



FACULDADE DE MEDICINA
da Universidade de São Paulo
Departamento de Dermatologia

Humberto Antônio Salomon Ponzio

Proposta de método quantitativo para a distribuição dos melasmas em mulheres

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Dermatologia
Orientador: Prof. Dr. Evandro Ararigboia Rivitti

**São Paulo
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ponzio, Humberto Antônio Salomon

**Proposta de método quantitativo para a distribuição dos melasmas em
mulheres** / Humberto Antônio Salomon Ponzio. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo.

Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientador: Evandro Ararigboia Rivitti.

Descritores: 1.MELANOSE/classificação 2.MULHERES 3.MELANINAS

USP/FM/SBD-260/05

À Ana Lenise, pelo amor, carinho e inestimável ajuda.

Aos meus filhos Frederico e Francesco, minha motivação.

*À memória de meu pai, pelo exemplo e pelo orgulho que sentiria ao me ver cumprir
mais esta etapa de minha formação acadêmica.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Cucé,
pela amizade e estímulo para a realização deste trabalho.*

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, em especial,

Ao Prof. Dr. Evandro Ararigóia Rivitti, pela orientação e pela forma amigável com que me recebeu em seu Serviço

Aos Professores, Doutores Maria Aparecida Constantino Vilela, José Eduardo Costa Martins e Luiz Carlos Queiroz que, participando da banca de minha Prova de Qualificação, contribuíram para o aprimoramento deste trabalho

À Sa. Eli Maria de Freitas Ferreira, sempre solícita, facilitando nossas tarefas.

Ao Dr. Jorge Zanol, pela ajuda na obtenção do material estudado.

À Dra. Moema Flores Cruz, pela ajuda na coleta dos dados.

Ao Prof. Dr. Mário Wagner, pela ajuda na análise dos dados

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Tabelas e de Figuras

Lista das abreviaturas

Resumo

1 – INTRODUÇÃO \ 1

1 – Introdução \ 2

2 – OBJETIVOS \ 4

2.1 – Objetivo Geral \ 5

2.2 – Objetivos Específicos \ 5

3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA \ 7

3.1– A Cor da Pele – Melanogênese \ 8

3.2– Melasma \ 15

3.2.1 – CONCEITO \ 15

3.2.2 – EPIDEMIOLOGIA \ 16

3.2.3 – ETIOLOGIA \ 17

3.2.4 – CLASSIFICAÇÃO \ 22

3.2.4.1 – Classificação Etiopatológica \ 22

3.2.4.2 – Classificação Pelo Sexo \ 22

3.2.4.3 – Classificação Topográfica \ 22

3.2.4.4 – Classificação Clínica \ 23

3.2.4.5 – Classificação Histopatológica \ 24

3.2.4.6 – Classificação Pelo Exame à Lâmpada de Wood \ 24

3.2.5 – HISTOPATOLOGIA \ 25

4 – MATERIAL E MÉTODO \ 29

4.1 – Material e Método \ 30

4.2 – Tamanho da Amostra \ 32

4.3 – Análise Estatística \ 33

5 – RESULTADOS \ 34

5 – Resultados \ 35

5.1 – Composição e Classificação do Melasma na Amostra Estudada \ 35

5.1.1 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA \ 35

5.1.2 – CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA \ 36

5.1.3 – CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LÂMPADA DE WOOD \ 36

**5.1.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO
DÉRMICA DE MELANINA \ 37**

**5.2 – Comparação dos Dados Segundo a Classificação Histopatológica \
38**

**5.3 – Comparação dos Dados Segundo o Índice de Concentração
Dérmica de Melanina (ICDM) \ 40**

5.4 – Comparação dos Dados entre o Índice de Concentração Dérmica de Melanina (ICDM) e a Classificação Histopatológica dos Melasmas \	
42	
6 – DISCUSSÃO \	44
6.1 – Discussão \	45
6.2 – Considerações Finais \	50
7 – CONCLUSÕES \	52
7 – Conclusões \	53
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \	55
8 – Referências Bibliográficas \	56
Abstract	
Anexos	

LISTA DE TABELAS E DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das diversas variáveis estudadas e sua comparação com os tipos de melasmas, classificados pelo exame histopatológico de rotina \ **39**

Tabela 2 – Comparação entre a classificação pela lâmpada de Wood e a classificação histopatológica \ **40**

Tabela 3 – Distribuição das diversas variáveis estudadas e sua comparação com os tipos de melasmas, classificados pelo índice de concentração dérmica de melanina \ **41**

Tabela 4 – Comparação entre a classificação pela lâmpada de Wood e o ICDM \ **42**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação histopatológica dos melasmas na amostra estudada \ **36**

Figura 2 – Classificação topográfica dos melasmas na amostra estudada \ **36**

Figura 3 – Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood na amostra estudada \ **37**

Figura 4 – Distribuição dos valores de ICDM na amostra \ **37**

Figura 5 – Correlação entre o ICDM e os tipos de melasmas, classificados pela histopatologia \ **43**

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	– Anticoncepcionais Orais
ACTH	– Adrenocorticotropina
DOPA	– DOPA-reação
HE	– Hematoxilina-Eosina
IC	– Intervalo de Confiança
ICDM	– Índice de Concentração Dérmica de Melanina
ISCMPA	– Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
IV	– Infravermelho
LV	– Luz Visível
MSH	– Hormônio Melano-Estimulante
PAR-2	– Receptor Protease-Ativado do tipo 2
RIV	– Radiações Infravermelhas
RUV	– Radiações Ultravioleta
UFRGS	– Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UV	– Ultravioleta
UV-A	– Radiações Ultravioleta A
UV-B	– Radiações Ultravioleta B
UV-C	– Radiações Ultravioleta C
λ (lambda)	– Comprimento de Onda
χ^2	– Qui-quadrado

RESUMO

RESUMO

O melasma é uma hipermelanose adquirida que incide, predominantemente, na face e em mulheres. Pode estar associado à gravidez e ao uso de anticoncepcionais orais, porém a maior parte dos casos é de etiologia desconhecida, e todos são exacerbados pela exposição às radiações solares. Pelos níveis de concentração de melanina à histopatologia, os melasmas têm sido classificados em epidérmicos mistos e dérmicos e, pela topografia de suas lesões, em centrais e periféricos.

OBJETIVOS – A partir de uma série histórica de melasmas em mulheres, selecionados no arquivo do Setor de Anatomia Patológica do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, desenhou-se um estudo transversal, com o objetivo de distribuí-los, pela quantidade dos depósitos dérmicos de melanina, propondo um método quantitativo para classificá-los.

MATERIAL E MÉTODO – Os dados de 50 casos de mulheres portadoras de melasma, clínica e histopatologicamente comprovados foram analisados quanto às variáveis: idade; cor da pele; tempo de evolução do melasma; idade de ocorrência da menarca; número de gestações concebidas e a termo; irregularidade dos ciclos menstruais; uso de contraceptivos orais; fator causal atribuível, e as classificações topográfica e sob a lâmpada de Wood, comparando-as com a classificação histopatológica e pela quantidade de melanina na derme (ICDM).

RESULTADOS – Pela classificação histopatológica foram observados 58% de melasmas epidérmicos, 24% de mistos e 18% de dérmicos; pela topografia, 82%

eram centrais; à lâmpada de Wood, 60% correspondeu aos epidérmicos, 20% aos mistos e 20% aos dérmicos. A distribuição dos casos pelo ICDM mostrou comportamento unicaudal, com discreta tendência bimodal. Ao comparar os tipos de melasma, classificados pela histopatologia, foi observada diferença apenas quanto ao uso de anticoncepcionais orais que foi mais freqüente entre os melasmas dérmicos. Foi identificada correlação moderada entre a idade e o ICDM e entre o número de gestações e o ICDM. Há uma forte correlação positiva entre o ICDM e a classificação histopatológica ($r_{\text{Spearman}} = 0,571$; $P = 0,000$) e foi demonstrado que nem a classificação histopatológica ($\chi^2 = 3,9$, $P = 0,46$; $r_{\text{Spearman}} = 0,001$, $P = 0,99$), nem a distribuição pelo ICDM (ANOVA (F) = 0,6, $P = 0,57$; $r_{\text{Spearman}} = 0,02$, $P = 0,93$) estão correlacionados com a classificação pela lâmpada de Wood.

CONCLUSÕES – É possível a determinação, em casos de melasmas femininos, de um índice que traduza a quantidade e o tamanho dos depósitos de melanina na derme que, neste estudo, foi denominado índice de concentração dérmica de melanina (ICDM). Essa distribuição, por ser quantitativa, apresenta melhor desempenho para correlacionar os tipos de melasma. Não há correlação entre a classificação pela lâmpada de Wood com as classificações histopatológica e pelo ICDM, mostrando que seus resultados são aleatórios.

Palavras-chave: 1.MELANOSE/classificação 2.MULHERES 3.MELANINAS.

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

O melasma é uma hipermelanose adquirida que ocorre, predominantemente, na face, sendo exacerbado pela luz. Está associado à gravidez e ao uso de anovulatórios e de outros medicamentos, podendo ser idiopático e ocorrer em homens.

Clinicamente, as lesões se manifestam como manchas acastanhadas, de bordas irregulares e configuração geográfica, simétricas, ocorrendo na fronte, têmporas, regiões malares, nasal, mandibulares e mentoniana e no lábio superior. Os membros superiores podem estar comprometidos.

O papel da luz é indiscutível no desencadeamento e/ou exacerbação das lesões, porém acredita-se que múltiplos fatores estejam envolvidos em sua etiopatogenia.

As controvérsias e inquietudes não se restringem às causas do melasma, mas alcançam sua classificação e terapêutica. Têm sido classificados pela clínica em centro-faciais, malares e mandibulares; pelo exame à lâmpada de Wood, em epidérmicos, dérmicos, mistos e inaparentes e, histopatologicamente, em epidérmicos, dérmicos e mistos.

A importância de diferenciar os melasmas dérmicos dos epidérmicos reside na variação da resposta terapêutica que apresentam. Os epidérmicos são mais sensíveis à terapêutica, enquanto os dérmicos requerem abordagem distinta, nem sempre exitosa.

No presente estudo procurou-se analisar, retrospectivamente, os casos de melasma em mulheres, identificadas no arquivo do setor de dermatopatologia do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, distribuindo-os pela quantidade de melanina que apresentam na derme, representada por um índice, que se convencionou chamar de índice de concentração dérmica de melanina, que considera o tamanho e a quantidade de aglomerados de melanina (melanófagos) identificados nesse sítio, utilizando-se uma fórmula empírica, descrita em trabalho anterior (1), com o intuito de contribuir para o melhor entendimento desta pouco estudada doença da pele, introduzindo um método de quantificar a melanina presente na derme.

2 - OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1- OBJETIVO GERAL

Propor um método de distribuição dos melasmas baseado na quantificação da melanina presente na derme nos casos de melasma em mulheres, diagnosticados e biopsiados no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de maio de 1967 a outubro de 1994.

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre os tipos de melasma classificados pelo exame histopatológico de rotina com a idade das pacientes, a cor da pele, o tempo de evolução da doença, a idade de ocorrência da menarca, a irregularidade dos ciclos menstruais, o número total de gestações e o número de gestações a termo, o uso de anticoncepcionais orais, o fator causal atribuível do melasma e a classificação topográfica.

- Avaliar a associação entre a quantidade de melanina, identificada na derme de casos de melasma em mulheres, com a idade das pacientes, a cor da pele, o tempo de evolução da doença, a idade da menarca, a irregularidade dos ciclos menstruais, o número total de gestações e o número de gestações a termo,

o uso de anticoncepcionais orais, o fator causal atribuível do melasma e a classificação topográfica.

- Correlacionar os resultados dos exames à lâmpada de Wood com a classificação histopatológica de rotina e com a quantidade de melanina observada na derme.

- Avaliar a associação entre a classificação histopatológica de rotina com a quantidade de melanina na derme.

