

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA**

**CONTRIBUIÇÃO À CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E
HISTOPATOLÓGICA DOS MELASMAS**

HUMBERTO ANTÔNIO SALOMON PONZIO

Orientador: Prof. Dr. LUCIO BAKOS

**Dissertação apresentada ao
Curso de Pós -Graduação em Medicina: Clínica Médica,
para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica.**

**PORTO ALEGRE
1995**

P819c Ponzio, Humberto Antônio Salomon

Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasmas /
Humberto Antônio Salomon Ponzio ; orient. Lucio Bakos. — Porto Alegre,
2000.

122 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina : Clínica
Médica – Data de defesa: 1995.

I. Melanose : Classificação I. Bakos, Lucio III. Título.

NLM: WR 265

Catálogo: Bibliotecária Helen R. F. de Flores CRB/10-1042

CONTRIBUIÇÃO À CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DOS MELASMAS

HUMBERTO ANTÔNIO SALOMON PONZIO

Orientador: Prof. Dr. LUCIO BAKOS

**Dissertação apresentada ao
Curso de Pós -Graduação em Medicina: Clínica Médica,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica.**

APROVADA POR:

Prof. Dr. Absalon Lima Filgueira

Prof^a. Dra. Maria Inês Schmidt

Prof. Dr. Antônio Atalíbio Hartmann

**PORTO ALEGRE
1995**

*A meus pais,
por ser quem sou.*

*Ao Prof. César Duílio Varejão Bernardi,
pela amizade, estímulo e exemplo conferidos.*

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

Ao Prof. Dr. Lucio Bakos, pela orientação e pela forma amigável com que acatou esta tarefa em situação adversa.

À Profa. Dra. Maria Inês Schmidt, por seus ensinamentos, fundamentais à minha formação e à elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Von Müllien, pelo exemplo e por ter-me guiado no início de minha formação pós-graduada.

Ao corpo docente do Curso de Pós-graduação em Medicina - Clínica Médica, pela minha formação e, em especial, ao Prof. Dr. Ellis D'Arrigo Busnello, pela compreensão.

À Profa. Dra. Maria do Horto Soares Motta, pela revisão do texto e, em especial, por seu otimismo contagiante.

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

Ao corpo clínico e funcionários do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, pelo apoio, em especial aos professores Roberto Lopes Gervini e Joel Schwartz que, assumindo minhas tarefas didáticas, me possibilitaram concluir este trabalho.

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

À direção e funcionários da Sociedade Brasileira de Dermatologia, pela presteza, tornando possível a revisão bibliográfica.

Às minhas irmãs, Ana Luiza e Ana Maria, pela ajuda.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Tabelas \ xi
Lista de Figuras \ xiii
Lista das abreviaturas \ xv
Resumo \ xvii
Palavras-chave \ xiii

1 – INTRODUÇÃO \ 2

2 – OBJETIVOS \ 4

- 2.1 – Objetivo Geral \ 4
- 2.2 – Objetivos Específicos \ 4

3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA \ 6

- 3.1– A Cor da Pele – Melanogênese \ 6
 - 3.1.1 – O MELANÓCITO \ 6
 - 3.1.2 – A MELANINA \ 7
- 3.2–A Pele e as Radiações Não Ionizantes \ 10
- 3.3– Melasma \ 12
 - 3.3.1 – CONCEITO \ 12
 - 3.3.2 – EPIDEMIOLOGIA \ 13
 - 3.3.3 – ETIOLOGIA \ 14
 - 3.3.4 – CLASSIFICAÇÃO \ 17
 - 3.3.4.1 – Classificação Etiopatológica \ 17
 - 3.3.4.2 – Classificação Pelo Sexo \ 17
 - 3.3.4.3 – Classificação Topográfica \ 17
 - 3.3.4.4 – Classificação Clínica \ 18
 - 3.3.4.5 – Classificação Histopatológica \ 18
 - 3.3.4.6 – Classificação Pelo Exame à Lâmpada de Wood \ 18
 - 3.3.5 – HISTOPATOLOGIA \ 19
 - 3.3.5.1 – Microscopia Óptica \ 19
 - 3.3.5.2 – Microscopia Eletrônica \ 20
 - 3.3.6 – TRATAMENTO DO MELASMA \ 21

4 – MATERIAL E MÉTODO \ 26

- 4.1– Material \ 26
 - 4.1.1 – PRÉVIO AO ESTUDO \ 26
 - 4.1.2 – RELATIVO AO ESTUDO \ 27
- 4.2 – Método \ 28
 - 4.2.1 – PREPARAÇÃO DAS NOVAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS \ 28
 - 4.2.2 – PREENCHIMENTO DO PROTOCOLO \ 28
 - 4.2.2.1 – Dados Pré-Existentes \ 28
 - 4.2.2.2 – Dados Novos \ 29
 - 4.2.2.2.1 – Reexame das Lâminas \ 29
 - 4.2.2.2.2 – Determinação dos Índices de Densidade, Dérmico Superficial e Dérmico Reticular \ 30
 - 4.2.2.2.3 – Cálculo do Índice de Concentração Dérmica de Melanina \ 31
 - 4.2.2.2.4 – Classificação dos Melasmas pelo Índice de Concentração Dérmica de Melanina \ 32
 - 4.2.3 – ANÁLISE ESTATÍSTICA \ 33

5 – RESULTADOS \ 36

- 5.1 – Composição da Amostra Estudada \ 36

- 5.2 – Análise da Amostra Original (N₁) \ 36**
 - 5.2.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA \ 37
 - 5.2.2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO COR DA PELE \ 37
 - 5.2.3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A PROFISSÃO \ 37
 - 5.2.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA \ 38
 - 5.2.5 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA \ 38
 - 5.2.6 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES \ 39
 - 5.2.6.1 – Total de Gestações \ 39
 - 5.2.6.2 – Frequência de Gestações a Termo \ 40
 - 5.2.7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE MEDICAMENTOS \ 40
 - 5.2.7.1 – Anticoncepcionais Oraís \ 40
 - 5.2.7.2 – Outros Medicamentos \ 41
 - 5.2.8 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL \ 41
 - 5.2.9 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL \ 42
 - 5.2.10 – CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA DOS MELASMAS NA AMOSTRA N₁ \ 42
 - 5.2.11 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA \ 43
 - 5.2.12 – CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LAMPADA DE WOOD \ 43
- 5.3 – Caracterização da Segunda Amostra (N₂) \ 43**
 - 5.3.1 – DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA (ICDM) \ 44
 - 5.3.1.1 – Índices Dérmico Superior, Dérmico Reticular e de Densidade \ 44
 - 5.3.1.2 – Escolha do Índice de Concentração Dérmica de Melanina \ 44
 - 5.3.2 – DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE \ 47
- 5.4 – Classificação dos Melasmas pelo Índice de Concentração Dérmica de Melanina \ 48**
- 5.5 – Análise da Amostra N₂ Classificada pelo ICDM em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 49**
 - 5.5.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA \ 49
 - 5.5.2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A COR DA PELE \ 50
 - 5.5.3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA \ 51
 - 5.5.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA \ 53
 - 5.5.5 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES \ 54
 - 5.5.5.1 – Total de Gestações \ 55
 - 5.5.5.2 – Frequência de Gestações a Termo \ 56
 - 5.5.6 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS (ACO) \ 57
 - 5.5.7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL \ 57
 - 5.5.8 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL \ 58
 - 5.5.9 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA DOS MELASMAS \ 58
 - 5.5.10 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LÂMPADA DE WOOD \ 59

6 – DISCUSSÃO \ 61**6.1 – Caracterização da Amostra Original (N_1) \ 61****6.1.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA \ 61****6.1.2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A COR DA PELE \ 62****6.1.3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A PROFISSÃO \ 62****6.1.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA \ 62****6.1.5 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA \ 62****6.1.6 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES \ 62****6.1.7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE ACO E OUTROS MEDICAMENTOS \ 63****6.1.8 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL \ 63****6.1.9 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL \ 63****6.2 – Classificação da Amostra N_1 \ 64****6.3 – Caracterização da Amostra N_2 \ 69****6.4 – Determinação do ICDM \ 74****6.5 – Determinação do Ponto de Corte \ 75****6.6 – Análise da Amostra N_2 Classificada pelo ICDM Em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 76****6.7 – Comparação entre as Classificações pelo ICDM e pelo Exame sob a Lâmpada de Wood na Amostra N_2 \ 77****6.8 – Considerações Finais \ 77****7 – CONCLUSÕES \ 82****8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \ 84****ABSTRACT \ 90****Anexos \ xix**

- **ANEXO 1 – Protocolo \ xx**
- **ANEXO 2 – Formulário de Registro de Dados \ xxi**
- **ANEXO 3 – Listagem dos Dados Coletados \ xxii**
- **ANEXO 4 – Distribuição de Frequências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Média (M) \ xxiv**
- **ANEXO 5 – Distribuição de Frequências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Média Mais o Desvio Padrão (Msd) \ xxv**
- **ANEXO 6 – Distribuição de Frequências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Mediana (MD) \ xxvi**
- **ANEXO 7 – Distribuição dos Índices Intermediários e do ICDM pelos Números das Lâminas \ xxvii**
- **ANEXO 8 – Classificação dos Melasmas na Amostra N_1 \ xxix**

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Distribuição da Amostra N_1 segundo a Faixa Etária \ 37
- Tabela 2** – Distribuição da Amostra N_1 segundo Cor Da Pele \ 37
- Tabela 3** – Distribuição da Amostra N_1 segundo a Profissão \ 38
- Tabela 4** – Distribuição da Amostra N_1 segundo o Tempo de Evolução dos Melasmas \ 38
- Tabela 5** – Distribuição da Amostra N_1 segundo a Idade de Ocorrência da Menarca \ 39
- Tabela 6** – Frequência de Gestações na Amostra Original \ 39
- Tabela 7** – Frequência de Gestações a Termo na Amostra Original \ 40
- Tabela 8** – Distribuição dos Casos segundo o Uso de Anticoncepcionais Orais \ 40
- Tabela 9** – Anticoncepcionais Orais Mais Frequentes na Amostra Original \ 41
- Tabela 10** – Medicamentos Utilizados na Amostra Original \ 41
- Tabela 11** – Distribuição dos Casos, segundo a Regularidade dos Ciclos Menstruais, em Não-Usuárias de Anticoncepcionais Orais \ 42
- Tabela 12** – Fator Causal Atribuível na Amostra Original \ 42
- Tabela 13** – Distribuição dos Casos pelo ICDM \ 45
- Tabela 14** – Distribuição da Amostra N_2 por Faixa Etária, Estratificada em Dérmicos e Epidérmicos \ 50
- Tabela 15** – Distribuição da Amostra N_2 , Grupada em Maiores e Menores de 31 Anos e Estratificada em Dérmicos e Epidérmicos \ 51
- Tabela 16** – Distribuição da Amostra N_2 , segundo a Cor da Pele, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 51
- Tabela 17** – Distribuição da Amostra N_2 , Dicotomizada pela Cor da Pele e Estratificada em Melasmas Dérmicos e em Epidérmicos \ 51
- Tabela 18** – Frequência dos Tempos de Evolução dos Melasmas, na Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 52
- Tabela 19** – Distribuição da Amostra N_2 , Dicotomizada pelo Tempo de Evolução do Melasma e Estratificada em Melasmas Dérmicos e em Epidérmicos \ 53
- Tabela 20** – Distribuição da Amostra N_2 , segundo a Idade de Ocorrência da Menarca, Estratificada em Dérmicos e Epidérmicos \ 53
- Tabela 21** – Distribuição da Amostra N_2 , Dicotomizada pela Idade de Ocorrência da Menarca, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 54
- Tabela 22** – Frequência de Gestações na Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 55
- Tabela 23** – Distribuição da Amostra N_2 , Dicotomizada pelo Número de Gestações e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 55
- Tabela 24** – Frequência de Gestações a Termo, na Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 56
- Tabela 25** – Distribuição da Amostra N_2 , Dicotomizada pelo Número de Gestações a Termo e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 57
- Tabela 26** – Distribuição dos Casos de acordo com o Uso de Anticoncepcionais Orais (ACO), na Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 57
- Tabela 27** – Distribuição dos Casos, na Amostra N_2 , Conforme a Regularidade dos Ciclos, em Não-Usuárias de ACO, Estratificados em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 58
- Tabela 28** – Fator Causal Atribuível na Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 58
- Tabela 29** – Classificação Topográfica da Amostra N_2 , Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos \ 58
- Tabela 30** – Classificação dos Melasmas na Amostra N_2 , pelo Exame à Lâmpada de Wood e pelo ICDM \ 59

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Tabela de contingência (2 x 2) \ 34
- Figura 2** – Composição da amostra estudada \ 36
- Figura 3** – Classificação topográfica dos melasmas na amostra original \ 42
- Figura 4** – Classificação histopatológica dos melasmas na amostra original \ 43
- Figura 5** – Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood na amostra original \ 43
- Figura 6** – Curvas de distribuição do M, Msd e MD \ 44
- Figura 7** – Distribuição dos valores de ICDM na amostra N₂ \ 46
- Figura 8** – Correlação entre o ICDM e o M \ 46
- Figura 9** – Correlação entre o ICDM e o Msd \ 47
- Figura 10** – Classificação histopatológica dos melasmas na amostra original, excluídos os mistos \ 47
- Figura 11** – Distribuição dos melasmas pelos índices obtidos (Msd, MD e M) e pela classificação histopatológica de rotina \ 48
- Figura 12** – Classificação dos melasmas pelo ICDM na amostra N₂ \ 49
- Figura 13** – Correlação entre o ICDM e a idade \ 50
- Figura 14** – Correlação entre o ICDM e o tempo de evolução dos melasmas na amostra N₂ \ 52
- Figura 15** – Correlação entre o ICDM e a idade de ocorrência da menarca dos casos de melasmas na amostra N₂ \ 54
- Figura 16** – Correlação entre o ICDM e o número de gestações na amostra N₂ \ 56
- Figura 17** – Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood, na amostra N₂ \ 59
- Figura 18** – Melasma periférico na região fronto-temporal \ 65
- Figura 19** – Melasma central \ 65
- Figura 20** – Exame sob lâmpada de Wood do tipo portátil \ 66
- Figura 21** – Lâmpadas de Wood dispostas em triângulo (modelo artesanal) \ 66
- Figura 22** – Exame sob lâmpada de Wood em disposição triangular \ 67
- Figura 23** – Fotografia sob lâmpada de Wood \ 67
- Figura 24** – Melasma fotografado à luz visível \ 68
- Figura 25** – Melasma fotografado à lâmpada de Wood \ 68
- Figura 26** – Comparação entre os exames à luz visível (esquerda) e à lâmpada de Wood (direita), em um caso de melasma misto \ 68
- Figura 27** – Melasma corado por hematoxilina-eosina \ 70
- Figura 28** – Melasma corado por Pearls-eosina \ 70
- Figura 29** – Hiperpigmentação da camada basal \ 70
- Figura 30** – Hiperpigmentação epidérmica ascendente \ 70
- Figura 31** – Hiperpigmentação da camada basal \ 71
- Figura 32** – Vacuolização na camada basal \ 71
- Figura 33** – Interrupção da hiperpigmentação na camada basal do infundíbulo de um folículo piloso \ 71
- Figura 34** – Interrupção da seqüência de células repletas de melanina na camada basal do infundíbulo de um folículo piloso \ 72
- Figura 35** – Melasma com discretos depósitos de melanina na derme superficial \ 72
- Figura 36** – Melasma com moderados depósitos de melanina na derme superficial \ 72
- Figura 37** – Melasma com grandes depósitos de melanina na derme superficial \ 73
- Figura 38** – Melanófago na intimidade da derme reticular \ 73
- Figura 39** – Melanófagos perivasculares em derme superficial \ 73
- Figura 40** – Melanófagos perivasculares em derme superficial \ 74
- Figura 41** – Melasma frontal à dermatoscopia \ 78
- Figura 42** – Melasma fronto-temporal à dermatoscopia \ 79
- Figura 43** – Melasma mandibular à dermatoscopia \ 79
- Figura 44** – Melasma extrafacial à dermatoscopia \ 79

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

A	– Acurácia
ACO	– Anticoncepcionais Orais
ACTH	– Adrenocorticotropina
DOPA	– DOPA-reação
E	– Especificidade
HE	– Hematoxilina-Eosina
IC	– Intervalo de Confiança
ICDM	– Índice de Concentração Dérmica de Melanina
ID	– Índice de Densidade
IDR	– Índice Dérmico Reticular
IDS	– Índice Dérmico Superficial
ISCMPA	– Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
IV	– Infravermelho
LV	– Luz Visível
M	– Índice de Concentração de Melanina na Derme, Baseado na Média
MD	– Índice de Concentração de Melanina na Derme, Baseado na Mediana
Msd	– Índice de Concentração de Melanina na Derme, Baseado na Média mais o Desvio Padrão
MSH	– Hormônio Melano-Estimulante
N₁	– Amostra Original
N₂	– Segunda Amostra
PAS	– Ácido Periódico de Schiff (coloração histológica)
PC	– Ponto de Corte
RC	– Razão de Chances
RIV	– Radiações Infravermelhas
RNI	– Radiações Não-Ionizantes
RP	– Razão de Probabilidades
RR	– Risco Relativo
RUV	– Radiações Ultravioleta
S	– Sensibilidade
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
VP-	– Valor Preditivo Negativo
VP+	– Valor Preditivo Positivo
λ (lambda)	– Comprimento de Onda
χ^2	– Qui-quadrado
χ^2_{MH}	– Qui-quadrado de Mantel-Haenszel

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 não ionizantes. Pelos níveis de concentração de melanina à histopatologia, os melasmas têm sido classificados em epidérmicos 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 classificá-los, clínica e histopatologicamente, pela análise da distribuição dos depósitos dérmicos de melanina, agrupando-os conforme características dessa distribuição.

MATERIAL E MÉTODO – Identificados os casos de melasma, foram separadas as lâminas histológicas, os blocos de parafina e os prontuários clínicos de cada doente selecionada. Novas lâminas foram preparadas, sempre na dependência de material suficiente no bloco, e coradas pela hematoxilina-eosina e pelo método de Schmorl. O total de casos selecionados constituiu a amostra original (N_1); a segunda amostra (N_2) foi composta pelos casos em que foi possível a obtenção de novos cortes histológicos. A quantificação da melanina na derme foi determinada pelos índices de concentração desse pigmento na derme superficial e na reticular, e pelo de densidade, que refletiu o tamanho dos grumos encontrados. A quantidade de melanina foi expressa por um índice, a que se convencionou chamar índice de concentração dérmica de melanina (ICDM), obtido por uma fórmula empírica, baseada na média ponderada das medianas dos índices parciais obtidos. Distribuídos pelo ICDM, os casos foram classificados em epidérmicos (baixos índices) e dérmicos (altos índices). O ponto de corte que dicotomizou o grupo assim determinado, foi obtido na amostra N_1 e correspondeu ao percentil de melasmas epidérmicos, pela classificação histopatológica realizada, caso a caso, por ocasião da respectiva biópsia.

RESULTADOS – A amostra N_1 foi constituída por 73 casos, e a N_2 , por 50. Na N_1 , os casos foram distribuídos pela freqüência, segundo a faixa etária, a cor da pele, a profissão, o tempo de evolução do melasma, a idade de ocorrência da menarca, a freqüência de gestações concebidas e a termo, o uso de anticoncepcionais orais (ACO) e outros medicamentos, a regularidade menstrual e o fator causal atribuível. Quanto a esta última variável, identificaram-se, como fatores associados, a gravidez (27,4% dos casos) e o uso de ACO (12,3%); o restante (60,3%) foi catalogado como melasma idiopático. Essa amostra foi classificada pela topografia das lesões (81% centrais e 19% periféricos), pela histopatologia (57% epidérmicos, 18% dérmicos e 25% mistos) e pelo exame sob a lâmpada de Wood (58,3% epidérmicos, 26,7% dérmicos e 15% mistos). A amostra N_2 foi classificada pelo ICDM em melasmas dérmicos e epidérmicos, obtendo-se, respectivamente, 12 e 38 casos. O valor do ICDM que permitiu essa classificação é 1,467, e correspondeu ao 76º percentil. Essa amostra, assim dicotomizada, foi testada para as mesmas variáveis analisadas na amostra N_1 . Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos considerados, mercê da exigüidade da amostra. Constatou-se, no entanto, a tendência de os melasmas dérmicos serem os que evoluem há mais tempo e incidem em mulheres mais velhas, predominantemente, nas de cor preta e com maior número de gestações. A sensibilidade, a especificidade e, por consequência, a acurácia do exame sob a lâmpada de Wood para diagnosticar os

melasmas dérmicos, tendo como padrão a classificação pelo ICDM, foram, respectivamente, de 25%, 73% e 62%.

CONCLUSÕES – A melanina está presente na derme, em maior ou menor grau, em todos os casos de melasmas femininos. A quantificação dos depósitos dérmicos desse pigmento pode ser expressa por um índice, cuja distribuição permite classificar os melasmas em epidérmicos e dérmicos. Estes últimos, correspondendo aos ICDM superiores a 1,467, são os que evoluem há mais tempo e que incidem em mulheres que engravidaram mais vezes, sugerindo distribuição espectral da doença. A classificação pelo exame à lâmpada de Wood mostrou que esse método é moderadamente acurado, sendo mais útil quando exclui os melasmas epidérmicos ou quando confirma os dérmicos. Não foi observado aumento de melanina na camada basal dos folículos pilosos, em nível mais profundo do que o da derme superficial, na região infundibular. Esse achado pode ser incluído entre os critérios histopatológicos para o diagnóstico dos melasmas.

Palavras-chave: Melasma, cloasma, classificação dos melasmas

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 (SÁNCHEZ, 1981) 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, com o intuito de contribuir para o melhor entendimento desta pouco estudada doença da pele.

2 - OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1- OBJETIVO GERAL

Classificar, clínica e histopatologicamente, os 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, utilizando dados de prontuário e lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE), e pelas técnicas de Pearls e de Schmorl.

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar os depósitos dérmicos de melanina.
- Descrever a distribuição dos depósitos dérmicos de melanina.
- Grubar os diversos tipos de melasma de acordo com características desta distribuição.
- Correlacionar os resultados dos exames à lâmpada de Wood e histopatológicos de rotina, com os novos grupamentos obtidos.

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 (JIMBOW et al., 1993).

3.1.1- O MELANÓCITO

Os melanócitos são células dendríticas, embriologicamente derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, logo após o fechamento do tubo neural (BOISSY, 1988). Após o nascimento, podem ser encontrados nos olhos, no sistema nervoso central, no ouvido, nas mucosas e na pele (JIMBOW et al., 1993). 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 (BLEEHEN et al., 1992).

Em uma mesma região do corpo, indivíduos de diferentes grupos étnicos apresentam discretas variações no número de melanócitos (BLEEHEN et al., 1992). As diferenças de cor observadas nas várias raças devem-se, basicamente, ao tamanho dos melanossomas e à forma como eles se distribuem nos queratinócitos (BOISSY, 1988). 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 (BOISSY, 1988).

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 (BLEEHEN et al., 1992).

Apenas os melanócitos da epiderme e do folículo piloso são capazes de produzir melanina e transferi-la aos queratinócitos (JIMBOW et al., 1993). MASSON (1948), *apud*

JIMBOW et al. (1993), denominou de atividade citocrínica a esta transferência de pigmento; de melanócitos secretores aqueles capazes de produzir e transferir a melanina e de melanócitos continentes 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 (JIMBOW et al., 1993). 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 (BOISSY, 1988). Identifica-se, apenas, pequeno desnível na posição dos melanócitos, em relação ao alinhamento da camada basal, projetando-os, ligeiramente, em direção à derme (JIMBOW et al., 1993).

3.1.2 - A MELANINA

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) (JIMBOW et al., 1993).

A síntese da melanina ocorre, exclusivamente, nos melanossomas e é dependente de vários genes (BLEEHEN et al., 1992). Os dois componentes principais, produzidos pelos melanócitos, para a produção de melanossomas, são a enzima tirosinase e a organela premelanossomal. Da interação desses produtos desencadeia-se a formação da melanina (BOISSY, 1988).

