

**O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA****THE USE OF HYDROQUINONE TO TREAT MELASMA AND ITS RELATIONSHIP WITH EXOGENOUS OCHRONOSIS****EL USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR EL MELASMA Y SU RELACIÓN CON LA OCHRONOSIS EXÓGENA**Yara Paloma de Souza Araújo¹, Isabela de Lima Barbosa¹, Jessica Soares da Silva Braga²<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.5138>

PUBLICADO: 04/2024

RESUMO

As hipermelanoses são enfermidades que acometem os tecidos da derme e epiderme e se caracterizam pela capacidade de alteração na pigmentação da pele. Os recorrentes números dessas alterações levaram ao aumento da produção de cosméticos com funções clareadoras. A hidroquinona é um composto fenólico, amplamente utilizado na indústria alimentícia como antioxidante e na indústria cosmética e dermatológica, devido às suas propriedades despigmentantes. No entanto, diversos estudos têm levantado preocupações sobre sua segurança e efeitos adversos, como a ocronose exógena. A ocronose exógena é uma condição dermatológica caracterizada pela hiperpigmentação negro-azulada fuliginosa, localizada na região onde foi aplicado o agente causador, como o uso prolongado e inadequado da hidroquinona. A exposição crônica a altas concentrações dessa substância pode levar ao acúmulo desta nos tecidos, resultando em danos irreversíveis à pele e à cartilagem. Desta forma, ressalta-se a importância do controle referente ao uso sem acompanhamento profissional dessa substância.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroquinona. Ocronose Exógena. Hiperpigmentação. Melasma.**ABSTRACT**

Hypermelanoses are diseases that affect the tissues of the dermis and epidermis and are characterized by the ability to change skin pigmentation. The recurring number of these changes led to an increase in the production of cosmetics with whitening functions. Hydroquinone is a phenolic compound, widely used in the food industry as an antioxidant and in the cosmetic and dermatological industries, due to its depigmenting properties. However, several studies have raised concerns about its safety and adverse effects, such as exogenous ochronosis. Exogenous ochronosis is a dermatological condition characterized by sooty blue-black hyperpigmentation, located in the region where the causative agent was applied, such as prolonged and inappropriate use of hydroquinone. Chronic exposure to high concentrations of this substance can lead to its accumulation in tissues, resulting in irreversible damage to the skin and cartilage. In this way, the importance of controlling the use of this substance without professional supervision is highlighted.

KEYWORDS: Hydroquinone. Exogenous Ochronosis. Hyperpigmentation. Melasma.**RESUMEN**

La hipermelanosis es una enfermedad que afecta a los tejidos de la dermis y la epidermis y se caracteriza por su capacidad para alterar la pigmentación de la piel. Los números recurrentes de estos cambios han llevado a un aumento en la producción de cosméticos con funciones blanqueadoras. La hidroquinona es un compuesto fenólico, muy utilizado en la industria alimentaria como antioxidante y en la industria cosmética y dermatológica, debido a sus propiedades despigmentantes. Sin embargo, varios estudios han planteado preocupaciones sobre su seguridad y efectos adversos, como la ocronosis exógena. La ocronosis exógena es una afección dermatológica

¹ Graduanda de Biomedicina. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas.

² Graduada em Biomedicina, especialista em Biomedicina estética, graduanda em Odontologia e docente e preceptora. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

caracterizada por hiperpigmentación de hollín de color negro azulado, localizada en la región donde se aplicó el agente causal, como el uso prolongado e inadecuado de hidroquinona. La exposición crónica a altas concentraciones de esta sustancia puede llevar a su acumulación en los tejidos, lo que resulta en daños irreversibles en la piel y el cartílago. Así, se enfatiza la importancia de controlar el uso de esta sustancia sin supervisión profesional.

PALABRAS CLAVE: Hidroquinona. Ocronosis exógena. Hiperpigmentación. Melasma.

INTRODUÇÃO

A melanina é um pigmento crucial na determinação da cor da pele e do cabelo. Este pigmento é responsável por absorver a luz ultravioleta (UV) e promover proteção contra lesões causadas pelo efeito da luz e espécies reativas, como os radicais livres gerados também por exposição à luz ultravioleta (1). Em níveis controlados, esse pigmento tende a beneficiar a pele. Porém, sua produção exacerbada ocasiona o acúmulo no tecido, desencadeando, desta forma, várias intercorrências, como hiperpigmentação adquirida, que inclui melasma, manchas de idade e sardas (2).

A palavra melasma vem do grego "melas" que significa negro. É uma afecção adquirida, caracterizada por ser irregular e por apresentar hipermelanose marrom-escura (eumelanina), com distribuição simétrica sobre áreas fotoexpostas como a testa, lábios superiores, bochechas, queixo, pescoço e em alguns casos até nos antebraços (3). Este distúrbio é comum em fototipos mais alto, e mais incidente no sexo feminino. Além disso, a prevalência depende da etnia da população que varia entre 9 e 40% (4,5).

Sendo assim, em 1976, Fitzpatrick (6) propôs a classificação da pele humana em seis fototipos diferentes: Fototipos I e II (pele branca), fototipos III (morena clara), fototipos IV (morena moderada), fototipos V (morena escura) e fototipos VI (negra). (6).