3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1– A COR DA PELE – MELANOGÊNESE

As cores básicas da pele humana (vermelha, amarela, marrom ou azul) são determinadas por quatro pigmentos distintos: hemoglobina oxidada (vermelha); hemoglobina reduzida (azul); melanina (marrom) e carotenóides exógenos (amarela). Os dois primeiros situam-se na derme, e os outros dois, na epiderme. Dentre todos, o principal determinante do matiz da pele é a melanina (2).

A melanina é um pigmento endógeno denso que, além de dar cor à pele, desempenha função protetora, filtrando e absorvendo as radiações ultravioleta (RUV). Sua estrutura química ainda não está perfeitamente identificada. Na pele dos mamíferos, no entanto, reconhece-se a existência de dois tipos principais: a eumelanina (marrom escuro a negro) e a feomelanina (amarelo a marrom-avermelhado) (2), produzidas no interior de células diferenciadas, os melanócitos.

Os melanócitos são células dendríticas, embriologicamente derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, logo após o fechamento do tubo neural (3). Após o nascimento, podem ser encontrados nos olhos, no sistema nervoso central, no ouvido, nas mucosas e na pele (2). Na pele, localizam-se na camada basal e, eventualmente, na derme. Na epiderme, obedecem a uma distribuição regular e proporcional ao número de queratinócitos, com os quais estabelecem estreita relação, transferindo-lhes organelas citoplasmáticas, os melanossomas. Esta associação melanócito-queratinócito é denominada unidade

epidérmico-melânica e é constituída por um melanócito e trinta e seis queratinócitos (4).

Em uma mesma região do corpo, indivíduos de diferentes grupos étnicos apresentam discretas variações no número de melanócitos (4). As diferenças de cor observadas nas várias raças devem-se, basicamente, ao tamanho dos melanossomas e à forma como eles se distribuem nos queratinócitos (3). Na pele caucasóide, o tamanho médio dos melanossomas não ultrapassa 0,8 μm , e os grânulos, em pequeno número, apresentam-se aderidos às membranas celulares dos queratinócitos. Na pele negra, esta média está acima de 0,8 μm , e os grânulos apresentam-se dispersos pelo citoplasma dos queratinócitos (3).

O número de melanócitos diminui com a idade, na proporção de 6 a 8% por década. Sua densidade é duas vezes maior nas áreas expostas à luz (4).

Apenas os melanócitos da epiderme e do folículo piloso são capazes de produzir melanina e transferi-la aos queratinócitos (2). MASSON (1948) (5), *apud* JIMBOW et al. (1993) (2), denominou de atividade citocrínica a esta transferência de pigmento; de melanócitos secretores aqueles capazes de produzir e transferir a melanina e de melanócitos continentos os demais.

As células basais epidérmicas unem-se às vizinhas por tonofibrilas, desmossomas ou fendas, e à membrana basal, por hemidesmossomas. As fibrilas de ancoragem, produzidas por fibroblastos dérmicos, encontram-se, seletivamente, colocadas sob essas células basais, ligando a lâmina densa da membrana basal às fibras colágenas dérmicas. Os melanócitos, ao contrário, não estão fixos na epiderme, e não se observam as fibrilas de ancoragem sob eles (2). O fato de essas células estarem soltas na epiderme permitiria supor que pudessem ser móveis. Não foi demonstrada, no entanto, nenhuma evidência de

migração, nem mesmo que seus dendritos imiscuissem-se por entre os queratinócitos (3). Identifica-se, apenas, pequeno desnível na posição dos melanócitos, em relação ao alinhamento da camada basal, projetando-os, ligeiramente, em direção à derme (2).

LEE et al. (2001) (6) estudando a densidade de melanócitos na pele normal e em discromias pela análise computadorizada observaram aumento no número de melanócitos no melasma, em comparação com a pele normal, mas essa diferença não foi, estatisticamente, significativa.

A síntese da melanina ocorre, exclusivamente, nos melanossomas e é dependente de vários genes (4). Os dois componentes principais, produzidos pelos melanócitos, para a produção de melanossomas, são a enzima tirosinase e a organela premelanossomal. Da interação desses elementos desencadeia-se a formação da melanina (3).

A tirosinase é a principal enzima envolvida na melanogênese. Utiliza o cobre como co-fator. É responsável pela conversão da tirosina em dopa e daí a dopaquinona. Esta, por ciclização e posterior oxidação, forma a eumelanina. Se à dopaquinona for incorporada a cisteína, forma-se feomelanina, via cisteinildopa. Pigmentos semelhantes a feomelanina, no entanto, podem ser estruturalmente derivados da eumelanina, assim como esta pode ser oxidada, na presença de íons metálicos, resultando em um pigmento solúvel e mais claro. Outro pigmento enxofrado, derivado da feomelanina, pode ser encontrado em pequenas quantidades nos cabelos humanos vermelhos e é denominado tricromo (4).

A eumelanina é sintetizada em melanossomas elípticos (eumelanossomas), que medem em torno de $0,9 \times 0,3 \mu\text{m}$ (3), apresentando estrutura lamelar ou filamentar (2). É um derivado indólico formado a partir da

tirosina com o consumo de cinco átomos de oxigênio e a liberação de uma molécula de dióxido de carbono do grupo carboxílico da tirosina. É insolúvel em ácidos e álcalis (4).

A feomelanina é uma macromolécula sintetizada em organelas arredondadas (feomelanossomas) de 0,7 µm de diâmetro (3), 10 vezes menor do que um linfócito (7). Tem a estrutura de uma benzotiazina e caracteriza-se pelo alto teor de enxofre, proveniente da ligação com cisteína. Está presente no cabelo e, em pequena quantidade, na pele normal.

Alguns melanossomas podem ser do tipo misto, produzindo os dois tipos de melanina (2).

Podem-se reconhecer quatro estágios de desenvolvimento dos melanossomas. No estágio I da eumelanogênese, os melanossomas apresentam-se como vacúolos esféricos contendo substância amorfa, material protéico e poucas microvesículas ou corpos vésico-globulares. No estágio II, os eumelanossomas tornam-se elipsóides e aparecem as lamelas ou filamentos. No estágio III, a atividade da tirosinase torna-se positiva (antes deste estágio a atividade da tirosinase não é demonstrável pelas técnicas convencionais) e a melanização tem início nas lamelas internas. No estágio IV, os melanossomas apresentam-se altamente melanizados, exceto nos corpos vésico-globulares. Por outro lado, os feomelanossomas permanecem sempre esféricos e não formam matriz lamelar ou fibrilar, como nos eumelanossomas. A melanização ocorre nos corpos vésico-globulares e microvesículas, dentro ou fora delas, conferindo-lhes aspecto granular (4).

WOLFF et al. (1972) (8) estabeleceram que a distribuição dos melanossomas na epiderme é um fenômeno tamanho-dependente, onde os

menores apresentam-se unidos, formando complexos, e os maiores distribuem-se isoladamente. Observaram que, em negros, os melanossomas são maiores do que os vistos em brancos.

A transferência de melanossomas a queratinócitos vizinhos é uma das principais funções dos melanócitos epidérmicos. Esta passagem ocorre pelo contato de seus dendritos com as células epiteliais contíguas, desde a camada basal e estendendo-se pela epiderme em seu processo de diferenciação. Essa transferência de melanossomas é modulada por receptores protease-ativados do tipo 2 (PAR-2) localizados na parede celular dos queratinócitos. O PAR-2 é constituído por um conjunto de sete proteínas de membrana e é ativado pela clivagem de seu domínio extracelular por proteases séricas, como a tripsina ou a triptase mastocitária (9). Uma vez no interior dos queratinócitos, os melanossomas tendem a distribuir-se sobre a parte superior do núcleo, em forma de chapéu, como a protegê-lo das RUV. Atualmente, tem sido sugerido que o pigmento no interior destas células atua, também, como varredor de radicais livres fotoproduzidos, sempre no sentido de proteger o DNA celular (3).

JIMBOW & JIMBOW (1989) (10) consideram que as hiperpigmentações acastanhadas da pele podem ser melanóticas, quando o número de melanócitos epidérmicos estiver normal e a melanina aumentada (como ocorre nos melasmas); melanocitóticas, quando os melanócitos estiverem aumentados (máculas café-com-leite, por exemplo) e não-melanóticas, quando produzidas por outro pigmento. Ressaltam, ainda, que as doenças que apresentam coloração azulada também podem ser melanóticas, quando for normal o número de melanócitos epidérmicos e houver melanina na derme superior (como na melanose de Riehl); melanocitóticas, quando os melanócitos estiverem presentes

na epiderme e na derme, como na mancha mongólica, e não-melanótica, quando o pigmento estiver presente na derme, como nas tatuagens.

A pigmentação melânica no homem, e em outros vertebrados, sofre ação hormonal. SNELL & BISCHITZ (1960), *apud* WONG & ELLIS (1984) (11;12), demonstraram o forte poder melanogênico dos estrógenos e da progesterona. A estimulação da melanogênese pelo hormônio melano-estimulante (MSH) é assunto ainda controverso (12). Em células de melanomas de ratos, o MSH interage com receptores de membrana, estimulando a atividade da adenilato-ciclase e aumentando a formação de tirosinase e de melanina (4). No homem, tanto o α -MSH, como o β -MSH controlam esta função. O mecanismo de ação do MSH na melanogênese humana não está bem esclarecido. Ainda não se obteve êxito na formação de pigmento melânico *in vitro* por ação do MSH. Outros hormônios, tais como adrenocorticotropina (ACTH) em altas doses, estrogênios, progesterona e tiroxina, têm sido relatados como indutores da melanogênese (13).

Mais recentemente, IM et al. (2002) (14) demonstraram o aumento da expressão de α -MSH nas lesões de melasma.

Durante a gravidez, observa-se hiperpigmentação em 90% dos casos, predominando nas áreas onde é maior a população de melanócitos, tais como: aréolas mamárias, períneo, genitália, região anal e face interna das coxas. Esta hiperpigmentação gestacional tem sido relacionada com o aumento da produção de hormônios ovarianos, placentários e pituitários (12).

A ação fotoprotetora da melanina decorre de sua capacidade de absorver radiações solares desde o ultravioleta (UV) até o infravermelho (IV). PATHAK et al. (1962) (15) demonstraram que as radiações ultravioleta (RUV) aumentam a

atividade melanocítica, induzindo hiperpigmentação na pele. As RUV longas, e em menor grau a luz visível (LV), são capazes de escurecer melanina pré-existente e desencadear sua síntese (16). Este poder de absorção é maior no espectro das RUV do que no visível; porém ocorrem bandas de absorção características em $3\mu\text{m}$ e em $6\mu\text{m}$. Na faixa das RUV a melanina atua como dispersante destas radiações, além de varredora de radicais livres, por elas formados (17).

As RUV têm sido usadas em medicina com fins diagnósticos e terapêuticos. Nesse particular assume especial importância a lâmpada de Wood. Esta fonte artificial de ultravioleta-A (UV-A), desenvolvida por Robert Wood em 1903 (18), é gerada por um arco de mercúrio em alta pressão que, ao atravessar um filtro de óxido de níquel fosforado, emite radiação na faixa de 340nm a 400nm, com pico máximo em 365nm.

Certas dermatoses, como porfíria cutânea tardia, eritasma, pitíriase versicolor, e certas micoses do couro cabeludo apresentam fluorescência quando submetidas à radiação da lâmpada de Wood (popularmente chamada luz negra por estar aquém do espectro visível) (18). Segundo esses autores, a fluorescência da epiderme, e em menor grau a da derme, sob a lâmpada de Wood permitem observar, clinicamente, que as variações na pigmentação epidérmica, sob essa fonte luminosa, são mais aparentes do que à luz visível, ao contrário do que ocorre com a pigmentação dérmica. Sob o fecho visível, o pigmento epidérmico manifesta-se marrom ou negro, e o dérmico, azulado. As leucodermias são mais bem identificadas sob a lâmpada de Wood. Podem-se melhor diferenciar lesões hipocrômicas de acrômicas e delimitá-las com maior clareza.