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 à feomelanina, no entanto, podem ser estruturalmente derivados da eumelanina, assim como esta pode ser oxidada, na presença de ions 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 (BLEEHEN et al., 1992).

A eumelanina é sintetizada em melanossomas elípticos (eumelanossomas), que medem em torno de $0,9 \times 0,3 \mu\text{m}$ (BOISSY, 1988), apresentando estrutura lamelar ou filamentar (JIMBOW et al., 1993). É um derivado indólico formado a partir da tirosina com o consumo de 5 átomos de oxigênio e a liberação de uma molécula de dióxido de carbono do grupo carboxílico da tirosina. É insolúvel em ácidos e álcalis (BLEEHEN et al., 1992).

A feomelanina é uma macromolécula sintetizada em organelas arredondadas (feomelanossomas) de $0,7 \mu\text{m}$ de diâmetro (BOISSY, 1988), 10 vezes menor do que um linfócito (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1990). 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 (JIMBOW et al., 1993).

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 vesicoglobulares. 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 vesicoglobulares. 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 (BLEEHEN et al., 1992).

WOLFF et al. (1972) 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. 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 (BOISSY, 1988).

JIMBOW & JIMBOW (1989) 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, como a minociclina. 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), demonstraram o forte poder melanogênico dos estrógenos e da progesterona. A estimulação da melanogênese pelo hormônio melano-estimulante (MSH) é assunto ainda controverso (WONG & ELLIS, 1984). 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 (BLEEHEN et al., 1992). 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 (PARKER, 1981).

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 (WONG & ELLIS, 1984).

3.2 - A PELE E AS RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

As radiações não ionizantes (RNI) são formas de energia eletromagnética que, quando emitidas pelo sol, atingem a superfície da terra, constituindo o espectro solar terrestre. Compreendem as faixas do ultravioleta (RUV), da luz visível (LV) e do infravermelho (IV). As emissões solares se propagam sob a forma de ondas, didaticamente classificadas por sua magnitude. Em fotobiologia, normalmente se usa o comprimento de onda, designado pela letra grega *lambda* (λ), para caracterizar as radiações. O λ das emissões solares varia desde 0,01 nm, radiações gama, até intervalos superiores a 1 mm que correspondem às microondas e às ondas de rádio. A energia que as RNI conduzem é inversamente proporcional ao λ (HARBER & WHITMAN, 1986; KOCHEVAR, 1986).

As RUV variam de 200nm a 400nm. Entre 200nm e 290nm, situam-se as radiações ultravioleta C (UV-C), de baixo poder de penetração e, naturalmente, bloqueadas pela camada de ozônio na estratosfera. De 290nm a 320nm, estão as radiações ultravioleta B (UV-B). Estas, de médio poder de penetração, atravessam a camada atmosférica nos períodos em que sua incidência é perpendicular (ou quase), o que ocorre entre as 10 e 14 horas. A banda entre 320nm e 400nm corresponde às radiações ultravioleta A (UV-A), que têm grande capacidade de atravessar a atmosfera e atingem a superfície da terra logo após a aurora até próximo do ocaso. O olho humano é capaz de captar radiações de 400nm a 800nm que constituem o espectro solar visível, ou radiações luminosas. Acima de 800nm, até 1.000 μ m, situam-se as radiações infravermelhas (RIV), de grande poder de penetração e produtoras de calor (HARBER & WHITMAN, 1986; KOCHEVAR, 1986).

A passagem das RNI através dos tecidos é conhecida como transmissão. Os raios que incidem sobre a pele estão sujeitos a reflexão, difração e dispersão. A reflexão é a volta do fecho em direção à fonte emitente, depois de ter tocado a pele. Pode ocorrer em sua superfície (reflectância direta), na epiderme (reflectância epidérmica), ou na derme (reflectância dérmica). Da mesma forma pode-se observar dissipação da radiação incidente, e sua conseqüente absorção por moléculas tissulares, tais como DNA, RNA, polipeptídeos, porfirinas, entre outras. Denominam-se cromóforos estas moléculas capazes de absorver RNI. Quando um raio de luz, ao atravessar meios diferentes, muda de direção, diz-se que ocorreu difração (KOCHEVAR, 1986).

Ao absorver energia radiante, o cromóforo passa de seu estado de repouso ao ativado. Esta ativação molecular pode acarretar uma série de fenômenos fotobiológicos,

como a dissociação molecular com formação de radicais livres. Esta molécula ativada tende a voltar ao seu estado inicial e, para isso, necessita liberar a energia recebida, e o faz sob a forma de liberação de calor, emitindo irradiação de fosforescência, de fluorescência, ou simplesmente transferindo-a a outra molécula, desencadeando uma reação fotoquímica secundária. Nestes processos sempre há perdas de energia por dissipação. Quando ocorre fluorescência, por exemplo, a energia luminosa liberada é inferior à recebida, portanto com o λ maior (KOCHEVAR, 1986).

A penetração das emissões solares na pele é diretamente proporcional ao λ . A UV-B, portanto, exerce sua ação fotobiológica nas camadas mais superficiais da pele. Em grande parte é dissipada na epiderme (apenas 10% atinge a derme reticular); tem efeito eritematígeno e é a principal responsável pelas metaplasias que ocorrem nesse nível do tegumento. A UV-A é dissipada na derme (cerca de 20% pode ser detectada na derme profunda). Sua capacidade eritematógena é 1.000 vezes inferior à da UV-B. É a principal responsável pela elastose solar e pelas manifestações degenerativas que levam ao fotoenvelhecimento da pele. Outros fatores envolvidos na permeabilidade da pele às RNI são a melanina, o ácido urocânico, o colesterol, os aminoácidos aromáticos da queratina e pequenos peptídeos tissulares (KOCHEVAR et al., 1993).

A ação fotoprotetora da melanina decorre de sua capacidade de absorver RNI desde o UV até o IV. PATHAK et al. (1962) demonstraram que as RUV aumentam a atividade melanocítica, induzindo hiperpigmentação na pele. As RUV longas, e em menor grau a LV, são capazes de escurecer melanina pré-existente e desencadear sua síntese (CARRUTHERS, 1966). 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 (KOCHEVAR et al., 1993).

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 UV-A, desenvolvida por Robert Wood em 1903 (GILCHREST et al., 1977), 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 poríria 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) (GILCHREST et al., 1977).

Segundo GILCHREST et al. (1977), 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 melhor identificadas sob a lâmpada de Wood. Pode-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), 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 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.

3.3- MELASMA

3.3.1 - CONCEITO

Segundo RABELLO (1980), o melasma pode ser definido como uma "mancha pigmentária, de cor 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" (RESNIK, 1967).

A caracterização clínica dos melasmas, como hoje os identificamos, já era conhecida dos autores do início do século (BROCQ, 1907) 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) 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.

As lesões não são precedidas nem evoluem com eritema, escamação, atrofia ou prurido (DEGOS, 1981).

3.3.2 - EPIDEMIOLOGIA

O melasma é uma afecção comum que, por causar apenas dano estético, não é, usualmente, motivo de consulta dermatológica. BOPP et al.(1973), 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) 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 (SÁNCHEZ et al., 1981) 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 (MOSHER et al, 1993).

As lesões nos melasmas são mais evidentes durante ou logo após períodos de exposição ao sol (MOSHER et al., 1993).

3.3.3 - 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) demonstraram o forte poder melanogênico do estrógeno e da progesterona.

NEWCOMER et al. (1961), 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), acompanhando 203 pacientes em uso de ACO por 2.664 ciclos, observou melasma em apenas 1 (0,5%).

THIERS (1966) 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) 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) 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), 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 é a luz solar, atuando em pacientes predispostos e que estiveram usando ACO por longo tempo ou em altas doses.

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

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

BEDI & BHUTANI (1975), 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 2 grupos estudados.

SMITH et al. (1977) 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, terapêutica combinada estrógenos-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), 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) referem o melasma em 50% a 70% das gestações, surgindo, preferentemente, na segunda metade da gravidez.

LUTFI et al. (1985), avaliando a função tireoidiana de 84 mulheres não grávidas, portadoras de melasma, encontraram a frequência 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), 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 (BRUINSMA, 1987). A hidantoína e a amiodarona podem desencadear hiperchromias na pele, muito semelhantes ao melasma (BORK, 1988).

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

VÁZQUEZ et al. (1988), 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) 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), 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 (SÉZARY & DURUY, 1936) e é ressaltado por todos que, hoje, estudam a matéria (MOSHER et al., 1993).

GRIFFITHS et al. (1993), em uma amostra de 50 mulheres com melasma, observaram exacerbação pelo sol em 98%.

SACRE (1994), 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.

3.3.4 - 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).

3.3.4.1 - 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 (PATHAK et al., 1986).

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

3.3.4.2 - CLASSIFICAÇÃO PELO SEXO

Os melasmas podem comprometer ambos os sexos. Desta forma podem ser classificados em masculinos e femininos. Os últimos são muito mais freqüentes, porém não se dispõe de referências percentuais (VÁZQUEZ et al., 1988).

3.3.4.3 - CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA

NARDELLI (1930), *apud* SÉZARY & DURUY (1936), 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) reconhecem três padrões de melasma, clinicamente identificados: centro-facial, malar e mandibular, correspondendo, respectivamente, 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), PONZIO & CRUZ (1993) 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.

3.3.4.4 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Segundo MOSHER et al. (1993), 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.

3.3.4.5 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

SÁNCHEZ et al. (1981) identificaram dois padrões distintos de melasmas à histopatologia. Um tipo epidérmico, no qual maior concentração de melanina pode ser observada nas camadas basal e supra-basal, 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.

3.3.4.6 - CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LÂMPADA DE WOOD

A partir das observações de GILCHREST et al. (1977), SÁNCHEZ et al. (1981) 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 recebidas, não as refletem, tornando o melasma indetectável no comprimento de onda emitido por essa fonte luminosa.

3.3.5 - 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.

3.3.5.1 - MICROSCOPIA ÓPTICA

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

ORMSBY & MONTGOMERY (1954) 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 hiperpigmentações restritas.

PINKUS & MEHREGAN (1969), *apud* NEERING (1975), 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) 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). 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 (MISHIMA, 1978).

Para PATHAK et al. (1986), 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), a solução de Fontana-Masson (nitrate de prata amoniado) cora a melanina e a pré-melanina de preto, pela redução do nitrate de prata a prata livre. É, 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 (SCHMORL, 1922).

Exames citoquímicos fornecem informações tanto dos aspectos diagnósticos como do estado funcional dos melanócitos juncionais no processo patológico (MISHIMA, 1974, *apud* MISHIMA, 1978). 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 (MISHIMA, 1966).

3.3.5.2 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA

As alterações observadas no melasma à microscopia eletrônica, quando comparadas à pele normal, restringem-se às camadas celulares inferiores da epiderme lesada. Os melanócitos interfoliculares, dispostos na camada basal, avançam em direção à derme. Apresentam-se com pericário abundante e repleto de mitocôndrias bem desenvolvidas, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático e ribossomas, sugerindo aumento da atividade celular (KONRAD & WOLFF, 1973). Esses autores estudaram o padrão de distribuição dos melanossomas na epiderme, em diversas hiperpigmentações cutâneas, tendo por comparação a pele não hiperpigmentada dos próprios indivíduos. Nos controles, observaram que os complexos formados pelos melanossomas constituíram-se no

achado principal, enquanto nas lesões, predominou sua distribuição isolada. Em média, o tamanho dos melanossomas, em seu diâmetro transverso, foi maior na pele comprometida, existindo, inclusive, uma relação direta entre o tamanho dessas organelas e sua distribuição pela epiderme. Dentre os casos que estudaram, três eram melasmas. Em um desses, associado a carcinoma metastático, não foram realizados controles. Nos dois outros casos de melasma, o tamanho médio dos melanossomas e o percentual de formas isoladas foram maiores do que a média dos demais casos, tanto na pele lesada como na de área não exposta (controle).

No melasma, a DOPA-reação mostra melanócitos moderada a fortemente positivos, com dendritos bem desenvolvidos na junção dermo-epidérmica. A coloração de Fontana-Masson revela aumento de melanossomas na epiderme profunda, nas áreas lesadas. À microscopia eletrônica, observam-se melanossomas transferidos aos queratinócitos, onde aparecem como conglomerados, no interior de vacúolos fagocíticos, não obstante alguns permaneçam isolados. Esses vacúolos dos queratinócitos contêm pequenas quantidades de fosfatase ácida, se comparados aos dos melanófagos. No entanto, nas camadas granulosa e córnea, onde é grande a quantidade de melanossomas em degradação, a concentração de fosfatase ácida é maior, sugerindo que o destino final dessas organelas é o mesmo, estejam elas na derme ou na epiderme (MISHIMA, 1978).

ONODA (1987) estudou os mecanismos histológicos que levam à incontinência pigmentar, em 1 caso de melanose facial feminina e em outro com hiperpigmentação pós-inflamatória e, experimentalmente em cobaias, em pigmentações decorrentes de irritantes primários e de sensibilizantes. Observou que fagócitos invadem a epiderme e fagocitam melanossomas, presentes tanto nos queratinócitos quanto nos corpos citóides (queratinócitos degenerados), retornando à derme através de fendas na lâmina basal. Nem na melanose facial feminina, como na hiperpigmentação pós-inflamatória, encontrou melanossomas livres na derme, nem a protrusão de dendritos de melanócitos, abaixo da lâmina basal, para o interior da derme.

3.3.6 - TRATAMENTO DO MELASMA

Poucas referências têm sido feitas ao tratamento sistêmico dos melasmas. Dentre elas, destacam-se o uso da vitamina C e a quelação. Em teoria, a redução do cobre na tirosinase é acompanhada pela diminuição da atividade dessa enzima, reduzindo a produção de melanina (CARRUTHERS, 1968). Esse autor não apresenta resultados desse

tratamento. Refere, no entanto, o efeito favorável de quelantes tópicos, incluindo edetato de sódio, em 1 dos 6 casos de melasma submetidos a essa terapêutica.

No que diz respeito à vitamina C, ainda há controvérsias quanto a sua indicação. CARRUTHERS (1968) não a considera ativa, por via oral. ROBINS (1972), no entanto, atribui à deficiência de vitamina C, decorrente do catabolismo oxidativo dessa vitamina em presença de depósitos tissulares de ferro, parte da pigmentação observada na hemocromatose. Além disso, relata efeitos clareadores do ácido ascórbico, em altas doses, na doença de Addison. Atribui à vitamina C importante papel na estabilidade, e concentração, de grupos sulfidril que têm efeito inibitório sobre a melanogênese. BEDI & BHUTANI (1975) incluem a vitamina C no arsenal terapêutico dos melasmas.

Topicamente, diversos produtos têm sido prescritos para o tratamento dos melasmas, desde os mercuriais até os modernos despigmentantes. O bicloreto de mercúrio e o monobenzil éter de hidroquinona foram os primeiros produtos a apresentar resultado efetivo (SÉZARY & DURUY, 1936). Hoje, ambos estão proscritos da terapêutica das melanodermias; este pelos riscos de acromias definitivas e aquele, por sua toxicidade.

A hidroquinona, como tal, tem sido indicada como despigmentante desde 1961 (ORTONNE, 1986). Conforme JIMBOW et al. (1974), a aplicação tópica de hidroquinona a 2% ou 5% em cobaios negros, causa diminuição na formação de melanossomas, marcada alteração na sua estrutura interna, aumentando a degradação, e destruição de organelas melanocíticas, assim como necrose de melanócitos. Apresenta-se sob a forma de cristais, solúveis na água, na proporção de 1:17, e 4 vezes menor no álcool. Escurece, por oxidação, quando em contato com o ar e exposta à luz. Atua por aumentar a excreção de melanina dos melanócitos e por diminuir sua produção, inibindo a tirosinase. Em altas concentrações (superiores a 5%), ou pelo uso prolongado, pode ocasionar escurecimento da pele, principalmente nas áreas expostas, por ocronose. Não deve ser utilizada em pele com solução de continuidade. Por absorção percutânea, efeitos sistêmicos, semelhantes aos produzidos pelo fenol, podem ser observados. O contato com os olhos pode ocasionar pigmentações e opacificações de córnea (REYNOLDS, 1993).

KLIGMAN & WILLIS (1975) relataram uma fórmula, hoje clássica no tratamento dos melasmas, que associa hidroquinona (a 5%), tretinoína (a 0,1%) e dexametasona (a 0,1%).

A ação clareadora dos corticosteróides foi relatada por outros autores (NEERING, 1975; KANWAR et al., 1994). Nenhum deles, no entanto, esclarece a forma de ação dessa droga nos melasmas.

PATHAK et al. (1986), estudando a utilidade do ácido retinóico no tratamento dos melasmas, concluíram: "(1) a luz solar exacerba o melasma; (2) boa despigmentação pode ser obtida com hidroquinona a 3% ou 4%, desde que o paciente evite a luz solar e que use fotoprotetores efetivos; (3) hidroquinona estabilizada a 4% ou 5% é efetiva para diminuir a pigmentação da pele, mas é altamente irritante; (4) a hidroquinona a 2%, isoladamente, não é irritante, porém é muitas vezes inefetiva, sendo recomendada para tratamento de manutenção; (5) uma rápida diminuição da pigmentação da pele é obtida com 2% a 3% de hidroquinona, combinada com 0,05% a 0,1% de ácido retinóico, com ou sem corticosteróides; (6) corticosteróides não são essenciais nas formulações despigmentantes; (7) formulações contendo 2% de hidroquinona e 0,05% ou 0,1% de ácido retinóico em loção hidro-alcoólica produzem consistentemente bons ou excelentes resultados, levando o paciente a evitar exposição ao sol e a usar fotoprotetores de amplo espectro".

MILSTEIN (1981) relatou o efeito favorável do 5-fluorouracil a 5%, aplicado por 2 semanas, previamente ao uso de agentes clareadores, à base de hidroquinona.

SÁNCHEZ & VÁZQUEZ (1982) observaram efeito favorável (em até 88% dos casos tratados) de soluções hidro-alcoólicas de hidroquinona a 3%.

Os efeitos clareadores do ácido azelaico, por inibição competitiva com a tirosinase, foram descritos por NAZZARO-PORRO & PASSI (1978). Hoje, no entanto, a principal indicação terapêutica desse produto é para o tratamento do acne (NAZZARO-PORRO, 1987).

Em estudo duplo-cego, PIQUERO MARTIN et al. (1988), compararam os efeitos clareadores do ácido azelaico com os da hidroquinona, em melasma. Concluíram que o ácido azelaico não superou a hidroquinona como medicamento de eleição para o tratamento dos melasmas, constituindo-se em uma droga alternativa.

BALIÑA & GRAUPE (1991) compararam os resultados do tratamento do melasma pelo ácido azelaico a 20% e pela hidroquinona a 4%, durante 24 semanas. Os resultados com a hidroquinona foram ligeiramente superiores, porém concluem pela superioridade do ácido azelaico, por não afetar melanócitos normais nem fibroblastos, razão por que não produz leucodermias persistentes nem ocronose.

JIMBOW (1991) testou um derivado fenólico tioéter aminado, o N-acetil-4-S-cisteaminilfenol a 4% em emulsão óleo em água, com resultados muito promissores. Observou resposta favorável em 8 de 12 pacientes tratadas, inclusive com regressão de melanófagos dérmicos em alguns casos. Esse produto é um substrato para a tirosinase que

afeta os melanócitos em síntese ativa de pigmento. Em contato com essa enzima, forma um pigmento marrom escuro, capaz de absorver as RUV e o espectro visível.

GRIFFITHS et al. (1993), em um estudo controlado, avaliaram a efetividade do ácido retinóico a 0,1%, veiculado em creme e aplicado por 40 semanas, no tratamento dos melasmas. Observaram resultados favoráveis em 68% dos casos, contra apenas 5% nos controles.

A necessidade de proteção solar adequada tem sido ressaltada por diversos autores, como já mencionado. WOLFE (1969) alerta que a pigmentação solar precoce, que ocorre uma hora após a exposição a radiações com λ acima de 320nm (fenômeno de Meirowsky), é devida ao escurecimento de melanina pré-formada presente no interior de queratinócitos. Conclui, então, que devem-se eleger filtros solares que protejam a pele das RUV em todo o seu espectro.

VÁZQUEZ & SÁNCHEZ (1983) compararam os resultados dos tratamentos de melasmas com despigmentantes tópicos, associados ou não a fotoprotetores de amplo espectro. Observaram melhor resposta terapêutica (96,2% de melhora) no grupo com a associação, em comparação com o que não usou fotoprotetores (80,7% de melhora).

Modernamente, diversos novos produtos têm sido preconizados como clareadores em hipermelanoses cutâneas: Melawhite®, Ácido Kójico®, Arbutin®, Antipollon®, entre outros. Têm sido incorporados em cosméticos, mas nenhum deles, no entanto, a par de seus efeitos, aparentemente favoráveis, tem sua efetividade comprovada cientificamente. Os primeiros atuam por inibição da tirosinase, e o Antipollon® (trissilicato de alumínio coloidal), por adsorção de melanina nas camadas superiores da epiderme.

Os melasmas, em virtude de sua etiologia multifatorial e não totalmente esclarecida, carecem, ainda, de terapêutica ideal.

4 - MATERIAL E MÉTODO

4 - MATERIAL E MÉTODO

4.1- MATERIAL

4.1.1 - PRÉVIO AO ESTUDO

O Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) foi sede da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da mesma Universidade (Serviço). Hoje, além de manter esta vinculação universitária, desenvolve o Programa de Residência Médica em Dermatologia da ISCMPA, estando estruturado em setores, entre os quais o Ambulatório de Cosmiatria e o Setor de Anatomia Patológica, com laboratório próprio.

Na rotina do Serviço, os usuários são atendidos no ambulatório, pelo médico residente, sob supervisão. Nessa ocasião é preenchida a ficha clínica (prontuário). Quando pertinentes, exames subsidiários são solicitados e/ou técnicas especiais são executadas, incluindo biópsia de pele.

A biópsia de pele é feita sob anestesia local, em sítios previamente determinados, de preferência com *punch* dermatológico.

O material assim obtido é fixado em solução de formaldeído a 10%, para posterior processamento histológico, utilizando-se o histotécnico. Uma vez incluído em parafina, é cortado em micrótomo manual, distendido em lâmina, corado e montado. Os blocos de parafina, com o material residual, são catalogados e armazenados, assim como uma lâmina pronta, de cada uma das colorações realizadas.

O Setor de Anatomia Patológica atende à demanda, executando os exames histopatológicos do Serviço, desde sua implantação, em 3 de maio de 1967. O Serviço conta com um dermatopatologista, responsável pelos resultados dos exames.

O melasma tem despertado o interesse dos médicos do Ambulatório de Cosmiatria do Serviço e, a partir de 1987, todos os casos passaram a ser incluídos em protocolo específico, com o propósito de serem melhor classificados, estudados e tratados.

Esse protocolo específico contempla, além dos dados de identificação, informações sobre a história da doença atual, com informações sobre os possíveis fatores desencadeantes, situação hormonal, uso de drogas, resultados dos exames da pele à luz natural e sob a lâmpada de Wood. A biópsia de pele, sempre com a anuência dos pacientes, é realizada conforme a rotina, utilizando-se *punch* de 2mm a 3mm, sob anestesia local. A escolha do local a ser biopsiado é feita sob a lâmpada de Wood.

O material, já fixado, é encaminhado ao laboratório de anatomia patológica, para processamento. Os casos de melasma, pela rotina, são corados pelo método da hematoxilina-eosina (HE) e pela coloração de Perls.

As lâminas, assim obtidas, são vistas pelo patologista para diagnóstico. Pelo HE obtêm-se a impressão geral da lâmina e as estruturas ali representadas. Identificam-se o grau e o sítio de deposição da melanina, buscando classificar, histopatologicamente, o caso. A coloração de Perls objetiva descartar impregnações por hemossiderina.

A quantificação dos grumos de melanina na derme, nessa fase, é feita pelo grau de comprometimento e expressa, numericamente, de "0" a "3", a saber: "0" ausentes; "1" discretos; "2" moderados; "3" nítidos.

