sugerindo que todo melasma é misturado com a derme, muitas vezes mostrando elastose solar e vascularização aumentada e células endoteliais vasculares, com fatores hormonais, genéticos e exposição a radiações ultravioletas contribuindo para a variabilidade, dinamicidade e a natureza desse processo. (Sarkar et al.,2020)

4.6 Vitamina C

O objetivo principal da terapia ortomolecular é a neutralização da ação dos radicais livres, que se formam através da oxidação das células e dos fatores externos, radiação solar, fumo, tabagismo, excesso de bebida alcoólica entre outras mais relacionadas ao estilo de vida. O processo de oxidação celular é natural do organismo humano que usa da queima do oxigênio na conversão dos nutrientes absorvidos em forma de energia. A terapia ortomolecular surge como uma possível alternativa para que ocorra um equilíbrio entre os nutrientes e manter a proteção ao organismo contra a ação dos oxidantes combatendo os radicais livres. Estão envolvidos na defesa contra os dados provocados pela oxidação 45 nutrientes As vitaminas, A, C, D, E são importantes para a manutenção celular, por possuírem ação antioxidante, conferindo ao organismo proteção e prevenindo contra os possíveis dados e alterações na pele provenientes do envelhecimento, como flacidez, gordura localizada e manchas na pele. O equilíbrio na bioquímica do organismo possibilita que se neutralizem os radicais livres, elimine metais pesados e toxinas com o auxilio do uso tópico e/ou oral combinados entre si. (Breda,2022)

A vitamina C tópica ou ácido ascórbico (AA) também tem sido estudado como tratamento para o melasma devido à sua capacidade de quelar íons de cobre, que servem como cofatores enzimáticos para a melanogênese. (McKesey,2019) Ela interage íons de cobre no sítio ativo da tirosinase que leva à inibição da enzima tirosinase, reduindo a formação de melanina. (Ismail et al,2019)

O ácido ascórbico sintético está disponível em uma grande variedade de suplementos, na forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos mastigáveis, pó cristalino, comprimidos efervescentes e forma líquida. (Santos et al.,2019)

A vitamina C tem função de antioxidante e proteger o corpo, fornecendo elétrons para atrasar ou inibir a oxidação, age eliminando espécies reativas de oxigênio, inibindo a oxidação das moléculas, neutralizando os radicais livres. (Nogueira et al.,2019; Santos et al.,2019) (Figura 7)

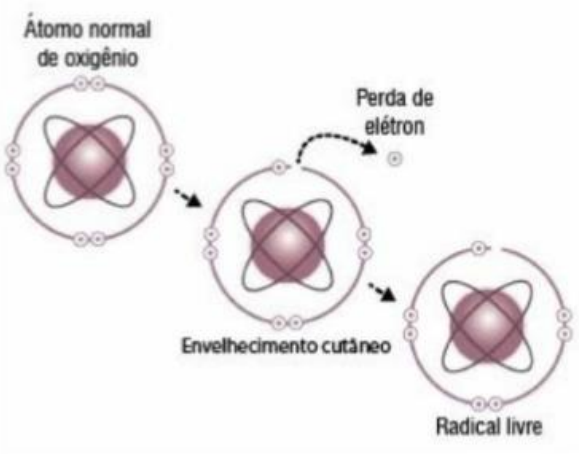


Figura 7: Formação do radical livre

(Fonte: Nogueira et al.,2019)

Os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativas por conter elétrons não pareados na camada de valência, na sua última camada possui um número ímpar de elétrons. Para se tornarem estáveis, os radicais livres, se ligam a outras moléculas que geram reações em cadeia, conhecida como estresse oxidativo. Podendo ser gerados de forma exógena (poluição, raios UV, gases atmosféricos) ou de forma endógena (processos fisiopatológicos, metabolismo celular e enzimático). Os radicais livres derivados do metabolismo do oxigênio (EROs) são as mais conhecidas. O estresse oxidativo pode ocorrer quando há um excesso na produção. (Nogueira et al.,2019) O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, que resulta na indução de danos celulares, tem sido chamado de estresse oxidativo. (Calavari et al.,2018)

O corpo produz antioxidantes para equilibrar e remover os radicais livres, quando a produção de radicais livres está maior do que a de antioxidantes há um efeito danoso para o organismo, sendo necessário a suplementação oral. (Nogueira et al.,2019) (Figura 8)

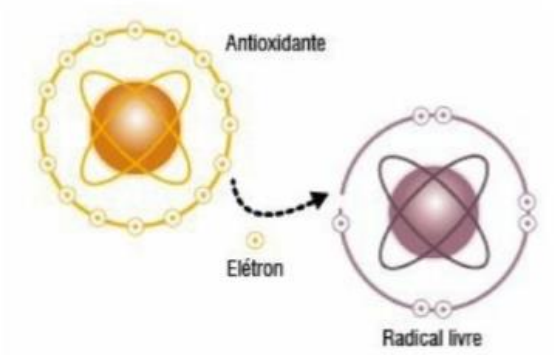


Figura 8: Ação dos antioxidantes na neutralização dos radicais livres

(Fonte: Nogueira et al.,2019)