Como mencionado acima, a melanina é a principal responsável pela absorção do espectro visível e das RUV. Portanto, quanto maior o teor deste pigmento na pele de um indivíduo, menor será a quantidade de luz que se recebe de volta, sob a forma refletida ou fluorescente. Por esta razão a pele negra, por seu alto teor melânico, absorve grande quantidade de energia luminosa e o que se percebe é o preto (ausência de cor). Segundo GILCHREST et al. (1977) (18), sob iluminação pela lâmpada de Wood, a profundidade da melanina também determina a fluorescência recebida. Com base nestes fatos, esses autores observaram que: a pigmentação epidérmica é mais evidente sob a lâmpada de Wood, porque, a este nível, apenas se percebe a fluorescência superficial, ao passo que, sob a luz visível, a reflexão dos raios nas estruturas profundas da derme manifesta-se como cor de fundo, diminuindo o contraste; as variações na pigmentação dérmica são muito menos evidentes sob a lâmpada de Wood, porque é menor a quantidade de RUV que atinge essa camada da pele e, por conseqüência, é menor a quantidade que dela fluoresce sob esta irradiação. A melanina dérmica aparece azul sob a luz visível, porque grande porção da luz incidente, de baixo comprimento de onda (λ) (luz azul), é refletida de volta aos olhos antes de atingir a profundidade da derme, enquanto a luz vermelha (maior λ) penetra até esse nível, sendo absorvida pela melanina.

3.2- MELASMA

3.2.1 - CONCEITO

Segundo RABELLO (1980) (19), o melasma pode ser definido como uma “mancha pigmentária, acastanhada, mais ou menos escura, espalhada, localizada

simetricamente na face, fronte e têmporas, mais raramente no nariz, pálpebras e mento (nos casos mais intensos - disposição em dupla cruz), de contorno irregular, mas nítido, desenvolvendo-se de regra na gravidez e desaparecendo após o restabelecimento da função menstrual, podendo persistir indefinidamente”.

O termo melasma provém do grego *melas*, que significa preto, e tem sido o preferido para designar esta afecção, ao invés de cloasma, anteriormente usado. Cloasma também é proveniente do grego *cloazen* e significa “ser verde” (20).

A caracterização clínica dos melasmas, como hoje os identificamos, já era conhecida dos autores do início do século passado (21) que salientavam, inclusive, tonalidades diferentes das manchas em um mesmo indivíduo e atribuíam sua causa à gravidez, doenças uterinas e anemias graves.

SÉZARY & DURUY (1936) (22) referem que Kaposi chamou cloasma a todas as pigmentações parciais secundárias da pele, quaisquer que fossem suas causas. Esses autores salientam que, na região frontal, uma delgada faixa não pigmentada separa as lesões da linha de implantação dos cabelos e dos supercílios.

3.2.2 - EPIDEMIOLOGIA

O melasma é uma afecção comum que, por causar apenas dano estético, não é, usualmente, motivo de consulta dermatológica. BOPP et al.(1973) (23), analisando a freqüência de dermatoses em três serviços dermatológicos de Porto Alegre, identificaram o melasma entre as 20 dermatoses mais comuns nos serviços freqüentados por usuários de média condição social (ambulatório previdenciário) e de alta condição (clínica privada), mas não no serviço destinado à classe pobre (ambulatório para indigentes). Na clínica privada observaram

1,61% de casos de melasma, enquanto no ambulatório dedicado à classe média, este índice baixou para 0,82%, respectivamente, a décima quinta e a vigésima dermatose mais freqüente.

BEDI & BHUTANI (1975) (24) diagnosticaram o melasma em 65 (6,2%) dos 1.050 pacientes atendidos em uma clínica especializada em problemas pigmentares, em Nova Dehli, Índia, no período de 2 anos.

O melasma é mais comum entre descendentes hispânicos (25) que vivem em áreas tropicais, mas não é raro entre os asiáticos. Predomina em mulheres, principalmente na idade fértil, podendo persistir ou mesmo iniciar na menopausa. Os homens são responsáveis por 10% dos casos (26).

As lesões nos melasmas são mais evidentes durante ou logo após períodos de exposição ao sol (26).

3.2.3 - ETIOLOGIA

Múltiplos fatores estão relacionados em sua etiopatogenia, porém nenhum deles, isoladamente, pode ser responsabilizado. Dentre eles, têm sido relacionados: gravidez, anovulatórios, endocrinopatias, fatores emocionais, hepatopatias, cosméticos, drogas e outros, com valor histórico.

SNELL & BISCHITZ (1960) (11) demonstraram o forte poder melanogênico dos estrógenos e da progesterona.

NEWCOMER et al. (1961) (27), partindo da hipótese de que o hexaclorofeno (à época muito freqüente na composição de cosméticos) pudesse causar hiperpigmentação na pele, realizaram estudos com aplicações locais da droga, em concentrações que variaram de 0,1% a 1,5%, seguidas de exposição à luz natural e à ultravioleta, tendo obtido resultados negativos.

BEHRMAN (1964), *apud* QUAMINA (1967) (28;29), acompanhando 203 pacientes em uso de ACO por 2.664 ciclos, observou melasma em apenas 1 (0,5%).

THIERS (1966) (30) referiu o surgimento de formas exuberantes de melasma, surgidas até 3 meses de uso de anticoncepcionais orais (ACO), em altas doses utilizadas, principalmente, para o tratamento de problemas ginecológicos.

RESNICK et al. (1967) (20) relataram o desenvolvimento de melasma em 61 (29%) de 212 pacientes em uso de anovulatórios, com diversas combinações. Ao contrário do que ocorre na gravidez, observaram que o melasma induzido por anovulatórios não involui com a suspensão da droga e que, entre as pacientes que o apresentaram pelos contraceptivos, 52 (87%) também o tinham manifestado em gestações anteriores.

QUAMINA (1967) (29) observou 6 casos de melasma em 3 meses de prática clínica, no período de agosto a outubro de 1966. Todas eram mulheres caucasianas residentes nos trópicos. Três haviam tido *chloasma uterinum* recorrente, clareado após o parto e reagudizado pelo uso de ACO. As demais apresentaram a hiperpigmentação facial 3 a 6 meses após o início do uso de ACO. O autor levantou a hipótese de que o melasma possa ser desencadeado por progestágenos ou por estrógenos, isoladamente, contidos nesses produtos.

CARRUTHERS (1967) (31), contrapondo-se a Quamina, acredita que a progesterona, na ausência de estrógenos, não é capaz de induzir melasma, mas o faz atuando em melanócitos estrógeno-sensibilizados. Reporta-se ao trabalho de JADASSOHN (1958) que relata o melasma induzido por estrógenos, isoladamente, inclusive em homens. Conclui que o principal fator precipitante do

melasma são as radiações solares, atuando em pacientes predispostos e que estiveram usando ACO por longo tempo ou em altas doses.

Segundo McKENZIE (1971) (32), o melasma acomete um terço das mulheres que utilizam contraceptivos orais.

De acordo com HELLREICH (1974) (33), o melasma gravídico desaparece até um ano após o parto.

BEDI & BHUTANI (1975) (24), em um ensaio clínico randomizado, encontraram diminuição significativa na taxa de hemoglobina entre os portadores de melasma. Não observaram diferença na população de parasitas intestinais nos dois grupos estudados.

SMITH et al. (1977) (34) dosaram os níveis séricos de β -MSH imunorreativo em dois grupos de usuárias de ACO: o primeiro, constituído por pacientes recebendo apenas progesterona (n = 14), e o outro, uma terapêutica combinada por estrógenos e progesterona (n = 31). Neste último, 17 (55%) apresentavam melasma. Compararam os resultados com controles, emparelhados para idade e sexo, e não encontraram diferenças significativas. Os mesmos autores, referindo-se a um trabalho anteriormente por eles realizado, dizem ter encontrado níveis plasmáticos normais de β -MSH imunorreativo no terceiro trimestre de gestação. Concluem, então, que a pigmentação do melasma não é devida a aumento da concentração plasmática desse hormônio.

SÁNCHEZ et al. (1981) (25), estudando 76 casos de melasma em mulheres porto-riquenhas, conseguiram correlacionar 23 (30%) com gravidez e 7 (9%) com o uso de contraceptivos orais. Identificaram história familiar em 21% dos casos, e todas as pacientes referiram exacerbação pela luz solar e uso de cosméticos.

WINTON & LEWIS (1982) (35) referem o melasma em 50% a 70% das gestações, surgindo, preferentemente, na segunda metade da gravidez.

LUTFI et al. (1985) (36), avaliando a função tireoideana de 84 mulheres não grávidas, portadoras de melasma, encontraram a freqüência de 58,3% de alterações da tireóide, número este 4 vezes maior do que nos controles. Ao estratificarem, observaram que 70% dos casos de melasma relacionado à gravidez ou ao uso de ACO apresentaram alterações tireoideanas, contra apenas 39,4% dos casos de melasma idiopático. Concluíram que, em mulheres predispostas e, principalmente nos casos em que a hiperpigmentação ocorre na gestação ou pelo uso de ACO, tanto o melasma como as alterações auto-imunes da tireóide poderiam ser desencadeadas pelo estrógeno, pela progesterona, ou por ambos.

PATHAK et al. (1986) (37), revisando a literatura, encontraram os seguintes fatores etiológicos associados ao melasma, com os respectivos percentuais referidos: gravidez (30% a 33%), estrógenos e progesterona (9% a 20%), disfunção da tireóide (58%), exposição ao sol (100%), cosméticos, incluindo ácido linoléico oxidado, citral, salicilato, metais, preservativos e drogas de uso tópico (80%). Esses autores consideram que os dois fatores mais importantes na patogênese do melasma são a predisposição genética e as RUV.

Além dos estrógenos e progestágenos, discutidos à parte, a corticotrofina, em administração prolongada e em altas doses, pode desencadear pigmentação cutânea, semelhante à doença de Addison (38). A hidantoína e a amiodarona podem desencadear hiperpigmentações na pele, muito semelhantes ao melasma (39).

HUGHES (1987) (40) relatou a observação de melasmas em 2 gêmeas univitelinas, desencadeados por gravidez e ACO, ambos exacerbados pelo sol.

VÁZQUEZ et al. (1988) (41), estudando o melasma em homens, concluíram que, apesar de ser muito menos freqüente do que em mulheres, o quadro clínico-histológico é o mesmo. Observaram história familiar, em parentes próximos, em 70% dos casos.

WOLF et al. (1991) (42) relataram dois casos de melasma surgidos 8 a 10 semanas após o falecimento de parente próximo, sem outra causa aparente. Concluíram que, nesses casos, o surgimento das manchas não foi casual. Interpretaram que, como a liberação do MSH é controlada pelo hipotálamo que pode ser influenciado por emoções, a liberação desse hormônio pode ser induzida pelo estresse, produzindo pigmentação.

Segundo JIMBOW (1991) (43), vários fatores podem ser implicados na patogênese dos melasmas, mas os principais são a predisposição genética e a exposição às radiações solares.

O papel da luz no desencadeamento e/ou exacerbação do melasma foi referido por Jordan e Jesioneck (22) e é ressaltado por todos que, hoje, estudam a matéria (26). GRIFFITHS et al. (1993) (44), em uma amostra de 50 mulheres com melasma, observaram exacerbação pelo sol em 98%.

SACRE (1994) (45), investigando o melasma idiopático, concluiu que as reservas tireotrófica, prolactínica e gonadotrófica apresentaram-se normais e que, como observou normofunção ovariana e tireoidiana (com exceção de um caso com hipotireoidismo subclínico), não foi possível estabelecer correlação entre os níveis hormonais encontrados e essa forma de melasma.

3.2.4 - CLASSIFICAÇÃO

Os melasmas podem ser classificados: pela sua origem (classificação etiopatológica); pelo sexo comprometido; pela localização das lesões (topográfica); pela nuance de suas cores (clínica); pelo exame à lâmpada de Wood; pelo nível de deposição da melanina na pele (histopatológica) SÁNCHEZ et al. (1981) (25).