O critério para a classificação histopatológica dos melasmas, baseado no estudo de SÁNCHEZ et al. (1981), leva em consideração o grau de comprometimento dérmico e a localização do pigmento melânico. Consideram-se epidérmicos os casos em que a melanina está ausente na derme, ou presente no interior de macrófagos, em grau discreto; dérmicos quando forem nítidos os depósitos melânicos na derme, comprometendo, inclusive, derme reticular; quando forem moderados os depósitos melânicos, o caso é classificado como misto. Em todos a epiderme mostra maior quantidade de melanina, porém é nos epidérmicos que se observa maior concentração.

4.1.2 - RELATIVO AO ESTUDO

O fichário do Setor de Anatomia Patológica do Serviço foi revisado, com o objetivo de identificar todos os casos de mulheres biopsiadas, clínica e histopatologicamente diagnosticados como melasma, até a data do início deste estudo, 31 de outubro de 1994. Os casos, assim selecionados, constituíram a amostra original, designada como N₁.

Identificados os casos, buscou-se o cruzamento dos dados com as respectivas fichas clínicas (prontuários das pacientes), para a obtenção dos elementos necessários ao preenchimento do protocolo (ANEXO 1).

As preparações histológicas (lâminas montadas), relativas aos casos identificados, foram separadas do arquivo, para revisão ulterior, assim como os blocos de parafina correspondentes.

Novos cortes histológicos foram feitos, sempre na dependência de material suficiente no bloco de parafina. Esses cortes foram corados pelo método de Schmorl, para melhor identificação da melanina.

4.2 - MÉTODO

4.2.1 - PREPARAÇÃO DAS NOVAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS

Todos os casos de melasma em mulheres, presentes no arquivo do Setor de Anatomia Patológica do Serviço, foram incluídos no estudo, mesmo aqueles cujas fichas, ou o material para novos estudos histopatológicos, estivessem incompletos.

Uma vez selecionados, os casos foram protocolados, e o material (fichas, lâminas e blocos de parafina) a eles relativo, reexaminado.

Novos cortes histológicos foram feitos, sempre que a quantidade de material contido nos blocos de parafina assim o permitisse. As lâminas foram preparadas segundo a técnica histológica de rotina. Os blocos foram montados e cortados em micrótomo manual; procurou-se manter a espessura dos cortes entre 3 μ a 5 μ . As fitas assim obtidas foram distendidas em lâminas histológicas, para posterior coloração pela técnica de Schmorl.

A técnica de Schmorl 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 cianureto de ferro e 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.

4.2.2 - PREENCHIMENTO DO PROTOCOLO

Os protocolos, numerados seqüencialmente, foram divididos em 2 partes. A primeira, com dados pré-existentes, extraídos das fichas clínicas e anatomopatológicas, e a segunda, com os dados obtidos através das lâminas coradas pelo método de Schmorl (ANEXO 1).

4.2.2.1 - DADOS PRÉ-EXISTENTES

As pacientes foram identificadas pelos números de registro no hospital (número do prontuário) e no Setor de Anatomia Patológica do Serviço (número da lâmina).

Dos dados de identificação e anamnese foram extraídas as informações a respeito da idade das pacientes, profissão, cor, tempo de evolução do melasma, idade

de ocorrência da menarca, número de gestações concebidas e a termo, regularidade dos ciclos menstruais, além de informações sobre o uso de contraceptivos orais e outras drogas.

O fator causal atribuível corresponde à informação apontada, à época da entrevista, como tendo sido a 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). Para isso foi utilizada lâmpada fluorescente, de 20 watts, com filtro de óxido de níquel que permite a emissão de RNI na faixa entre 340 e 400 nm, com pico máximo em 365 nm.

4.2.2.2 - DADOS NOVOS

4.2.2.2.1 -Reexame das Lâminas

A coloração de Schmorl foi realizada mesmo nos cortes pequenos. Utilizou-se o material residual nos blocos de parafina, como exposto acima. Quando da inexistência de material suficiente, o caso não foi excluído, mas computado na análise global. Os casos que puderam ser selecionados para o novo estudo constituíram a segunda amostra, designada como N₂.

A leitura das novas lâminas, coradas pelo método de Schmorl, foi feita sempre pelo mesmo pesquisador, sem o conhecimento dos dados clínicos. A referência mantida foi, apenas, o número da lâmina.

A técnica de Schmorl permite a rápida identificação dos melanossomas, estejam eles na epiderme ou na derme. A metodologia utilizada na quantificação dos depósitos dérmicos de melanina vem descrita a seguir.

Em cada lâmina corada identificam-se, em pequeno aumento, os 3 melhores cortes. Por melhor corte entende-se aquele que: não apresenta artefatos (tais como dobras, falhas pela navalha, etc.); a quantidade de epiderme, derme superficial e média é a mais representativa da lâmina; a coloração é 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.

Utilizou-se o formulário de registro de dados (ANEXO 2), para registro dos dados, à medida que estes iam sendo obtidos.

4.2.2.2.2 - Determinação dos Índices de Densidade, Dérmico Superficial e Dérmico Reticular

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, é 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, atribui-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. Esses dados são apresentados no ANEXO 3.

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.

4.2.2.2.3 - Cálculo do Índice de Concentração Dérmica de Melanina

O cálculo do índice de concentração dérmica de melanina (ICDM) é baseado na concentração dos aglomerados de melanina na derme superficial e reticular e no tamanho desses grumos, traduzidos, respectivamente, pelo IDS, IDR e ID.

Optou-se por três formas diferentes de calcular o ICDM, baseadas na média aritmética, na média mais o desvio padrão e na mediana. Procurou-se respeitar o mesmo critério, em cada caso, desde os cálculos iniciais até a fórmula final. O princípio geral adotado foi o seguinte: os valores dos índices originais obtidos (ID, IDS e IDR) foram distribuídos em tabelas de grupamentos simples (ANEXOS 4, 5 e 6); em cada série obtiveram-se a média, o desvio padrão e a mediana.

- Cálculo do índice baseado na média aritmética:

Obteve-se o índice (M) de concentração de melanina na derme, baseado na média aritmética, através da média simples dos valores de ID, IDS e IDR, pela fórmula:

$$M = \frac{ID + IDS + IDR}{3}$$

onde:

M = índice de concentração de melanina na derme baseado na média
 ID = índice de densidade
 IDS = índice de melanina na derme superficial
 IDR = índice de melanina na derme reticular

- Cálculo do índice baseado na mediana:

O índice (MD) 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:

$$MD = \frac{(ID \times md_{ID}) + (IDS \times md_{IDS}) + (IDR \times md_{IDR})}{md_{ID} + md_{IDS} + md_{IDR}}$$

onde:

MD = índice de concentração de melanina na derme baseado na mediana
 ID = índice de densidade
 md_{ID} = mediana dos índices de densidade
 IDS = índice de melanina na derme superficial
 IDR = índice de melanina na derme reticular
 md_{IDR} = mediana dos índices de melanina na derme reticular

- Cálculo do índice baseado na média mais o desvio padrão:

O índice (Msd) de concentração de melanina na derme, baseado na média mais o desvio padrão, foi obtido pela média ponderada dos índices originais (ID, IDS e IDR). O peso atribuído a cada parcela foi sua respectiva média somada a 1 desvio padrão, pela fórmula seguinte:

$$\text{Msd} = \frac{(\text{ID} (\bar{X}_{\text{ID}} + \text{sd}_{\text{ID}})) + (\text{IDS} (\bar{X}_{\text{IDS}} + \text{sd}_{\text{IDS}})) + (\text{IDR} (\bar{X}_{\text{IDR}} + \text{sd}_{\text{IDR}}))}{(\bar{X}_{\text{ID}} + \text{sd}_{\text{ID}}) + (\bar{X}_{\text{IDS}} + \text{sd}_{\text{IDS}}) + (\bar{X}_{\text{IDR}} + \text{sd}_{\text{IDR}})}$$

onde:

Msd	=	índice baseado na média + desvio padrão
ID	=	índice de densidade
\bar{X}_{ID}	=	média da densidade
sd_{ID}	=	desvio padrão do índice de densidade
IDS	=	índice dérmico superficial
\bar{X}_{IDS}	=	média do índice dérmico superficial
sd_{IDS}	=	desvio padrão do índice dérmico superficial
IDR	=	índice dérmico reticular
\bar{X}_{IDR}	=	média do índice dérmico reticular
sd_{IDR}	=	desvio padrão do índice dérmico reticular

- Escolha do ICDM:

A decisão sobre qual dos três índices obtidos (M, MD ou Msd) representaria o ICDM ficou na dependência da distribuição da série de dados que cada um produziu, pelo exposto a seguir.

4.2.2.2.4 - Classificação dos Melasmas pelo Índice de Concentração Dérmica de Melanina

Buscou-se classificar os melasmas, pela concentração de melanina na derme, em epidérmicos e dérmicos. Para isso procurou-se estabelecer um ponto de corte em cada uma das três séries de índices obtidos (M, MD ou Msd).

- Determinação do ponto de corte:

Pela inexistência de referenciais definidos, a determinação do ponto de corte nesta série em estudo é uma medida arbitrária. Optou-se por adotar o percentil que melhor distinguisse os melasmas dérmicos dos epidérmicos e, principalmente, propiciasse o enquadramento dos melasmas mistos em uma dessas categorias.

Na amostra original, os melasmas foram classificados pelo exame histopatológico de rotina em epidérmicos, dérmicos e mistos. Se excluirmos os mistos, nessa amostra N_1 , e estabelecermos o novo percentual para epidérmicos e dérmicos, encontraremos o percentil correspondente aos epidérmicos, nesse grupo.

Arbitrou-se que o ponto de corte, para a classificação dos melasmas pelo novo índice obtido (ICDM), corresponde ao percentil dos melasmas epidérmicos na série original, conforme descrito no parágrafo anterior.

- Critérios para a escolha do ICDM:

O ICDM foi escolhido entre os três índices (M, Msd ou MD), elegendo-se aquele que proporcionou o melhor comportamento clínico-epidemiológico, aliando praticidade de cálculo, uniformidade de distribuição de dados e melhor classificação dos melasmas mistos, identificados na classificação histopatológica da amostra original. Para essa escolha os valores foram distribuídos pela frequência (Anexos 4, 5 e 6) e gráficos de dispersão.

- Classificação

Estabelecido o método de quantificação do ICDM, os casos que compuseram a amostra foram classificados pelo ponto de corte (PC) obtido, designando-se como epidérmicos os que apresentaram índice inferior ao ponto de corte ($ICDM < PC$) e, como dérmicos, os demais ($ICDM > PC$).

4.2.3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Criou-se um banco de dados, em Epi Info (DEAN et al., 1990), que proporcionou a elaboração das tabelas de distribuição de frequências e o cruzamento das variáveis.

As médias, medianas e os desvios padrões, conforme acima especificado, assim como o teste t de Student e o coeficiente de correlação, escolhidos para comparar séries de dados, como as dos diversos índices e estes com os dados da classificação histopatológica, foram obtidos pelas formas clássicas, conforme RUIZ (1983) e JACQUES & WAGNER (1989).

Para análise, e sempre que pertinente, os resultados foram dispostos em tabelas de contingência (2×2 ou $2 \times n$) (Figura 1).

FATOR EM ESTUDO	EFEITO CLÍNICO		
	presente +	ausente +	
presente +	a	b	a + b
ausente +	c	d	c + d
	a + c	b + d	$\Sigma abcd$

Figura 1 – Tabela de contingência (2 x 2)

O risco relativo (RR), estimado pela razão de chances (RC), o intervalo de confiança (IC), o teste do Qui-quadrado de Mantel-Haenszel e o teste exato de Fischer foram calculados pelo Epi Info.

O intervalo de confiança e a RC (produto cruzado: ad/bc) foram obtidos usando a aproximação de Cornfield (FLEISS, 1981, *apud* DEAN et al., 1990). Para o Qui-quadrado de Mantel-Haenszel o programa usa a fórmula:

$$X^2_{MH} = \frac{(N-1) ((a \times d) - (b \times c))^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

O valor esperado (E), em cada casela, foi obtido pela fórmula:

$$E = (\Sigma \text{coluna} \times \Sigma \text{linha}) / \text{casela}$$

Sempre que o valor esperado, em qualquer das células, foi menor do que 5, considerou-se o teste exato de Fischer, com probabilidade bicaudal, calculado pelo Epi Info, conforme ROSNER (1982), *apud* DEAN et al. (1990).

A menos que especificado de forma diferente, o nível de significância considerado foi 5% ($p = 0,05$).

Para avaliar testes diagnósticos ou sinais clínicos, a partir das tabelas de contingência, foram calculados: a sensibilidade, a especificidade, a acurácia, o valor preditivo, a prevalência e a razão de verossimilhança ou de probabilidades, conforme FLETCHER et al. (1982).

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 - COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram identificados 73 casos de melasma, entre as 17.843 biópsias que compõem o arquivo do Setor de Anatomia Patológica do Serviço de Dermatologia da UFRGS na Santa Casa de Porto Alegre. 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, respeitada a data limite considerada, 31 de outubro de 1994.

Os 73 casos biopsiados foram selecionados para o estudo, mesmo que os prontuários não estivessem completos. Desta forma, alguns itens do protocolo não puderam ser preenchidos na totalidade dos casos, razão por que o número de casos não foi constante em todas as variáveis estudadas. O texto, as figuras e as Tabelas apresentam, em cada quesito analisado, o número (n) de casos válidos, ou expressam os valores totais considerados.

A coloração de Schmorl só pôde ser realizada em 50 dos 73 casos (68,5%), pois os demais não apresentavam material suficiente nos blocos de parafina que permitisse o preparo de novas lâminas. Desta forma, a amostra original (N_1) ficou constituída por 73 casos, e a outra (N_2), que permitiu a determinação do ICDM, por 50 casos (Figura 2).

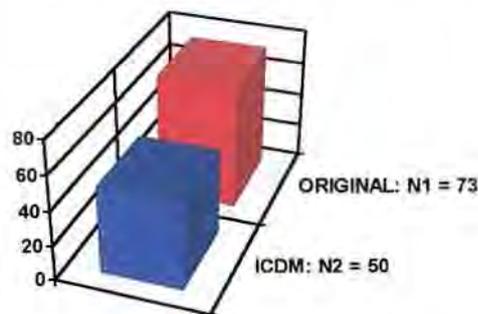


Figura 2 - Composição da amostra estudada

5.2 - ANÁLISE DA AMOSTRA ORIGINAL (N_1)

Entendeu-se por amostra original (N_1) o total de casos de melasma em mulheres, selecionados conforme critérios acima descritos, totalizando 73 casos. Os dados foram analisados segundo a faixa etária, a cor da pele, a profissão, o tempo de evolução do melasma, a idade de ocorrência da menarca, a freqüência de gestações concebidas e a

termo, o uso de anticoncepcionais orais (ACO) e outros medicamentos, a regularidade menstrual e o fator causal atribuível.

5.2.1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

A idade, no grupo estudado, variou de 19 a 54 anos. A média foi $33,8 \pm 7,75$ anos, e a mediana, 33 anos. Na Tabela 1 agruparam-se os casos, por faixa etária, com intervalos de 10 em 10 anos.

Tabela 1 - Distribuição da Amostra N₁ segundo a Faixa Etária

FAIXA ETÁRIA (anos)	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
< 20	1	1,39	1,37
21 - 30	26	36,1	35,6
31 - 40	33	45,8	45,2
41 - 50	10	13,9	13,7
> 50	2	2,8	2,7
ignorado	1	–	1,4
Total	73	100,0	100,0

5.2.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A COR DA PELE

A maioria dos casos (67,1%) está representada por mulheres brancas. A pele preta, observada em 11% da amostra, correspondeu a negras. A pele parda, relativa a mulheres mestiças, principalmente mulatas, esteve presente em 19,2% dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da Amostra N₁ segundo a Cor da Pele

COR DA PELE	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
branca	49	69,0	67,1
preta	8	11,3	11,0
parda	14	19,7	19,2
ignorado	2	–	2,7
Total	73	100,0	100,0

5.2.3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A PROFISSÃO

A Tabela 3 lista a freqüência das diversas atividades desenvolvidas pelas mulheres selecionadas, observando-se amplo predomínio de funções intradomiciliares (61,6%).

5.2.4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA

A média do tempo de evolução do melasma foi $5,50 \pm 4,46$, e a mediana, 5,0. Grupados a intervalos anuais (Tabela 4), observa-se que 70% dos casos evoluíram há até 8 anos.

Tabela 3 - Distribuição da Amostra N₁ segundo a Profissão

PROFISSÃO	Nº DE CASOS	%
comerciante	4	5,5
costureira	2	2,7
do lar	35	47,9
doméstica	10	13,7
enfermagem	6	8,2
escriturária	4	5,5
estudante	2	2,7
industrial	2	2,7
professora	2	2,7
outras	6	8,2
Total	73	100,0

Tabela 4 - Distribuição da Amostra N₁ segundo o Tempo de Evolução dos Melasmas

TEMPO DE EVOLUÇÃO (anos)	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
< 1	14	21,9	19,2
>1 - 3	13	20,3	17,8
>3 - 5	14	21,9	19,2
>5 - 10	15	23,4	20,5
> 10	8	12,5	11,0
ignorado	9	-	12,3
Total	73	100,0	100,0

5.2.5 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA

A idade da primeira menstruação (Tabela 5) variou entre 9 e 18 anos, com predomínio entre 12 e 14 anos (64,4%). A média, em anos, foi $13 \pm 1,9$, e a mediana, 13.

Tabela 5 - Distribuição da Amostra N₁ segundo a Idade de Ocorrência da Menarca

MENARCA (anos)	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
9	3	5,1	4,1
10	1	1,7	1,4
11	7	11,9	9,6
12	13	22,0	17,8
13	9	15,3	12,3
14	16	27,1	21,9
15	5	8,5	6,8
16	3	5,1	4,1
17	1	1,7	1,4
18	1	1,7	1,4
ignorado	14	-	19,2
Total	73	100,0	100,0

5.2.6 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES

Em relação à frequência de gestações, os casos foram estudados quanto ao total de gestações concebidas, e o total a termo.

5.2.6.1 - TOTAL DE GESTAÇÕES

Totalizaram-se 134 gestações concebidas, na amostra estudada. Entre os 61 casos em que este dado está disponível, a média foi $2,2 \pm 2,2$, e a mediana, 2; 17 (27,9%) eram nuligestas. Trinta e três (54,2%) engravidaram de 1 a 3 vezes (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência de Gestações na Amostra Original

Nº DE GESTAÇÕES (por caso)	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
z	17	27,9	23,3
1	9	14,8	12,3
2	9	14,8	12,3
3	15	24,6	20,5
4	5	8,2	6,9
5	1	1,6	1,4
6	3	4,9	4,1
7	1	1,6	1,4
12	1	1,6	1,4
ignorado	12	-	16,4
Total	73	100,0	100,0

5.2.6.2 - FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES A TERMO

Nem todas as mulheres que engravidaram tiveram gestações a termo (Tabela 7). Das 134 gestações, 102 evoluíram a termo. Das 44 pacientes que engravidaram, 3 são nulíparas. A média de partos por caso foi $1,7 \pm 1,6$, e a mediana, 1.

Tabela 7 - Frequência de Gestações a Termo na Amostra Original

Nº DE GESTAÇÕES A TERMO	FREQUÊNCIA	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
2	20	32,8	27,4
1	11	18,0	15,1
2	10	16,4	13,7
3	14	23,0	19,2
4	3	4,9	4,1
5	1	1,6	1,4
6	2	3,3	2,7
ignorado	12	-	16,4
Total	73	100,0	100,0

5.2.7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE MEDICAMENTOS

Foram identificadas as pacientes que, no momento da entrevista, faziam uso de ACO ou outros medicamentos, tendo sido distribuídas separadamente.

5.2.7.1 - ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

O uso, ou não, de ACO pôde ser avaliado em 64 casos, nos quais a informação está disponível. Trinta e uma (48,4%) dessas pacientes referiram o uso de ACO no momento da entrevista (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos Casos segundo o Uso de Anticoncepcionais Oraís

ACO	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
usuárias	31	48,4	42,5
não-usuárias	33	51,6	45,2
ignorado	9	-	12,3
Total	73	100,0	100,0

A Tabela 9 relaciona os ACO referidos.

Tabela 9 - Anticoncepcionais Orais Mais Frequentes na Amostra Original

ACO	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
Anaciclín ®	1	5,0	3,2
Anfertil ®	1	5,0	3,2
Evanor ®	2	10,0	6,5
Micronor ®	1	5,0	3,2
Microvlar ®	8	40,0	25,8
Neovlar ®	3	15,0	9,7
Nordette ®	2	10,0	6,5
Primovlar ®	2	10,0	6,5
não especificado	11	-	3,5
Total	31	100,0	100,0

5.2.7.2 - OUTROS MEDICAMENTOS

A Tabela 10 relaciona os medicamentos utilizados no momento da entrevista.

Tabela 10 - Medicamentos Utilizados na Amostra Original

MEDICAMENTO	Nº DE CASOS	%
Aldomet ®	1	9,1
Diabinese ®	1	9,1
diazepínicos	3	27,3
Gardenal ®	1	9,1
Polaramine ® + Bricanil ®	1	9,1
Ponstan ®	1	9,1
Propranolol ® + tiazídicos	1	9,1
Puran ®	1	9,1
Total	11	100,0

5.2.8 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL

Quanto à regularidade menstrual, excluídas, obviamente, as pacientes em uso de ACO, observou-se que dois terços delas referiram ciclos regulares (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos Casos, segundo a Regularidade dos Ciclos Menstruais, em Não-Usuárias de Anticoncepcionais Orais

CICLOS	Nº DE CASOS	% CASOS VÁLIDOS	% TOTAL
regulares	18	62,1	42,9
irregulares	11	37,9	26,2
ignorado	13	-	31,0
Total	42	100,0	100,0

5.2.9 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL

A Tabela 12 relaciona a frequência dos fatores, identificados no momento da entrevista, como desencadeantes do melasma.

Tabela 12 - Fator Causal Atribuível na Amostra Original

CAUSA	Nº DE CASOS	%
gravidez	20	27,4
anticoncepcionais	9	12,3
não identificada	44	60,3
Total	73	100,0

5.2.10 – CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA DOS MELASMAS NA AMOSTRA N₁

De acordo com a distribuição das lesões na face, os melasmas foram classificados em centrais e periféricos. A Figura 3 expressa o resultado obtido na amostra original.

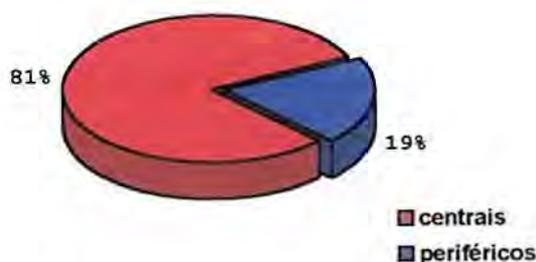


Figura 3 - Classificação topográfica dos melasmas na amostra original (N₁ = 73)

5.2.11 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Pelo exame histopatológico de rotina, os melasmas da amostra N_1 foram classificados em epidérmicos, dérmicos e mistos. Os números encontrados em cada grupo foram, respectivamente, 42, 13 e 18 (Figura 4).

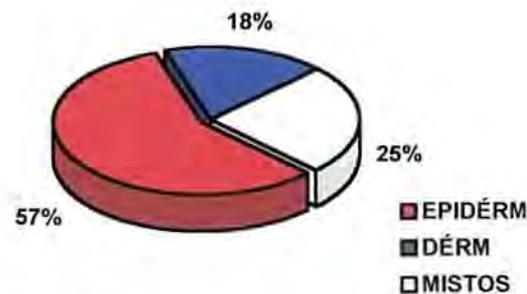


Figura 4 - Classificação histopatológica dos melasmas na amostra original ($N_1 = 73$)

5.2.12 – CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LAMPADA DE WOOD

Pelo exame à lâmpada de Wood, os melasmas são classificados em epidérmicos, dérmicos, mistos e inaparentes. Os resultados, na amostra N_1 , estão apresentados na Figura 5. Não foram observados casos inaparentes. Treze casos não foram referidos e os demais somaram: 35 epidérmicos, 16 dérmicos e 9 mistos.