Atualmente, a vitamina C é também conhecida como ácido ascórbico, L-ácido ascórbico, ácido deidroascórbico, ascorbato e vitamina antiescorbútica. (Santos et al.,2019) A vitamina C na forma reduzida é conhecida como ácido ascórbico ou ácido L-ascórbico e na forma oxidada como ácido L-dehidroascórbico. (Teixeira et al.,2006)

O nome químico, ácido ascórbico, representa as duas propriedades da substância. A primeira é um ácido, mas que não pertence à classe dos ácidos carboxílicos e a palavra ascórbico, reflete o seu valor biológico na proteção contra a doença escorbuto. Todas as moléculas que possuam exatamente seis átomos de carbono, seis átomos de oxigênio e oito átomos de hidrogênio, formam uma molécula de vitamina C ($C_6H_8O_6$) (Figura 9). Mas, é essencial que os átomos estejam organizados num determinado arranjo molecular, incluindo os átomos de carbono específicos, quirais. Toda a molécula que tenha esta estrutura e possua esta determinada quiralidade é uma molécula vitaminada. Esses carbonos específicos, os quirais, são carbonos assimétricos, possuem quatro ligantes diferentes entre si O ácido ascórbico é constituído por um ciclo de lactona, tem função enediol e duas funções álcool. Existem duas formas, levogira (L) e dextrogira (D), mas somente a forma levogira ou ácido L-ascórbico é ativa. O elemento funcionalmente importante é a função enediol que por oxidação, cria o ácido dehidroascórbico (DHAA). A fórmula bruta do ácido L-ascórbico é $C_6H_8O_6$ e seu peso molecular é 176,13 g/mol. A atividade vitamínica é calculada pela medida em peso (mg) de ácido ascórbico. Um miligrama de ácido ascórbico corresponde a 1mg de ácido dehidroascórbico e 0,89mg de ascorbato de sódio (Cavalari et al.,201; Santos et al,2019)

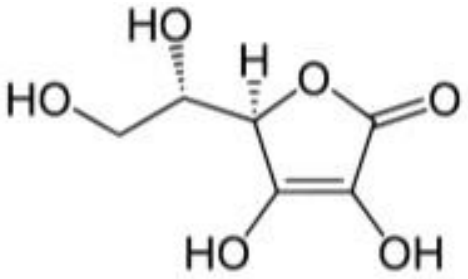


Figura 9: Fórmula Estrutural da Vitamina C

(Fonte: Calavari et al.2018)

O ácido ascórbico é um composto que corresponde a uma forma oxidada da glicose (C6H8O6), sendo uma alfacetolactona de seis átomos de carbono, formando um anel lactona com cinco membros e um grupo enadiol bifuncional com um grupo carbonilo adjacente O ácido L-ascórbico e o ácido dehidroascorbico são as principais formas dietéticas de vitamina C, todas as formas comerciais são solúveis em água, exceto palmitato de ascorbilo. (Santos et al,2019)

A vitamina C também é termolábil. Muitas espécies de plantas e animais sintetizam a vitamina C, os seres humanos e outros primatas, bem como o cobaio, são os únicos mamíferos incapazes, não pode ser sintetizada em função da incapacidade de produzir a enzima essencial participar na biossíntese de vitamina C a partir de glicose, sendo assim ele deve ser adquirido a partir de fontes alimentares, tais como as frutas e vegetais (Azulay et al.,2003;Calavari et al.,2018; Santos et al.,2019; Silva,2021) a mutações de inativação do gene que codifica deficiência, geneticamente determinada da gulonolactona oxidase impede a síntese do ácido L-ascórbico a partir da glicose. (Azulay et al.,2003)

A vitamina C é um derivado de hexose sintetizado por vegetais e pela maioria dos animais, a partir da glicose e da galactose. O homem, outros primatas, alguns morcegos e algumas espécies de aves, entretanto, não possuem a enzimaL-gulonolactonaoxidase que participa da biossíntese da vitamina C é necessária a ingestão desta vitamina pela dieta alimentar. Segundoo RDA (Recommended Dietary Allowances) a cota dietética recomendada de vitamina C para homens adultos é 90 mg/dia e para mulheres adultas 75mg/dia.(Teixeira et al.,2006)

Os nutrientes essenciais, devem ser fornecidos adequadamente pela dieta. Vários fatores relacionados aos antioxidantes da dieta têm limitado a sua ampla utilização, como a baixa solubilidade, instabilidade permeabilidade ineficientes, um extenso metabolismo de primeira passagem e a degradação gastrointestinal rápida.