Ainda que o melasma seja considerado uma afecção com conotação apenas estética, pode causar grande impacto na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando diminuição da qualidade de vida e bem-estar emocional (7). Uma das principais opções de tratamento tópico disponíveis no mercado é a hidroquinona (1,4, dihidroxibenzeno), sua ação se dá pela inibição da tirosinase, possivelmente através da sua ligação direta com essa enzima ou da interação com moléculas de cobre no local de ligação da tirosinase. Esse processo leva a alterações nas estruturas na produção de melanina, logo há o aumento da degradação dos melanossomos (8).

Na indústria cosmética, a hidroquinona é amplamente utilizada em concentrações de 5% para tratar discromias e em concentrações de 2%, onde age como agente despigmentante em diversos cremes para a pele (9).

Destaca-se que a maioria dos testes de genotoxicidade e mutagenicidade relacionados à hidroquinona se mostram negativos, contudo, o uso da hidroquinona tem sido associado com diferentes efeitos adversos como dermatite de contato irritativa e alérgica, perda de elasticidade da pele, pigmentação das unhas, eritema, prurido, descamação, hiperpigmentação pós inflamatória,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

catarata, vitiligo e ocronose exógena. Devido a estes efeitos, a hidroquinona tem seu uso proibido em muitos países (8,9).

A ocronose exógena é um efeito deletério do uso da hidroquinona em usuários de cremes clareadores em máculas de melasma. Este efeito caracteriza-se por uma coloração azul-escuro e aspecto fuliginoso, assintomático, que acometem a região malar, região cervical, as têmporas e bochechas, isto é, locais onde houve aplicação dos ativos da hidroquinona (10).

Este efeito deletério, se torna um acometimento que afeta diversas áreas da vida humana, pois, além da estética, a ocronose exógena tem a capacidade de interferir nas atividades psicossociais e emocionais dos pacientes, afetando ou diminuindo sua qualidade de vida, autoestima e bem-estar (10).

Desta forma, este trabalho tem como objetivo analisar a utilização da hidroquinona em produtos para clareamento da pele e sua relação com a ocronose exógena, destacando seu impacto na saúde da pele, e os riscos associados ao uso dessa substância sem acompanhamento médico.

MÉTODO

Este estudo é do tipo revisão de literatura, que decorreu o assunto em matérias já elaboradas por autores, como artigos científicos, livros, revistas e teses que abordassem o assunto discutido. A estratégia foi realizada por meio de busca eletrônica nos bancos de dados como: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), LILACS, site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Anais Brasileiros de Dermatologia e Google acadêmico. Através dos termos: Hidroquinona, Melasma e ocronose exógena. Foram adotados como critérios de inclusão: artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa, dando preferência aos publicados entre os anos de 2013 e 2023.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Histórico da Hidroquinona

A hidroquinona é um componente facilmente encontrado em alimentos e bebidas, como café, chá, frutas, vinho tinto, trigo e casca da pera. Em 1936, foi observado a capacidade clareadora da hidroquinona em gatos por Oettel, posteriormente, foi introduzida na indústria cosmética devido às suas propriedades de clareamento da pele, na década de 1950, a substância era comercializada como protetor solar, quando notou-se seu potencial despigmentante. Após a descoberta da sua ação clareadora na pele humana, a hidroquinona passou a estar disponível como agente tópico nos Estados Unidos (8).

Um estudo conduzido por Spencer, em 1961, revelou resultados dose-dependentes, com regressão quando suspenso o tratamento. O experimento utilizou a hidroquinona nas concentrações de 2,3 e 5%, duas vezes ao dia, durante três meses, no dorso das mãos de homens com lentigo solar (8).

A partir de 2001, nos países da União Européia, a hidroquinona passou a não ser autorizada em formulações cosméticas, sendo proibido o seu uso pelo Comitê Europeu (11). Nos Estados



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

Unidos da América do Norte, o *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou e considerou a hidroquinona segura para comercialização em produtos cosméticos nas concentrações de até 2%, e em concentrações superiores somente com supervisão e indicação médica (12).

Seu uso foi proibido na África do Sul, em 1980, seguida pelo Japão e União Européia em 2001 (13). No Brasil, desde 2007, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não registra cosméticos com hidroquinona, portanto, existem apenas medicamentos com essa substância (14).

A hidroquinona (1,4-dihidroxibenzeno) é conhecida principalmente por sua capacidade de inibir a enzima tirosinase e a síntese de DNA e RNA, além de induzir a degradação dos melanossomos e a destruição dos melanócitos, adquirindo assim um caráter citotóxico (15).

Estrutura da Pele

A pele é sede de muitos processos complexos e dinâmicos, incluindo a proteção contra elementos do ambiente, sejam eles físicos, químicos ou biológicos, agindo como uma barreira relativamente impermeável. Além disso, é responsável pela produção de melanina, síntese de vitamina D, além de regular a temperatura corporal, auxiliar na excreção e proporcionar sensibilidade tátil (16).

A pele é formada por camadas: a epiderme, camada superficial, a derme, camada mediana, e a hipoderme, a camada mais profunda ou tela subcutânea (17).

