

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANA CLARA LESSA DA SILVA

JULIANE GOMES SCHERER

RAFAELA LIMA ALVES SILVA

**USO DO ULTRASSOM FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE NO
TRATAMENTO DO MELASMA**

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANA CLARA LESSA DA SILVA

JULIANE GOMES SCHERER

RAFAELA LIMA ALVES SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Raquel F Chaves

Coorientador: Marcella Bandeira

RIO DE JANEIRO
2025

**ANA CLARA LESSA DA SILVA
JULIANE GOMES SCHERER
RAFAELA LIMA ALVES SILVA**

**USO DO ULTRASSOM FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE NO
TRATAMENTO DO MELASMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

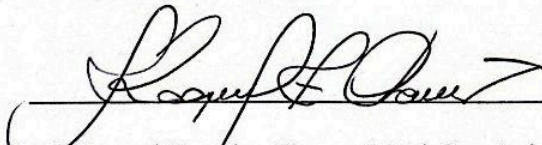
Orientador: Raquel F Chaves

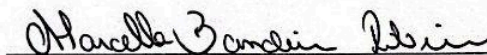
Coorientador: Marcella Bandeira

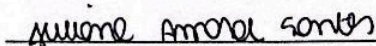
Aprovada em:

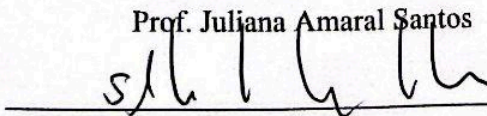
Rio de Janeiro, 03 de Novembro de 2025

BANCA EXAMINADORA


Prof. Raquel Ferreira Chaves Monteiro (orientador)


Prof. Marcella Bandeira Ribeiro (coorientador)


Prof. Juliana Amaral Santos


Prof. Sharlene Barreira da Rocha Pedroza

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos a Deus por nos conceder força, sabedoria, direcionamento e saúde ao longo da caminhada acadêmica.

Aos nossos familiares, especialmente pais, mães, irmãos e parceiros, por todo amor, apoio e paciência durante este período.

Aos professores do curso, em especial a orientadora Raquel Chaves, pela confiança, apoio e incentivo nessa jornada, que foi a construção desse Trabalho de Conclusão de Curso.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho, nossos sinceros agradecimentos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fotomicrografia de corte de pele fina, evidenciando epiderme e derme.....	9
Figura 2: Corte histológico da camada papilar e reticular da derme.....	10
Figura 3: Representação de um melanócito.....	11
Figura 4: Representação do mecanismo da melanogênese.....	13
Figura 5: Padrões clínicos de melasma facial.....	15
Figura 6: Tipos de melasma.....	15
Figura 7: Ação do MFU-V.....	18
Figura 8: Imagem de dermatoscopia.....	21
Figura 9: Cortes de histopatologia de epiderme.....	21
Figura 10: Escore médio de melhora do fototipo III.....	22
Figura 11: Escore médio de melhora do fototipo IV.....	23
Figura 12: Comparação clínica entre área controle e área tratada com HIFU.....	24
Figura 13: Corte histológico da melanina basal.....	24
Figura 14: Pontuação de satisfação dos participantes.....	25
Figura 15: Índice de Área e Severidade do Melasma (MASIm).....	26
Figura 16: Fotografias do paciente 1.....	27
Figura 17: Fotografias de paciente 2.....	27
Figura 18: Evolução do mMASI ao longo de cinco meses.....	29
Figura 19: Diferença do mMASI em relação à linha de base.....	29
Figura 20: Melhora no melasma.....	30
Figura 21: Pacientes com melasma.....	31

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	8
2.METODOLOGIA.....	18
3.RESULTADOS.....	19
4.DISSCUSSÃO.....	32
5.CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

USO DO ULTRASSOM FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE NO TRATAMENTO DO MELASMA

Ana Clara Lessa da Silva¹
Juliane Gomes Scherer²
Rafaela Lima Alves Silva³
Raquel Ferreira C. Monteiro⁴
Marcella Bandeira Ribeiro⁵