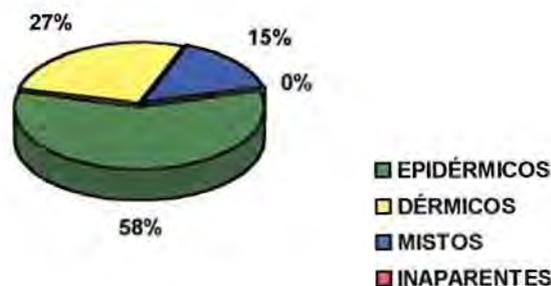


Figura 5 - Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood na amostra original ($n = 60$)

5.3 - CARACTERIZAÇÃO DA SEGUNDA AMOSTRA (N_2)

A amostra N_2 , conforme mencionado, foi extraída da amostra N_1 . Sua análise foi feita a partir da classificação em melasmas dérmicos e epidérmicos, com base no ICDM.

5.3.1 - DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA

Para a escolha do índice de concentração dérmica de melanina (ICDM), foi observada a distribuição dos índices de concentração de melanina na derme superior (IDS) e na derme reticular (IDR), e de sua densidade (ID).

5.3.1.1 - ÍNDICES DÉRMICO SUPERIOR, DÉRMICO RETICULAR E DE DENSIDADE

Os valores obtidos para estes três índices estão expressos na Tabela 13 e nos ANEXOS 3 e 8.

5.3.1.2 - ESCOLHA DO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA

Os resultados obtidos para M, Msd e MD foram muito semelhantes e fortemente correlacionados entre si. Elegeu-se a mediana para descrição do ICDM, por ser esta medida a mais indicada quando a distribuição dos dados é assimétrica (JACQUES & WAGNER, 1989). Além disso, como veremos posteriormente, foi o índice que melhor classificou os melasmas mistos da amostra original. Na Figura 6 observam-se as curvas de distribuição dos três índices obtidos (M, Msd e MD), grupados em intervalos de classe de 0,2. Nas três distribuições os valores situaram-se entre 0,4 e 2,61.

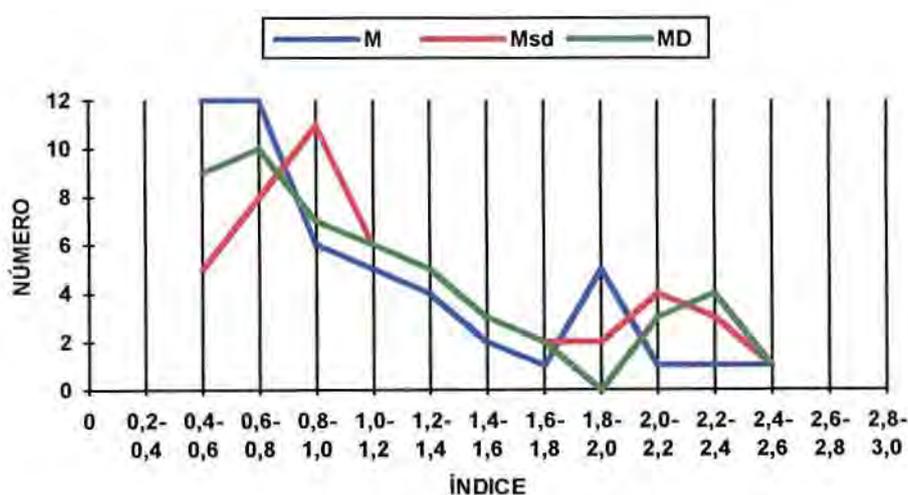


Figura 6 - Curvas de distribuição do M, Msd e MD

A Figura 7 apresenta a distribuição de freqüências dos dados da série escolhida para o ICDM. Observa-se distribuição unicaudal, com discreta tendência bimodal.

Tabela 13 - Distribuição dos Casos pelo ICDM (N₂=50)

NÚMERO DO CASO	COR DA PELE	ÍNDICES DE MELANINA				% ACUMULADO
		IDS	IDR	ID	ICDM	
47	parda	0,22	0	1	0,459	2
14	parda	0,33	0	1	0,500	4
15	branca	0,33	0	1	0,500	
59	branca	0,33	0	1	0,500	8
55	branca	0,16	0,50	1	0,560	10
70	parda	0,50	0	1	0,564	12
8	branca	0,55	0	1	0,583	14
20	branca	0,55	0	1	0,583	
26	parda	0,55	0	1	0,583	18
27	branca	0,55	0,11	1	0,610	20
17	preta	0,77	0	1	0,665	
58	branca	0,77	0	1	0,665	24
10	parda	0,88	0	1	0,707	26
6	preta	1,00	0	1	0,752	
18	branca	1,00	0	1	0,752	
22	branca	1,00	0	1	0,752	
37	branca	1,00	0	1	0,752	34
46	branca	0,88	0,22	1	0,761	36
34	branca	0,75	0,50	1	0,782	38
30	branca	1,00	0,33	1	0,834	40
4	branca	1,25	0	1	0,846	42
49	branca	1,11	0,22	1	0,848	44
33	branca	1,33	0	1	0,876	
66	branca	1,33	0	1	0,876	48
16	parda	1,63	0	1	0,989	50
45	branca	0,66	0	2	1,000	52
5	branca	1,83	0	1	1,064	54
19	branca	0,88	0	2	1,083	56
51	branca	0,85	0,11	2	1,099	58
64	-	1,44	0,77	1	1,108	60
28	branca	2,00	0	1	1,128	62
21	branca	1,50	1,00	1	1,188	64
56	branca	2,22	0	1	1,211	66
41	branca	1,33	0	2	1,252	
62	branca	2,33	0	1	1,252	70
67	branca	2,11	0,83	1	1,375	72
9	preta	1,66	0	2	1,376	74
12	branca	1,83	0,11	2	1,467	76
44	parda	2,16	0	2	1,564	78
60	branca	2,22	0	2	1,586	80
68	branca	1,50	0	3	1,692	82
13	parda	2,33	0,66	2	1,792	84
73	branca	2,22	0,33	3	2,044	86
11	branca	2,44	0	3	2,045	88
42	branca	2,00	0,83	3	2,086	90
54	-	2,55	0,66	3	2,250	92
2	branca	3,00	-	3	2,256	
63	branca	3,00	0	3	2,256	96
29	preta	2,77	0,88	3	2,388	98
23	preta	2,66	1,55	3	2,512	100

IDS = índice dérmico superficial; IDR = índice dérmico reticular; ID = índice de densidade;

ICDM = índice de concentração dérmica de melanina; - = dado não disponível

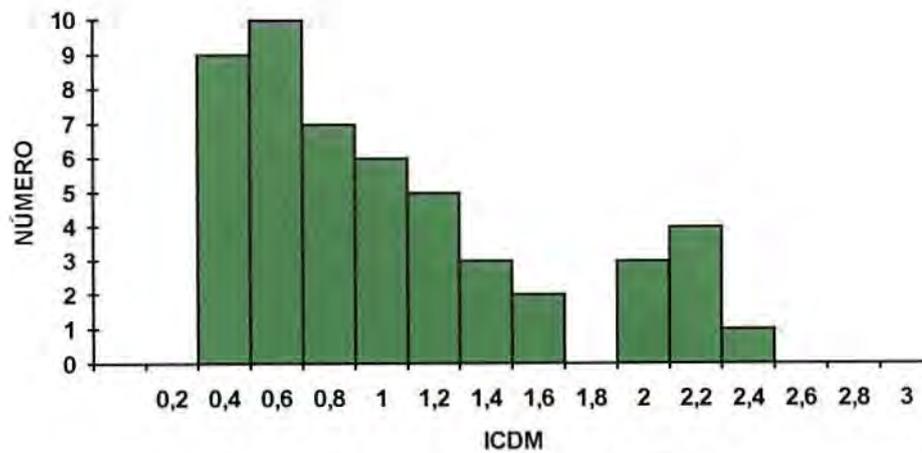


Figura 7 - Distribuição dos valores de ICDM na amostra N_2

As Figuras 8 e 9 exibem, respectivamente, a correlação entre o ICDM e o índice baseado na média (M) e entre o ICDM e o índice baseado na media mais o desvio padrão (Msd).

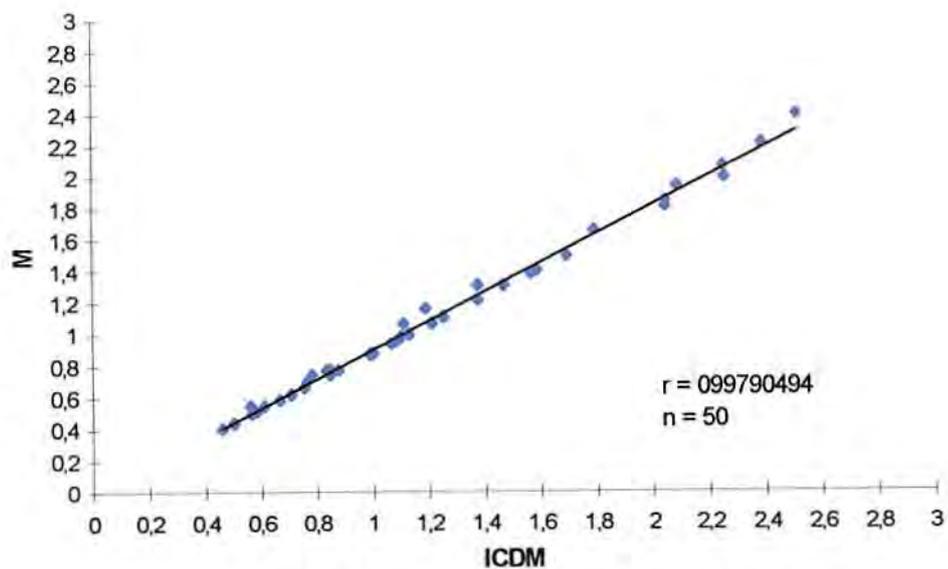


Figura 8 - Correlação entre o ICDM e o M

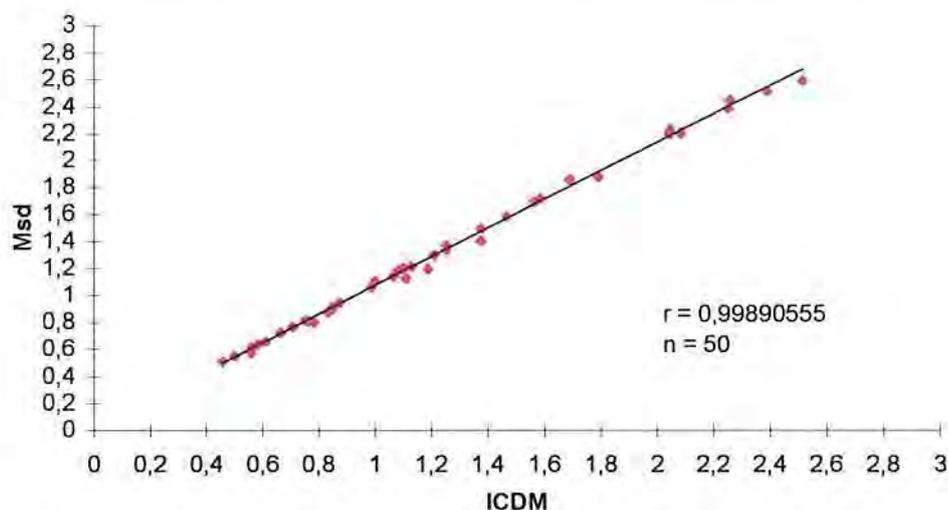


Figura 9 - Correlação entre o ICDM e o Msd

5.3.2 - DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE

Pelo ICDM os melasmas puderam ser dicotomizados. O grupo com menor valor foi classificado como epidérmico, e os demais, dérmicos. Para isso foi necessária a determinação de um ponto de corte (PC) na série obtida.

A classificação histopatológica dos melasmas em epidérmicos, dérmicos e mistos, na amostra original, apresenta o seguinte resultado: 42 (57%) epidérmicos, 13 (18%) dérmicos e 18 (25%) mistos. Excluindo os mistos, o percentual de epidérmicos e dérmicos passou a ser, respectivamente, 76% e 24% (Figura 10). Na ausência de um padrão-ouro para avaliação do ICDM, tomou-se arbitrariamente o percentil 76 de sua própria distribuição (1,467) que classifica 76% dos melasmas em epidérmicos.

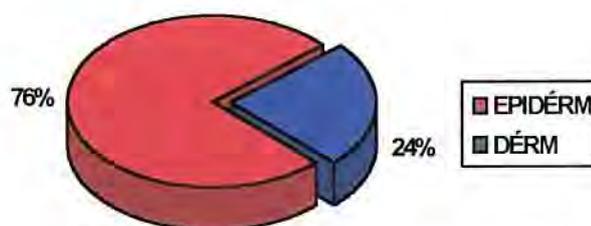
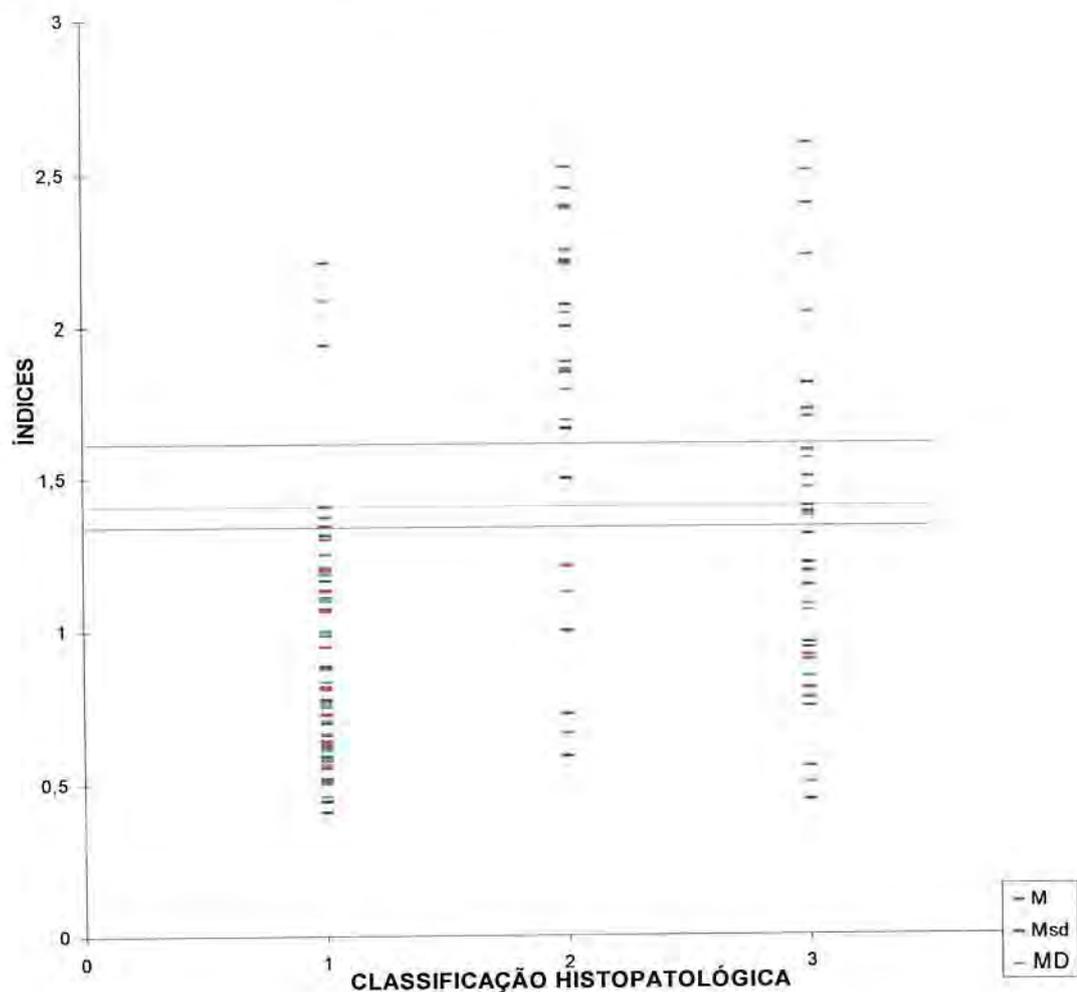


Figura 10 - Classificação histopatológica dos melasmas na amostra Original, excluídos os mistos (n = 55)

Tomando este ponto de corte, é possível verificar, pela análise dos Anexos 4 a 7, as razões da escolha do MD como sendo o índice mais apropriado para representar o ICDM.

5.4 - CLASSIFICAÇÃO DOS MELASMAS PELO ÍNDICE DE CONCENTRAÇÃO DÉRMICA DE MELANINA

Definidos o ICDM e o PC, os casos da segunda amostra (N_2) foram classificados em epidérmicos e dérmicos. A Tabela 13 apresenta os valores dos ICDM obtidos, listados em série ascendente, paralelamente ao número do caso, à cor da pele e aos índices parciais (IDS, IDR e ID). O PC aparece em negrito, facilitando a identificação.



1 = epidérmico 2 = dérmico 3 = misto

Figura 11 - Distribuição dos melasmas pelos índices obtidos (M, Msd e MD) e pela classificação histopatológica de rotina

A Figura 11 exibe os casos de melasmas, distribuídos em um diagrama de dispersão, classificados pelo exame histopatológico de rotina (em epidérmicos, dérmicos e mistos) e pelos valores dos três índices estudados (M, Msd e MD). O PC para o M é 1,313, para o Msd é 1,590 e para o MD é 1,467, todos correspondendo ao 76º percentil nas séries estudadas.

A Figura 12 ilustra os resultados da classificação dos melasmas, em dérmicos e epidérmicos, pelo ICDM.

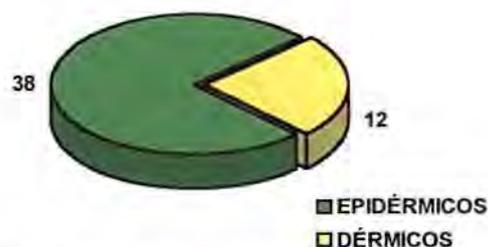


Figura 12 - Classificação dos melasmas pelo ICDM na amostra N₂

5.5 - ANÁLISE DA AMOSTRA N₂ CLASSIFICADA PELO ICDM EM MELASMAS DÉRMICOS E EPIDÉRMICOS

A segunda amostra (N₂) ficou composta por 50 casos, cujo material histopatológico pôde ser aproveitado para novas colorações e estudos. O resultado da análise deste grupo é apresentada a seguir.

Para testar a influência de diversos fatores no grau de deposição dérmica de melanina, a amostra N₂ foi dicotomizada em melasmas dérmicos e epidérmicos. Os dados referentes a esses estratos são apresentados a seguir, variável por variável, com os resultados das análises realizadas.

5.5.1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

Excluindo 1 caso em que este dado não está disponível, a média de idade no grupo N₂ é $32,3 \pm 7,6$ anos, e a mediana, 31 anos. Entre os melasmas epidérmicos a média é $31,4 \pm 7,1$ anos, e a mediana, 31 anos, enquanto nos dérmicos, a média é $34,9 \pm 8,7$ anos, e a mediana, 34 anos. A Figura 13 ilustra regular correlação positiva entre a idade e o ICDM.

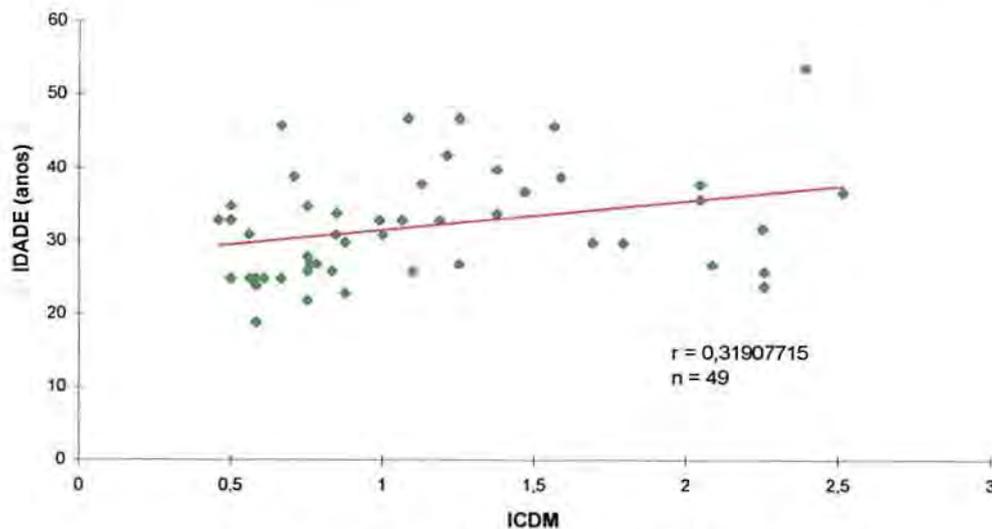


Figura 13 - Correlação entre o ICDM e a idade

A Tabela 14 apresenta os resultados grupados por faixa etária.

Tabela 14 - Distribuição da Amostra N₂ por Faixa Etária, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

FAIXA ETÁRIA	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
< 20	z	1	1
21 – 30	5	16	21
31 – 40	5	16	21
41 – 50	1	4	5
> 50	1	z	1
ignorado	-	1	1
Total	12	38	50

Para testar se melasmas dérmicos são mais freqüentes em mulheres mais velhas, a amostra N₂ foi dicotomizada, tendo a mediana do total de casos como ponto de corte (PC = 31). O risco de mulheres mais velhas apresentarem melasmas dérmicos foi medido pela razão de chances (RC), pelo Qui quadrado de Mantel-Haenszel (X^2_{MH}) e pela razão de probabilidades (RP). Os resultados estão expressos na Tabela 15.

5.5.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A COR DA PELE

A Tabela 16 apresenta a freqüência da cor da pele na amostra N₂. Dentre as 5 mulheres de pele preta, 2 (40%) apresentaram melasmas dérmicos, contra apenas 7 (20%) entre as 35 brancas.

Tabela 15 - Distribuição da Amostra N₂ Grupada em Maiores e Menores de 31 Anos e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

FAIXA ETÁRIA	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
> 31 anos	7	17	24
≤ 31 anos	5	20	25
Total	12	37	49

RC = 1,65 (0,37 < RC < 7,49) – IC = 95%

$X^2_{MH} = 0,55$ (p = 0,460)

Razão de Probabilidades (RP) = 1,3

Tabela 16 - Distribuição da Amostra N₂, segundo a Cor da Pele, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

COR DA PELE	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
branca	7	28	35
preta	2	3	5
parda	2	6	8
ignorado	1	1	2
Total	12	38	50

A Tabela 17 contém dados que permitem testar se melasmas dérmicos são mais freqüentes em mulheres de pele preta, nesta amostra.

Tabela 17 - Distribuição da Amostra N₂, Dicotomizada pela Cor da Pele e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

COR DA PELE	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
preta	2	3	5
não-preta	9	34	43
Total	11	37	48

RC = 2,52 (0,25 < RC < 23,51) – IC = 95%

Teste de Fischer: p = 0,321

Razão de Probabilidades (RP) = 2,25

5.5.3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA

A Tabela 18 apresenta a distribuição de freqüências dos tempos de evolução dos melasmas, na amostra N₂, separando-os em epidérmicos e dérmicos. Os valores das

médias, desvios padrões e medianas são apresentados na própria Tabela, nas colunas correspondentes.

A Figura 14 exibe a dispersão dos casos pelo tempo de evolução dos melasmas e pelo ICDM, mostrando correlação muito fraca e, provavelmente, casual entre eles.