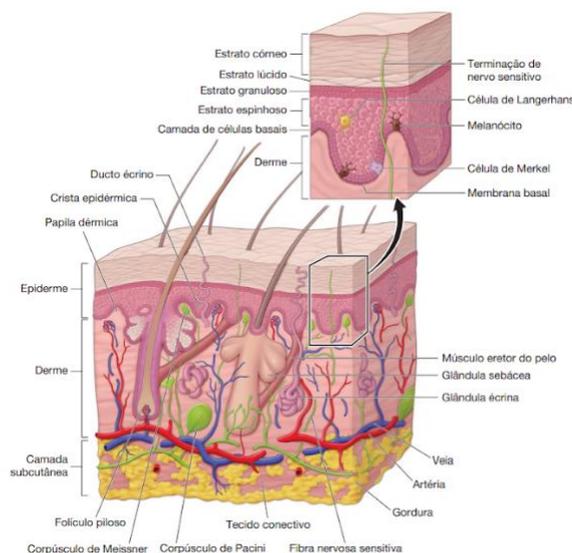


Figura 1. Corte transversal e camadas da pele (16)

Epiderme

A barreira epidérmica desempenha um papel fundamental na proteção da pele contra microrganismos, substâncias químicas, lesões físicas e ressecamento causado pela perda de água através da epiderme (18).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

A região epidérmica é a camada mais externa da pele e tem como principal função a proteção e defesa. É composta por um tipo de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, que inclui células de Langerhans, melanócitos e células de Merkel (19). As células de Langerhans se originam na medula óssea e migram para a epiderme, onde desempenham um papel importante na identificação e destruição de agentes estranhos que penetram na pele, além de alertar o sistema imunológico para combater esses invasores (20).

Por sua vez, os melanócitos têm origem nas cristas neurais do embrião e são responsáveis pela produção de melanina, que determina a cor da pele e dos pelos (19).

As células de Merkel se localizam na camada mais profunda da epiderme, onde entram em contato com os processos achatados de neurônios sensoriais, formando estruturas conhecidas como discos táteis de Merkel (21). Essas células desempenham um papel crucial no sentido do tato, convertendo estímulos mecânicos em sinais que são transmitidos às fibras nervosas (21).

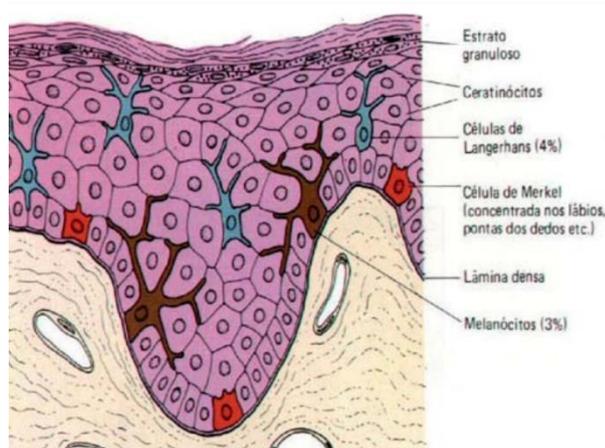


Figura 2. Ilustração das células de Langerhans, melanócitos e células de Merkel (22)

A epiderme possui as seguintes subdivisões, da mais superficial para a mais profunda, respectivamente: camada córnea, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal (23). É onde ocorre a mitose para renovação celular, composta por terminações nervosas aferentes sensíveis, não têm vasos sanguíneos nem linfáticos, sendo nutrida pela derme (24).

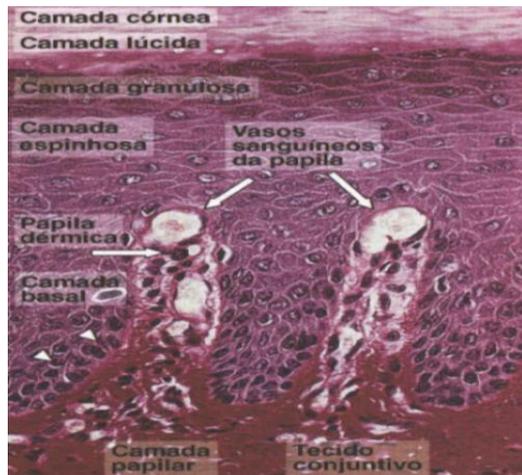


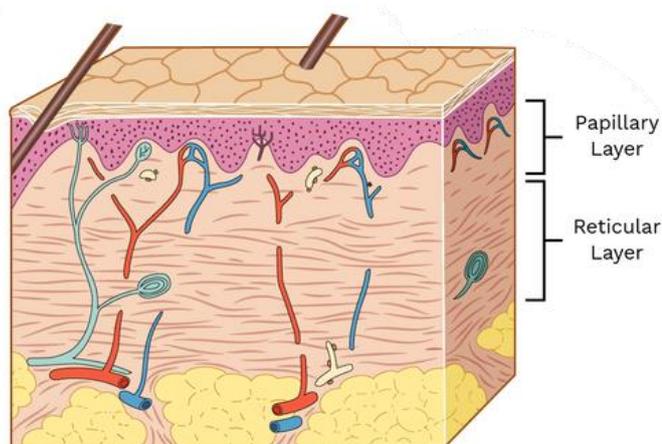
Figura 3. Camadas da epiderme (25)

Derme

A derme é a camada intermediária da pele, composta por fibras de colágeno, elastina e gel coloidal, que conferem tonicidade, elasticidade e equilíbrio a pele. Além disso, a derme possui uma quantidade abundante de vasos sanguíneos e terminações nervosas, que recebem os estímulos do ambiente externo e os transmitem ao cérebro por meio dos nervos. Os estímulos recebidos são interpretados como sensações como dor, frio, calor, pressão, vibração, cócegas e prazer (26).