RESUMO

Este estudo teve como objetivo compreender o mecanismo de ação do ultrassom focalizado de alta intensidade e sua eficácia no tratamento do melasma. Para isso, foram analisadas as atualizações sobre a fisiologia do melasma, alternativas mais efetivas para o tratamento do mesmo, além de investigar a eficácia desse tratamento. Foram utilizados artigos científicos, livros e publicações recentes sobre o tema. Os estudos analisados mostraram que o HIFU (ultrassom focalizado de alta intensidade) pode ser capaz de promover clareamento da pele por meio de geração de calor e vibração, sendo promissor para o tratamento do melasma. Apesar disso, novos estudos são necessários para avaliar eficácia a longo prazo e padronização de protocolos.

Palavras-chave: Melasma. HIFU. Hiperpigmentação. MFU-V.

ABSTRACT

This study aimed to understand the mechanism of action of high-intensity focused ultrasound (HIFU) and its effectiveness in the treatment of melasma. To achieve this, recent updates on the physiology of melasma and the most effective treatment alternatives were analyzed, as well as the efficacy of HIFU itself. Scientific articles, books, and recent publications on the subject were used as sources. The studies reviewed indicate that HIFU may promote skin lightening through heat generation and vibration, showing promise as a treatment for melasma. However, further research is needed to evaluate its long-term efficacy and to standardize treatment protocols.

Keywords: Melasma. HIFU. Hyperpigmentation. MFU-V.

¹ Graduanda em Biomedicina (Unigranrio)

² Graduanda em Biomedicina (Unigranrio)

³ Graduanda em Biomedicina (Unigranrio)

⁴ Mestre em Ciências Biomédicas

⁵ Mestre em Ciências Biomédicas

INTRODUÇÃO

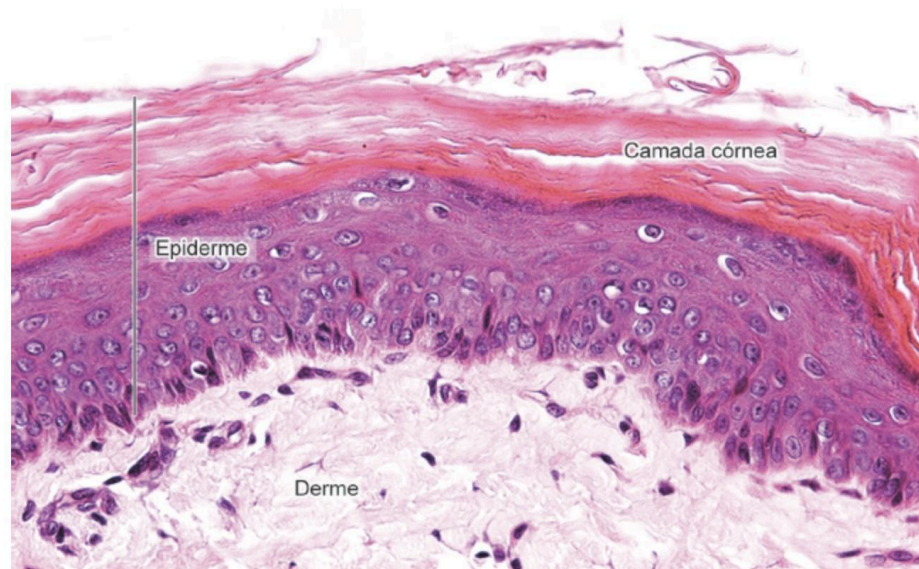
O melasma, mesmo não sendo considerado uma doença por não causar risco à saúde, causa grave impacto emocional e psicológico pelo fato de afetar, principalmente, a face, o que compromete autoestima e relações sociais dos pacientes. Estudos indicam altos índices de depressão e insatisfação com a própria aparência (SILVA, 2023). Diante disso, é necessária a busca por tratamentos mais eficazes, menos invasivos e com maior tempo de efetividade, com objetivo de resgatar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse cenário, o HIFU apresenta-se como uma alternativa promissora promovendo renovação celular e uniformização do tom da pele. (ESPÓSITO et al., 2021)

A pele é o órgão de maior extensão no corpo humano, exercendo funções fundamentais como defesa contra agentes externos, controle da temperatura corporal e sensibilidade ao ambiente. Ela é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (LAI CHEONG; MCGRATH, 2017).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, funcionando como uma barreira de proteção. As células mais abundantes nessa camada são os queratinócitos, compondo 95% da epiderme, enquanto os outros 5% são formados por melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (LAI CHEONG; MCGRATH, 2017).