3.2.4.1 - CLASSIFICAÇÃO ETIOPATOLÓGICA

Quanto aos fatores causais, os melasmas são classificados em: gravídicos, quando relacionados à gestação; por anovulatórios; medicamentosos; idiopáticos, quando não relacionados a qualquer das condições anteriores (37).

SACRE (1994) (45) identifica o melasma idiopático como o não relacionado à ingestão de contraceptivos orais, drogas, uso de cosméticos ou gravidez.

3.2.4.2 - CLASSIFICAÇÃO PELO SEXO

Os melasmas podem comprometer ambos os sexos. Desta forma podem ser classificados em masculinos e femininos. Os últimos são muito mais frequentes, porém não se dispõe de referências percentuais (41).

3.2.4.3 - CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA

NARDELLI (1930), *apud* SÉZARY & DURUY (1936) (46), identificou duas localizações distintas do melasma: uma seguindo o centro da face, e outra, a periferia. O tipo médio facial, o mais freqüente, imita uma Cruz de Malta, na qual os dois braços horizontais, um frontal e outro infra-orbitário, são unidos por uma banda vertical que ocupa os dois terços superiores do nariz, podendo

acompanhar-se de pigmentação no lábio superior e no mento. O melasma marginal ocupa as têmporas e as regiões masseterianas, respeitando a fronte.

SÁNCHEZ et al. (1981) (25) reconhecem três padrões de melasma, clinicamente identificados: centro-facial, malar e mandibular, correspondendo, respectivamente, a 63%, 21% e 16% na amostra por eles estudada. O padrão centro-facial, mais freqüente, acomete as bochechas, a fronte, o nariz, o lábio superior e o mento; o malar compromete a região central da face, ou seja, regiões malares e nasal; o mandibular distribui-se ao longo dos ramos da mandíbula.

A exemplo de NARDELLI (1930), *apud* SÉZARY & DURUY (1936) (46), PONZIO & CRUZ (1993) (47) classificam o melasma em centrais e periféricos. Os centrais englobam os casos em que as lesões predominam no centro da face, ou seja: frontal, nasal, malar, lábio superior e mento, enquanto os periféricos comprometem as regiões fronto-temporais, pré-auriculares e ao longo dos ramos mandibulares. Nesse estudo observaram 78,7% de melasmas centrais e 21,3% de periféricos.

MANDRY & SANCHEZ (2000) (48), estudando 10 pacientes portadoras de melasma mandibular, comparando-as com os demais tipos de melasma por eles classificados, concluíram que o melasma mandibular pode ser uma entidade diferente dos demais tipos.

3.2.4.4 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Segundo MOSHER et al. (1993) (26), a tonalidade das lesões dos melasmas, quando observados à luz natural, varia de acordo com o nível de deposição do pigmento na pele, ou seja: marrom, quando localizado na epiderme, azul-acinzentado na derme e marrom-acinzentado, quando nas duas camadas.

Baseados nisso, esses autores classificam os melasmas em epidérmicos, dérmicos e mistos.

3.2.4.5 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

SÁNCHEZ et al. (1981) (25) identificaram dois padrões distintos de melasmas à histopatologia. Um tipo epidérmico, no qual maior concentração de melanina pode ser observada nas camadas basal e suprabasal, estendendo-se pelos queratinócitos, até a camada córnea. Nesse, o envolvimento dérmico é discreto, restringindo-se à presença de alguns melanófagos perivenulares carregados de melanossomas, na derme superficial. O outro, dérmico, ostenta os achados vistos nos epidérmicos, porém sem a mesma exuberância, acrescido de discreta reação inflamatória perivascular e de maior número de melanófagos, localizados, inclusive, na derme reticular.

3.2.4.6 - CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LÂMPADA DE WOOD

A partir das observações de GILCHREST et al. (1977) (18), SÁNCHEZ et al. (1981) (25) classificaram os melasmas, pelo exame sob a lâmpada de Wood, em epidérmicos, dérmicos, mistos e inaparentes. Quando submetidos a essa iluminação, os epidérmicos tornam-se mais aparentes e contrastados, enquanto os dérmicos mostram-se menos evidentes. Os mistos apresentam aspectos variados, compatíveis ora com os epidérmicos, ora com os dérmicos, conforme o local examinado. Os inaparentes são próprios das pessoas de pele negra que, por absorverem as radiações, não as refletem, tornando o melasma indetectável no comprimento de onda emitido por essa fonte luminosa.

3.2.5 - HISTOPATOLOGIA

Poucos são os autores que se interessaram pelo estudo histopatológico dos melasmas e, os que o fizeram, utilizaram técnicas de microscopia óptica e eletrônica.

Para SÉZARY & DURUY (1936) (22) e MONTGOMERY (1967) (49), os exames histopatológicos revelam, apenas, sobrecarga de melanina nas células epidérmicas.

ORMSBY & MONTGOMERY (1954) (50) mencionam aumento marcado de pigmento nos cromatóforos da pele e algumas alterações no tecido fibroso. Cabe assinalar que, para esses autores, o termo cloasma era muito mais abrangente, incluindo pigmentações pós-inflamatórias e outras hiper cromias restritas.

PINKUS & MEHREGAN (1969), *apud* NEERING (1975) (51;52), referem que a pigmentação nos melasma é causada, principalmente, por hiperpigmentação epidérmica, porém, em pessoas de pele escura, o pigmento está localizado também na derme.

MISHIMA (1978) (53) afirma que as alterações hiperpigmentares e as despigmentares são, primariamente, devidas a anormalidades nos melanócitos. Em ampla revisão da histopatologia, concluiu que a hiperfunção dos melanócitos resulta em dois tipos de hiperpigmentação: acúmulo subepidérmico de melanossomas, como na melanose de Riehl, e aumento de melanossomas na epiderme, como nos melasmas.

Na melanose de Riehl, a hiperpigmentação é causada pelo acúmulo de melanófagos na derme superficial (MISHIMA, 1978) (53). As biópsias de quadros iniciais mostram, ainda, degeneração basilar e infiltrado linfocítico perivascular, caracterizando o estágio inflamatório da doença. No estágio pigmentar, as

alterações degenerativas da epiderme profunda e o infiltrado linfocítico dérmico diminuem, restando significativo número de melanófagos e, freqüentemente, atrofia epidérmica. O melasma diferencia-se da melanose de Riehl por mostrar maior número de melanossomas, predominantemente no citoplasma dos queratinócitos das camadas mais profundas da epiderme, dispostos sobre o núcleo dessas células, e pela ausência de reação inflamatória importante, caracterizada por degeneração vacuolar de células epidérmicas ou por infiltração linfocítica na derme (53).

Para PATHAK et al. (1986) (37), a degeneração vacuolar das células basais e a degeneração focal da região da membrana sub-basilar parecem contribuir para a presença de melanófagos dérmicos.

Conforme OKUN et al. (1976) (54), o método de Fontana-Masson (nitrito de prata amoniado) cora a melanina e a pré-melanina de preto, pela redução do nitrito de prata a prata livre. Contém, pois, uma solução argentafim. Essa técnica tem sido, erroneamente, considerada específica para corar melanina e pré-melanina. A hemossiderina apresenta resultados positivos, porém de menor intensidade. A coloração de Perls, específica para pigmento férrico, está indicada nestes casos.

A coloração de Schmorl, também específica para melanina, cora de marrom os melanossomas, sob fundo róseo-azulado (55).

Exames citoquímicos fornecem informações tanto dos aspectos diagnósticos como do estado funcional dos melanócitos juncionais no processo patológico (53;56). A atividade da tirosinase corresponde, estimativamente, à atividade melanogênica dos melanócitos e pode ser medida pela DOPA-reação. Os melanófagos dérmicos são DOPA-negativos, pois não sintetizam esse

pigmento, apenas fagocitam melanossomas que caem na derme superficial, oriundos de células basais degeneradas e podem ser, seletivamente, corados pela reação da fosfatase ácida (57).

KANG et al. (2002) (58) estudaram 56 casos de melasma em mulheres coreanas, comparando os achados histopatológicos nas áreas de melasma com os da pele adjacente. A quantidade de melanina foi significativamente aumentada nas camadas epidérmicas da pele com melasma; a intensidade do pigmento e o número de melanócitos também estavam aumentados nas áreas das lesões as quais mostraram elastose solar mais proeminentes do que na pele normal. Os melanossomas estavam aumentados em número e mais espalhados nos queratinócitos da pele lesada, onde observaram que os melanócitos tinham mais mitocôndrias, aparelhos de Golgi, retículo endotelial rugoso e ribossomas, em seu citoplasma. Dessa forma concluíram que o melasma é caracterizado por hiperpigmentação epidérmica possivelmente causada por aumento do número de melanócitos e pelo aumento de atividade das enzimas melanogênicas sob a derme com alterações causadas pelas radiações solares. Esses achados corroboram a existência nos melasmas, assim como nas efélides, de um tipo especial de melanócito, com maior número de dendritos e de melanossomas, designado como tipo-específico, que quando estimulado reage de forma exagerada, desencadeando produção excessiva de melanina.

Em estudo anterior (1), foi descrita a escassez de melanossomas na camada basal dos folículos pilosos, além da região infundibular, de mulheres portadoras de melasma. A interrupção da seqüência de células repletas de melanina dá-se ao nível da junção da derme papilar com a reticular. Esse achado foi consistente em todos os 41 folículos pilosos encontrados nos 50 casos

estudados, tendo sido sugerido que seja incluído entre os critérios histopatológicos para o diagnóstico dos melasmas.

4 - MATERIAL E MÉTODO

4 - MATERIAL E MÉTODO

4.1 – MATERIAL E MÉTODO

Uma série de casos de mulheres, clínica e histopatologicamente diagnosticados como melasma, até a data de 31 de outubro de 1994, foi selecionada do fichário do Setor de Anatomia Patológica do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Dessa série foram incluídos no estudo somente os casos que apresentavam registros de dados obtidos pelo exame de lâminas histológicas coradas pela técnica de Schmorl, cujas preparações histológicas, coradas pelo HE e pela coloração de Pearls, tivessem sido revisadas pelo patologista do Serviço, para confirmação do diagnóstico e classificação. Pelo HE foram obtidas a impressão geral da lâmina e as estruturas ali representadas, identificando-se o grau e o sítio de deposição da melanina, permitindo classificar, histopatologicamente, o caso. Pela coloração de Perls foi possível descartar impregnações por hemossiderina. O critério utilizado para a classificação histopatológica dos melasmas foi baseado no estudo de SÁNCHEZ et al. (1981) (25) que leva em consideração o grau de comprometimento dérmico e a localização do pigmento melânico. Assim, foram considerados epidérmicos os casos em que a melanina estava visualmente ausente na derme, ou presente no interior de macrófagos, em grau muito discreto; dérmicos quando foram nítidos os depósitos melânicos na derme, comprometendo, inclusive, derme reticular;

quando foram moderados os depósitos melânicos, o caso foi classificado como misto.

A técnica de Schmorl permite a rápida identificação dos melanossomas, estejam eles na epiderme ou na derme e consiste no seguinte: depois de desparafinizados, os cortes são cobertos por uma mistura, em partes iguais, de uma solução de cloreto férrico a 1,5% e de ferrocianeto de potássio a 0,2%, deixando-a agir por 1 minuto e, a seguir, removida com água destilada. As soluções são armazenadas em geladeira. O contraste é obtido com vermelho *fast red* por 15 segundos em forno de microondas, ou 15 minutos à temperatura ambiente. O *fast red* é preparado dissolvendo-se 0,1g em solução a 5% de sulfato de alumínio, a quente. Após o contraste, o corte é lavado em água corrente, desidratado em álcool e em xilol e coberto com lamínula, sobre bálsamo do Canadá. A leitura dessas lâminas foi feita sempre pelo mesmo pesquisador, sem o conhecimento dos dados clínicos. A referência mantida foi, apenas, o número da lâmina.