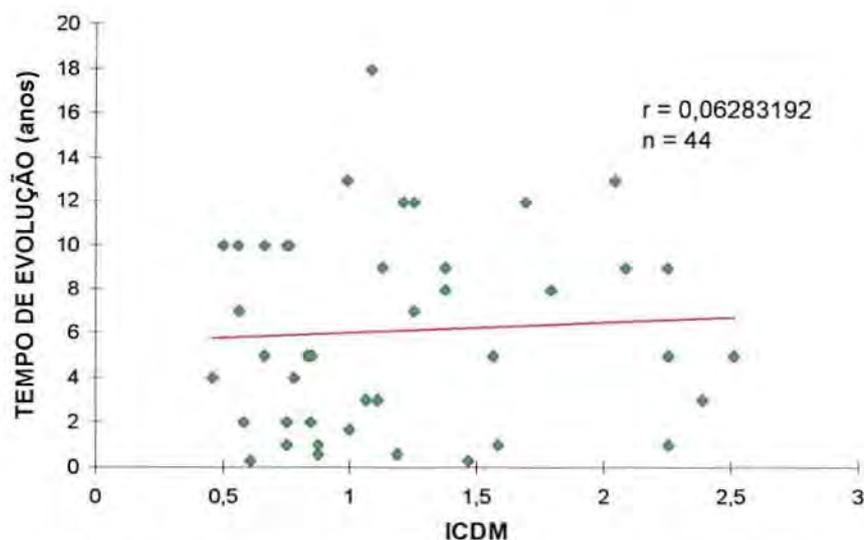


Figura 14 - Correlação entre o ICDM e o tempo de evolução dos melasmas na amostra N₂

Tabela 18 - Frequência dos Tempos de Evolução dos Melasmas, na Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

TEMPO DE EVOLUÇÃO (anos)	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
0,3	z	2	2
0,6	z	2	2
1,0	2	2	4
1,7	z	1	1
2,0	z	4	4
3,0	1	2	3
4,0	z	2	2
5,0	3	3	6
7,0	z	2	2
8,0	1	1	2
9,0	2	2	4
10,0	z	6	6
12,0	1	2	3
13,0	1	1	2
18,0	z	1	1
ignorado	1	5	6
Total	12	38	50
Média	6,5 ± 4,1	6,0 ± 4,6	6,1 ± 4,4
Mediana	5	5	5

Também para testar se melasmas dérmicos são os que evoluem há mais tempo, a amostra foi dividida em dois grupos, tendo a mediana como ponto de corte (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição da Amostra N₂, Dicotomizada pelo Tempo de Evolução dos Melasmas e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

TEMPO DE EVOLUÇÃO	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
> 5 anos	8	15	21
≤ 5 anos	3	18	23
Total	11	33	44

RC = 3,2 (0,60 < RC < 18,79) – IC = 95%

$X^2_{MH} = 2,40$ (p = 0,121)

Razão de Probabilidades (RP) = 1,6

5.5.4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA

Para analisar a influência da idade de ocorrência da menarca sobre a profundidade dos depósitos de melanina, os casos foram estratificados em dérmicos e epidérmicos, distribuídos pela freqüência (Tabela 20) e dispersos pelo ICDM e pela idade de ocorrência da menarca.

Tabela 20 - Distribuição da Amostra N₂, segundo a Idade de Ocorrência da Menarca e Estratificada em Dérmicos e Epidérmicos

MENARCA (anos)	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
9	z	2	2
10	z	z	z
11	1	4	5
12	3	8	11
13	3	3	6
14	1	9	10
15	z	2	2
16	z	3	3
17	z	1	1
18	z	1	1
ignorada	4	5	9
Total	12	38	50
Média	12,5 ± 0,9	13,2 ± 1,9	13,1 ±
Mediana	12,5	13	13

Para testar se os melasmas dérmicos são mais prevalentes em mulheres que menstruaram mais cedo, os dados foram dicotomizados pela idade de ocorrência da primeira menstruação (Tabela 21).

Na Figura 15 observa-se fraca correlação negativa entre a idade de ocorrência da menarca e o ICDM.

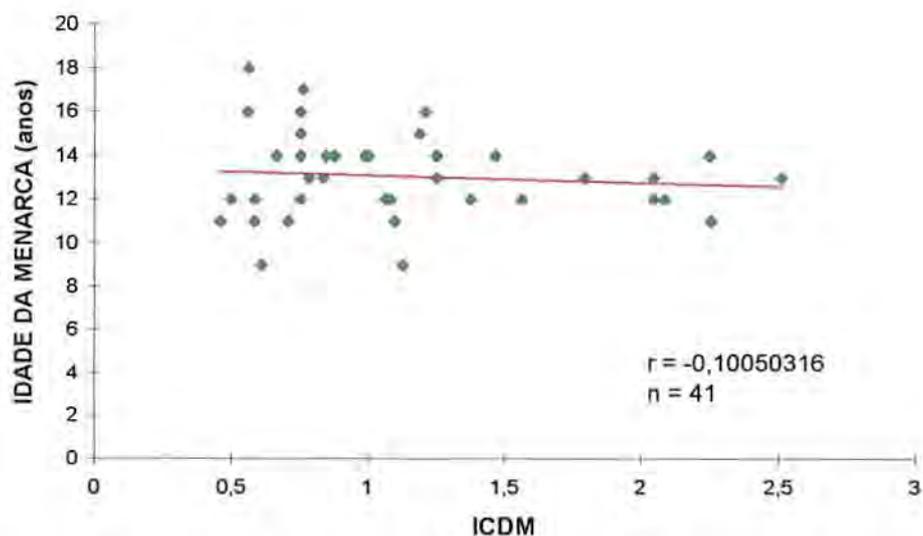


Figura 15 - Correlação entre o ICDM e a idade de ocorrência da menarca dos casos de melasmas na amostra N₂

Tabela 21 - Distribuição da Amostra N₂, Dicotomizada pela Idade de Ocorrência da Menarca e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

IDADE DA MENARCA	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
< 13 anos	4	14	18
≥ 13 anos	4	19	23
Total	8	33	41

RC = 1,36 (0,23 < RC < 8,14) – IC = 95%

Teste de Fischer: p = 0,713

Razão de Probabilidades (RP) = 1,2

5.5.5 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES

Para testar a influência da gravidez no tipo histopatológico de melasma, os casos foram distribuídos segundo o número total de gestações e o número de gestações a termo.

5.5.5.1 - TOTAL DE GESTAÇÕES

A distribuição segundo o número total de gestações é apresentada na Tabela 22. Das 81 gestações na amostra N₂, 27 (33,3%) corresponderam a melasmas dérmicos.

A Figura 16 exibe a associação entre o ICDM e o número de gestações. Observa-se regular correlação positiva entre o ICDM e o número de gestações.

Tabela 22 - Frequência de Gestações na Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

Nº DE GESTAÇÕES (por caso)	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
zero	2	12	14
1	1	5	6
2	1	6	7
3	4	6	10
4	z	2	2
5	z	1	1
6	z	1	1
7	z	z	z
12	1	z	1
ignorado	3	5	8
Total	12	38	50
Média	3,0 ± 3,61	1,6 ± 1,65	1,9 ±
Mediana	3	1	2

A Tabela 23 indica a relação entre o número de gestações, dicotomizado pela mediana, e a frequência de melasmas dérmicos. As chances de um caso de melasma, com 2 ou mais gestações, ser classificado como dérmico à histopatologia são de 2:1 e, praticamente, de 1:2 como epidérmico.

Tabela 23 - Distribuição da Amostra N₂, Dicotomizada pelo Número de Gestações e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

NÚMERO DE GESTAÇÕES	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
≥ 2	6	10	16
< 2	3	23	26
Total	9	33	42

RC = 4,60 (0,78 < RC < 29,92) – IC = 95%

Teste de Fischer: p = 0,062

Razão de Probabilidades (RP) = 2,2

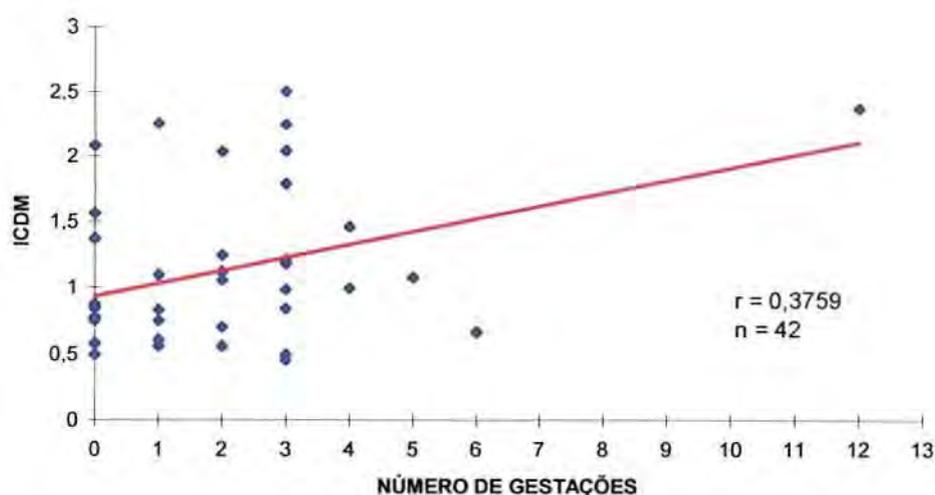


Figura 16 - Correlação entre o ICDM e o número de gestações na amostra N₂

5.5.5.2 - FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES A TERMO

A Tabela 24 contém a distribuição de frequências das gestações a termo dos melasmas da amostra N₂, diferenciados em dérmicos e epidérmicos. As pacientes com melasmas dérmicos foram responsáveis por 15 (26,8%) das 56 gestações a termo identificadas.

Tabela 24 - Frequência de Gestações a Termo, na Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

Nº DE GESTAÇÕES A TERMO	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
zero	2	15	17
1	2	5	7
2	2	6	8
3	3	6	9
4	z	z	z
5	z	z	z
6	z	1	1
ignorado	3	5	8
Total	12	38	50
Média	1,7 ± 1,22	1,2 ± 1,46	1,3 ±
Mediana	2	1	1

Para melhor interpretar esses resultados e determinar a relação entre o número de gestações a termo e os tipos histopatológicos de melasmas, a amostra foi dicotomizada, tendo como ponto de corte a mediana do total de casos (Tabela 25).

Tabela 25 - Distribuição da Amostra N₂, Dicotomizada pelo Número de Gestações a Termo e Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

Nº DE GESTAÇÕES A TERMO	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
≥ 1	7	15	22
< 1	2	18	20
Total	9	33	42

RC = 4,20 (0,63 < RC < 34,75) – IC = 95%

Teste de Fischer: p = 0,135

Razão de Probabilidades (RP) = 1,7

5.5.6 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

A influência do uso de ACO, no tipo histopatológico dos melasmas, é indicada na Tabela 26.

Tabela 26 - Distribuição dos Casos de acordo com o Uso de Anticoncepcionais Oraís (ACO), na Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

ACO	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
usuárias	4	18	22
não-usuárias	6	15	21
Total	10	33	43

RC = 0,56 (0,10 < RC < 2,85) – IC = 95%

Teste de Fischer: p = 0,488

Razão de Probabilidades (RP) = 0,7

5.5.7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL

O risco de mulheres com ciclos menstruais irregulares apresentarem formas mais profundas de melasma foi medido pela razão de chances (RC), pelo teste exato de Fischer e pela razão de probabilidades (RP) (Tabela 27).

Tabela 27 - Distribuição dos Casos, na Amostra N₂, Conforme a Regularidade dos Ciclos, em Não-Usuárias de ACO, Estratificados em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

CICLOS	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
irregulares	2	8	10
regulares	2	9	11
Total	4	17	21

RC = 1,13 (0,08 < RC < 15,47) – IC = 95%.

Teste de Fischer: p = 1,0

RP = 1,06

5.5.8 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL

O fator causal atribuído aos melasmas, na amostra N₂, só pôde ser identificado em 36% dos casos. Entre estes, a gravidez foi implicada em 72%. Dentre os melasmas dérmicos, apenas 1 teve sua causa identificada (Tabela 28).

Tabela 28 - Fator Causal Atribuível na Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

CAUSA	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
gravidez	1	12	13
anticoncepcionais orais	2	5	5
não identificada	8	21	29
Total	12	38	50

5.5.9 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA DOS MELASMAS

Para avaliar como se distribuem, topograficamente, os melasmas dérmicos e os epidérmicos, os casos foram distribuídos em uma Tabela de contingência (Tabela 29). As chances de um melasma dérmico ser central é de 2:1, contra pouco mais de 5:1 de que um dérmico seja central.

Tabela 29 - Classificação Topográfica da Amostra N₂, Estratificada em Melasmas Dérmicos e Epidérmicos

CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
centrais	8	32	40
periféricos	4	6	10
Total	12	38	50

RC = 0,38 (0,07 < RC < 2,08) – IC = 95%.

Teste de Fischer: p = 0,225 RP = 0,8

5.5.10 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO PELO EXAME À LÂMPADA DE WOOD

A Figura 17 exhibe o percentual de casos da amostra N_2 , classificados pelo exame à lâmpada de Wood. A distribuição nesta amostra não diferiu, estatisticamente, daquela observada na amostra N_1 (teste t para amostras pareadas: $p = 0,0608$).

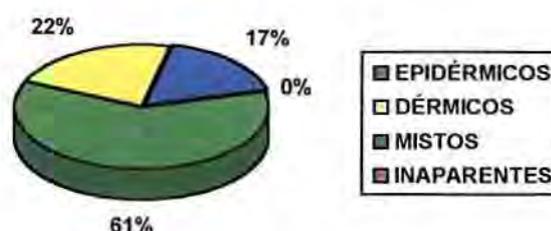


Figura 17 - Classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood, na amostra N_2 (n = 41)

Para testar a confiabilidade da classificação dos melasmas pelo exame à lâmpada de Wood, os dados foram cruzados e são apresentados na Tabela 30. Excluídos os mistos, chegou-se aos valores referentes a sensibilidade (S), especificidade (E), acurácia (A), valor preditivo positivo (VP+) e negativo (VP-) e razão de probabilidades (RP), correspondentes aos melasmas dérmicos e epidérmicos.

Os melasmas mistos foram excluídos desta análise, porque a classificação pelo ICDM não reconhece essa categoria.

A tabela de contingência que possibilitou os cálculos referentes aos melasmas epidérmicos não é apresentada, mas pode ser obtida por inversão da Tabela 30.

Tabela 30 - Classificação dos Melasmas na Amostra N_2 , pelo Exame à Lâmpada de Wood e pelo ICDM

CLASSIFICAÇÃO PELA LÂMPADA DE WOOD	DÉRMICOS	EPIDÉRMICOS	TOTAL
dérmicos	2	7	9
epidérmicos	6	19	25
mistos	2	7	7
Total	8	33	41

DÉRMICOS:	S = 25%	EPIDÉRMICOS:	S = 73%
	E = 73%		E = 25%
	A = 62%		A = 62%
	VP+ = 22%		VP+ = 76%
	VP- = 76%		VP- = 22%
	RP = 0,93		RP = 0,97

6 – DISCUSSÃO

6 – 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.

Os trabalhos provenientes do grupo de Porto Rico muito têm acrescentado para o entendimento desta doença. SÁNCHEZ et al. (1981) Foram os primeiros a propor uma classificação para os melasmas com base nos achados clínicos, histopatológicos e pelo exame à lâmpada de Wood.

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 (MISHIMA, 1978). Esta diferenciação assume especial importância no melasma extrafacial, raro e, freqüentemente, confundido com a melanose de Riehl, ou outras hipermelanoses pós-inflamatórias.

6.1 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ORIGINAL (N₁)

A amostra N₁ foi constituída por todos os casos de melasmas femininos presentes no arquivo do Setor de Anatomia Patológica. A motivação que levou esses casos à biópsia foi um estudo anteriormente realizado no Serviço de Dermatologia da UFRGS na ISCMPA (PONZIO & CRUZ, 1993). À época foram biopsiados todos os casos diagnosticados, clinicamente, como melasmas e que concordaram em submeter-se a esse procedimento.

6.1.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

A maior freqüência encontrada situou-se na faixa etária entre 21 e 40 anos, que corresponde 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).

6.1.2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A COR DA PELE

Dois terços da amostra são constituídos por mulheres brancas (67,1%). 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 (BOPP et al., 1973).

6.1.3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A PROFISSÃO

Houve nítido predomínio das atividades intradomiciliares na amostra estudada, não sendo possível correlacionar estes casos com a exposição ao sol no labor diário. Praticamente a metade (47,9%) declarou-se dona de casa.

6.1.4 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O TEMPO DE EVOLUÇÃO DO MELASMA

O tempo de evolução referido variou de 3 meses a 18 anos, tendo a mediana coincidido com a moda (5 anos).

6.1.5 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE DE OCORRÊNCIA DA MENARCA

Esta informação, disponível nos protocolos, foi distribuída em uma série de freqüências. A média, a mediana e a moda, situaram-se entre 13 e 14 anos. Esse resultado não difere do apontado na literatura (GUYTON, 1981).

6.1.6 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A FREQUÊNCIA DE GESTAÇÕES

Na amostra N₁, identificaram-se 134 gestações em 61 casos, correspondendo à média de 2,2 gestações por caso. Excluindo os 17 casos de nulíparas, esta média elevou-se para 3.

Nem todas as 134 gestações evoluíram a termo. Neste grupo, 32 gestações foram interrompidas, por razões não identificadas.

6.1.7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O USO DE ACO E OUTROS MEDICAMENTOS

Cerca de metade das pacientes (48,4%) referiu o uso de ACO no momento da entrevista. Entre os ACO identificados, o mais prevalente foi o Microvlar®, porém o número reduzido de casos que informaram corretamente este quesito, inviabiliza qualquer tentativa prática de correlação.

Entre os demais medicamentos em uso, relatados na entrevista, não se observa nenhum dos relacionados como possíveis indutores de melasma, conforme BRUINSMA (1987) e BORK (1988). Uma das pacientes referiu o uso de Puran® para o controle de hipotireoidismo. Não há referência, no entanto, de nenhuma correlação com o melasma neste caso.

6.1.8 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A REGULARIDADE MENSTRUAL

Excluídas as usuárias de ACO e os 13 casos em que este dado não estava disponível, observa-se que cerca de um terço (37,9%) dos casos referiu ciclos menstruais irregulares. Este dado, aparentemente elevado, carece de comparação na amostra estudada, para que possa ser valorizado.

6.1.9 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL

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 27,4% dos casos, e os ACO, em 12,3%.

O papel da gravidez na gênese do melasma é referido por diversos autores: HELLREICH (1974) estudou a freqüência do melasma gravídico e afirma que essa forma, usualmente, desaparece até 1 ano após o parto; SÁNCHEZ et al. (1981) o encontraram em 30% dos casos; WINTON & LEWIS (1982) relataram a incidência de melasma em 50% a 70% das gestações surgindo, preferentemente, na segunda metade da gravidez; PATHAK et al. (1986) o implicaram em 30% a 33% dos casos por eles estudados; HUGHES (1987) relatou-o em gêmeas univitelinas. Estes dados são bastante consistentes com os encontrados na amostra N₁, onde a gravidez aparece como o principal fator desencadeante dos casos de melasma em que foi possível determiná-lo.

Quanto aos ACO, BEHRMAN (1964), *apud* QUAMINA (1967), observou o melasma em apenas 0,5% de usuárias de ACO, percentual aparentemente baixo,

contraposto por McKENZIE (1971) que afirma que o melasma incide em um terço das mulheres que utilizam ACO.

Os relatos de THIERS (1966), que observou formas exuberantes de melasma, surgidas três meses após o início de ACO, e de RESNICK et al. (1967), 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 foi desenhado. Cabe assinalar, no entanto, que, à época, os ACO continham maior concentração de estrógenos do que os atualmente preconizados.

6.2 – CLASSIFICAÇÃO DA AMOSTRA N₁

A amostra original foi classificada pela topografia das lesões, pelo exame histopatológico de rotina e pelo exame clínico sob a lâmpada de Wood. A carência de um exame acurado que pudesse nortear e validar as tentativas de classificar os melasmas, torna-as especulativas.

Quanto à topográfica, optou-se pela classificação inicialmente proposta por NARDELLI (1930), *apud* SÉZARY & DURUY (1936) e adaptada por PONZIO & CRUZ (1993). Dessa forma, 81% dos melasmas eram centrais, valor muito próximo da soma dos melasmas médio-faciais e malar referidos por SÁNCHEZ et al. (1981). À guisa de ilustração podem-se observar um caso de melasma periférico (Figura 18), de tipo anular na região fronto-temporal, e outro, central (Figura 19) com lesões nas regiões frontal, malar, nasal e labial.

Para a classificação histopatológica, foram respeitados o resultado obtido à época da biópsia e os critérios adotados pelo Setor de Anatomia Patológica do Serviço, descritos em Material e Método. 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) os dividem em epidérmicos 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, na amostra N₁: 57% epidérmicos, 18% dérmicos e 25% mistos, parece condizente com a clínica, considerando-se o comportamento e, principalmente, a resposta terapêutica observada na prática diária. Isto, é óbvio, necessita ser validado.



Figura 18 – Melasma periférico na região fronto-temporal.



Figura 19 –Melasma central.

Outro ponto polêmico é a classificação dos melasmas pelo exame sob a lâmpada de Wood. As observações de GILCHREST et al. (1977) 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. Utilizando lâmpadas de Wood portáteis (hoje familiares a todos os dermatologistas), pode-se facilmente comprovar estas observações (Figura 20). 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) encontraram baixa acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos melasmas.



Figura 20 – Exame sob lâmpada de Wood de tipo portátil

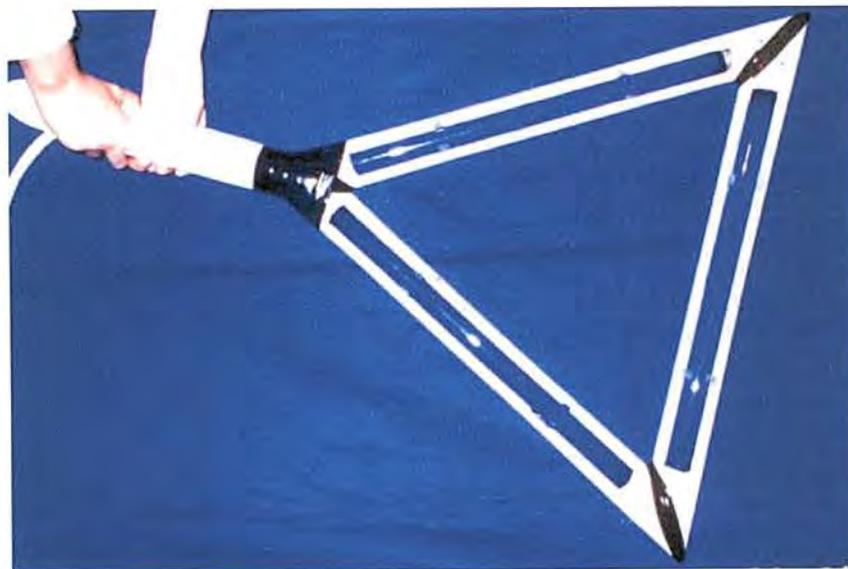


Figura 21 – Lâmpadas de Wood dispostas em triângulo (modelo artesanal)



Figura 22 – Exame sob lâmpada de Wood em disposição triangular

Esse efeito pode ser atenuado com o uso de lâmpadas circulares, ou dispostas em triângulo, como demonstrado nas Figuras 21 e 22. Com esse tipo de equipamento, as fotografias obtidas sob essa iluminação mostram-se mais coerentes com a observação direta (Figura 23).

As figuras 24 e 25, fotografadas respectivamente sob luz natural e sob a lâmpada de Wood, apresentam, como ilustração, um caso de melasma epidérmico.

Na Figura 26 é apresentado um caso de melasma do tipo central associado a acne, fotografado à luz natural e à lâmpada de Wood. Observa-se melhor delineamento da hiperpigmentação em algumas áreas, e pior em outras, caracterizando, assim, o melasma misto sob essa técnica semiológica.



Figura 23 – Fotografia sob lâmpada de Wood

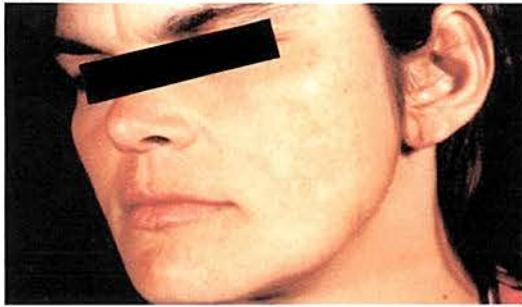


Figura 24 – Melasma fotografado à luz visível.



Figura 25 – Melasma fotografado à lâmpada de Wood. Mesmo caso da Fig. 24.