A derme é subdividida em: derme papilar, composta por papilas dérmicas e formada por tecido por tecido conjuntivo frouxo, e derme reticular, responsável por constituir a maior parte da derme e composta por tecido conjuntivo denso não modelado (27).

Figura 4. Estrutura da derme: derme papilar e derme reticular (26)





RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

Hipoderme

Abaixo da camada dérmica, encontra-se a hipoderme ou tela subcutânea, composta por uma camada de tecido conjuntivo frouxo, esta é, rica em fibras e células adiposas, que além de sua capacidade de armazenar energia para o desempenho de funções biológicas, a hipoderme age como um isolante térmico do corpo. A espessura da hipoderme é bastante variável conforme a constituição física de cada pessoa, ela apoia e une a epiderme e a derme ao resto do corpo. Embora esteja associada à pele, ela não faz efetivamente parte da estrutura cutânea (26).

Processo de Melanogênese

A camada mais profunda da epiderme, conhecida como camada basal, estão localizados os melanócitos, células que determinam nossa pigmentação e são as responsáveis pela produção de melanina (28). O ser humano possui dois tipos de melanina no organismo, a construtiva, onde é determinada geneticamente sem depender a exposição solar e a facultativa, é produzida como resposta devido a exposição aos raios ultravioletas (29).

O aumento na produção de melaninas após a exposição aos raios UV é uma resposta de fotoproteção dos melanócitos e queratinócitos, esse processo envolve uma sequência de reações químicas que leva, entre outros aspectos, no aumento da expressão de hormônios, principalmente, aquele que age no estímulo de melanócito, a melatonina (30).

A síntese da melanina ocorre a partir de precursores sintetizados na superfície do retículo endoplasmático rugoso dos melanócitos. Após esta síntese, os pigmentos são transferidos para o complexo de Golgi onde ocorre o processo de adição de uma cadeia de açúcar antes de serem secretados para dentro de uma vesícula chamada de pré melanossoma. Esta, por sua vez, vai resultar na formação dos melanossomas, processo que envolve 4 estágios de maturação, chamado de melanização (31).

Os melanócitos possuem prolongamentos chamados de dendritos, que se desenvolvem lateralmente e superiormente, assim, permitindo a transferência dos pigmentos para os queratinócitos, estes, acontecem por meio das estruturas do melanossomas. Nos melanossomas, encontra-se a enzima tirosinase contendo cobre, com a capacidade de promover a hidroxilação da tirosina e oxidação da dopa, gerando, por conseguinte, dois pigmentos, a eumelanina (de coloração preta), que para evitar os efeitos nocivos ao sol, dispersa a luz ultravioleta. Ou feomelanina (com coloração amarelada ou avermelhada) com potencial de gerar radicais livres em consequências aos RUV, pois eles são capazes de mudar o DNA da célula (32).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga



Figura 5. Representação esquemática da síntese de eumelanina e feomelanina com suas respectivas enzimas envolvidas. TRP-1 e 2 : Proteína relacionada com tirosinase; DHICA: ácido 5,6-dihidrociindol-2-carboxílico; DHI:5,6-dihidroxiindol; LDOPA:L-3,4-dihidroxifenilalanina (33)

A epiderme humana contém cerca de 74% de eumelanina e 26% de feomelanina, desta forma, as taxas estão presentes não dependente do tom da pele (34).

Melasma

O melasma é uma condição que se manifesta pelo escurecimento da pele, resultado do aumento dos níveis de melanina, levando a uma hiperpigmentação, ou seja, um aumento na quantidade de pigmentos (35). Essa condição é uma hipermelanose cutânea crônica, caracterizada por máculas hiperpigmentadas assintomáticas, irregulares e simétricas, que geralmente se concentram nas áreas fotoexpostas, especialmente a face (36,37).

Estudos brasileiros indicam que o melasma geralmente se inicia durante a idade fértil, entre 16 e 35 anos (38). Embora possa afetar todas as etnias e ambos os sexos, é mais comum em pessoas de pele escura que vivem em regiões com alta exposição à radiação ultravioleta (UV). Pesquisas apontam que 90% dos casos ocorrem em mulheres em idade reprodutiva, enquanto o sexo masculino representa apenas 10% dos casos (39-42).

Quanto ao processo de formação do melasma, a teoria mais amplamente aceita sugere que a radiação ultravioleta (UV) desencadeia a peroxidação dos lipídios na membrana celular, o que leva a formação de radicais livres que podem estimular os melanócitos a aumentar a produção de melanina (43,44).