Sendo que uma estratégia terapêutica pode ser formulada, em que a capacidade antioxidante das células pode ser utilizada para um tratamento eficaz em longo prazo. As vitaminas são substâncias orgânicas essenciais, necessárias em pequenas quantidades, para um correto funcionamento do corpo humano. As vitaminas A, D, E, e K são solúveis em gordura e pode ser armazenada no corpo, enquanto que as vitaminas C e as do complexo B, tais como as vitaminas: tiamina – B1, riboflavina – B2, niacina – B3, ácido pantotênico – B5, piridoxina – B6, a biotina – B7, o ácido fólico – B9 e a cobalamina B12 são hidrossolúveis e não podem ser armazenadas no corpo, porque o excesso ingerido é eliminado através da urina e suor. (Santos et al.,2019; Silva,2021)

Os sucos de fruta são importantes fontes de vitamina C, embora esta vitamina possa ser degradada causando alterações nutricionais e sensoriais dos sucos. Os principais fatores que podem afetar a degradação da vitamina C em suco de fruta incluem o processamento, condições de estocagem, embalagem, oxigênio, luz, catalisadores metálicos, enzimas e ph. Alguns autores também relatam a influência da concentração de sais e de açúcar, concentração inicial de ácido ascórbico e carga microbiana. (Teixeira et al.,2006) a vitamina C pode ser perdido dos alimentos também durante o cozimento. (Santos et al.,2019)

A maioria das plantas e animais sintetiza a vitamina C a partir de D-glucose ou D-galactose. Sendo que, grande parte dos animais produz níveis relativamente elevados de vitamina C a partir da glicose no fígado. (Santos et al.,2019)

O Acido ascórbico é uma molécula muito instável, quando exposta ao ar, à luz, ao calor, à umidade, aos íons metálicos, ao oxigênio e às bases, se decompõe facilmente em compostos biologicamente inativos. Além disso, o ph tem uma grande influência na estabilidade do AA, sendo que a estabilidade máxima se dá entre o ph 4 e 6. (Santos et al.,2019)

A vitamina C, não se armazena no corpo, sendo eliminada através da urina sob forma inalterada e quantidades pequenas e são eliminadas nas fezes, pelo suor e por via respiratória, na forma de CO2. Por este motivo, é importante a sua administração diária. É uma substância de cor branca, estável na sua forma seca. No entanto, se oxida com facilidade em solução e quando exposta ao calor. (Cavalari et al.,2018)

A vitamina C encontra-se na natureza sob duas formas: reduzida ou oxidada (ácido deidroascórbico); ambas são igualmente ativas, porém a forma oxidada está muito menos difundida nas substâncias naturais. A transformação do ácido ascórbico em ácido deidroascórbico ocorre normalmente no interior do organismo e é reversível, permitindo que uma de suas substâncias possa sempre ser transformada na outra como um sistema

oxidorredutor capaz de transportar hidrogênio nos processos de respiração, no nível celular. (Azulay et al.,2003)

A vitamina C tem propriedades antioxidantes e afeta a melanogênese, reduzindo a dopaquinona a DOPA, impedindo a produção de radicais livres e a absorção de radiação ultravioleta. (Oliveira et al.,2021)

A vitamina C está envolvida na síntese e manutenção do colágeno e na síntese de importantes neurotransmissores, como a norepinefrina obtida a partir da dopamina e a serotonina, obtida pela conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano. A vitamina C é essencial para oxidação da fenilalanina e tirosina e para a conversão de folacina em ácido tetrahidrofólico. Facilita a absorção de minerais como ferro e zinco e auxilia a eliminação de metais como chumbo e níquel, além de promover resistência a infecções e ajudarem processos de cicatrização. Entre suas múltiplas funções, o ácido ascórbico tem a capacidade de ceder e receber elétrons, o que lhe confere um papel essencial como antioxidante. Nesse sentido, a vitamina C participa do sistema de proteção antioxidante, como por exemplo, regenerando a forma ativada vitamina E. (Teixeira et al.,2006)

As vitaminas agem em pequenas doses, sem qualquer valor energético intrínseco, são essenciais para a manutenção das funções metabólicas dos seres humanos, atuam como cofatores de reações enzimáticas. (Mangela et al.,2021)

A vitamina C é absorvida em sua quase totalidade no intestino delgado. A absorção ocorre por um mecanismo de transporte ativo, ou seja, há gasto de energia. A capacidade máxima de absorção é saturada por uma tomada oral única de 3g. Porém, a absorção pode ser aumentada pela fragmentação das doses. Após ingestão, a vitamina C passa rapidamente pelo sangue, sendo difundida em todos os tecidos. O conteúdo total do organismo é estimado em 1,5g a 2g, mas a concentração nos diferentes órgãos é muito variável. Para doses diárias inferiores a 1g, praticamente não existem efeitos secundários. Doses superiores a 4g podem provocar a formação de cálculos em pessoas com problemas renais. Acima de 10g causa mal-estar, diarréia e brotoejas. Porém não existe uma hipervitaminose, os excessos de vitamina C são eliminados na urina. (Calavari et al.,2018)

Santos et al. relata que a suplementação com a vitamina C em doses excessivas também pode ser prejudicial desencadeando efeitos pró-oxidantes e nefastos à saúde humana. Os estudos epidemiológicos confirmam que sob condições fisiológicas normais, a vitamina C atua principalmente como um antioxidante; no entanto, pode ocorrer uma transição de um estado saudável

para um estado patológico desencadeando a atividade pró-oxidante em determinadas circunstâncias. (Santos et al.,2019)