Figura 26 – Comparação entre os exames à luz visível (esquerda) e à lâmpada de Wood (direita), em um caso de melasma misto

Apesar do exposto, a amostra N₁ foi classificada pelo exame sob a lâmpada de Wood, considerando-se dados de prontuário, nos moldes propostos por SÁNCHEZ et al. (1981). Os resultados, vistos de forma isolada e sem terem sido validados por testes mais acurados, condizem com os obtidos pela classificação histopatológica (pelo menos no que tange aos epidérmicos), ou seja: 58,3% epidérmicos, 26,7% dérmicos e 15% mistos.

6.3 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA N₂

Identificaram-se, entre os casos que compuseram a amostra N₁, aqueles cujos blocos de parafina contivessem material suficiente para novos cortes histológicos. Este grupo constituiu a amostra N₂, com 50 casos, fulcro deste trabalho.

A coloração escolhida, para os novos cortes, consistiu da mistura de cloreto férrico com cianureto de ferro e potássio (SCHMORL, 1922) que, embora pouco conhecida em nosso meio, é rotineira na Holanda e alia praticidade, efetividade e baixo custo.

As preparações histológicas (novas e antigas) de todos os casos selecionados para a amostra N₂ foram reexaminadas. Revisaram-se lâminas coradas por hematoxilina-eosina (HE) e PAS, e pelos métodos de Pearls e de Schmorl.

As colorações pelo HE e Pearls foram realizadas, em todos os casos, por ocasião da biópsia. A coloração pelo PAS foi solicitada para melhor visualização da membrana basilar, sempre que necessário, para assegurar confiabilidade ao diagnóstico.

A coloração de Pearls, além de afastar a presença de hemossiderina, favorece a visualização da melanina. As lâminas foram contra-coradas com eosina, para melhor identificação das estruturas. Na prática, essa coloração mostrou-se adequada para a identificação dos depósitos de melanina nos casos estudados, conferindo, muitas vezes, maior clareza do que a de Schmorl. Dessa forma, sugere-se que esse método não seja preterido na análise histopatológica dos melasmas. As Figuras 27 e 28 ilustram o mesmo caso, corado pela HE e pela coloração de Pearls.

Alguns achados histopatológicos, comuns a todos os casos estudados, são relevantes, como a presença de melanina na derme, em grau variável, e o não envolvimento da camada basal dos folículos pilosos, pelo excesso desse pigmento, em nível mais profundo do que o da derme superficial.

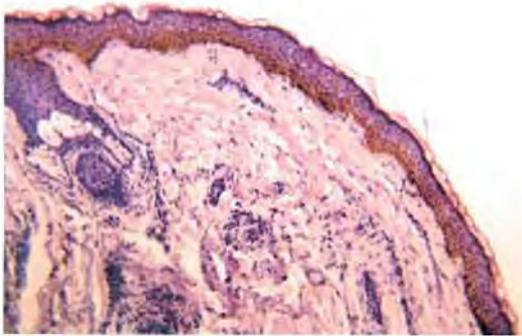


Figura 27 – Melasma corado por hematoxilina-eosina (lâmina 9675 - 100x)



Figura 28 – Melasma corado por Pearls-eosina (lâmina 9675 - 100x)

A melanina mostrou-se aumentada na epiderme em todos os casos estudados. Na maioria deles observa-se distribuição ascendente, em queratinócitos (Figuras 29, 30 e 31). A vacuolização em células basais, descrita por SÁNCHEZ et al. (1981), também pôde ser observada em alguns casos desta série (Figura 32), coincidentemente, aqueles de maior envolvimento dérmico. É provável que não se trate de um achado casual, mas que seja o resultado da ação sinérgica de fatores indeterminados, cosméticos por exemplo, que, atuando sobre a camada basal, favoreçam a incontinência pigmentar.



Figura 29 – Hiperpigmentação da camada basal (lâmina 9745 - Schmorl - 100x)

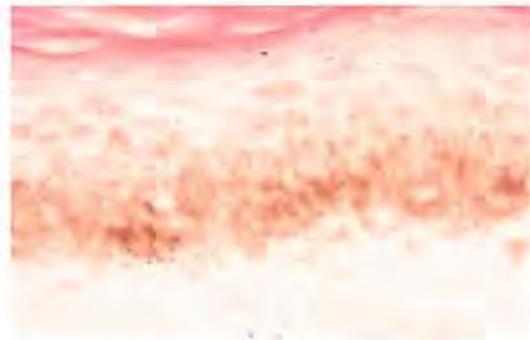


Figura 30 – Hiperpigmentação epidérmica ascendente (lâmina 10273 - Schmorl - 400x)

Uma observação constante, não referida na literatura consultada, foi a escassez de melanossomas na camada basal dos folículos pilosos, além da região infundibular (Figuras 31, 33 e 34). A interrupção da seqüência de células repletas de melanina dá-se no nível da junção da derme papilar com a reticular. Foram observados folículos pilosos em 41 dos 50 casos estudados na amostra N₁, e todos ostentaram aspectos similares.

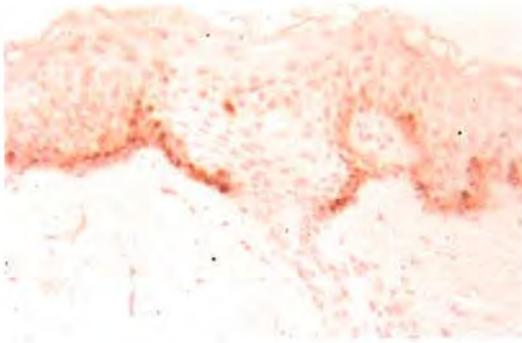


Figura 31 – Hiperpigmentação da camada basal. Vê-se interrupção da seqüência de células com melanina no infundíbulo folicular (lâmina 9675 - Schmorl, 400x).

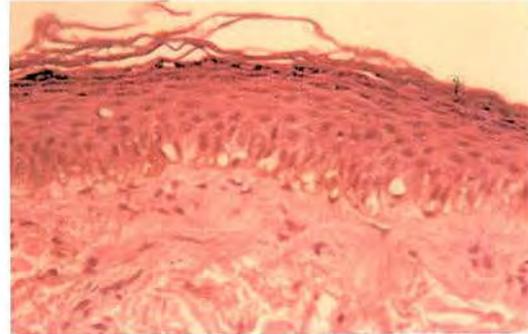


Figura 32 – Vacuolização na camada basal (lâmina 13578 - HE - 400x)

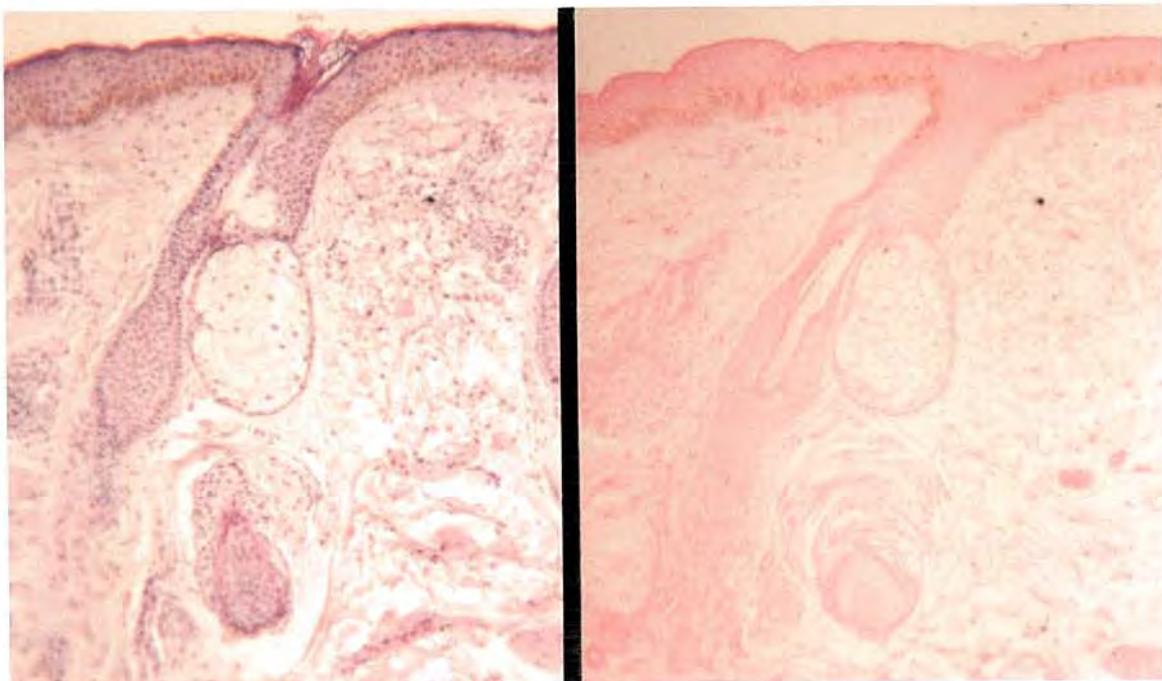


Figura 33 – Interrupção da hiperpigmentação na camada basal do infundíbulo de um folículo piloso (lâmina 10258 - 100x - HE à esquerda - Schmorl à direita)

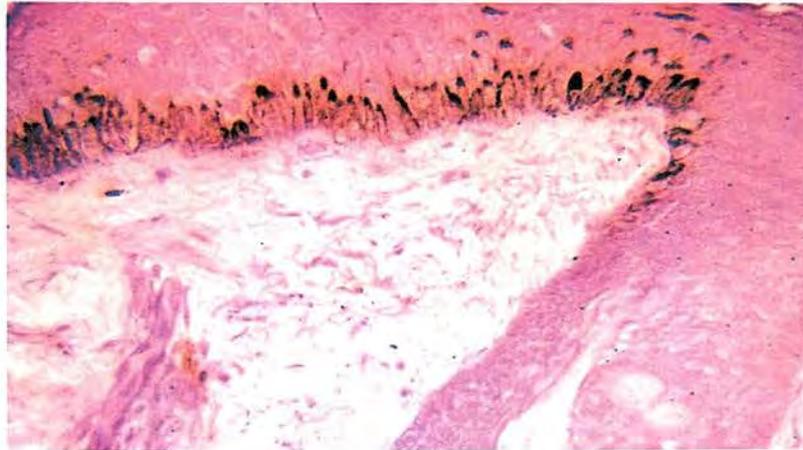


Figura 34 – Interrupção da seqüência de células repletas de melanina na camada basal do infundíbulo de um folículo piloso (lâmina 10278 - Schmorl - 400x)

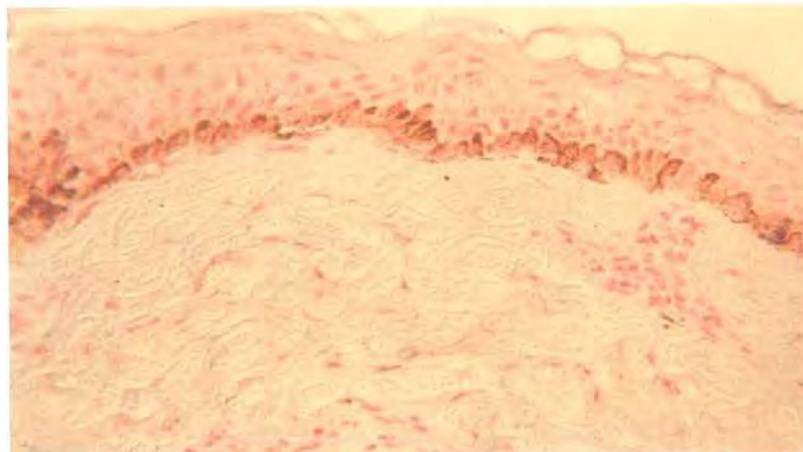


Figura 35 – Melasma com discretos depósitos de melanina na derme superficial (lâmina 9675 - Schmorl - 400x)

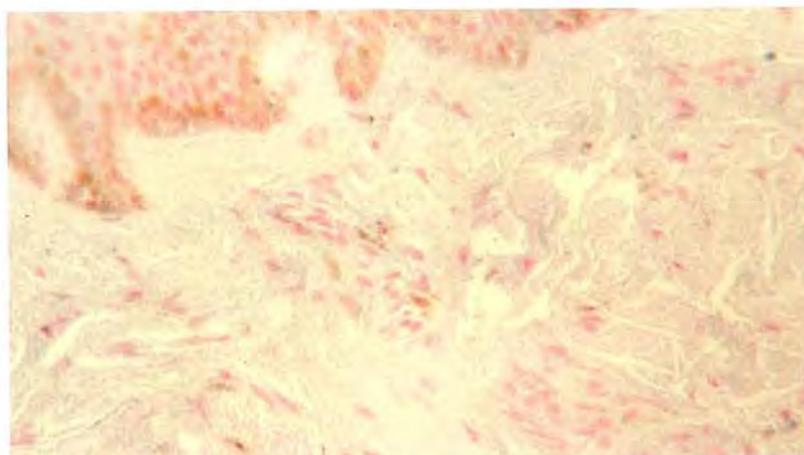


Figura 36 – Melasma com moderados depósitos de melanina na derme superficial (lâmina 10278 - Schmorl - 400x)

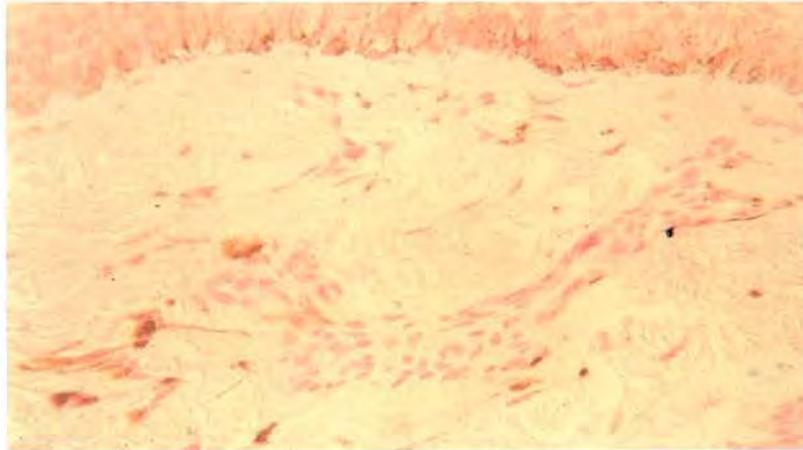


Figura 37 – Melasma com grandes depósitos de melanina na derme superficial
(lâmina 13578 - Schmorl - 400x)

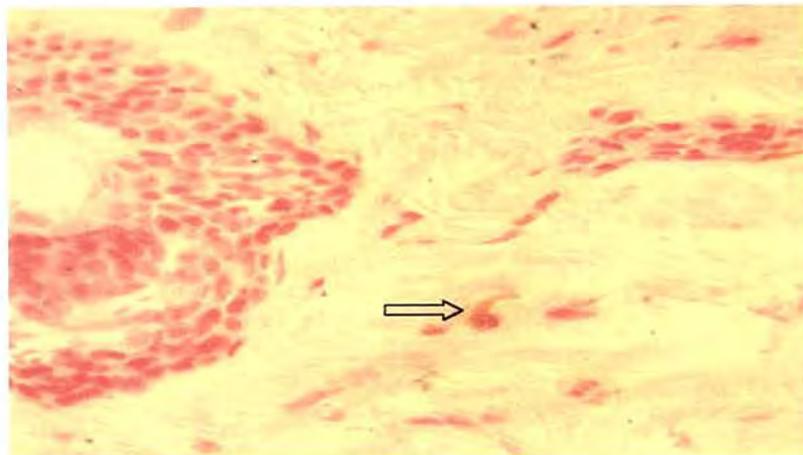


Figura 38 – Melanócito na intimidade da derme reticular
(lâmina 12535 - Schmorl - 400x)

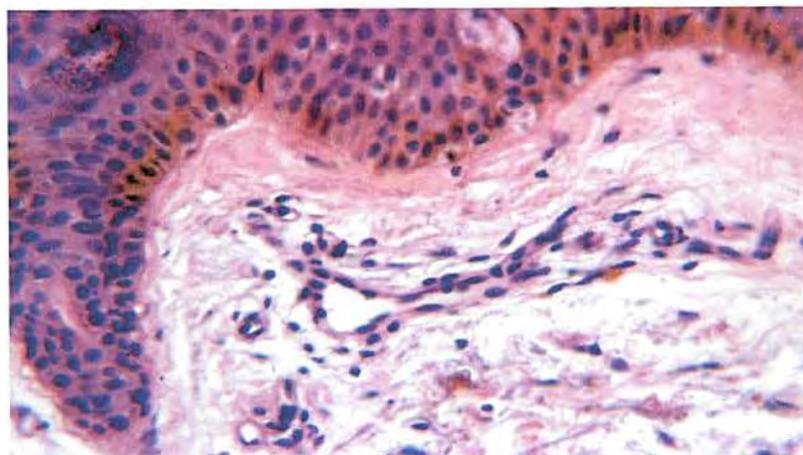


Figura 39 – Melanócitos perivascularres em derme superficial
(lâmina 9735 - HE - 400x)

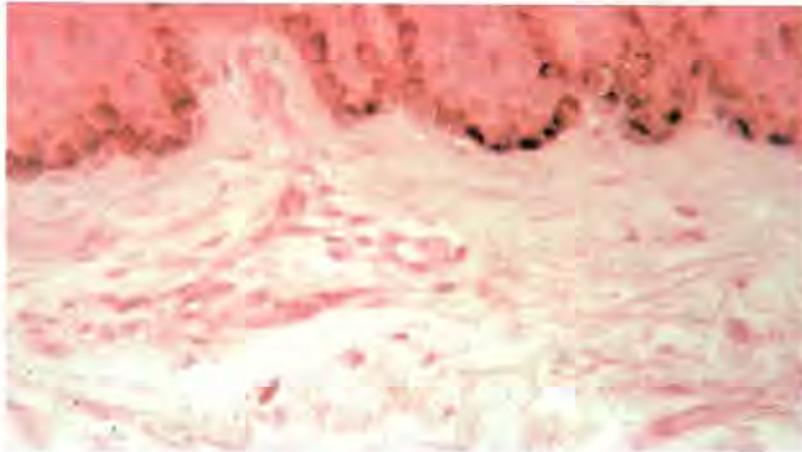


Figura 40 – Melanóforos perivascularres em derme superficial
(lâmina 9735 - Schmorl - 400x)

A carência de hiperpigmentação folicular, pela sua freqüência, pode ser incluída entre os critérios diagnósticos dos melasmas.

A identificação dos aglomerados de melanina na derme é facilitada pelo exame das lâminas coradas pelos métodos de Schmorl e de Perls. Torna-se difícil, no entanto, estabelecer sua correta localização: se em derme papilar ou em derme reticular alta. Na realidade, os melanossomas são encontrados no interior de melanóforos, principalmente perivascularres (vênulas), situados, justamente, na zona limítrofe dessas duas camadas da derme superficial (Figura 35, 36 e 37). Por esta razão, optou-se por designá-los como dérmicos superficiais, em contraposição aos outros, mais profundos, localizados na derme reticular (Figura 38). As Figuras 39 e 40 ilustram a presença de melanóforos perivascularres na derme superficial.

6.4 – DETERMINAÇÃO DO ICDM

A carência de um critério definido que permitisse diferenciar os melasmas dérmicos dos epidérmicos, levou-nos à busca de um índice que, tomado como ponto de corte, propiciasse essa dicotomia. Para o cálculo do índice de concentração dérmica de melanina (ICDM), a ausência de informações prévias impôs a adoção de critérios uniformes para serem seguidos. Assim, buscou-se uma fórmula matematicamente simples e que permitisse alcançar os objetivos propostos. Um estudo piloto demonstrou que os depósitos de melanina na derme deveriam ser valorizados quanto ao seu número e tamanho (densidade).

Os índices de densidade e de concentração de melanina na derme superficial e reticular foram arbitrários e definidos a partir do estudo piloto, previamente citado. Procurou-se manter, sempre, o critério de três medidas para cada valor considerado, mesmo nos passos intermediários, reduzindo a variabilidade. Não é possível, no entanto, em uma série pequena e com amplitude tão curta, evitar-se a tendência de concentração dos valores nas unidades. Isto foi mais evidente na medida do índice de densidade. A observação preliminar já havia demonstrado a uniformidade deste valor em cada caso.

A escolha da mediana, como a medida de tendência central a ser utilizada nos cálculos subseqüentes, baseou-se em suas características, quais sejam: divide uma série ordenada de dados em duas partes iguais, mantendo igual quantidade de valores maiores e menores; não é afetada pelos extremos da série; é muito útil quando a distribuição dos dados é assimétrica e quando os extremos da série não são definidos (JACQUES & WAGNER, 1988).

6.5 – DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE

Definidos os ICDM, esses valores foram ordenados em uma tabela de distribuição de freqüências. Buscou-se determinar um ponto de corte tal que permitisse a dicotomização desta série, em valores maiores e menores. Analogamente, os maiores, por apresentarem maior concentração de melanina na derme, correspondem aos dérmicos, e os demais, aos epidérmicos.

Novamente a ausência de dados prévios possibilitou que fosse arbitrado um determinado valor para este ponto de corte. A literatura é omissa quanto a proporções entre melasmas epidérmicos e dérmicos, à histopatologia. Por esta razão, recorreu-se à série original deste estudo (N_1) e obteve-se o percentil dos melasmas epidérmicos, excluindo do cálculo os melasmas mistos, pois esses seriam reclassificados pelo novo índice, em uma das novas categorias. Desta forma, o 76º percentil passou a ser o ponto de corte para diferenciar os melasmas dérmicos dos epidérmicos, na série estudada.

Conhecendo-se o ponto de corte pode-se reavaliar a escolha do ICDM pela fórmula baseada na mediana. Pelas Figuras 6 e 7, observa-se que o índice assim obtido é o que melhor discrimina a série, proporcionando distribuição com tendência bimodal, onde cada pico representa a maior concentração de casos em cada estrato. O gráfico de dispersão (Figura 11), comparativo dos dois métodos de classificação (exame histopatológico de rotina e pelos novos índices), ilustra a adequação do ponto de corte

escolhido. Em relação aos melasmas mistos, dos 13 assim classificados pela histopatologia, 4 são reclassificados como dérmicos, por qualquer dos 3 índices testados.

6.6 – ANÁLISE DA AMOSTRA N₂ CLASSIFICADA PELO ICDM EM MELASMAS DÉRMICOS E EPIDÉRMICOS

A determinação do ICDM permitiu classificar a amostra N₂ em melasmas dérmicos e epidérmicos e, a partir daí, testar o comportamento das diversas variáveis obtidas nesses dois grupos.

Quanto à idade, a média encontrada foi ligeiramente mais alta no grupo dos melasmas dérmicos. A correlação entre os valores do ICDM e a idade foi regular, mostrando a tendência de os melasmas dérmicos ocorrerem em mulheres mais velhas. Quando a amostra foi dicotomizada, tendo como ponto de corte a mediana da idade, não foi observada significância estatística para essa diferença (Tabela 15).

Quanto ao tempo de evolução, encontrou-se que o risco de melasmas que evoluem há mais de 5 anos serem dérmicos, medido pela razão de chances, foi 3,2 vezes maior do que o dos epidérmicos. Esse resultado não pôde ser validado estatisticamente, assim como foi casual a leve tendência observada na correlação entre o ICDM e o tempo de evolução dos melasmas. Raciocínio idêntico pode ser desenvolvido em relação à cor da pele, à idade da menarca, ao número de gestações concebidas e a termo, ao uso de ACO e à regularidade dos ciclos menstruais. Em nenhuma dessas variáveis foi possível detectar significância estatística pelos testes realizados, apesar de, em alguns casos, observar-se certa tendência, medida pela razão de chances e/ou pela razão de probabilidades. Esses estudos, se repetidos com número maior de casos, poderão apresentar resultados diferentes dos aqui obtidos.

Da mesma forma, não foi possível detectar diferença, estatisticamente significativa, entre melasmas dérmicos e epidérmicos quanto à distribuição topográfica das lesões.

6.7 – COMPARAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES PELO ICDM E PELO EXAME SOB A LÂMPADA DE WOOD NA AMOSTRA N₂

Os resultados referentes ao exame sob a lâmpada de Wood só foram obtidos em 41 dos 50 casos que integraram a amostra N₂. A acurácia do exame sob a lâmpada de Wood, nesta série (62%), foi superior à observada em outro estudo (PONZIO & CRUZ, 1993). Atribuiu-se essa diferença ao melhor desempenho do ICDM para classificar os melasmas, quando comparado ao método, totalmente arbitrário, usado anteriormente na classificação histopatológica.