Embora a causa precisa do melasma seja desconhecida, diversos fatores além da exposição solar estão relacionados ao seu surgimento. Entre os mais comuns estão a gravidez, predisposição genética, uso de contraceptivos orais, produtos cosméticos, alteração de hormônios sexuais, inflamações na pele e medicamentos fotossensibilizantes (43,44).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

Tabela 1: Fatores de risco associados ao desenvolvimento do Melasma (33)

Fatores de Risco Inevitáveis	Fatores de Risco Evitáveis
Gravidez	Exposição a Luz UV
Tipo de pele III-IV	Ingestão de Hormônio Exógeno
Fotossensibilizantes	Estresse e outros problemas emocionais
Medicamentos (por ex. anticonvulsivantes)	Cosméticos fotossensibilizantes
Patologia de origem endócrina	Cosméticos fotossensibilizantes
Drogas fototóxicas	Luz artificial, como a dos computadores e Lâmpadas para iluminação de ambientes

Comumente, o quadro clínico ocorre em três padrões clínicos: o centro facial (65% dos casos), com manchas na testa, nariz, maçãs do rosto e queixo; o malar (20% dos casos); e o mandibular (cerca de 15%).

Distúrbios de pigmentação, incluindo o melasma, representam a terceira queixa mais comum em consultas dermatológicas (8,4%), afetando milhões de pessoas em escala global, variando por idade, gênero e região geográfica (45).



Figura 6. Melasma com lesões nas regiões centrais da face e malar (46)

O exame da lâmpada de Wood é usado para classificar os tipos de melasma com base em sua localização na pele. No melasma epidérmico, há absorção aumentada de luz devido ao excesso de melanina na região basal ou suprabasal. No dérmico, há absorção explícita de luz, o melasma misto; envolve um acúmulo de melanina na camada dérmica e epidérmica, na dermatoscopia; o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

melasma epidérmico se apresenta em tom acastanhado, o dérmico; em tom cinza-azulados, e o misto; apresenta ambas as características (47).



Figura 7. (a) Lâmpada de Wood (b) Melasma visto com auxílio da lâmpada de Wood (48)

Após identificar a região e o tipo de melasma, é que se recomenda as diversas terapias para o controle e clareamento das hiperpigmentações, visto que, ainda não existe cura definitiva para o melasma (49). O tratamento dessa condição, envolve, principalmente, procedimentos estéticos e uso de medicamentos, sendo considerado um tratamento complexo que requer uma terapia longa com avaliação profissional adequada. Dentre esses, estão: laser e peeling, e a fotoproteção é crucial para prevenção do melasma (50).

Atualmente, existem diversas substâncias como ácido tranexâmico, hidroquinona, vitamina C e niacimida utilizadas no tratamento do melasma para a diminuição da produção de melanina, a atuação contra radicais livres e a vascularização (51). A mais comum e utilizada por mais de 50 anos, a hidroquinona é amplamente utilizada como agente terapêutico (49).

A hidroquinona é um composto químico hidroxifenólico que inibe a conversão da 3,4 (DOPA). A melanina por meio da inibição da enzima tirosinase, também tem interferência na formação e degradação de melanossomas e inibidor da síntese de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA) dentro de melanócitos. Sua semelhança química com precursores de melanina permite a metabolização nos melanócitos, agindo seletivamente na melanogênese, sua ação atua como despigmentante ao reduzir a população de melanócitos e inibir a produção melânico por sua ação direta com a tirosinase (52).

Ocronose Exógena

A ocronose exógena (OE) se refere a condição de hiperpigmentação na pele e mucosas devido ao acúmulo de substâncias derivadas do fenol, mais comumente após uso de cremes clareadores contendo hidroquinona, resorcinol tópico ou através do uso intramuscular ou oral de antimaláricos (53-56).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

A hidroquinona é o agente mais comum associado a essa condição, e possivelmente decorra da inibição local da enzima homogentísico oxidase (HGO) (53,57). Responsável pela degradação do ácido homogentísico, um intermediário na via de degradação da tirosina (58), com subsequente acúmulo de ácido homogentísico (HG) que se polimeriza formando o pigmento ocrônico (53,57).

Clinicamente, a OE se manifesta como manchas ou pápulas azul-acinzentadas em áreas fotoexpostas, principalmente, na região da face e pescoço (53). Histologicamente, são observadas fibras de coloração ocre, curtas e curvilíneas, descritas como “corpos de banana”, na derme papilar e reticular superficial. Em estágios avançados, há degeneração das fibras ocrônicas, apresenta depósitos amorfos e eosinofílicos (53,57,59).

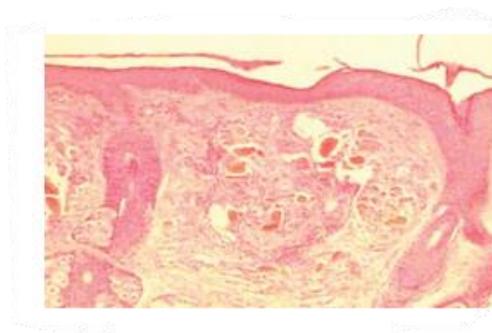


Figura 8. Pigmentos ocrônicos amarelos alaranjados em feixes colágenos (60)

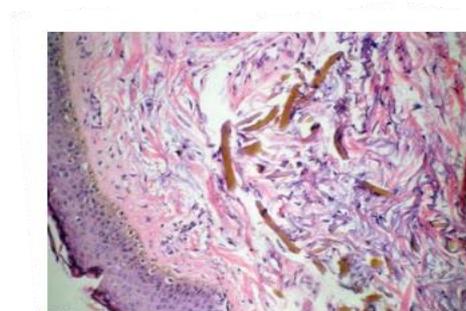


Figura 9. Histopatológico demonstrando fibras em formato de banana de coloração ocre na derme (61)

As lesões de ocrnose exógena observadas com dermatoscópio foram relatadas pela primeira vez em 2008 (61,62), elas se apresentam como áreas de glóbulos azul-acinzentados ou castanhos a negros, em forma amorfa, com pontos de obliteração folicular. Em contraste com o melasma, em que a dermatoscopia revela um padrão pigmentar reticular, acentuação de pseudorrede, grânulos e glóbulos acastanhados, preservando os folículos (63).