Azulay et al. em 2003 descreve que a dose recomendada para manutenção de nível de saturação da vitamina C no organismo é de cerca de 100mg por dia. Em situações diversas, tais como infecções, gravidez e amamentação, e em tabagistas, doses ainda mais elevadas são necessárias. (Azulay et al.,2003)

A ingestão de vitamina C a partir de dietas ricas em frutas e vegetais geralmente não é suficiente, e a suplementação oral diária de diferentes formas de produtos comerciais de vitamina C é recomendada. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2004 recomenda a dose dietética de 45 mg de AA, fundamentando-se na prevenção da doença de deficiência de vitamina C, o escorbuto. O nível de suplementação em torno da atual RDA (Recommended Dietary Allowance) de vitamina C para mulheres e homens não fumantes é de 75 mg e 90 mg, respectivamente, estando muito abaixo daquela realmente necessária para manter uma boa saúde, uma dose diária superior de até 2g é seguro e desprovido de efeitos colaterais indesejáveis. (Santos et al.,2019;Silva,2021) Alguns autores dizem que a ingestão dietética ideal de vitamina C para a maioria da população adulta é 200 mg/dia para maximizar os benefícios potenciais da vitamina com menor risco de inadequação ou efeitos adversos para a saúde, com base em evidências combinadas de estudos metabólicos, farmacocinéticos e observacionais humanos e ensaios clínicos. (Santos et al.,2019)

O ácido ascórbico participa dos processos celulares de oxirredução, como também é importante na biossíntese das catecolaminas. Previne o escorbuto, é importante na defesa do organismo contra infecções e fundamental na integridade das paredes dos vasos sangüíneos. É essencial para a formação das fibras colágenas existentes em praticamente todos os tecidos do corpo humano (derme, cartilagem e ossos). (Azulay et al.,2003)

A pele e o intestino são muito semelhantes, ambos contêm rico suprimento vascular, diversas comunidades microbianas e atuam como interfaces vitais entre o corpo humano interno e o ambiente externo. Certos micróbios intestinais decompõem os alimentos para fornecer ao hospedeiro vitaminas essenciais, ácidos graxos e outros nutrientes que, de outra forma, não conseguiria extrair. (Calatayud et al.,2020)

Outra função importante da pele é na síntese de vitamina D, que é necessária para a absorção de cálcio e fósforo pelo intestino delgado. A pele possui células que contém uma molécula precursora que é convertida em vitamina D, quando o precursor é exposto aos raios ultravioleta. (Malaquias,2015)

O ácido ascórbico diminui a oxidação da dopaquinona e DHICA. Além disso, diminui a atividade da tirosinase, reduz os danos dérmicos, promove a síntese de colágeno e tem ação antioxidante e fotoprotetora, reduzindo a hiperpigmentação, (Sarkar et al,2020)

Em 1930, Stokes e Pillsbury levantaram a hipótese de que estados emocionais podiam alterar a microflora intestinal normal, aumentar a permeabilidade intestinal e contribuir para a inflamação sistêmica. (Calatayud et al.,2020)

A vitamina C tem sido utilizada como forma de reduzir os danos provocados pelos processos de envelhecimento. (Azulay et al.,2003; Calavari et al.,2018; Mangela et al.,2021) uma grande importância para o nosso organismo, tanto ao nutrir, prevenir de doenças, quanto a sua ação antioxidante, que combate os radicais livres, (Calavari et al.,2018) ainda ajuda a manter as membranas mucosas, a produção de hormônio adrenal e a função imunológica, incluindo a imunidade humoral e a fagocitose. (Silva,2021)

O corpo requer vitamina C para funções fisiológicas normais. Esta vitamina auxilia no metabolismo da tirosina, do ácido fólico e do triptofano. (Santos et al.,2019)

Os benefícios também da vitamina C tópica se mostram eficaz na estrutura da pele. É que seu alto poder de regeneração clareia manchas, minimiza o processo de oxidação da célula provocada pelos raios solares, e ainda promove a síntese de elastina e colágeno, que são responsáveis pela sustentação e firmeza da pele. (Batista et al.)

A radiação ultravioleta compreende a região entre a luz visível e os raios-X no espectro eletromagnético. Sendo que o espectro ultravioleta dispõe da região entre 200 e 400nm, classificado de acordo com a extensão das ondas em: ultravioleta A - UVA (320-400nm), ultravioleta B - UVB, (280-320nm) e ultravioleta C - UVC (200-290nm). A quantidade energética é inversamente dependente da extensão da onda, quanto maior o comprimento, menor a quantidade de energia. (Santos et al., 2016)

A radiação ultravioleta do sol apresenta efeitos benéficos para a saúde humana, porém quando há uma exposição excessiva a esta radiação pode ocorrer uma variedade de efeitos negativos. Dentre eles, podemos destacar o foto envelhecimento e o câncer de pele. (Avila et al,2021)