Dessa forma, foi possível quantificar a melanina presente na derme conforme descrito em trabalho anterior (1), de onde se obteve o índice de concentração dérmica de melanina (ICDM) que leva em consideração o tamanho e o número dos depósitos desse pigmento na derme superficial e média. A obtenção deste ICDM permitiu distribuir os casos de forma contínua e cruzá-los com as demais variáveis em estudo (ANEXO 1).

Do protocolo do estudo anterior que contemplava dados de identificação e de anamnese extraídos do prontuário hospitalar e das fichas do Setor de Anatomia Patológica do Serviço (número da lâmina), foram analisadas as variáveis: idade; cor da pele; tempo de evolução do melasma; idade de ocorrência da

menarca; número de gestações concebidas e a termo; irregularidade dos ciclos menstruais; uso de contraceptivos orais; fator causal atribuível, e as informações referentes às classificações topográfica, histopatológica e sob a lâmpada de Wood, além da distribuição pela quantidade de melanina na derme (ICDM).

O fator causal atribuível correspondeu à informação apontada pelo pesquisador, à época da entrevista, como tendo sido a causa desencadeante do melasma.

Clinicamente os casos foram classificados, pela topografia das lesões, em centrais e periféricos. Consideram-se centrais quando as lesões predominam no centro da face, ou seja: frontal, nasal, malar, lábio superior e mento, e periféricos quando nas regiões frontotemporais, pré-auriculares e ao longo dos ramos mandibulares. Pela histopatologia os casos foram classificados em epidérmicos, dérmicos, ou mistos, conforme os critérios antes especificados.

O exame sob a lâmpada de Wood permitiu classificar os casos em epidérmicos, dérmicos, mistos ou inaparentes, da forma proposta por SÁNCHEZ et al. (1981) (25). Para isso foi utilizado um triângulo formado por três lâmpadas fluorescentes, de 20 watts, com filtro de óxido de níquel que permite a emissão de radiações não ionizantes na faixa entre 340 nm e 400 nm, com pico máximo em 365 nm.

4.2 - TAMANHO DA AMOSTRA

Para avaliar uma diferença de quantidade de melanina na derme dos grupos de melasma epidérmico vs dérmico com uma magnitude equivalente a um tamanho de efeito $(E/S) \geq 1,5$ considerando as proporções amostrais de 3:1

(epidérmico : dérmico), $\alpha=0,05$, poder de 90% ($\beta=0,10$) foi calculada uma amostra de pelo menos 7 pacientes dérmicos e 21 epidérmicos. Também foi incluído um grupo de melasma misto para a realização das comparações. Assim chegou-se a um total de 50 pacientes distribuídos da seguinte forma: 29 epidérmicos, 12 mistos e 9 dérmicos.

4.3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e, na presença de assimetria, por mediana e amplitude interquartil (P25 – P75). Nas variáveis categóricas utilizamos a freqüência absoluta e o percentual. As comparações entre os grupos foram realizadas pela análise de variância (ANOVA) e pelo teste de qui-quadrado. A avaliação das associações entre as classificações dos melasmas foi determinada por coeficiente de correlação de Spearman com significância pelo teste t de Student. Também utilizamos, na avaliação das relações, o gráfico de boxplot para distribuição de dados e suas respectivas comparações entre os grupos (59). O nível de significância foi estabelecido em $\alpha=5\%$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Excel XP e SPSS versão 12.0.

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 – COMPOSIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DO MELASMA NA AMOSTRA ESTUDADA

Até a data limite considerada, 31 de outubro de 1994 o arquivo do Setor de Anatomia Patológica do Serviço de Dermatologia da UFRGS na Santa Casa de Porto Alegre era constituído por 17.843 biópsias. O primeiro melasma biopsiado no Serviço (lâmina 9433) data de 28 de abril de 1987, e o último (lâmina 13.623), de 10 de setembro de 1991. Cinquenta casos de melasma em mulheres atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos neste estudo.

Os casos foram distribuídos pela classificação histopatológica de rotina e pela quantidade de melanina identificada na derme (ICDM), segundo a idade, a cor da pele, o tempo de evolução da doença, a idade de ocorrência da menarca, a regularidade dos ciclos menstruais, o número total de gestações e o número de gestações a termo, o uso de aniconcepcionais orais, o fator causal atribuível do melasma e as classificações topográficas e à lâmpada de Wood.

5.1.1 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Pelo exame histopatológico de rotina, utilizando as colorações pelo HE e Pearls, a amostra foi classificada em melasmas epidérmicos, dérmicos e mistos. Os resultados são expressos a seguir (Figura 1).

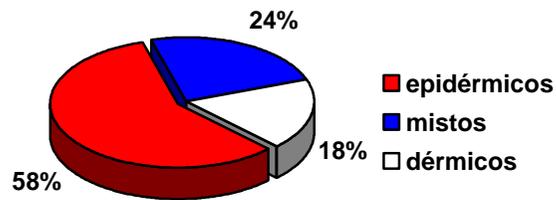


Figura 1 - Classificação histopatológica dos melasmas na amostra estudada (n = 50)

5.1.2 – CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA

De acordo com a distribuição das lesões na face, os melasmas foram classificados em centrais e periféricos. A Figura 2 expressa o resultado obtido na amostra.

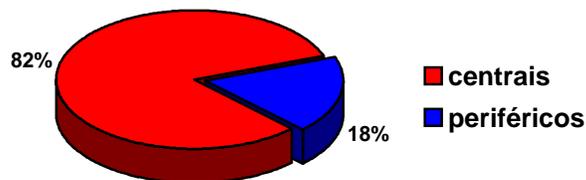


Figura 2 - Classificação topográfica dos melasmas na amostra estudada (n = 50)

5.1.3 – CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LAMPADA DE WOOD

Submetidos à lâmpada de Wood, por ocasião do exame clínico e da biópsia, os casos foram classificados em epidérmicos, dérmicos, mistos e inaparentes. Os resultados, extraídos dos respectivos prontuários médicos, estão apresentados na Figura 3. Não foram observados casos inaparentes.

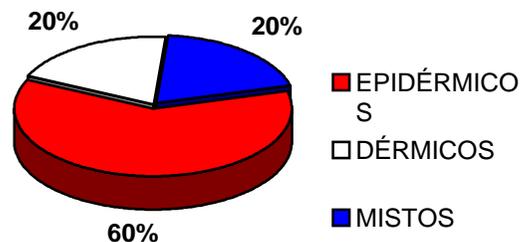


Figura 3 - Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood na amostra estudada (n = 41)

5.1.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA

A distribuição dos casos pelo ICDM mostrou comportamento unicaudal, com discreta tendência bimodal, ou seja, maior frequência de valores mais baixos, mostrando uma curva decrescente que esboça dois picos (modas) correspondendo, respectivamente, aos valores de ICDM de 0,6 e 2,2 (Figura 4).

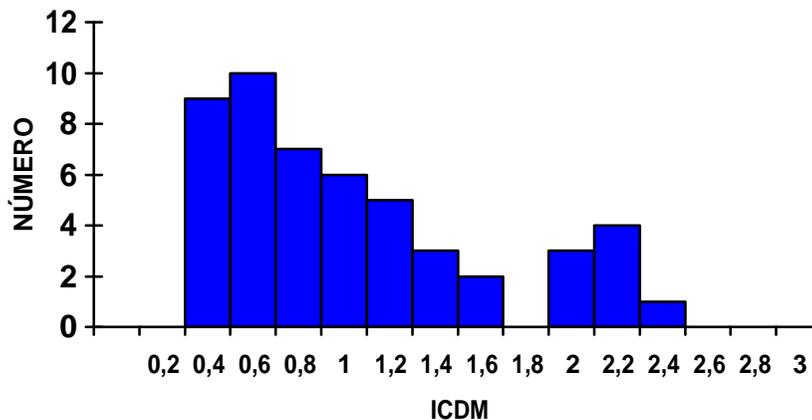


Figura 4 - Distribuição dos valores de ICDM na amostra

5.2 - COMPARAÇÃO DOS DADOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A Tabela 1 descreve o comportamento das variáveis estudadas, distribuídas pelos, três tipos de melasmas identificados pelo exame histopatológico de rotina. Alguns desses dados são apresentados, também, sob a forma gráfica (ANEXOS 2 a 4).

A amostra estudada foi composta por mulheres com idades entre 19 e 54 anos. A média das idades foi maior no grupo dos melasmas mistos, seguida da dos dérmicos. Esse achado, no entanto, não foi significativo. A grande maioria dos casos estudados correspondeu a mulheres brancas (72,9%), não se observando preponderância em nenhum dos tipos de melasma.

Não foi encontrada diferença entre o tempo de evolução e os diversos tipos de melasma, classificados pelo exame histopatológico de rotina. Em que pese a média da idade da menarca ter sido superior nos casos de melasmas epidérmicos, não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Foi observada maior número de casos com irregularidade menstrual nos grupos de melasmas epidérmicos e mistos, quando comparados aos dérmicos, mas a diferença não foi significativa. A mediana do número total de gestações, e de gestações a termo, foi superior nos casos de melasmas dérmicos, e bem menor nos de epidérmicos, mas de forma não significativa. O uso de anticoncepcionais orais foi percentual e significativamente maior entre os casos de melasmas dérmicos.

Quanto as causas desencadeantes do melasma, prevaleceu o fator desconhecido, mas sem diferença entre os grupos. Os melasmas centrais são mais prevalentes entre os tipos epidérmicos e os mistos, embora não se possa afirmar que haja diferença entre os grupos.

Tabela 1 – Distribuição das diversas variáveis estudadas e sua comparação com os tipos de melasmas, classificados pelo exame histopatológico de rotina

Característica	Epidérmico	Misto	Dérmico	P
	n = 29	n = 12	n = 9	
Idade, anos	30,6±7,1	35,5±6,6	33,0±9,4	0,17
Cor da pele, nº (%)				0,77
branca	20 (71,4)	9 (75,0)	6 (75,0)	
parda	6 (21,4)	1 (8,3)	1 (12,5)	
preta	2 (7,1)	2 (16,7)	1 (12,5)	
Tempo de evolução, anos	7,0 (1,7 – 10,0)	4,0 (2,0 – 5,0)	6,5 (3,5 – 9,0)	0,51
Idade da menarca, anos	13,4±2,2	12,8±0,9	12,0±2,0	0,30
Ciclos irregulares, nº (%)	11 (47,8)	4 (44,4)	0 (0,0)	0,10
Nº total de gestações	1,0 (0,0 – 3,0)	2,5 (0,0 – 3,3)	2,5 (1,8 – 5,3)	0,16
Nº de gestações a termo	0,0 (0,0 – 2,0)	2,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,10
Uso de ACO, nº (%)	12 (48,0)	1 (12,5)	5 (71,4)	0,05
Causa atribuível, nº (%)				0,24
não identificada	17 (58,6)	9 (75,0)	4 (44,4)	
gestação	8 (27,6)	2 (16,7)	5 (55,6)	
uso de ACO	4 (13,8)	1 (8,3)	0 (0,0)	
Classif. topográfica, nº (%)				0,10
central	26 (89,7)	10 (83,3)	5 (55,6)	
periférica	3 (10,3)	2 (16,7)	4 (44,4)	

Os dados são apresentados como média±desvio padrão, mediana (amplitude interquartil: P25 a P75) ou contagem (percentual); P: significância estatística; ACO: anticoncepcional oral.

A avaliação entre a classificação pelo exame sob a lâmpada de Wood e pelo histopatológico de rotina mostrou que essas duas variáveis não estão correlacionadas, como demonstrado na Tabela 2, pelo coeficiente de correlação de Spearman, muito próximo de zero.