Dogliotti classificou as lesões de OE baseado na lesão elementar em três estágios: estágio I – caracterizado por eritema e leve hiperpigmentação; estágio II – quando há progressão da hiperpigmentação, surgimento de pápulas semelhantes a caviar e atrofia cutânea; e estágio III – com surgimento de lesões papulonodulares, podendo ou não apresentar processo inflamatório (64).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

Uma revisão recente de casos nos Estados Unidos, de janeiro de 1983 a junho de 2020, identificou 39 relatos de ocronose exógena, sendo 18 atribuídos ao uso de cremes clareadores, 14 contendo hidroquinona em concentrações de 2 a 7,5%, com tempo de aplicação de dois meses até 30 anos para o desenvolvimento das lesões (55,65,66).



Figura 10. Paciente em uso de hidroquinona com mácula acinzentada na proeminência malar e acastanhada nas regiões frontal, malar e nasal (67)

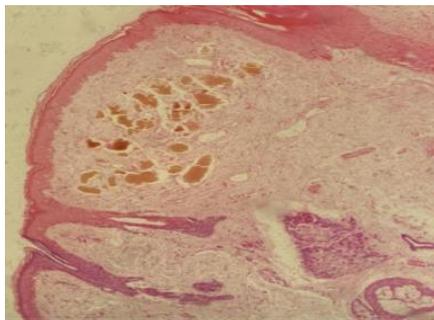


Figura 11. Biópsia da região malar esquerda (67).

TRATAMENTO PARA OCRONOSE EXÓGENA

O tratamento da ocronose exógena é desafiador, com relatos na literatura indicando diversas terapias ineficazes, e normalmente é necessário a associação de diversos métodos para obter resultados satisfatórios. Os possíveis tratamentos têm sido utilizados; a tretinoína, pode melhorar as lesões em alguns casos, mas em outros pode causar hiperpigmentação transitória; o uso de corticosteroides de baixa potência em conjunto a fotoproteção tem apresentado resultados promissores, embora, em geral, apresente alta taxa de refratariedade e resultados insatisfatórios (68).

Resultados promissores foram alcançados com dermoabrasão, laser de CO₂, *peeling* de ácidos glicólico e o uso de Q-switched laser. Lasers Q-S Ruby 694nm e Q-S alexandrite 755nm tem sido utilizados com sucesso para a ocronose exógena, visto que, o pigmento se deposita na derme



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

de maneira semelhante ao pigmento de tatuagens. No entanto, os resultados não são consistentes e uniformes (68).

Embora o uso de laser de CO₂ para tratamento dessa condição seja pouco descrito na literatura, uma combinação deste dermoabrasão foi relatada em uma mulher de fototipo alto, nas regiões periorbital e nasal, com melhora parcial na lesão cutânea a figura x e x mostram a lesão após o tratamento com CO₂ e dermoabrasão (68).



Figura 12. Malar direito, antes do tratamento (69).



Figura 13. Região malar direito, após tratamento com laser de CO₂ e dermoabrasão (69).

Além dos *lasers*, há relatos sobre a eficácia do uso da luz intensa pulsada para contribuir no clareamento das lesões de ocronose exógena (69).

CONSIDERAÇÕES

Diante das informações obtidas após o levantamento bibliográfico, fica evidente que a hiperpigmentação, especialmente aquela associada ao melasma em áreas fotoexpostas, como o rosto, representa uma preocupação estética significativa, a qual pode impactar negativamente a qualidade de vida e potencial danos psicológicos do indivíduo.

Neste cenário, é notável uma demanda alta por procedimentos e substâncias capazes de clarear essas manchas, o uso da hidroquinona na indústria cosmética e dermatológica é amplamente difundida, contudo, é crucial enfatizar a necessidade de utilização sob supervisão adequada, apesar



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

de ser considerada o agente despigmentante mais utilizado a hidroquinona pode ocasionar diversos efeitos adversos, como a ocronose exógena.