A radiação solar inclui as regiões visível, ultravioleta (UV) e infravermelho (IV) do espectro eletromagnético, assim divididas conforme o comprimento de onda. A luz visível possui comprimento de onda entre 400 e 700nm e atravessa a camada córnea da pele. O IV corresponde a comprimentos de onda entre 800 e 10000nm e é parcialmente barrado pelas nuvens. A radiação age no organismo, na pele, acumulando-se em alguns receptores e gerando reações de metabolismo tecidual. Existe um mecanismo de adaptação do organismo à quantidade de radiação solar, com o decréscimo da taxa de síntese da melanina. (Mota et al.,2002)

A intensa radiação solar provoca manchas e uso adequado de vitamina C tópica, protege contra a radiação solar e minimiza os danos. Forma uma proteção na membrana celular protegendo a célula. Os raios solares, principalmente o UVA, penetram na pele e atinge a célula causando danos. Porém, a pele preparada com a Vitamina C, cria uma resistência contra a ação danosa do sol. (Batista et al.)

A radiação ultravioleta A (UVA) promove a oxidação dos precursores incolores da melanina, com pigmentação direta e imediata sem eritema, enquanto a radiação UVB gera pigmentação indireta pelo aumento do número de melanócitos ativos e estimulação da tirosinase, provocando eritema actínico. (Mota et al.,2002)

A radiação UVA gera alterações moleculares da melanina e da distribuição dos melanossomas, produzindo bronzeamento, elastose solar, rugas e discromias. Já o UVB desencadeia a proliferação de melanossomas e facilitação da transferência da melanina aos queratinócitos, produzindo o bronzeado, eritema actínico e alterações no sistema imunitário, podendo levar a queratose actínica, epiteliomas, carcinomas e melanomas. (Mota et al.,2002)

Espécies reativas de oxigênio (EROs) podem ser produzidas por vários fatores ambientais, incluindo UVR. As EROs podem causar danos oxidativos na pele ao interagir com lipídios celulares, proteínas, DNA e carboidratos. O excesso de EROs pode ativar a tirosinase e aumentar a síntese de melanina e o melasma está

associado a uma ruptura do equilíbrio oxidante-antioxidante. Várias interleucinas e citocinas podem estimular a proliferação de melanócitos, aumentar a produção de melanina e aumentar a transferência de melanossoma. Desta forma, drogas com ação antioxidante e anti-inflamatória estão sendo investigados por seu potencial como agentes terapêuticos no melasma. (Sarkar et al.,2020)

O extrínseco é o mais grave e estimulado principalmente pelos raios ultravioletas (RUV) emitidos pelo sol, aumentando a quantidade de radicais livres que são liberados após o seu contato com a epiderme, causando danos significativos na pele, podendo levar à destruição da célula. (Cossetim et al.,2013)

A vitamina C tem a capacidade de estender a vida útil dos fibroblastos, no entanto, é necessário começar a usá-la o quanto antes que o fibroblasto interrompa a atividade. (Batista et al.)

O ácido ascórbico (AA) apresenta grande capacidade de oxidação e por isso, a indústria cosmetológica tem investido também em seus derivados, para obter formulações com maior estabilidade química e, ainda, penetração cutânea em níveis eficazes, a fim de que não ocorra comprometimento das funções farmacodinâmicas. Apresenta-se de várias formas, dentre as quais as mais utilizadas em produtos cosméticos: nanoesferas (ácido ascórbico nanosferizado), talasferas (vitamina Cenglobada em microsferas de colágeno marinho recoberto por glicosaminoglicanas), ascorbosilane C (silício orgânico do ácido ascórbico), VC-PMG (fosfato de ascorbil magnésio), palmitato de ascorbila, VC-IP (tetraisopalmitato de ascorbila). (Mangela et al.,2021)

Atualmente o uso da vitamina C tem aumentado proporcionalmente. Isso se deve a sua alta eficácia na ação antioxidante que age diretamente auxiliando no retardo do envelhecimento celular, diminuindo, também, incidência de doenças degenerativas, como o câncer, as doenças cardiovasculares, inflamações, disfunções cerebrais e diversas outras. (Vidal et al.,2015)

A vitamina C ou ácido ascórbico (AA) é um elemento essencial para o ser humano e, por não ser metabolizado pelo corpo, necessitamos da sua ingestão pela dieta e/ou suplementação. (Santos et al.,2019)

A vitamina C tópica é relevante em produtos cosméticos e nutricosmésticos e cosmecêuticos em virtude de seus efeitos na

pele. Age na superfície da pele formando uma película protetora. A vitamina C apresenta efeitos fisiológicos na pele, dentre os quais podem ser citados a inibição da melanogênese, resultando no clareamento de manchas na pele, melhora o tecido conjuntivo, diminui adesão dos corneócitos favorecendo a hidratação e reduz a espessura da epiderme. Possui uma potente ação antioxidante, também atua como um fotoprotetor por proteger a pele contra os raios ultravioleta e ação anti-inflamatória. (Macedo,2019)