A epiderme é dividida em diferentes camadas: a camada basal, também chamada de germinativa, por conter células-tronco responsáveis pela renovação celular da epiderme; a camada espinhosa, composta por filamentos de queratina e desmossomos, que conferem resistência ao atrito; a camada granulosa, cujos grânulos lamelares contribuem para a impermeabilidade da pele e a penetração de substâncias lipossolúveis; a camada lúcida, presente apenas em regiões de pele espessa; e, por fim, a camada córnea, onde há maior acúmulo de queratina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2022).

Figura 1: Fotomicrografia de corte de pele fina, evidenciando epiderme e derme.

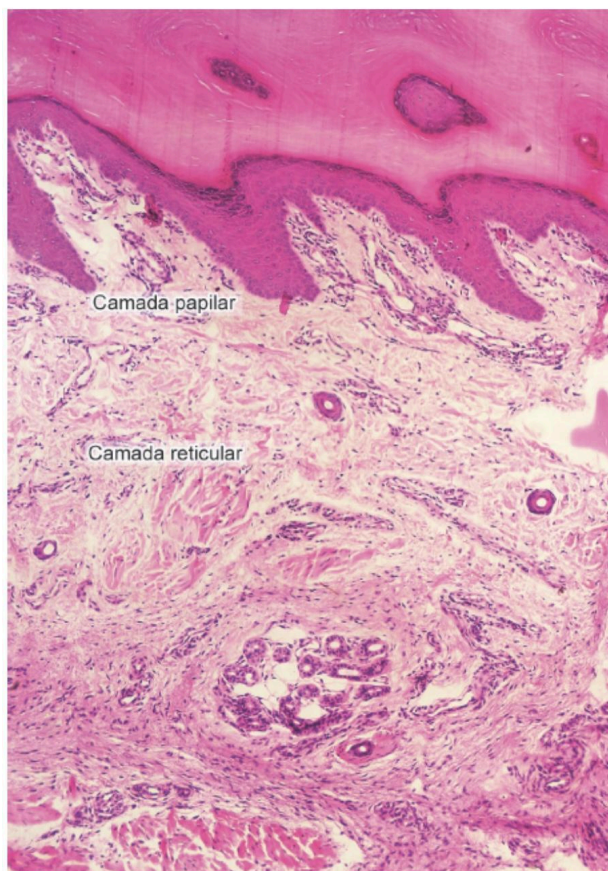


Legenda: A imagem mostra uma fotomicrografia de um corte histológico de pele fina, corada com HE em médio aumento, evidenciando que a epiderme é menos espessa e a interface entre a derme e epiderme é mais regular.

Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2022

Logo abaixo, há a derme, composta por tecido conjuntivo, e abrigando fibras de colágeno e elastina, além de vasos sanguíneos, canais linfáticos e terminações nervosas. É composta pelas camadas papilar (superficial) e reticular (profunda). A camada papilar é composta por tecido conjuntivo frouxo e matriz extracelular rica em fibras colágenas e elásticas, já a camada reticular é composta por tecido conjuntivo denso e é onde encontramos as glândulas sebáceas e sudoríparas e folículo piloso. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2022).

Figura 2: Corte histológico da camada papilar e reticular da derme.



Legenda: A imagem mostra uma fotomicrografia corada com HE em pequeno aumento, evidenciando a camada papilar da derme que é constituída de tecido conjuntivo frouxo e papilas dérmicas, além da camada reticular constituída de tecido conjuntivo denso e feixes de fibras de colágeno tipo I.