Dessa forma, a distribuição e o cruzamento dos dados permitem concluir, tendo como padrão a classificação pelo ICDM, que o exame sob a lâmpada de Wood apresenta acurácia moderada, sendo mais útil quando exclui os melasmas epidérmicos ou quando confirma os dérmicos.

6.8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ausência de um teste acurado, que permita validar os resultados alcançados, aliada à exigüidade da amostra, dificulta, sobremaneira, sua análise. Quanto aos resultados, somente o comportamento clínico-evolutivo dos casos aqui estudados poderá referendá-los.

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, qualquer que seja o estímulo recebido.

SANCHEZ et al. (1981) 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 como o calor ou o atrito podem desencadear hiper-melanoses cutâneas.

A maior incidência em mulheres em idade fértil e a indiscutível correlação com a gravidez e com o uso de ACO testemunham a ligação dessa hipermelanose adquirida com hormônios gonadais femininos.

A realização de biópsias, em lesões cutâneas localizadas na face, é uma atitude que merece, sempre, dupla consideração: primeiro, porque, em se tratando de área visualmente exposta, o material extraído deve ser o menor possível, para que a seqüela seja a menor; segundo, porque, sendo pequeno o fragmento de pele, fornecerá ele material suficiente para o diagnóstico histopatológico?

No caso específico dos melasmas, outros fatores complicam esta decisão: trata-se de uma dermatose eminentemente estética, assintomática e incidindo, muitas vezes, em mulheres jovens.

Um fator a ser considerado, ainda não relatado, é a observação das lesões de melasma à dermatoscopia. As Figuras 41 a 44 ilustram casos de melasmas fotografados sob essa técnica.

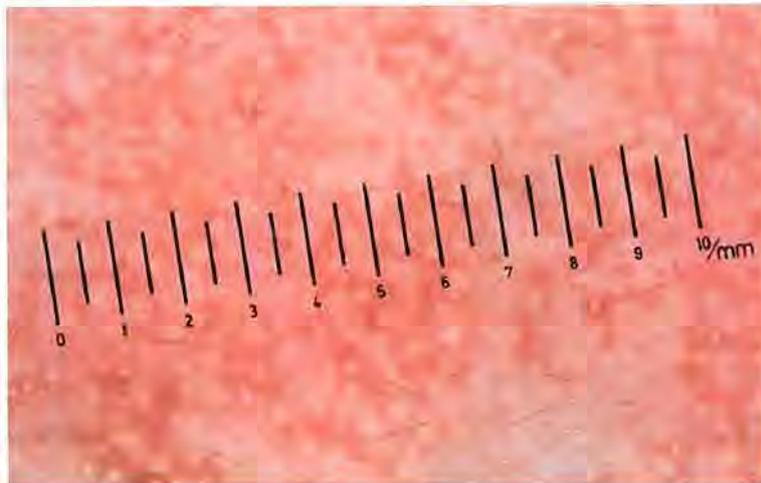


Figura 41 – Melasma frontal à dermatoscopia..

Observar a distribuição irregular do pigmento a cada milímetro.

A dermatoscopia é, atualmente, uma das principais armas do arsenal semiológico para as lesões pigmentares. Contribuí, especialmente, para a visualização, de forma não invasiva, do padrão de distribuição do pigmento na derme superficial e na junção dermo-epidérmica, exatamente onde se situa a maior deposição de pigmento melânico nos melasmas. Baseia-se no princípio da reflexão da luz que, ao atravessar a epiderme, com mínima ou nenhuma difração (propiciada pela interposição de uma camada de óleo entre a pele e uma lâmina de vidro), retorna aos olhos do observador, através de uma lente de aumento, após ter sido refletida pelas estruturas tissulares, principalmente pigmentos.

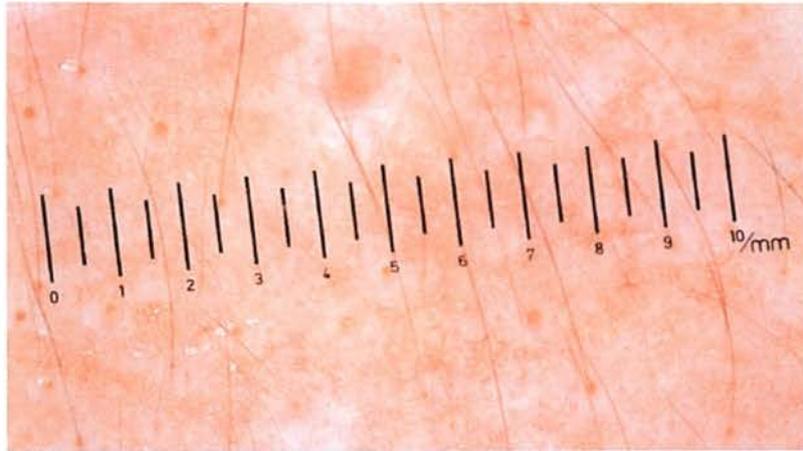


Figura 42 – Melasma fronto-temporal à dermatoscopia.
Idem à figura anterior.

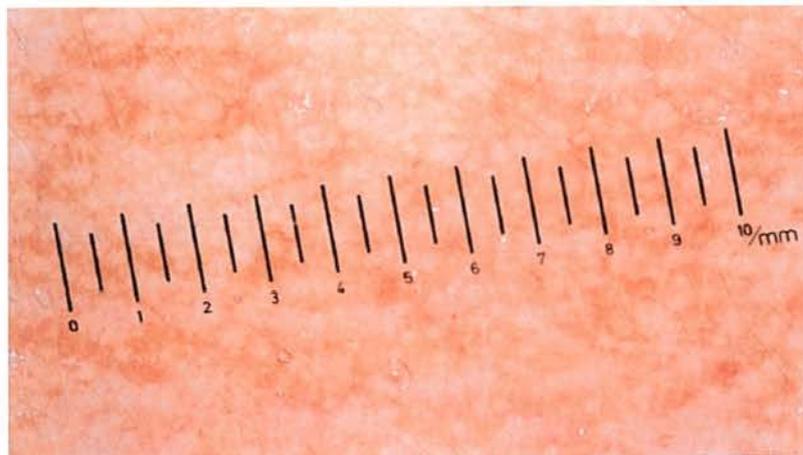


Figura 43 – Melasma mandibular à dermatoscopia.
Idem à Figura 41.

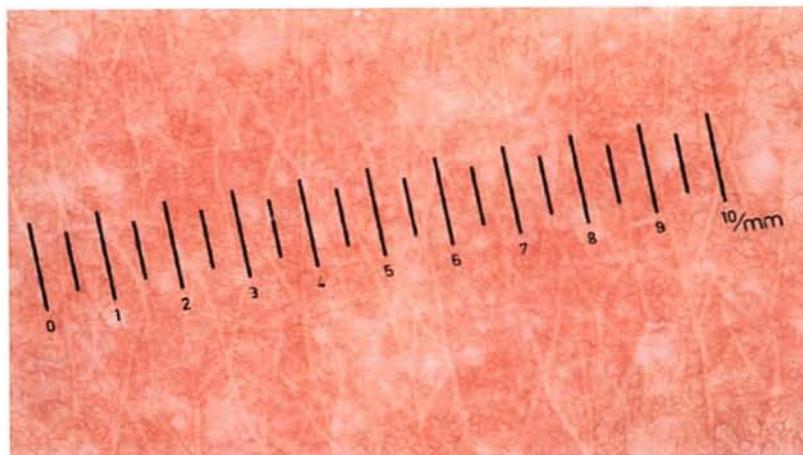


Figura 44 – Melasma extrafacial à dermatoscopia. Observar o padrão pigmentar próprio das regiões extrafaciais. Como nas Figuras 41,42 e 43, a hiperpigmentação é irregular.

As Figuras 41 a 44 ilustram casos de melasmas fotografados à dermatoscopia localizados, respectivamente, nas regiões frontal, fronto-temporal e mandibular, e o último, extrafacial, no dorso do antebraço. O primeiro foi classificado como dérmico pelo exame à lâmpada de Wood, e os demais, como epidérmicos. Não foram biopsiados.

As biópsias de pele na face, normalmente, são realizadas com *punchs* dermatológicos de 2 a 3 mm de diâmetro. Esse fato, a propósito, merece ser considerado à luz destes novos conhecimentos. A análise de qualquer dessas quatro figuras permite ver a pigmentação como uma rede jogada sobre a pele, onde a trama está representada pelo pigmento, e a malha, pelos espaços claros. Ao remover uma pequena pastilha de pele, certamente remeteremos, para análise, um fragmento de tecido com distribuição irregular de pigmento que comprometerá a acurácia do exame.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

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

1. É possível a identificação de depósitos dérmicos de melanina em todos os casos de melasmas femininos, especialmente quando se utilizam colorações especiais para este pigmento.

2. A quantificação destes depósitos pode ser feita por visualização e contagem simples dos melanóforos encontrados tanto na derme superior como na reticular.

3. Os depósitos dérmicos de melanina concentraram-se, predominantemente, na derme superficial, no interior de macróforos (melanóforos), dispostos ao redor de vasos, em diferentes graus.

4. 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).

5. Pela distribuição dos casos, de acordo com o ICDM, é possível determinar-se um ponto de corte que os separe em dois grupos. A série de valores menores corresponde aos melasmas epidérmicos, e a de maiores, aos dérmicos. O ponto de corte determinado neste estudo foi 1,467. Portanto, seguindo a metodologia empregada, todos os melasmas que apresentarem ICDM iguais ou inferiores a 1,467 serão epidérmicos, e os demais, dérmicos.

6. A correlação entre os melasmas femininos, classificados pelo ICDM e pelo exame sob a lâmpada de Wood, mostrou que este exame é moderadamente acurado, sendo mais útil quando exclui melasmas epidérmicos ou quando confirma os dérmicos.

7. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os melasmas dérmicos e os epidérmicos, para as variáveis consideradas. Ressalta-se, no entanto, a tendência de os melasmas dérmicos serem os que evoluem há mais tempo e/ou os que ocorrem em mulheres que engravidaram mais vezes.

8. Não foi constatado excesso de pigmento melânico na camada basal da região infundibular dos folículos pilosos, em nível mais profundo do que o da derme superficial, em nenhum dos casos estudados.

9. Finalmente, concluímos que os resultados obtidos neste estudo, autorizam a inferir que não existem dois tipos de melasmas em mulheres (um dérmico e outro epidérmico), mas um único, com maior ou menor grau de melanina na derme.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALIÑA, L.M. & GAUPE, K. The Treatment of Melasma - 20% Azelaic Acid versus 4% Hydroquinone Cream. **Int. J. Dermatol.** 30(12):893-895, 1991.
2. BEDI, T.R. & BHUTANI, L.K. Aetiological Factors in Chloasma. **Br. J. Clin. Pract.** 29(5): 107-108, 1975.
3. BEHRMAN, S.J. *Obst. and Gynec.* 24:111, 1964 *apud* Quanina, D.B.E.- Chloasma and contraceptive pills [letter]. **Br. Med. J.**, 2(552):638, 1967.
4. BLEEHEEN, S.S.; EBLING, F.J.G.; CHAMPION, R.H. Disorders of skin colour. In Champion R H, Burton J L, Ebling F J G. Eds. **Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of Dermatology**. Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 5th. edition, p. 1561-1622, 1992.
5. BOISSY, R.E. The melanocyte. Its structure, function and subpopulations in skin, eyes, and hair. **Dermatologic Clinics** 6:161-173, 1988.
6. BOPP, C.; BERNARDI, C.D.V.; MÜLLER, R.; BAKOS, L.; GERVINI, R.L.; KOSMINSKI, B.; MÜLLER, L.F.B.; FERREIRA, J.; GASPARRI, B.G.; FAURI, J.C.C.; PONZIO, H.A.S.; VETTORATO, E.S.; FERREIRA, O.D. Análise interpretativa das dermatoses mais freqüentes em Porto Alegre - Rio Grande do Sul, Brasil. **An. Bras. Dermatol.** 48:117-132, 1973.
7. BORK, K. **Cutaneous Side Effects of Drugs** [translation of *Kutane Arzneimittelnebenwirkungen*]. W.B.Saunders Co., Philadelphia, p.201-213, 1988.
8. BROCCQ, L. **Traité Élémentaire de Dermatologie Pratique**. Octave Doin éditeur, Paris, p. 538-9, 1907.
9. BRUINSMA, W. **A Guide to Drug Eruptions**. Excerpta Medica, Netherlands, p.12-18, 1987.
10. CARRUTHERS, R. The treatment and prevention of chloasma. **Med. J. Aust.** 2(1):17-20, 1966.
11. CARRUTHERS, R. Chloasma and the "pill" [letter]. **Br. Med. J.** 2(552): 638, 1967.
12. DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. **Epi Info, Version 5: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. USD, Incorporated. Stone Mountain, Georgia, 1990.
13. FLEISS, J.L. *Statistical methods for rates and proportions*. John Wiley and sons, New York, 1891 *apud* DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. **Epi Info, Version 5: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. USD, Incorporated. Stone Mountain, Georgia, 1990.

14. FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Clinical Epidemiology. The Essentials**. Williams & Wilkins ed., Baltimore, USA, p. 41-58, 1992.
15. GRIFFITHS, C.E.M.; FINKEL, L.J.; DITRE, C.M.; HAMILTON, T.A.; ELLIS, C.N.; VOORHEES, J.J. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. **Br. J. Dermatol.**: 129:415-421, 1993.
16. GILCHREST, B.A.; FITZPATRICK, T.B.; ANDERSON, R.R.; PARISH, J.A. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. **Br. J. Dermatol.** 96: 245-248, 1977.
17. GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica** [trad. Kraemer, A. et al., 1984]. Ed. Interamericana, Rio de Janeiro. p. 881, 1981.
18. HARBER, L.C. & WHITMAN, G.B. Photosensitivity - classification. **Dermatologic Clinics**: V4(2), 167-169, 1986.
19. HELLREICH, P.D. The skin changes of pregnancy. **Cutis** 13:82-86, 1974.
20. HUGHES, B.R. Melasma occurring in twin sisters [letter]. **J. Am. Acad. Dermatol.** 17:841, 1987.
21. JACQUES, S.M.C. & WAGNER, E.M. **Notas de Aula de Bioestatística** [mimeogr]. UFRGS, Departamento de Bioestatística, Porto Alegre, 120 p. 1989.
22. JIMBOW, M. & JIMBOW, K. Pigmentary disorders in oriental skin. **Clin. Dermatol.** 7(2):11-27, 1989.
23. JIMBOW, K.; OBATA, H.; PATHAK, M.A.; FITZPATRICK, T. B. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. **J. Invest. Dermatol.** 62:436-449, 1974.
24. JIMBOW, K. N-Acetyl-4-S-Cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. **Arch Dermatol.** 127:1528-1534, 1991.
25. JIMBOW, K.; QUEVEDO Jr., W.C.; FITZPATRICK, T. B.; SZABÓ, G. Biology of melanocytes. In Fitzpatrick, T. B.; Eisen, A. Z.; Wolff, K.; Freedberg, I. M.; Austen, K. F. Eds. - **Dermatology in General Medicine**. Ed. McGraw-Hill, Inc., New York., 4th edition, p. 261-289, 1993.
26. JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, p 183, 1990.
27. KANWAR, A.J.; DHAR, S.; KAUR, S. Treatment of melasma with potent topical corticosteroids [letter]. **Dermatology**: 188(2):170, 1994.
28. KLIGMAN, A.M. & WILLIS, I. A new formula for depigmenting human skin. **Arch. Dermatol.** 111:40-48, 1975.
29. KOICHEVAR, I.E. Photobiology - basic science. **Dermatologic Clinics**: V4(2), 171-179, 1986.

30. KOCHEVAR, I.E.; PATHAK, M.A.; PARRISH, J.A. Photophysics, Photochemistry, and Photobiology. In Fitzpatrick, T. B.; Eisen, A. Z.; Wolff, K.; Freedberg, I. M.; Austen, K. F. Eds. - **Dermatology in General Medicine**. Ed. McGraw-Hill, Inc., New York., 4th edition, p. 1637-1638, 1993.
31. KONRAD, K. & WOLFF, K. Hyperpigmentation, melanosome size, and distribution patterns of melanosomes. **Arch. Dermatol.** 107(6):853-860, 1973.
32. LUTFI, R.J.; FRIDMANIS, M.; MISIUNAS, A.L.; PAFUME, O.; GONZALEZ, E.A.; VILLEMUR, J.A.; MAZZINI, M.A.; NIEPOMNISZCZE, H. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 61(1):28-31, 1985.
33. MASSON, P. Pigment cells in man. In Miner, R.W. & Gordon, M. Eds. **The Biology of Melanomas**, New York, New York Academy of Sciences, Vol. 4: p.15, 1948.
34. MCKENZIE, A.W. Skin disorders in pregnancy. **Practitioner** 206: 773-780, 1971.
35. MISHIMA, Y. Cellular and sub-cellular differentiation of melanin phagocytosis and synthesis by lysosomal and melanosomal activity. **J. Invest. Dermatol.** 46:70, 1966.
36. MISHIMA, Y. Clinical application of cytochemistry in dermatology with special reference to disorders in the pigmentary system. **Acta. Histochem. Cytochem.** 7:305, 1974
37. MISHIMA, Y. Histopathology of Funcional Pigmentary Disorders. **Cutis** 21:225-230, 1978.
38. MONTGOMERY, H. **Dermatopathology**. New York, Hoeber Medical Division, Vol. 1: p. 278, 1967.
39. MOSHER, D.B.; FITZPATRICK, T.B.; HORI, Y.; ORTONNE, J.P. Disorders of Melanocytes. In Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolff K, Freedberg I M, Austen K F. Eds. **Dermatology in General Medicine**. Ed. McGraw-Hill, Inc., New York., 4th edition, p. 903-995, 1993.
40. NARDELLI. Le chloasma. *Giornale Ital. di Dermatol e Sifil.* t. LXXI: p.1650, 1930. *Apud* SÉZARY, A. & DURUY, A. Chloasma. In Darier; Sabouraud; Gougerot; Milian; Pautrier; Ravaut; Sézary; Simon: **Nouvelle Pratique Dermatologique**. Masson et Cie éditeurs. Paris, tome V: p. 925-929, 1936.
41. NAZZARO-PORRO, M. & PASSI, S. Effetto degli acidi dicarbossilici in alcune dermatosi pigmentarie. **G. Ital. Dermatol.** 113:401-404, 1978.
42. NAZZARO-PORRO, M. Azelaic acid. **J. Am. Acad. Dermatol.** 17:1033-1041, 1987.
43. NEERING, H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. **Dermatologica** 151:349-353, 1975.

44. NEWCOMER, V.D.; LINDBERG, M.C.; STERNBERG, T.H. A melanosis of the face ("chloasma"). **Arch. Dermatol.** 83:284-299, 1961.
45. OKUN, M.R. & EDELSTEIN, L.M. **Gross and Microscopic Pathology of the Skin**. Boston, Mass. Dermathopatology Foundation Press. Vol. 1, p.5, 1976.
46. ORMSBY, O.S. & MONTGOMERY, H. **Diseases of the Skin**. Ed, Lea & Febiger, Philadelphia. 8th edition, p. 704-707, 1954.
47. ORTONNE, J.-P. Les agents chiniques dépigmentants. **Ann. Dermatol. Venereol.** 113:733-736, 1986.
48. PARKER, F. Skin and hormones. In Williams R H. Ed. **Textbook of Endocrinology**. Ed. Saunders Co., Philadelphia. 6th edition, p. 1088-1091, 1981.
49. PATHAK, M.A.; FITZPATRICK, T.B.; KRAUS, E.W. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. **J. Am. Acad. Dermatol.** 15:894-899, 1986.
50. PATHAK, M.A.; RILEY, F.C.; FITZPATRICK, T.B. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. **J. Invest. Dermatol.** 39:435-443, 1962.
51. PIQUERO MARTIN, J.; ROTHE DE AROCHA, J.; BENIAMINI LOKER, D. Estudio clínico doble ciego en el tratamiento del melasma entre ácido azelaico versus hidroquinona. **Med. Cut. I.L.A.** 16:511-514, 1988.
52. PINKUS, H. & MEHREGAN, A.H. A 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** 151:349-353, 1975.
53. PONZIO, H.A. & CRUZ, M.F. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. **An. Bras. Dermatol.** 68(6):325-328, 1993.
54. QUAMINA, D.B.E. Chloasma and contraceptive pills [letter]. **Br. Med. J.**, 2(552):638, 1967.
55. RABELLO, F. E. **Nomenclatura Dermatológica**. 3ª edição, Rio de Janeiro. Glaxo do Brasil, p.58, 1980.
56. RESNIK, S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. **JAMA** 199(9): 601-5, 1967.
57. REYNOLDS, J.E.F. **Martindale - The Extra Pharmacopoeia**. London, The Pharmaceutical Press, p. 759-760, 1993.
58. ROBINS, A.H. Hemochromatosis, melanosis, and hypovitaminosis C. **Arch. Dermatol.** 106(5):768, 1972.
59. ROSNER, B.A. Fundamentals of biostatistics. Duxbury Press, Boston, 1982 *apud* DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C.- **Epi Info, Version 5: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. USD, Incorporated. Stone Mountain, Georgia, 1990.

60. RUIZ, F. **Estatística Básica Aplicada à Saúde**. Ministério da Saúde, Centro de Documentação, Brasília, 128 p., 1983.
61. SACRE, R.C. **Melasma Idiopático: Avaliação das Funções Tireoidiana, Prolactínica e Gonadal Feminina** [tese]. Curso de Pós-Graduação em Dermatologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, 1994.
62. SÁNCHEZ, J.L. & VÁZQUEZ, M. A Hydroquinone solution in the treatment of melasma. **Int. J. Dermatol.** 21(1):55-58, 1982.
63. SÁNCHEZ, N.P.; PATHAK, M.A.; SATO, S.; FITZPATRICK, T.B.; SÁNCHEZ, J.L.; MIHM Jr., M.C. Melasma. A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. **J. Am. Acad. Dermatol.** 4:698-710, 1981.
64. SCHMORL, G. **Die Pathologisch-Histologischen Untersuchungsmethoden**. 12. und 13. neu bearb. Aufl., Leipzig, Vogel, 458 p., 1922 (Oorspr, uitg. 1897).
65. SÉZARY, A. & DURUY, A. Chloasma. In Darier; Sabouraud; Gougerot; Milian; Pautrier; Ravaut; Sézary; Simon: **Nouvelle Pratique Dermatologique**. Masson et Cie éditeurs. Paris, tome V: p. 925-929, 1936.
66. SMITH, A.G.; SHUSTER, S.; THODY, A.J.; PEBERDY, M. Chloasma, oral contraceptives, and plasma immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone. **J. Invest. Dermatol.** 68(4):169-70, 1977.
67. SNELL, R.S. & BISCHITZ, P.G. The effect of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. **J. Invest. Dermatol.** 35: 73-82, 1960.
68. THIERS, H.; VILLEDIEU, P.; MOULIN, G. Chloasma during treatments with synthetic estroprogestagens. **G. Ital. Dermatol. Minerva Dermatol.** 107(5):1335-8, 1966.
69. VÁZQUEZ, M. & SÁNCHEZ, M.D. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. **Cutis** 32(1):92,95-96, 1983.
70. VÁZQUEZ, M.; MALDONADO, H.; BENMAMÁN, C.; SÁNCHEZ, J.L. Melasma in men. A clinical and histologic study. **Int. J. Dermatol.** 27(1):25-27, 1988.
71. WINTON, G.B. & LEWIS, C.W. Dermatoses of pregnancy. **J. Am. Acad. Dermatol.** 6: 977-998, 1982.
72. WOLF, R.; WOLF, D.; TAMIR, A.; POLITI, Y. Melasma: a mask of stress [letter]. **Br. J. Dermatol.** 125(2):192-193, 1991.
73. WOLFE, E. M. Sunscreens for Chloasma [letter]. **JAMA** 209(1):112, 1969.
74. WOLFF, K.; JIMBOW, K.; FITZPATRICK, T.B. The formation of melanosome complexes: a size-dependent phenomenon. **J. Invest. Dermatol.** 58:257, 1972.
75. WONG, R.C. & ELLIS, C.N. Physiologic skin changes in pregnancy. **J. Am. Acad. Dermatol.** 10: 929-940, 1984.