Tabela 2 – Comparação entre a classificação pela lâmpada de Wood e a classificação histopatológica

	Classificação à lâmpada de Wood			P
	Epidérmico n = 25	Misto n = 8	Dérmico n = 8	
Classif. histopatológica, n ^o (%)				0,46
epidérmico	16 (64,0)	3 (12,0)	6 (24,0)	
misto	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	
dérmico	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	

Os dados são apresentados em contagem e percentual; P: significância estatística; Qui-quadrado (χ^2) = 3,9 , P = 0,46; r_{Spearman} = 0,001 , P = 0,99.

5.3 - COMPARAÇÃO DOS DADOS SEGUNDO O ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA (ICDM)

A tabela 3 descreve a comparação das variáveis estudadas com os valores de ICDM obtidos.

Há uma correlação moderada entre a idade e o ICDM, ou seja, mulheres mais velhas apresentaram índices mais elevados. Mulheres negras apresentaram maiores valores de ICDM, porém essa característica não nos permite diferenciar das demais (brancas e pardas). Não foi demonstrada correlação entre o ICDM e o tempo de evolução do melasma, nem com a idade de ocorrência da menarca.

Tabela 3 – Comparação de diversas características entre os tipos de melasmas classificados pelo índice de concentração dérmica de melanina

Característica	ICDM	
	n = 50	P
Idade	r = 0,32	0,03
Cor da pele		0,13
branca	1,12±0,52	
parda	0,89±0,51	
preta	1,56±0,90	
Tempo de evolução	r = 0,08	0,59
Idade da menarca	r = - 0,10	0,54
Ciclos Menstruais		0,60
regulares	1,20±0,58	
irregulares	0,99±0,59	
Nº total de gestações	r = 0,36	0,02
Nº de gestações a termo	r = 0,21	0,17
Uso de anticoncepcional		0,44
sim	1,13±0,52	
não	1,24±0,62	
Causa atribuível		0,61
não identificada	1,18±0,60	
gestação	1,16±0,64	
uso de ACO	0,90±0,37	
Classificação topográfica		0,54
central	1,08±0,56	
periférica	1,47±0,61	

Os dados são apresentados como média±desvio padrão ou coeficiente de correlação; P: significância estatística; ACO: anticoncepcional oral.

Valores maiores de ICDM foram observados nas mulheres com ciclos menstruais regulares e entre aquelas que faziam uso de ACO, porém, em ambos

os casos, de forma não significativa. O número total de gestações apresentou correlação moderada com o ICDM, mas quanto ao número de gestações a termo, essa correlação foi apenas regular e não significativa. Não foi demonstrada diferença entre os fatores causais atribuíveis e os valores de ICDM encontrados. Os melasmas periféricos apresentaram valores de ICDM mais elevados, sem comprovação estatística.

A avaliação entre a classificação pelo exame sob a lâmpada de Wood e pelo ICDM mostrou que essas duas variáveis não estão correlacionadas (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação entre a classificação pela lâmpada de Wood e o ICDM

	Classificação à lâmpada de Wood			P
	Epidérmico n = 25	Misto n = 8	Dérmico n = 8	
ICDM	1,14±0,62	0,91±0,174	1,19±0,70	0,57

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão; P: significância estatística; ANOVA (F) = 0,6, P = 0,57; $r_{\text{Spearman}} = 0,02$, P = 0,93.

5.4 - COMPARAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA (ICDM) E A CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS MELASMAS

A Figura 5 demonstra que o ICDM, quando avaliado nos tipos epidérmico, misto e dérmico dos melasmas, apresenta um claro crescimento, indicando uma forte correlação positiva entre essas duas variáveis ($r_{\text{Spearman}} = 0,571$; P = 0,000).

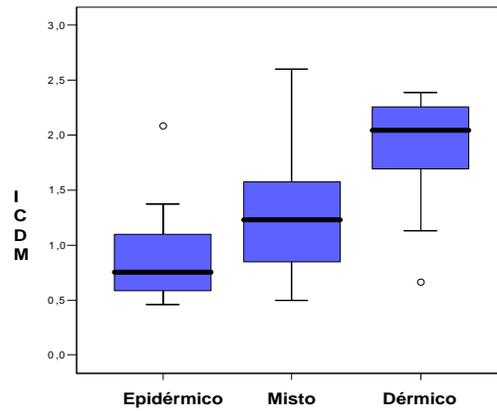


FIGURA 5 – Correlação entre o ICDM e os tipos de melasma, classificados pela histopatologia.

6 – DISCUSSÃO

6 – DISCUSSÃO

6.1 – DISCUSSÃO

O caráter meramente inestético conferido aos melasmas, e sua fácil identificação clínica, têm contribuído para que esses casos não sejam biopsiados em atendimentos de rotina, especialmente quando se considera custo-benefício. Alia-se a isso a pouca valorização que tem sido dada a seus achados histopatológicos, mercê da carência de critérios para classificá-los.

SÁNCHEZ et al. (1981) (25) foram os primeiros a propor uma classificação para os melasmas com base nos achados clínicos, histopatológicos e pelo exame à lâmpada de Wood.

Mais recentemente, KANG et al. (2002) (58) descreveram as principais alterações histopatológicas encontradas nos melasmas, sem contudo proporem uma classificação.

No presente estudo, todos os casos selecionados foram reexaminados ao microscópio, e os prontuários, revisados. Especial atenção foi dada ao diagnóstico diferencial com a melanose de Riehl que se caracteriza por apresentar, histopatologicamente, um estágio inflamatório, com a presença de infiltrado linfocitário perivascular e liquefação da basilar, resultando em aumento de melanófagos em derme superficial. Os melasmas não ostentam este estágio inflamatório, mostrando o acúmulo de melanossomas, primariamente, no citoplasma de queratinócitos (53). Esta diferenciação assume especial

importância no melasma extrafacial, raro e, freqüentemente, confundido com a melanose de Riehl, ou outras hipermelanoses pós-inflamatórias.

A amostra foi constituída por todos os casos de melasmas femininos presentes no arquivo do Setor de Anatomia Patológica que preencheram os critérios de inclusão. A motivação que levou esses casos à biópsia foi um estudo anteriormente realizado no Serviço de Dermatologia da UFRGS na ISCMPA (47). À época foram biopsiados todos os casos diagnosticados, clinicamente, como melasmas e que concordaram em submeter-se a esse procedimento.

A coloração de Schmorl (55) foi a escolhida, para os novos cortes histológicos que, embora pouco conhecida em nosso meio, é rotineira na Holanda e alia praticidade, efetividade e baixo custo. As preparações histológicas de todos os casos selecionados para a amostra foram reexaminadas. Revisaram-se lâminas coradas por hematoxilina-eosina (HE), e pelos métodos de Pearls e de Schmorl. Todos os casos observados apresentaram aumento de melanina na epiderme. Os depósitos dérmicos, nem sempre identificados pelo exame rotineiro, não devem passar despercebidos à observação minuciosa. A decisão de classificar os melasmas em epidérmicos, dérmicos e mistos, por estes critérios, é empírica e, nem sempre, fidedigna. SÁNCHEZ et al. (1981) (25) os dividem em epidérmicos, mistos e dérmicos, mas não esclarecem, adequadamente, quais os limites de cada um, nem a proporção com que comparecem na amostra por eles estudada.

O resultado da classificação histopatológica, neste estudo: 58% epidérmicos, 24% mistos e 18% dérmicos, parece condizente com a clínica, considerando-se o comportamento e, principalmente, a resposta terapêutica observada na prática diária. Isto, é óbvio, necessita ser validado.

Quanto à classificação topográfica, optou-se pela inicialmente proposta por NARDELLI (1930), *apud* SÉZARY & DURUY (1936) (46) e adaptada por PONZIO & CRUZ (1993) (47). Dessa forma, 82% dos melasmas eram centrais, valor muito próximo da soma dos melasmas médio-faciais e malares referidos por SÁNCHEZ et al. (1981) (25).

Pela classificação histopatológica, as médias de idade encontradas nos diferentes tipos de melasma correspondem à idade fértil da mulher. É nesse período que se observam as maiores taxas de estrógenos e progesterona, indo ao encontro dos achados de SNELL & BISCHITZ (1960) (11). Ao distribuir os casos de melasma por sua quantidade de melanina na derme, expressa pelo ICDM, observamos uma correlação moderada e significativa, ou seja, quanto maior a idade, maior a quantidade de melanina presente nesse local.

Dois terços da amostra são constituídos por mulheres brancas (72,9%). A raça negra, representada pelos casos de pele preta ou parda (mulatas), correspondeu ao restante. Esses dados não diferem da população de usuárias do Serviço, já avaliados em estudo prévio (23). Não foi observada diferença entre os grupos de melasmas, classificados pelo exame histopatológico, nem quando distribuídos pela quantidade de melanina, talvez devido à composição étnica da população do Rio Grande do Sul, de maioria caucasiana.

A hipótese de que a precocidade da menarca, pela maior exposição a hormônios gonadais, pudesse contribuir para a incidência de melasmas dérmicos não foi comprovada. Embora as idades médias nos grupos possam sugerir essa tendência, isso pode ter sido devido ao acaso.

O número total de gestações foi maior nas pacientes com melasma misto e dérmico, mas de forma não significativa entre os grupos, porém a quantidade de

melanina na derme e o número total de gestações mostraram uma correlação moderada e significativa. Ao considerarmos apenas as gestações que evoluíram a termo, os resultados foram parecidos, mas de forma não significativa.

O comportamento dos tipos de melasma, quanto à irregularidade dos ciclos menstruais, foi semelhante e não correlacionados com os depósitos de melanina na derme. As mulheres portadoras de melasmas dérmicos foram as que mais utilizaram anticoncepcionais orais, porém esta diferença, quando comparada com o ICDM, não foi significativa. Esse achado pode ser em decorrência da maneira como as pacientes foram questionadas.

Os únicos possíveis fatores causais determinados, na amostra estudada, foram a gravidez e o uso de ACO. Mesmo assim, isso só ocorreu em 40% dos casos. A gravidez foi responsabilizada em 30% dos casos, e os ACO, em 10%. Quanto aos ACO, BEHRMAN (1964) (28), *apud* QUAMINA (1967) (29), observou o melasma em apenas 0,5% de usuárias de ACO, percentual aparentemente baixo, contraposto por McKENZIE (1971) (32) que afirma que o melasma incide em um terço das mulheres que utilizam ACO. Os relatos de THIERS (1966) (30), que observou formas exuberantes de melasma, surgidas três meses após o início de ACO, e de RESNICK et al. (1967) (20), que atribuíram o desenvolvimento do melasma ao uso de ACO em 29% das usuárias destes contraceptivos, não podem ser avaliados no presente estudo, pela forma como foram desenhados. Cabe assinalar, no entanto, que, à época, os ACO continham maior concentração de estrógenos do que os atualmente utilizados. O papel da gravidez na gênese do melasma é referido por diversos autores: HELLREICH (1974) (33) estudou a frequência do melasma gravídico e afirma que essa forma, usualmente, desaparece até 1 ano após o parto; SÁNCHEZ et al. (1981) (25) o encontraram

em 30% dos casos; WINTON & LEWIS (1982) (35) relataram a incidência de melasma em 50% a 70% das gestações surgindo, preferentemente, na segunda metade da gravidez; PATHAK et al. (1986) (37) o implicaram em 30% a 33% dos casos por eles estudados; HUGHES (1987) (40) relatou-o em gêmeas univitelinas.