A barreira da pele defeituosa no melasma: integridade do estrato córneo prejudicada foi demonstrada no melasma. Um induzido por UVR, bem como um de novo a regulação negativa de vários genes do metabolismo lipídico (como o receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma) resulta em produção prejudicada de ácidos graxos livres, levando a uma barreira epidérmica interrompida. (Sarkar et al.,2020)

O Componente Vascular: aumento da síntese de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), resulta na proliferação dos vasos dérmicos. O VEGF pode aumentar a síntese de melanina através dos receptores de VEGF localizados nos melanócitos. A liberação de plasminogênio induzida por UVR dos vasos dérmicos também pode aumentar a melanogênese. (Sarkar et al.,2020)

Um aumento no número de mastócitos foi observado na pele lesionada no melasma. A RUV induz a síntese de histamina e esta, por sua vez, estimula a proliferação de melanócitos através dos receptores H2. A UVR também causa a ativação da triptase dos mastócitos, levando à degradação da matriz extracelular e ruptura da membrana basal. O aumento da síntese de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), resulta na proliferação dos vasos dérmicos. O VEGF pode aumentar a síntese de melanina através dos receptores de VEGF localizados nos melanócitos. Derivado da casca do Pinus pinaster, esse agente possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias significativas, e uma formulação oral demonstrou ser benéfica no melasma. Os mastócitos podem produzir VEGF, fator de transformação do crescimento beta e fator de crescimento de fibroblastos, todos os quais promovem a proliferação vascular, contribuindo significativamente para o melasma. (Sarkar et al.,2020)

O melasma é comumente observado em mulheres em idade fértil, especialmente durante a gravidez ou com uso de anticoncepcional

oral. Os estrogênios regulam positivamente a síntese de enzimas envolvidas na produção de melanina, como tirosinase, TRP-1, TRP-2 e MITF, e também regulam positivamente os receptores de estrogênio na pele lesionada. (Sarkar et al.,2020)

A luz visível (VL) e a luz infravermelha (IR) demonstraram desempenhar um papel importante na hiperpigmentação, especialmente nos tipos de pele mais escuras (III, IV ou V). A LV pode induzir a produção de EROs levando a danos no DNA. A luz infravermelha provoca a ativação do receptor B de endotelina e da proteína quinase ativada por mitógeno que facilitam a melanogênese. Protetores solares contendo óxido de ferro são eficazes contra a hiperpigmentação induzida pela LV. Outros novos filtros solares UV-VL que permitem a absorção da radiação no espectro LV e antioxidantes sistêmicos, como vitamina A, C e E, carotenóides e betacaroteno, podem fornecer proteção aditiva. Filtros não orgânicos e orgânicos que absorvem ou refletem IR estão atualmente disponíveis e antioxidantes tópicos podem oferecer alguma proteção contra danos relacionados a IR. No entanto, sua eficácia clínica ainda precisa ser determinada. (Sarkar et al.,2020)

O ácido ascórbico (AA; vitaminaC) é um antioxidante ácido e hidrofílico mais comum encontrado em frutas cítricas e serve como cofator para vários processos enzimáticoshumanos. O AA desempenha um papel na cicatrização de feridas, síntese de catecolaminas, degradação de tirosina, síntese de ácidos biliares , absorção de ferro, síntese de neurotransmissores e função do sistema imunológico. De acordo com estudos in vitro e in vivo, o AA pode ter propriedades antimelanogênicas e, como resultado, pode ser benéfico no tratamento da hiperpigmentação. (Hollinger et al.,2018)

Intoxicações por ingestão de vitamina C são raras, mesmo com a sua suplementação indiscriminada e com o frequente consumo de antioxidantes na cultura ocidental, com propósito antienvelhecimento. (Santos et al.,2019)

6. DISCUSSÃO

A Vitamina C é coadjuvante no tratamento do melasma por razãoes como:

- Manutenção celular, por possuírem ação antioxidante, que atuam a melanogênese, reduzindo a dopaquinona a DOPA, impedindo a produção de radicais livres e a absorção de radiação ultravioleta (Nogueira et al.,2019; Oliveira et al.,2021 Santos et al.,2019) conferem ao organismo proteção e prevenindo contra os possíveis dados e alterações na pele provenientes do envelhecimento, faz a síntese de colágeno e tem ação fotoprotetora, reduzindo a hiperpigmentação, (Breda,2022; Sarkar et al.,2020)

- Capacidade de quelar íons de cobre, interagindo no sítio ativo da tirosinase que leva à inibição da enzima tirosinase, diminuindo a formação de melanina. (Ismail et al,2019; McKesey,2019

- Facilita a absorção de minerais como ferro e zinco e auxilia a eliminação de metais como chumbo e níquel, além de promover resistência a infecções e ajudarem processos de cicatrização. (Teixeira et al.,2006)

- Uso adequado de vitamina C tópica, protege contra a radiação solar e minimiza os danos. Forma uma proteção na membrana celular protegendo a célula. Os raios solares, principalmente o UVA, penetram na pele e atinge a célula causando danos. Porém, a pele preparada com a Vitamina C, cria uma resistência contra a ação danosa do sol. (Batista et al.)