ABSTRACT

ABSTRACT

The melasma is an acquired hypermelanosis that predominantly occurs on the face and in women. It may be associated to pregnancy and to the use of oral contraceptives. However, most cases are of unknown etiology, and all of them are exacerbated by exposure to non-ionizing solar radiation. The melasmas have been classified in epidermic or dermic by the levels of concentration of melanin by histopathology, and in central and peripheral by the topography of their lesions.

OBJETIVES – From a historical series of melasmas in women, selected from the records of the Pathological Anatomy Sector of the Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a transversal study was designed with the object of clinical and histopathological classification of the melasmas by analysis of the distribution of the dermic deposits of melanin, grouping them according to the characteristics of that distribution.

MATERIAL AND METHOD – Once the cases of melasma were identified, the histologic slides, the paraffin blocks and the clinical records of each patient were separated. New slides were prepared, always depending on sufficient material in the block, and then stained by haematoxilin-eosin, and by the Schmorl method. The total number of selected cases constituted the original sample (N_1); the second sample (N_2) was composed by the cases in which new histological cuttings were possible to obtain. The quantification of melanin in the dermis was determined by the concentration rates of this pigment in the superficial and in the reticular dermis, and by the density rate, which reflected the size of the granules found. The quantity of melanin was expressed by a rate which was named melanin dermic concentration rate (ICDM), obtained through an empirical formula, based on the mean average of the median value of the partial rates obtained. Distributed by their ICDM, the cases were classified in epidermic (low rates) and dermic (high rates). The cutting point that the group thereby determined was obtained in the sample N_1 , and corresponded to the percentile of epidermic melasmas by the histopathological classification undertaken in each case during the respective biopsy.

RESULTS – The sample N_1 was constituted by 73 cases, and the N_2 by 50 cases. In N_1 the cases were distributed by frequency according to age, skin colour, profession, time of evolution of the melasma, age of menarche, frequency of conceived and term pregnancies, use of oral contraceptives (OC) and other medicines, regularity of menstrual cycles, and the attributed cause factor. As for the last variable, pregnancy (in 27.4% of the cases) and the use of OC (12.3%) were identified as associated factors; the remaining cases (60.3%) were catalogued as idiopathic melasmas. This sample was classified by topography of the lesions (81% central and 19% peripheral), by the histopathology (57% epidermic, 18% dermic and 25% mixed) and by Wood's light examination (58.3% epidermic, 26.7% dermic and 15% mixed). The sample N_2 was classified by ICDM in dermic and epidermic melasmas, and 12 and 38 cases respectively were obtained. The ICDM figure that allowed this classification is 1.467, and corresponded to the 76^o percentile. This sample, thereby divided, was tested for the same variables analysed in sample N_1 . No statistically significant differences were observed in the two groups considered, due to the exiguity of the sample. It was noted, however, that the dermic melasmas tend to develop for a longer period of time, and appear in older women, and predominantly in black women, and with larger number of pregnancies. The sensitivity, the specificity and, consequently, the accuracy of the Wood's light examination in diagnosing the dermic melasmas, using the ICDM classification as gold standard, were, respectively, 25%, 73% and 62%.

CONCLUSIONS – The melanin is present in the dermis, in higher or lower degree, in all the cases of female melasmas. The quantification of the dermic deposits of this pigment can be expressed by a rate whose distribution allows classification of the melasmas in epidermic and dermic. Dermal melasmas, corresponding to ICDMs higher than 1.467, have a tendency to have a long term duration and also they have an increased incidence in women who have had multiple pregnancies, suggesting a spectral distribution of the disease. The classification by Wood's light examination showed that this method is moderately accurate, being more useful when it disconfirms (or "rules out") the epidermic melasmas or when it confirms (or "rules in") the dermic melasmas. No increase in melanin was observed in deeper levels than the superficial dermis of the basal layer of the hair follicles, in the infundibulum area. This finding may be added to the histopathological criteria for the diagnosis of melasmas.

Key words: Melasma, chloasma, melasma classification

ANEXOS

ANEXO 1 - Protocolo

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DA UFRGS NA ISCMPA
Ambulatório de Cosmiatria

Classificação Dos Melasmas em Mulheres

Protocolo Nº: _____

1 - DADOS PRÉ-EXISTENTES:

PRONTUÁRIO Nº: _____	LÂMINA Nº: _____
IDADE (anos): _____	ATIVIDADE: _____
COR: _____	TEMPO DE EVOLUÇÃO (anos, meses): _____, _____
MENARCA (idade): _____	
Nº DE GESTAÇÕES: _____	Nº DE PARTOS: _____
CICLOS MENSTRUAIS: _____	
ACO: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	QUAL ACO?: _____
DROGAS: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	QUAL DROGA?: _____
FATOR CAUSAL ATRIBUÍVEL: _____	
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: _____	
CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA PRÉVIA (HE e Perls): _____	
CLASSIFICAÇÃO À LÂMPADA DE WOOD: _____	
DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____	

2 - DADOS NOVOS:

COLORAÇÃO DE SCHMORL: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	MELANINA NA DERME: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
DERME SUPERFICIAL: 1a: __ 1b: __ 1c: __ 2a: __ 2b: __ 2c: __ 3a: __ 3b: __ 3c: __	
média: _____	ÍNDICE DÉRMICO SUPERFICIAL (IDS): _____
DERME RETICULAR: 1a: __ 1b: __ 1c: __ 2a: __ 2b: __ 2c: __ 3a: __ 3b: __ 3c: __	
média: _____	ÍNDICE DÉRMICO RETICULAR (IDR): _____
DENSIDADE (d): 1: __ 2: __ 3: __	ÍNDICE DE DENSIDADE (ID): _____
MELANINA EM FOLÍCULOS (além da derme superficial): <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Foliculos ausentes	

ANEXO 3 cont. – LISTAGEM DOS DADOS COLETADOS

Nº DA LÂMINA	1º corte						2º corte						3º corte						ÍNDICES				MELANINA EM FOLÍCULOS PILOSOS			
	SUPER-FICIAL			RETICULAR			d1	SUPER-FICIAL			RETICULAR			d2	SUPER-FICIAL			RETICULAR			d3	d		IDS	IDR	ICDM
	CAMPOS							CAMPOS							CAMPOS											
	1º	2º	3º	1º	2º	3º		1º	2º	3º	1º	2º	3º		1º	2º	3º	1º	2º	3º						
12208	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0,55	z	0,583	só até derme superior
12244	1	-	-	0	0	0	2	2	-	-	0	0	0	2	2	-	-	0	0	0	2	2	1,66	z	1,376	só até derme superior
12280	3	3	2	0	0	0	3	3	2	2	0	0	0	3	3	3	1	0	0	0	3	3	2,44	z	2,045	só até derme superior
12320	2	2	-	1	1	-	2	3	3	-	1	0	-	2	2	2	-	1	0	-	2	2	2,33	0,66	1,792	só até derme superior
12322	2	1	-	0	0	0	2	2	2	-	0	0	0	2	2	2	-	1	0	0	2	2	1,83	0,11	1,467	só até derme superior
12392	3	1	-	0	0	-	1	1	2	1	0	0	0	1	1	2	2	0	0	0	1	1	1,63	z	0,989	só até derme superior
12394	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0,33	z	0,500	só até derme superior
12406	1	1	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0,77	z	0,665	só até derme superior
12473	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1,00	z	0,752	só até derme superior
12478	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0,55	z	0,583	só até derme superior
12483	1	1	1	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	2	2	0,88	z	1,083	só até derme superior
12499	1	1	-	0	0	0	1	1	1	-	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1,00	z	0,752	só até derme superior
12531	3	3	2	3	2	1	3	3	3	3	1	2	1	3	3	2	2	1	1	2	3	3	2,66	1,55	2,512	folículos ausentes
12535	2	3	-	1	1	-	1	1	1	-	1	1	-	1	1	1	-	1	1	-	1	1	1,50	1,00	1,188	folículos ausentes
12547	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0,55	z	0,583	só até derme superior
12706	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0,55	0,11	0,610	só até derme superior
12726	2	2	-	0	0	0	1	2	2	-	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	1	1	2,00	z	1,128	folículos ausentes
12728	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1,00	0,33	0,834	só até derme superior
12798	2	1	-	0	-	-	1	2	1	-	0	0	-	1	1	1	-	0	-	-	1	1	1,33	z	0,876	só até derme superior
12836	1	0	-	1	0	-	1	1	-	-	1	0	-	1	1	-	-	1	0	-	1	1	0,75	0,50	0,782	folículos ausentes
12950	1	1	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1	1,00	z	0,752	só até derme superior
13082	3	3	3	-	-	-	3	3	3	-	-	-	-	3	3	3	3	-	-	-	3	3	3,00	-	2,256	só até derme superior
13205	2	-	-	0	0	0	1	1	1	-	0	0	0	1	1	-	-	0	0	-	1	1	1,25	z	0,846	folículos ausentes
13227	2	2	2	0	0	0	1	2	2	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	1	1	1,83	z	1,064	folículos ausentes
13578	3	3	3	2	0	1	3	3	3	2	1	1	1	3	3	3	2	1	0	1	3	3	2,77	0,88	2,388	só até derme superior

ANEXO 3 - LISTAGEM DOS DADOS COLETADOS

Nº DA LÂMINA	1º corte						2º corte						3º corte						ÍNDICES				MELANINA EM FOLÍCULOS PILOSOS			
	SUPER- FICIAL			RETICU- LAR			SUPER- FICIAL			RETICU- LAR			SUPER- FICIAL			RETICU- LAR			d	IDS	IDR	ICDM				
	CAMPOS						d1	CAMPOS						d2	CAMPOS									d3		
	1º	2º	3º	1º	2º	3º		1º	2º	3º	1º	2º	3º		1º	2º	3º	1º							2º	3º
9486	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0,88	z	0,707	só até derme superior
9645	3	3	3	0	0	0	3	3	3	3	0	0	0	3	3	3	3	0	0	0	3	3	3,00	z	2,256	só até derme superior
9673	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0,77	z	0,665	só até derme superior
9675	1	2	1	1	1	0	1	2	1	2	1	0	1	1	1	2	1	0	2	1	1	1,44	0,77	1,108	só até derme superior	
9704	2	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	1	1	1,33	z	0,876	só até derme superior
9731	2	-	-	0	0	0	1	2	-	-	0	0	-	1	3	-	-	0	0	-	1	1	2,33	z	1,252	só até derme superior
9735	3	2	2	2	0	0	1	3	1	1	0	0	0	1	3	2	2	2	0	1	1	1	2,11	0,83	1,375	só até derme superior
9827	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0,33	z	0,500	só até derme superior
9842	2	1	-	0	0	0	3	2	1	-	0	0	0	3	2	1	-	0	0	0	3	3	1,50	z	1,692	folículos ausentes
9865	3	2	2	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	2	2	2	3	0	0	0	2	2	2,22	z	1,586	só até derme superior
9925	0	0	-	1	0	-	1	0	0	-	1	0	-	1	1	0	-	1	0	-	1	1	0,16	0,50	0,560	só até derme superior
10024	1	1	-	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0	2	1	1	-	0	0	0	2	2	0,85	0,11	1,099	só até derme superior
10041	2	3	2	1	0	1	3	3	3	2	1	0	1	3	2	3	3	1	0	1	3	3	2,55	0,66	2,250	só até derme superior
10062	2	2	1	0	0	0	1	2	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1,11	0,22	0,848	só até derme superior
10103	3	3	2	0	0	0	1	3	2	2	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	1	1	2,22	z	1,211	só até derme superior
10221	1	0	-	-	-	-	1	1	0	-	-	-	-	1	1	0	-	-	-	-	1	1	0,50	z	0,564	só até derme superior
10278	1	3	2	1	0	0	3	3	2	1	1	0	0	3	3	3	2	1	0	0	3	3	2,22	0,33	2,044	só até derme superior
10329	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0,22	z	0,459	só até derme superior
10358	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0,88	0,22	0,761	só até derme superior
10425	1	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	2	2	0,66	z	1,000	só até derme superior
10461	2	2	-	0	0	0	2	3	2	-	0	0	0	2	2	2	-	0	0	0	2	2	2,16	z	1,564	folículos ausentes
10563	2	2	2	1	1	-	3	1	2	3	1	-	-	3	2	3	-	1	1	0	3	3	2,00	0,83	2,086	só até derme superior
10746	1	2	1	0	0	0	2	2	1	1	0	0	0	2	1	1	2	0	0	0	2	2	1,33	z	1,252	só até derme superior
11078	0	0	1	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	1	1	0,33	z	0,500	só até derme superior
12147	1	-	-	0	0	-	1	1	-	-	0	0	-	1	1	-	-	0	-	-	1	1	1,00	z	0,752	folículos ausentes

ANEXO 4 - Distribuição de Freqüências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Média (M)

M	FREQÜÊNCIA	%	% ACUMULADO
0,407	1	2,0	2,0
0,443	3	6,0	8,0
0,500	1	2,0	10,0
0,517	3	6,0	16,0
0,553	2	4,0	20,0
0,590	2	4,0	24,0
0,627	1	2,0	26,0
0,667	4	8,0	34,0
0,700	1	2,0	36,0
0,750	2	4,0	40,0
0,777	4	8,0	48,0
0,877	1	2,0	50,0
0,887	1	2,0	52,0
0,943	1	2,0	54,0
0,960	1	2,0	56,0
0,987	1	2,0	58,0
1,000	1	2,0	60,0
1,070	1	2,0	62,0
1,073	1	2,0	64,0
1,110	2	4,0	68,0
1,167	1	2,0	70,0
1,220	1	2,0	72,0
1,313 *	2	4,0	76,0
1,387	1	2,0	78,0
1,407	1	2,0	80,0
1,500	1	2,0	82,0
1,663	1	2,0	84,0
1,813	1	2,0	86,0
1,850	1	2,0	88,0
1,943	1	2,0	90,0
2,000	2	4,0	94,0
2,070	1	2,0	96,0
2,217	1	2,0	98,0
2,403	1	2,0	100,0
Total	50	100,0	

* = ponto de corte

ANEXO 5 - Distribuição de Frequências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Média Mais o Desvio Padrão (Msd)

Msd	FREQÜÊNCIA	%	% ACUMULADO
0,510	1	2,0	2,0
0,553	3	6,0	8,0
0,577	1	2,0	10,0
0,621	1	2,0	12,0
0,640	3	6,0	18,0
0,660	1	2,0	20,0
0,728	2	4,0	24,0
0,771	1	2,0	26,0
0,810	1	2,0	28,0
0,811	1	2,0	30,0
0,819	4	8,0	38,0
0,878	1	2,0	40,0
0,902	1	2,0	42,0
0,917	1	2,0	44,0
0,949	2	4,0	48,0
1,068	1	2,0	50,0
1,107	1	2,0	52,0
1,132	1	2,0	54,0
1,147	1	2,0	56,0
1,194	1	2,0	58,0
1,198	1	2,0	60,0
1,202	1	2,0	62,0
1,214	1	2,0	64,0
1,301	1	2,0	66,0
1,345	1	2,0	68,0
1,372	1	2,0	70,0
1,408	1	2,0	72,0
1,503	1	2,0	74,0
1,590 *	1	2,0	76,0
1,700	1	2,0	78,0
1,724	1	2,0	80,0
1,862	1	2,0	82,0
1,887	1	2,0	84,0
2,207	1	2,0	86,0
2,211	1	2,0	88,0
2,234	1	2,0	90,0
2,397	1	2,0	92,0
2,456	2	4,0	96,0
2,524	1	2,0	98,0
2,602	1	2,0	100,0
Total	50	100,0	

* = ponto de corte

ANEXO 6 - Distribuição de Frequências do Índice de Concentração de Melanina na Derme Baseado na Mediana (MD)

MD	FREQÜÊNCIA	%	% ACUMULADO
0,459	1	2,0	2,0
0,500	3	6,0	8,0
0,560	1	2,0	10,0
0,564	1	2,0	12,0
0,583	3	6,0	18,0
0,610	1	2,0	20,0
0,665	2	4,0	24,0
0,707	1	2,0	26,0
0,752	4	8,0	34,0
0,761	1	2,0	36,0
0,782	1	2,0	38,0
0,834	1	2,0	40,0
0,846	1	2,0	42,0
0,848	1	2,0	44,0
0,876	2	4,0	48,0
0,989	1	2,0	50,0
1,000	1	2,0	52,0
1,064	1	2,0	54,0
1,083	1	2,0	56,0
1,099	1	2,0	58,0
1,108	1	2,0	60,0
1,128	1	2,0	62,0
1,188	1	2,0	64,0
1,211	1	2,0	66,0
1,252	2	4,0	70,0
1,375	1	2,0	72,0
1,376	1	2,0	74,0
1,467 *	1	2,0	76,0
1,564	1	2,0	78,0
1,586	1	2,0	80,0
1,692	1	2,0	82,0
1,792	1	2,0	84,0
2,044	1	2,0	86,0
2,045	1	2,0	88,0
2,086	1	2,0	90,0
2,250	1	2,0	92,0
2,256	2	4,0	96,0
2,388	1	2,0	98,0
2,512	1	2,0	100,0
Total	50	100,0	

* = ponto de corte

ANEXO 7 - Distribuição dos Índices Intermediários e do ICDM pelos Números das Lâminas

NÚMERO	ÍNDICE			ICDM
	DA LÂMINA	DERME SUPERIOR	DERME RETICULAR	
9433	-	-	-	-
9486	0,88	z	1	0,771
9645	3,00	z	3	2,456
9673	0,77	z	1	0,728
9675	1,44	1,16	1	1,203
9683	-	-	-	-
9687	-	-	-	-
9704	1,33	z	1	0,949
9731	2,33	z	1	1,345
9735	2,11	0,83	1	1,408
9827	0,33	z	1	0,553
9842	1,50	z	3	1,862
9865	2,22	z	2	1,724
9925	0,16	0,50	1	0,577
9962	-	-	-	-
10024	0,85	0,11	2	1,202
10041	2,55	0,66	3	2,397
10062	1,11	0,22	1	0,902
10064	-	-	-	-
10072	-	-	-	-
10080	-	-	-	-
10103	2,22	z	1	1,301
10153	-	-	-	-
10221	0,50	z	1	0,621
10258	-	-	-	-
10273	-	-	-	-
10278	2,22	0,33	3	2,207
10329	0,22	z	1	0,510
10358	0,88	0,22	1	0,811
10425	0,66	z	2	1,107
10461	2,16	z	2	1,700
10525	-	-	-	-
10563	2,00	0,83	3	2,211
10746	1,33	z	2	1,372
11078	0,33	z	1	0,553
12147	1,00	z	1	0,819
12196	-	-	-	-
12208	0,55	z	1	0,640

z = zero

- = material insuficiente

**ANEXO 7 cont. - Distribuição dos Índices Intermediários e do ICDM, pelos
Números das Lâminas**

NÚMERO	ÍNDICE			ICDM
	DA LÂMINA	DERME SUPERIOR	DERME RETICULAR	
12244	1,66	z	2	1,503
12280	2,44	z	3	2,234
12320	2,33	0,66	2	1,887
12322	1,83	0,11	2	1,590
12392	1,63	z	1	1,068
12394	0,33	z	1	0,553
12406	0,77	z	1	0,728
12473	1,00	z	1	0,819
12478	0,55	z	1	0,640
12483	0,88	z	2	1,194
12499	1,00	z	1	0,819
12530	-	-	-	-
12531	2,66	1,55	3	2,602
12535	1,50	1,00	1	1,198
12544	-	-	-	-
12547	0,55	z	1	0,640
12706	0,55	0,11	1	0,660
12726	2,00	z	1	1,214
12728	1,00	0,33	1	0,878
12750	-	-	-	-
12793	-	-	-	-
12798	1,33	z	1	0,949
12836	0,75	0,50	1	0,810
12842	-	-	-	-
12876	-	-	-	-
12950	1,0	z	1	0,819
13080	-	-	-	-
13082	3,00	-	3	2,456
13097	-	-	-	-
13205	1,25	z	1	0,917
13227	1,83	z	1	1,147
13288	-	-	-	-
13470	-	-	-	-
13578	2,77	0,88	3	2,524
13623	-	-	-	-

z = zero

- = material insuficiente

ANEXO 8 - Classificação dos Melasmas na Amostra N₁

Nº DO CASO	CLASSIFICAÇÃO			
	TOPOGRÁFICA	LÂMPADA DE WOOD	HP - ROTINA	ICDM
1	periférico	dérmico	misto	-
2	periférico	epidérmico	dérmico	dérmico
3	central	misto	epidérmico	-
4	central	misto	misto	epidérmico
5	periférico	misto	misto	epidérmico
6	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
7	periférico	epidérmico	dérmico	-
8	central	dérmico	epidérmico	epidérmico
9	central	epidérmico	misto	epidérmico
10	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
11	central	epidérmico	misto	dérmico
12	central	epidérmico	misto	epidérmico
13	central	dérmico	dérmico	dérmico
14	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
15	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
16	central	misto	epidérmico	epidérmico
17	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
18	central	dérmico	epidérmico	epidérmico
19	periférico	misto	misto	epidérmico
20	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
21	periférico	dérmico	epidérmico	epidérmico
22	central	misto	epidérmico	epidérmico
23	central	dérmico	misto	dérmico
24	central	dérmico	epidérmico	-
25	central	dérmico	epidérmico	-
26	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
27	central	dérmico	epidérmico	epidérmico
28	central	epidérmico	dérmico	epidérmico
29	central	epidérmico	dérmico	dérmico
30	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
31	periférico	epidérmico	epidérmico	-
32	central	epidérmico	misto	-
33	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
34	central	misto	misto	epidérmico
35	central	epidérmico	dérmico	-
36	central	epidérmico	dérmico	-
37	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
38	central	epidérmico	misto	-

- = informação não disponível

ANEXO 8 cont. - Classificação dos Melasmas na Amostra N₁

Nº DO CAS O	CLASSIFICAÇÃO			
	TOPOGRÁFICA	LÂMPADA DE WOOD	HP - ROTINA	ICDM
39	central	epidérmico	epidérmico	-
40	central	epidérmico	epidérmico	-
41	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
42	central	epidérmico	epidérmico	dérmico
43	central	dérmico	epidérmico	-
44	central	epidérmico	misto	dérmico
45	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
46	central	dérmico	epidérmico	epidérmico
47	central	epidérmico	epidérmico	epidérmico
48	central	misto	epidérmico	-
49	central	epidérmico	misto	epidérmico
50	central	epidérmico	epidérmico	-
51	periférico	epidérmico	epidérmico	epidérmico
52	central	epidérmico	epidérmico	-
53	central	dérmico	epidérmico	-
54	periférico	epidérmico	dérmico	dérmico
55	periférico	epidérmico	epidérmico	epidérmico
56	periférico	dérmico	epidérmico	epidérmico
57	epidérmico	dérmico	misto	-
58	central	dérmico	dérmico	epidérmico
59	epidérmico	-	misto	epidérmico
60	central	-	misto	dérmico
61	central	-	epidérmico	-
62	epidérmico	-	epidérmico	epidérmico
63	central	-	dérmico	dérmico
64	epidérmico	misto	epidérmico	epidérmico
65	epidérmico	dérmico	dérmico	-
66	epidérmico	-	epidérmico	epidérmico
67	epidérmico	-	epidérmico	epidérmico
68	periférico	-	dérmico	dérmico
69	periférico	-	dérmico	-
70	central	-	epidérmico	epidérmico
71	central	-	misto	-
72	central	-	epidérmico	-
73	periférico	-	dérmico	dérmico

- = informação não disponível

HUMBERTO ANTÔNIO SALOMON PONZIO

Rua Mariante, 239 conj. 303

FONES: cons.: (0**51) 222-1292

resid.: (0**51) 331-4518

FAX: (0**51) 346-2931

CEP: 90.430-181 - PORTO ALEGRE – RS

E-mail: huponzio@zaz.com.br