Outro ponto polêmico é a classificação dos melasmas pelo exame sob a lâmpada de Wood. As observações de GILCHREST et al. (1977) (18) merecem algumas considerações. É sabido que as radiações luminosas que incidem sobre a pele, podem ser por ela absorvidas ou refletidas. O nível (profundidade) em que estes fenômenos vão ocorrer depende do comprimento de onda da radiação incidente, de sua energia, do seu ângulo de incidência e das estruturas que encontra em sua trajetória. No melasma, a distribuição da melanina não é uniforme. Utilizando lâmpadas de Wood portáteis (hoje familiares a todos os dermatologistas), pode-se facilmente comprovar estas observações. O simples movimento da lâmpada, aproximando-a ou afastando-a das lesões que estão sendo examinadas, ou a mudança do ângulo de reflexão do fecho em relação aos olhos do observador alteram significativamente o padrão observado.. Por essas razões, PONZIO & CRUZ (1993) (47) encontraram baixa acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos melasmas. Esse efeito pode ser atenuado com o uso de lâmpadas circulares, ou dispostas em triângulo. Com esse tipo de equipamento, as fotografias obtidas sob essa iluminação mostram-se mais coerentes com a observação direta. Examinados dessa forma, observamos que as freqüências obtidas são semelhantes; porém, ao receberem tratamento estatístico, verificamos que essas variáveis não estão correlacionadas, deixando transparecer a inconsistência dessa classificação. Desempenho semelhante foi

observado quando a comparação foi realizada com a quantidade de melanina na derme (ICDM).

Esse fato é explicado por ser o índice de concentração dérmica de melanina, fortemente, correlacionado com a classificação histopatológica de rotina. Por ser uma variável contínua e por traduzir, indiretamente, a quantidade de melanina presente na derme, este índice permitiu a distribuição dos tipos de melasma, demonstrando que menores quantidades de melanina na derme são encontradas nos melasmas epidérmicos e as maiores, nos dérmicos. Os mistos apresentam valores intermediários. Dessa forma foi possível correlacionar, nesta amostra, a idade e o número total de gestações com a maior quantidade de melanina na derme.

6.2 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O predomínio das lesões em áreas descobertas, principalmente nas que recebem maior incidência de radiações, faz crer que o principal fator implicado na patogênese dos melasmas é a exposição à luz (mais precisamente às radiações não ionizantes).

A predisposição genética tem sido evidenciada em muitos casos. Sua ausência, porém, leva-nos a fatores adquiridos que, agindo sobre os melanócitos, os sensibilizam, tornando-os capazes de desencadear a síntese de melanina.

SANCHEZ et al. (1981) (25) ressaltam que nos melasmas, como nas efélides, os melanócitos são tipo-específicos, ou seja, respondem logo que estimulados e exageradamente, mesmo após longos períodos de produção normal de melanina. Esse fato justifica as recidivas freqüentes observadas nessa

afecção. Por outro lado, essas células, diferenciadas que são, respondem sempre, produzindo melanina, qualquer que seja o estímulo recebido. Assim, tanto o sol, o calor ou o atrito pode desencadear hipermelanoses cutâneas.

A maior incidência em mulheres em idade fértil e a correlação com a gravidez e com o uso de ACO testemunham a ligação dessa hipermelanose adquirida com hormônios gonadais femininos, mesmo que essa relação não tenha sido, ainda, bem elucidada.

Novos estudos, utilizando variáveis quantitativas, necessitam serem realizados, em novas séries de casos, para que se possa melhor conhecer esta fascinante dermatose.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

Este estudo, da forma como foi conduzido, permite as seguintes conclusões:

1. É possível a determinação, em casos de melasmas em mulheres, de um índice que traduza a quantidade e o tamanho dos depósitos de melanina na derme. Neste estudo este valor foi denominado índice de concentração dérmica de melanina (ICDM).

2. A correlação entre melasmas epidérmicos, mistos e dérmicos, em mulheres, classificados pelo exame histopatológico de rotina, com a idade das pacientes, a cor da pele, o tempo de evolução da doença, a idade da menarca, a irregularidade dos ciclos menstruais, o número total de gestações e o número de gestações a termo, o fator causal atribuível do melasma e a classificação topográfica, mostrou que este exame não permite identificar diferenças significativas entre essas variáveis e os três tipos de melasma. O uso de anticoncepcionais orais é percentual e significativamente maior entre as portadoras de melasmas dérmicos.

3. A correlação entre melasmas epidérmicos, mistos e dérmicos, em mulheres, distribuídos pela quantidade de melanina presente na derme, expressa pelo índice de concentração dérmica da melanina na derme (ICDM), mostrou correlação moderada entre essa distribuição e a idade das pacientes, o mesmo ocorrendo com o número total de gestações. Quanto às demais variáveis, não há correlação significativa com o ICDM.

4. Não há correlação entre a classificação histopatológica de rotina e a classificação pela lâmpada de Wood em melasmas femininos.

5. Não há correlação entre os valores de ICDM e a classificação pela lâmpada de Wood em melasmas femininos.

6. A distribuição pelo ICDM quando avaliado nos tipos epidérmico, misto e dérmicos, pela classificação histopatológica dos melasmas, apresenta um claro crescimento, indicando uma forte correlação positiva entre elas. Por ser uma variável quantitativa, este índice apresenta melhor desempenho para correlacionar os tipos de melasma e expressa de forma nítida, o espectro da doença, sugerindo que o melasma feminino não apresenta categorias clínicas distintas e que o ICDM pode ser um bom método quantitativo para permitir essa distribuição. Novos estudos são necessários para que essa conclusão possa ser referendada.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Ponzio HA. Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasmas. Dissertação (Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica; 2000.
- (2) Jimbow K, Quevedo Jr. WC, Fitzpatrick TB, Szabó G. Biology of melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1993. p. 261-89.
- (3) Boissy RE. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. *Dermatol Clin* 1988 Apr;6(2):161-73.
- (4) Bleehen SS, Ebling FJ, Champion RH. Disorders of skin colour. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ, editors. *Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of Dermatology*. 5 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 1561-622.
- (5) Pigment cells in man. In: Miner RW, Gordon M, editors. *The Biology of Melanomas*. New York: New York Academy of Sciences; 1948. p. 15.
- (6) Lee ES, Kim JH, Im S, Lee KB, Sohn S, Kang WH. Application of computerized image analysis in pigmentary skin diseases. *Int J Dermatol* 2001 Jan;40(1):45-9.
- (7) *Histologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1990.
- (8) Wolff K, Jimbow K, Fitzpatrick TB. The formation of melanosome complexes: a size-dependent phenomenon. *J Invest Dermatol* 1972;58:257.
- (9) Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Ndrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, et al. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp Cell Res* 2000 Jan 10;254(1):25-32.
- (10) Jimbow M, Jimbow K. Pigmentary disorders in oriental skin. *Clin Dermatol* 1989 Apr;7(2):11-27.
- (11) Snell RS, Bischitz PG. The effect of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 1960 Aug;35:73-82.
- (12) Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984 Jun;10(6):929-40.

- (13) Parker F. Skin and hormones. In: Williams RH, editor. Textbook of Endocrinology. 6 ed. Philadelphia: Saunders Co.; 1981. p. 1088-91.
- (14) Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002 Jan;146(1):165-7.
- (15) Pathak MA, Riley FC, Fitzpatrick TB. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. *J Invest Dermatol* 1962 Nov;39:435-43.
- (16) Carruthers R. Chloasma and oral contraceptives. *Med J Aust* 1966 Jul 2;2(1):17-20.
- (17) Kochevar IE, PATHAK MA, Parrish JA. Photophysics, Photochemistry, and Photobiology. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1993. p. 1637-8.
- (18) Gilchrest BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol* 1977 Mar;96(3):245-8.
- (19) Rabello FE. *Nomenclatura Dermatológica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Glaxo do Brasil; 1980.
- (20) Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967 Feb 27;199(9):601-5.
- (21) *Traité Élémentaire de Dermatologie Pratique*. Paris: Octave Doin éditeur; 1907.
- (22) Sézary A, Duruy A. Chloasma. In: Darier, Sabouraud, Gougerot, Milian, Pautrier, Ravaut, et al., editors. *Nouvelle Pratique Dermatologique*. 5 ed. Paris: Masson et Cie éditeurs; 1936. p. 925-9.
- (23) Bopp C, Bernardi CD, Müller R, Bakos L, Gervini RL, Kosminski B, et al. Análise interpretativa das dermatoses mais freqüentes em Porto Alegre - Rio Grande do Sul, Brasil. *An Bras Dermatol* 1973;48:117-32.
- (24) Bedi TR, Bhutani LK. Aetiological factors in chloasma. *Br J Clin Pract* 1975 May;29(5):107-8.
- (25) Sanchez NP, PATHAK MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981 Jun;4(6):698-710.
- (26) Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of Melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1993. p. 903-95.

-
- (27) Newcomer VD, Lindeberg MC, Sternberg TH. A melanosia of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol* 1961 Feb;83:284-99.
- (28) Behrmen SJ. *Obst. and Gynec.* 24:111, 1964 *apud* Quanina, D.B.E.- Chloasma and contraceptive pills [letter]. *Br Med J* 1964;2(552):638.
- (29) Quamina DB. Chloasma and the contraceptive pill. *Br Med J* 1967 Jun 3;2(552):638.
- (30) Thiers H, Villedieu P, Moulin G. Chloasma during treatments with synthetic estroprogestagens. *G Ital Dermatol Minerva Dermatol* 1966 Sep;107(5):1335-8.
- (31) Carruthers R. Chloasma and the "Pill". *Br Med J* 1967 Jul 29;3(560):307.
- (32) McKenzie AW. Skin disorders in pregnancy. *Practitioner* 1971 Jun;206(236):773-80.
- (33) Carruthers R. The skin changes of pregnancy. *Cutis* 1974;13:82-6.
- (34) Smith AG, Shuster S, Thody AJ, Peberdy M. Chloasma, oral contraceptives, and plasma immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 1977 Apr;68(4):169-70.
- (35) Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1982 Jun;6(6):977-98.
- (36) Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 Jul;61(1):28-31.
- (37) Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986 Oct;15(4 Pt 2):894-9.
- (38) *A Guide to Drug Eruptions*. Netherlands: Excerpta Medica; 1987.
- (39) *Cutaneous Side Effects of Drugs* [translation of *Kutane Arzneimittelnebenwirkungen*]. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1988.
- (40) Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. *J Am Acad Dermatol* 1987 Nov;17(5 Pt 1):841.
- (41) Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 1988 Jan;27(1):25-7.
- (42) Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991 Aug;125(2):192-3.
- (43) Jimbow K. N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol* 1991 Oct;127(10):1528-34.

-
- (44) Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993 Oct;129(4):415-21.
- (45) Sacre RC. Melasma Idiopático: Avaliação das Funções Tireoidiana, Prolactínica e Gonadal Feminina (Tese) Curso de Pós-Graduação em Dermatologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1994.
- (46) Nouvelle Pratique Dermatologique. Le chloasma. *Giornale Ital. di Dermatol e Sifil.* t. LXXI: p.1650, 1930. *Apud* SÉZARY, A. & DURUY, A. Chloasma. 5 ed. Paris: Masson et Cie éditeurs; 1936.
- (47) Ponzio HA, Cruz MF. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasma. *An Bras Dermatol* 1993;68(6):325-8.
- (48) Mandry PR, Sanchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J* 2000 Sep;19(3):231-4.
- (49) *Dermatopathology*. New York: Hoeber Medical Division; 1967.
- (50) Ormsby OS, Montgomery H. *Diseases of the Skin*. 8 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1954.
- (51) Pinkus H, Mehregan AH. *Guide to Dermatohistopathology*. New York, Meredith Corp., p.325, 1969, *apud* NEERING, H. Treatment of Melasma (Chloasma) by Local Application of a Steroid Cream. *Dermatologica* 1975;151:349-53.
- (52) Neering H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. *Dermatologica* 1975;151(6):349-53.
- (53) Mishima Y. Histopathology of functional pigmentary disorders. *Cutis* 1978 Feb;21(2):225-30.
- (54) Okun MR, Edelstein LM. *Gross and Microscopic Pathology of the Skin*. Boston: Dermatopathology Foundation Press; 1976.
- (55) Schmorl G. *Die Pathologisch-Histologischen Untersuchungsmethoden*. 12 und 13 ed. neu bearb. Aufl., Leipzig, Vogel. (Oorspr, uitg. 1897).; 1922.
- (56) Mishima Y. Clinical application of cytochemistry in dermatology with special reference to disorders in the pigmentary system. *Acta Histochem Cytochem* 1974;7:305.
- (57) Mishima Y. Cellular and subcellular differentiation of melanin phagocytosis and synthesis by lysosomal and melanosomal activity. *J Invest Dermatol* 1966 Jan;46(1):70-5.
- (58) Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002 Feb;146(2):228-37.