- Confere a capacidade de estender a vida útil dos fibroblastos, no entanto, é necessário começar a usá-la o quanto antes que o fibroblasto interrompa a atividade. (Batista et al.)

6. CONCLUSÃO

Estudos dessa revisão de literatura relatam que a vitamina C atua inibindo a melanogênese, resultando no clareamento de manchas na pele, proteção da síntese do colágeno atuando como um cofator nas reações de hidroxilação de proteína e lisisna, importantes aminoácidos que promovem das fibras de colágeno do tecido conjuntivo. Também tem propriedade antioxidante, combatendo os radicais livres responsáveis pelos danos solares evitando o envelhecimento precoce. O ácido ascórbico afeta a melanogênese, reduzindo a dopaquinona a DOPA e impedindo a produção de radicais livres e a absorção de radiação ultravioleta.

A vitamina C é um elemento essencial para o ser humano e, por não ser metabolizado pelo corpo, necessitamos da sua ingestão pela dieta e/ou suplementação.

A vitamina C é adcionada em produtos cosméticos e nutricosmésticos e cosmecêuticos. Age na superfície da pele formando uma película protetora e apresenta efeitos fisiológicos na pele, dentre os quais podem ser citados a inibição da melanogênese, resultando no clareamento de manchas, melhora o tecido conjuntivo, diminui adesão dos corneócitos favorecendo a hidratação e reduz a espessura da epiderme. Afeta a melanogênese, reduzindo a dopaquinona a DOPA impedindo a produção de radicais livres Possui uma potente ação antioxidante, também atua como um fotoprotetor fazendo absorção de raios ultravioleta protegendo a pele e ação anti-inflamatória.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANO, R. P. S.; PEREIRA, L. P.; ASSIS, I. B. **Microagulhamento–A terapia que induz a produção de colágeno–revisão de literatura**. Saúde em Foco, 2018, v. 10, p. 455-473.

ÁVILA, Luma Aquino; PRIMO, Fabian Teixeira. **A utilização de antioxidantes orais na fotoproteção: revisão sistemática**. Vittalle – Revista de Ciências da Saúde, 2021, v. 33, n. 2, 97-108.

AZULAY, Mônica Manela; LACERDA, Carlos Alberto Mandarim; PEREZ, Maurício de Andrade; FILGUEIRA, Absalom Lima; CUZZI, Tullia. **Vitamina C**. An bras Dermatol, maio/jun. 2003 Rio de Janeiro, v.78, n.3, p.265-274.

BATISTA, Eliete Ferreir; MEJIA, Dayana Priscila Maia. **Ação da vitamina C no Melasma.** Pós-graduação em Estética e Cosmetologia – Faculdade Sulamericana FASAM, ano não identificado.

BERNARDO, Ana Flávia UNHA; SANTOS, Kamila; SILVA, Debora Parreiras da. **Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade**. Revista Saúde em Foco, 2019, Edição nº 11, p. 1221 a 1233.

BREDA, Pedro Luís de Castro Lanzoni. **Os benefícios da modulação hormonal associada a harmonização orofacial, como meio de prevenção do envelhecimento: revisão de literatura**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, jan./fev. 2022, v.5, n.1, p. 3683-3710.

CALATAYUD, Paola Andrea; ROLIM Lívia Maria; SORANZ, Maria Alice;l SANTO, Evelyn Del. **O papel do intestino nas doenças dermatológicas: Revisão de literatura**.BWS Journal. 2020 mar, 3, e 20030056: p.1-12.

CAVALARI, Tainah G. F.; SANCHES, Rosely Alvim**. Os Efeitos da Vitamina C**. Revista Saúde em Foco, 2018, p. 749 a 765.

COSSETIM, Tamires de Lima; PORTELA, Thais Martins; MACHADO, Mariana Barcelos; Dreilich; Katiana Silva; DEUSCHLE, Viviane Cecília Kessler Nunes. **USO DE VITAMINA C EM COSMÉTICOS**. unicruz.edu.br, XX Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão 2013.

GHELLERE, Ingrid Cristina; BYRON, José Figueiredo Brandão. **A pele e o melasma**. *BWS Journal* 3, 2020, p.1-11.

FIGUEIREDO, Mayara Santana Nóbrega de; DEUS,Lisiene Siebra de. **A Pele Humana e sua evolução no tempo**. *ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA 2013,* v. 7, n. 20, p. 57-63.

HOLLINGER**,** Jasmine C.; ANGRA Kunal; HALDER, Rebat M**. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review**. J Clin Aesthet Dermatol. 2018, v.11, n.2, p. 28–37.

ISMAIL, Esraa Salah Ali; PATSATSI Aikaterini; MAGED,Ely; ABD, Waffa Mohammed; NADA, Essam El-Din Abd el-Aziz. **Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma**. J Cosmet Dermatol. 2019 Feb 15, p.1–6.

JOHNER Kenia; NETO Cláudio Fernando Goelzer**. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos nutricionais**. Brazilian Journal of Health Review, 2021 may./jun, Curitiba, v.4, n.3, p. 10000-10018.