É imprescindível que profissionais da saúde e consumidores estejam cientes dos potenciais riscos ao uso dessa substância e adotem práticas em conformidade com as diretrizes regulatórias estabelecidas pelas autoridades de saúde. A atenção dos dermatologistas é fundamental para considerar a possibilidade de diagnóstico para ocronose exógena, garantindo informação precisa e adequada para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Swalwell H, Latimer J, Haywood RM, Birch-Machin MA. Investigating the role of melanin in UVA/UVB- and hydrogen peroxide-induced cellular and mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA damage in human melanoma cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012 fev;52(3):626–34.
2. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and Future Technologies. *Dermatologic Therapy*. 2010 jan;23(1):31–47.
3. Hexsel Lacerda C, et al. Epidemiology of melasma in B razilian patients: a multicenter study. *International journal of dermatology*. 2014;53(4):440-444.
4. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatment. *Inter J Dermatol*. 2017;56:902-908. DOI: 10.1111/ijd.13578
5. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:689-697. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.12.046.
6. Guirro E, Guirro R. *Fisioterapia dermatofuncional*. 3 ed. São Paulo: Editora Manole; 2003.
7. Mota L, Rocha I, Langella L. A permeação de fator de crescimento de terceira geração e princípios ativos clareadores através do microagulhamento “drug delivery” no tratamento de melasma. *Melasma, estudo de caso; Beauty Fair*. 2019 set.
8. Metsavaht LD. Hidroquinona: vilã ou heroína?. *Surgical & cosmetic dermatology*. Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde; Rio de Janeiro. 2017 ago;9(3):201-203.
9. Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Instituto Brasil de Tecnologias. Campinas. 2010 abr;85(5):613–620.
10. Ribas J, Schettini APM, Cavalcante M de SM. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010 out;85(5):699–703.
11. Emad M, Moezzi J, Dastgheib, L. Therapeutic efficacy of a cream based azelaic acid 20% versus hydroquinone 4% in patients with melasma. *Iranian Journal of Dermatology*. 2013;16(1).
12. Orlandi J, Moran C, Marha G, Escobar H, Valery M. Comparative clinical study of depigmentation products on facial melasma in Latin women. *Curierul Medical*. 2016;59(4):29-32.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

13. Davids L, WYK J, Khumalo, N, Jablonski, N. The phenomenon of skin lightening: Is it right to be light?. *South African Journal of Science*. 2016;112(11-12):1-5.
14. Bodo L, Rodrigues T, Rabito MF. Eficácia e segurança de agentes despigmentantes em comparação à hidroquinona. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*. 2019 abr;2;34 (esp.):154–63.
15. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatology and Therapy*. 2017;7(3):417-424.
16. Bohjanen K. Estrutura e funções da pele. *Dermatologia Clínica*. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento. 2017.
17. Riva D, Silva M, Marques E. O uso do minoxidil associado à tretinoína no tratamento da alopecia androgenética. *Revista UNINGÁ Review*. 2010;04(2):15-24.
18. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):257–262.
19. Rocha MPL. A Hidroquinona no tratamento do Melasma. *Revista UNINGÁ Review*. 2011;05(3):92–100.
20. Amabis MJ, Martho RG. *Origem da Vida Citologia e Histologia Reprodução e Desenvolvimento*. São Paulo: Editora Moderna; 2006.
21. Amabis MJ, Martho RG. *Origem da Vida Citologia e Histologia Reprodução e Desenvolvimento*. 2 ed. São Paulo: Editora Moderna; 2004.
22. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009 dez;84(6):623–35.
23. Alves D, Rocha S, Kashiwabara, T. *Estrutura e função da pele*. Medicina Ambulatorial IV. Montes Claros-MG: Dejan Gráfica e Editora; 2019.
24. Moore K, Dalley A, Agur A. *Moore Anatomia: orientado para a Clínica*. 7 ed. São Paulo: Koogan; 2014.
25. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia Básica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
26. SBD. *Sociedade Brasileira de Dermatologia. Conheça a Pele*. São Paulo: SBD; 2015.
27. Gartner W, Hiatt JL. *Histologia Essencial*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
28. Silva CRS. *Estudo da utilização do ácido hialurônico como veículo de entrega de células autólogas em substitutos de pele*. [Tese de Doutorado]; 2016.
29. Hexsel D, Caspary P, Diniz TF, Schiling-Souza J, Siega C. *Variação dos níveis de melanina da pele em áreas expostas e não expostas ao sol 30 após inverno e verão*. 2013.
30. Abdel-Malek Z, Kadokaro AL. Human Pigmentation: Its regulation by ultraviolet light and by Endocrine, Paracrine and Autocrine Factors. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