- (59) How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.

ABSTRACT

ABSTRACT

TITLE – Proposal of quantitative method for the distribution of melasmas in women.

Melasma is an acquired hypermelanosis occurring, predominantly, on the face and in women. It may be associated with pregnancy and the use of oral contraceptives; however, the majority of cases have unknown etiology, and all of the cases are exacerbated by the exposure to radiation of the sun. According to the concentration levels of melanin upon histopathology, melasmas have been classified into mixed one, epidermal ones and dermal ones, and according to the topology of their lesions, into central ones and peripheral ones.

OBJECTIVES – From a historic series of melasmas in women selected from the archives of the Pathologic Anatomy Sector of the Federal University of Rio Grande do Sul Dermatology Service, at the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a transversal study was designed in order to distribute them according to the dermal deposits of melanin, proposing a quantitative method to classify them.

MATERIAL AND METHOD – Data from 50 cases of women with clinically and pathologically proven melasma were analyzed as to the following variables: age; skin color; melasma's evolution time; age at the onset of menarche; number of conceived and completed pregnancies; irregularity of menstrual cycles; use of oral contraceptives; attributable causal factor. The topographic and under Wood's light classifications were analyzed to compare them with the histopathologic classification and through the quantity of melanin in the dermis (ICDM).

RESULTS – By observing the histopathologic classification, 58% of melasmas were epidermal, 24% were mixed, and 18% were dermal; by the topography, 82% were central; under Wood's light, 60% corresponded to epidermal, 20% to mixed, and 20% to dermal. ICDM case distribution showed a unicaudal behavior, with discrete bimodal tendency. By comparing the types of melasma, as classified by histopathology, a difference was seen only regarding the use of oral contraceptives, which was more frequent among dermal melasmas. A moderate correlation was seen between the subject's age and ICDM, and between the number of pregnancies and ICDM. There is a solid positive correlation between ICDM and the histopathologic classification ($r_{\text{Spearman}} = 0.571$; $P = 0.000$), and it was shown that neither the histopathologic classification ($\chi^2 = 3.9$, $P = 0.46$; $r_{\text{Spearman}} = 0.001$, $P = 0.99$) nor ICDM distribution (ANOVA (F) = 0.6, $P = 0.57$; $r_{\text{Spearman}} = 0.02$, $P = 0.93$) are correlated with the classification under Wood's light.

CONCLUSIONS – Determining a rate that translates the quantity and size of melanin deposits in the dermis, which was named in this study 'dermal concentration rate of melanin' (ICDM), in cases of melasmas in women, is possible. This distribution, because it is quantitative, shows better performance when correlating the types of melasmas. There is no correlation between the classification under Wood's light and histopathologic and ICDM classifications, showing that their results are random.

Key words: 1.MELANOSIS/ classification 2.WOMEN 3.MELANIN

ANEXOS

ANEXO - 1

CÁLCULO DO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA

Em cada lâmina obtida com a coloração de Schmorl identificaram-se, em pequeno aumento, os três melhores cortes. Por melhor corte entendeu-se aquele que: não apresentava artefatos (tais como dobras, falhas pela navalha, etc.); a quantidade de epiderme, derme superficial e média fosse a mais representativa da lâmina; a coloração fosse a mais uniforme. Para essa observação foi utilizado um microscópio binocular marca Zeiss, com oculares de 10x e objetiva de 10x.

Escolhidos os cortes a serem estudados, procurou-se identificar a presença ou não de melanina na derme, utilizando o mesmo microscópio e as mesmas oculares, mas com objetiva de 40x, o que produz campos visuais de 0,4 mm.

Para calcular o índice de concentração dérmica de melanina (ICDM) foi necessária a determinação do Índice de Densidade (ID), do Índice Dérmico Superficial (IDS) e do Índice Dérmico Reticular, como demonstrado a seguir.

À quantidade de melanossomas encontrados na derme, no interior de macrófagos ou não, denominou-se índice de densidade (ID). Para esta determinação examinaram-se os mesmos três melhores cortes histológicos, com grande aumento (40x). À ausência de melanina na derme atribuiu-se o valor "0" (ID = 0); para o encontro de até 10 melanossomas por aglomerado melânico, o valor "1" (ID = 1); entre 11 e 20, "2" (ID = 2); acima de 20, "3" (ID = 3). Obteve-se o índice de densidade pela média aritmética dos valores parciais dos três cortes examinados.

O índice dérmico superficial (IDS) reflete o número de aglomerados de melanina presentes na derme papilar e reticular alta. Corresponde à média dos valores dos campos microscópicos examinados, nas mesmas condições da avaliação do ID. Computaram-se os dados de três campos visuais microscópicos consecutivos, em cada um dos três melhores cortes escolhidos.

O índice dérmico reticular (IDR), por sua vez, foi obtido pela média dos valores dos campos microscópicos examinados na derme reticular, como na determinação do ID e do IDS.

Tanto para o IDS como para o IDR, atribuiu-se valor "0" para a ausência de aglomerados melânicos na derme; "1" para o encontro de 1 a 5; "2" para 6 a 10 aglomerados e "3" para mais de 10 aglomerados por campo examinado. O achado de um número menor de campos não provocou a exclusão do caso e sim seu aproveitamento, calculando-se os índices pela média dos campos examinados.

Portanto, para o cálculo do ID examinaram-se os três melhores cortes histológicos de cada caso, enquanto para o cálculo do IDS e do IDR, examinaram-se nove campos histológicos.

Atribuíram-se valores de 1 a 3 tanto para o IDS e IDR como para o ID.

Os valores do IDS e do IDR refletem a concentração de aglomerados de melanina na derme superficial e reticular, respectivamente, enquanto o ID, o seu tamanho.

Obtidos esses valores, buscou-se, através de fórmulas matemáticas empíricas, determinar um índice que pudesse refletir a quantidade de melanina presente na derme e, assim, classificar os casos de melasma em estudo. Dessa forma chegou-se ao cálculo do Índice de Concentração Dérmica de Melanina (ICDM), baseado na concentração dos aglomerados de melanina na derme superficial e reticular e no tamanho desses grumos, traduzidos, respectivamente, pelo IDS, IDR e ID.

O princípio geral adotado para o desenho da fórmula matemática foi o seguinte: os valores dos índices originais obtidos (ID, IDS e IDR) foram distribuídos em tabelas de grupamentos simples e, analisando-as foi observada distribuição assimétrica nas três séries, razão pela qual optou-se por considerar o peso das medianas no cálculo do ICDM. Assim, o índice de concentração de melanina na derme, baseado na mediana, foi obtido pela média ponderada dos índices originais (ID, IDS e IDR). O peso atribuído a cada parcela foi sua respectiva mediana. A fórmula utilizada foi a seguinte:

$$\text{ICDM} = \frac{(\text{ID} \times \text{md}_{\text{ID}}) + (\text{IDS} \times \text{md}_{\text{IDS}}) + (\text{IDR} \times \text{md}_{\text{IDR}})}{\text{md}_{\text{ID}} + \text{md}_{\text{IDS}} + \text{md}_{\text{IDR}}}$$

onde:

ICDM = índice de concentração dérmica de melanina

ID = índice de densidade

md_{ID} = mediana dos índices de densidade

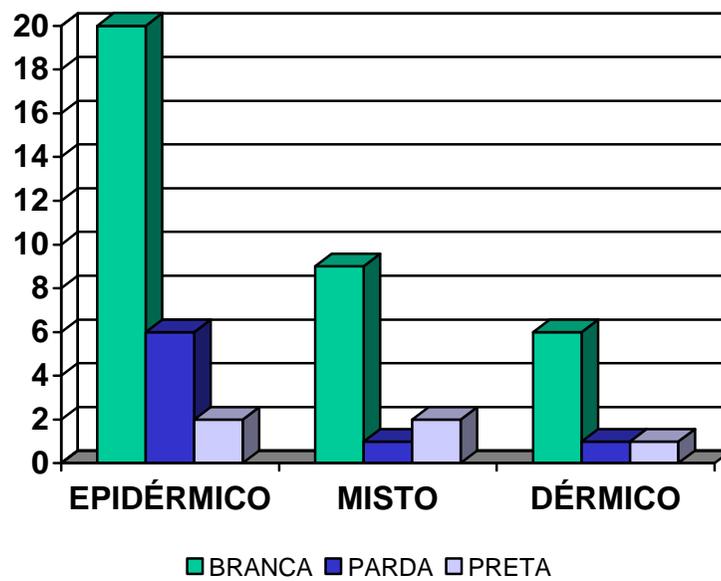
IDS = índice de melanina na derme superficial

md_{IDS} = mediana dos índices de melanina na derme superficial

IDR = índice de melanina na derme reticular

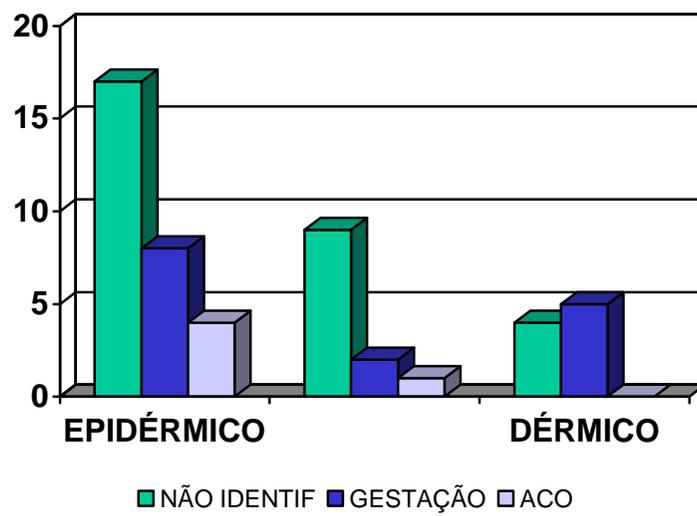
md_{IDR} = mediana dos índices de melanina na derme reticular

ANEXO – 2

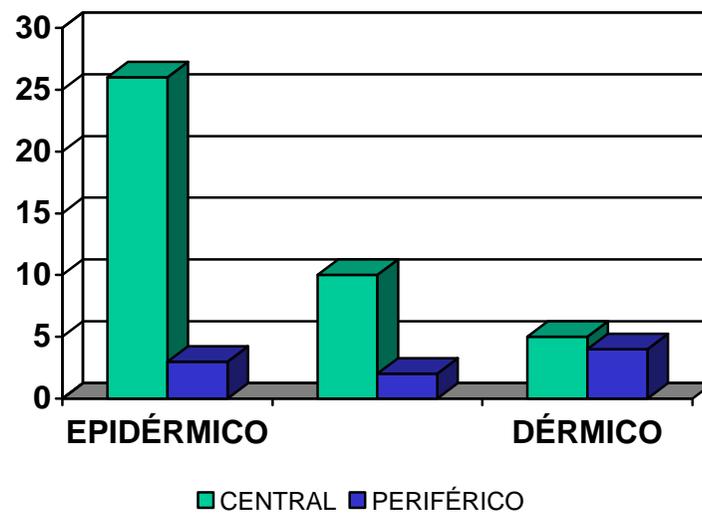


Anexo 2 – Distribuição da cor da pele e sua comparação com os tipos de melasma pelo HP de rotina

ANEXO – 3



Anexo 3 – Distribuição dos fatores causais e sua comparação com os tipos de melasma pelo HP de rotina

ANEXO – 4

Anexo 4 – Distribuição dos casos pela classificação topográfica e sua comparação com os tipos de melasma pelo HP de rotina

HUMBERTO ANTÔNIO SALOMON PONZIO
Rua Anita Garibaldi, 188
90.450-000 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3333-3003
Fax: (51) 3331-7908
E-mail: huponzio@terra.com.br

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.