LIU**,** Yi; WU, Shanshan;, WU, Haixuan; XUELEI, Liang; GUO,Dechao; ZHUO, Fenglin. **Comparison of the Efficacy of Melasma Treatments: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. Front Med (Lausanne), 2021 Sep, 29;8:713554.

MACEDO, Juliana Rodrigues Bueno de. **Fisiopatologia do Melasma**. Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA Pós-Graduação em Biomedicina Estética SÃO PAULO 2019.

MANGELA, Talicia Pereira de Araújo; MARTINS, Adrianna Sousa dos Santos. **Benefícios da Vitamina C na pele**. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer2021, Jandaia-GO, v.18 n.35; p. 43.

MALAQUIAS, Isabel de Lima. **O Ácido Lático no Tratamento do Melasma.** uezo.rj.gov.br, 2015, Rio de Janeiro, p.1 a 41.

MCKESEY, Jacqueline; TOVARŸGARZA**,** Andrea; PANDYA, Amit G.. **Melasma Treatment: An Evidence-Based Review**. American Journal of Clinical Dermatology december 2019.

MEDEIROS, Janielle Kelly Guimarães; NEVES, Wendell Wons; MOURA, Nashuã Morais de; MEDINA, Wanessa Silva Garcia. **Combinação terapêutica no tratamento do melasma.** Revista CuidArte Enfermagem,2016 jul.-dez.; v.10, n.2, p.180-187.

MIOT, Luciane Donida Bartoli; MIOT, Hélio Amante; SILVA, Márcia Guimarães da; MARQUES, Mariângela Esther Alencar. **Fisiopatologia do Melasma**. An Bras Dermatol. 2009, v.84, n.6, p.623-35.

MOTA, Jociely P.; BARJA, Paulo Roxo. **Classificação de Fototipos de pele: Análise fotoacústica vesus análise clínica**. UNIVAP/IP&D/FASBio, 2002, p.2561-2564.

NASCIMENTO Ísis Cristine Ferreira do; MONTEIRO Eliane Maria de Oliveira. **Tratamento para melasma com uso de microagulhamento em mulheres**. Revista Liberum accessum, 2020 Out, v.6, n.1, p.13 – 21.

NOGUEIRA, Eliane de Souza; COSTA, Liliane Marinho Ottoni. **Efeitos do Pycnogenol® (extrato da casca de pinus pinaster) como antioxidante e clareador: Revisão de Literatura**. Revista Saúde em Foco, 2019, Edição nº 11, p. 1100-1108.

OLIVEIRA, Allyne Resplande; BARBOSA, Dayane Borges de Morais; PEREIRA, Elaine Mayra Teixeira; HERRERA, Sávia Denise Silva Carlotto. **Tratamentos tópicos de melasma**. Revista Amazônia Science & Health 2021, v. 9, n.2, p77-88.

PHANSUK, Kachanat; VACHIRAMON, Vasanop; JURAIRATTANAPORN, Natthacha;, CHANPRAPAPH, Kumutnart; RATTANANUKROM, **Teerapong. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Jan, v.6, n.15, p.11-19.

RABEH, Soraia Assad Nasbine: GONÇALVES, Márcia Beatri Beroti. **Material Complementar: Anatomia e Fisiologia da Pele – Avaliação de Feridas Crônicas na Assistência de Enfermagem**,ano não identificado, p.1-5.

SANTOS, Lívia Gonçalves dos; ROCHA, Marcia Santos da. **O uso de antioxidantes orais na fotoproteção.** Revista Acadêmica Oswaldo Cruz, julho-setembro 2016, v. 11, p. 1–8.

SANTOS, Jordana Tres; KRUTZMANN, Marise Wilsmann; BIERHALS, Camila Correa; FEKSA, Luciane Rosa. **Os efeitos da suplementação com vitamina C**. Revista Conhecimento Online, Novo Hamburgo, jan./abr. 2019, a. 11, v. 1.

SARKAR, Rashimi; Bansal, Anuva, AILAWADI, Palvani. **Future therapies in melasma: What lies ahead?** Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2020 Jan-Feb;v.86, n1, p.8-17.

SILVA, Luis Celso da. **Terapêutica antioxidante ortomolecular como estratégia para uma saúde equilibrada**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, jul./aug. 2021, v.4, n.4, p. 16370-16392.

TAKANO, Daniela Mayumi; LIMA, Maria do Carmo Abreu e. **Estudo de distribuição e morfologia dos melanócitos em pele com e sem exposição solar**. J Bras Patol Med Lab. fevereiro 2010, v. 46, n.1, p. 29-36.

TEIXEIRA, Mirella; MONTEIRO, Magali. **Degradação da vitamina C em suco de fruta**. Alim. Nutr., abr./jun. 2006, Araraquara,v.17, n.2, p.219-227.

VIDAL, Paula Camila Londolfo; FREITAS, Geyse. **Estudo da antioxidação celular através do uso da vitamina C**. Revista UNINGÁ Review, Jan–Mar 2015, v.21,n.1,p.60-64.