- Ortonne JP. The pigmentary system; physiology and pathophysiology. 2nd ed. New York: Blackwell Publishing; 2006. p. 410-15.
- 31.Kede MPV, Sabatovich, O. Dermatologia Estética: Avaliação e classificação do envelhecimento cutâneo. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 117.
- 32.Costa A. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa á hidroquinona no tratamento clínico do melasma. An Bras Dermatol, Campinas. 2010 abr;85(5):613-620.
- 33.Becker S. Melasma: Ein Update zu Klinik, Therapie und Prävention (Leitthema). Der Hautarzt. 2017;68(2):120-126.
- 34.Del-Bino S, Ito S, Sok J, Nakanishi Y, Bastien P, Wakamatsu K, Bernerd F. Chemical analysis of constitutive pigmentation of human epidermis reveals constant eumelanin to pheomelanin ratio. Pigment Cell Melanoma Res. 2015;28:707-717. DOI: 10.1111/pcmr.12410.
- 35.Barbosa G. Manejo do melasma em mulheres adultas. Research, Society and Development. 2021;10(5):e35310514874.
- 36.Pollo CF. Meanings of quality of life for patients with facial melasma. Estima–Brazilian Journal of Enterostomal Therapy. 2018.
- 37.Espósito, A. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. International journal of cosmetic science. 2018;40(4):420-424.
- 38.D'elia M. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. BMC medical genetics. 2017;18:1-7.
- 39.Santos M, Ferro, D. A associação da Técnica de Indução de Colágeno (TIC) com o peeling químico no tratamento do melasma facial. 2017.
- 40.Mazon, V. Utilização do laser no tratamento do melasma. Maiêutica-Atividades Físicas, Saúde e Bem Estar. 2017;1(1)
- 41.Silva A. Ácido Ascórbico e Eletroterapia– Terapia Combinada no Tratamento do Melasma: Uma Revisão da Literatura. ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA. 2018;12(40).
- 42.Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in men: A review of clinical, etiological, and management issues. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2018;11(2):53.
- 43.Rahrovan S. Biophysical characteristics of melasma skin comparing with the perilesional normal skin and its relation to the melasma subtype. Pigmentary Disorders. 2015;2(222):2376-0427.1000222.
- 44.Mohammad A, Nayaf A. Mohammad, S. Evaluation of serum α -MSH Level in Melasma. 2018;30:30.
- 45.Handog Evangeline B. Melasma and vitiligo in brown skin. Springer India. 2017.
- 46.British Skin Foundation. Melasma. [acesso 11 out. 2023]; <https://knowyourskin.britishskinfoundation.org.uk/condition/melasma/>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

47. Tamler C. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. Rio de Janeiro. 2009;1(5):115-119.
48. Hammerschmidt M, Mattos S, Suzuki H, Freitas C, Mukai M. Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. Surg Cosmet Dermatol. 2012;4(2):155-8.
49. Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. Dermatologic Therapy. 2013;26(1):69-72.
50. Goes E, Pereira L. Melasma: diagnóstico e tratamento. Revista Científica. 2018;1(1).
51. Uraski M. Conhecimento, atitude e prática da equipe de saúde sobre melasma na gravidez. Avances en Enfermería. 2018;36(1):40-49.
52. Mendonça C. Estudo de compatibilidade e estabilidade térmica do ácido retinóico, hidroquinona e excipientes por análise térmica. [Dissertação Mestrado em Bioanálises e Medicamentos]; Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2014.
53. Simmons B, Griffith R, Bray F, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. Am J Clin Dermatol. 2015;16(3):205-12.
54. Qorbani A, Mubasher A, Sarantopoulos G, Nelson S, Fung M. Exogenous Ochronosis (EO): skin lightening cream causing rare caviar-like lesion with banana-like pigments; review of literature and histological comparison with endogenous counterpart. Autops Case Rep. 2020;10(4):e202.
55. Martins V, Sousa A, Portela N, Tigre C, Gonçalves L, Castro R. Exogenous ochronosis: case report and literature review. An Bras Dermatol. 2012;87(4):633-6.
56. Zawar VP, Mhaskar ST. Exogenous ochronosis following hydroquinone for melasma. J Cosmet Dermatol. 2004;3(4):234-6.
57. Chowdary S, Mahalingam M, Vashi N. Reading between the layers: early histopathological findings in exogenous ochronosis. Am J Dermatopathol. 2014;36:989-991.
58. Fernandez-Canon J, Granadino B, Beltran-Valero D, Renedo M, Fernandez-Ruiz E, Penalva M, et al. The molecular basis of alkaptonuria. Nat Genet. 1996;14:19-24.
59. Levin C, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2001;2:213-217.
60. França ER, Paiva V, Toscano LPN, Rodrigues T. Ocronose exógena: relato de caso. Surg Cosmet Dermatol. 2010;2(4):319-21.
61. Romero S, Pereira P, Mariano A, Francesconi F, Francesconi V. Use of dermoscopy for diagnosis of exogenous ochronosis. An Bras Dermatol. 2011;86(Suppl 1):S31-4.
62. Charlin R, Barcaui C, Kac B, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. Int J Dermatol. 2008;47(1):19-23.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE HIDROQUINONA PARA TRATAR MELASMA E SUA RELAÇÃO COM A OCRONOSE EXÓGENA
Yara Paloma de Souza Araújo, Isabela de Lima Barbosa, Jessica Soares da Silva Braga

63. Khunger N, Kandhari R. Dermoscopic criteria for differentiating exogenous ochronosis from melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):819–21.
64. Dogliotti M, Leibowitz M. Granulomatous ochronosis-a cosmetic-induced skin disorder in blacks. *South African Medical Journal.* 1979;56(19):757-760.
65. Qorbani A, Mubasher A, Sarantopoulos G, Nelson S, Fung M. Exogenous Ochronosis (EO): skin lightening cream causing rare caviar-like lesion with banana-like pigments; review of literature and histological comparison with endogenous counterpart. *Autops Case Rep.* 2020;10(4):e2020197.
66. Phillips J, Isaacson C, Carman H. Ochronosis in black South Africans who used skin lighteners. *Am J Dermatopathol.* 1986;8(1):14-21.
67. Ceglie W, Careta MF, Patriota R, Torezan L. Exogenous ochronosis successfully treated with the combination of intense pulsed light and fractional CO2 laser. *An Bras Dermatol.* 2023;98:138–140.
68. Carvalho C. Ocronose exógena tratada com laser de CO2. *Surg Cosmet Dermatol.* 2016;8(4):370.