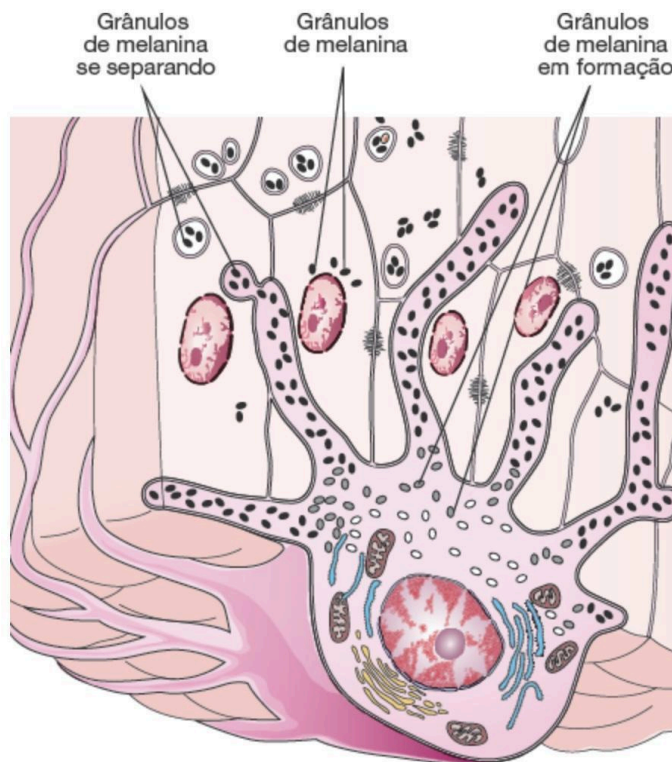
Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2022

Por fim, a hipoderme, também conhecida como tecido subcutâneo, é composta, predominantemente, por células de gordura, adipócitos, contribuindo para o isolamento térmico e a absorção de impactos. Essas camadas trabalham de maneira coordenada para preservar o equilíbrio do organismo e garantir a estabilidade da estrutura da pele (MCGRATH; UITTO, 2016).

Os melanócitos, por sua vez, localizados na camada basal da epiderme, possuem como principal função a produção de melanina, um pigmento biológico responsável pela coloração da pele, dos cabelos e dos olhos. Mais do que apenas dar cor, a melanina cumpre funções vitais para a saúde. Ela protege o organismo da radiação ultravioleta (UV), ajuda a neutralizar radicais livres e age como um antioxidante natural, contribuindo para a defesa das células contra danos no DNA e mutações causadas pela exposição solar (SWOPE; ABDEL-MALEK, 2018).

Essas células derivam da crista neural durante o desenvolvimento embrionário e migram para a epiderme, onde se localizam predominantemente na camada basal (MCGRATH; UITTO, 2016).

Figura 3: Representação de um melanócito.



Legenda: A imagem representa um melanócito, célula dendrítica produtora de melanina. Nos seus dendritos estão os grânulos de melanina sendo transferidos para os queratinócitos.

Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2022

A produção de melanina é um processo altamente regulado e sujeito à influência de diversos fatores, tanto intrínsecos quanto extrínsecos. A exposição à radiação ultravioleta (UV) é um dos principais estímulos, promovendo o aumento da atividade dos melanócitos como resposta protetiva da pele (ALCÂNTARA et al., 2020).

Estudos indicam que fatores dérmicos também modulam a função dos melanócitos, ressaltando a complexidade da interação entre os diferentes tecidos da pele (BYUN et al., 2016). Hormônios como o hormônio estimulador de melanócitos (MSH), estrogênio e progesterona também exercem papel importante. Além disso, fatores genéticos, inflamações cutâneas e o estresse oxidativo podem modular a melanogênese, interferindo diretamente na produção e distribuição da melanina (TAMEGA et al., 2015). Esse processo, denominado

melanogênese, ocorre nos melanossomos, organelas especializadas presentes no citoplasma dos melanócitos (OHBAYASHI; FUKUDA, 2020).

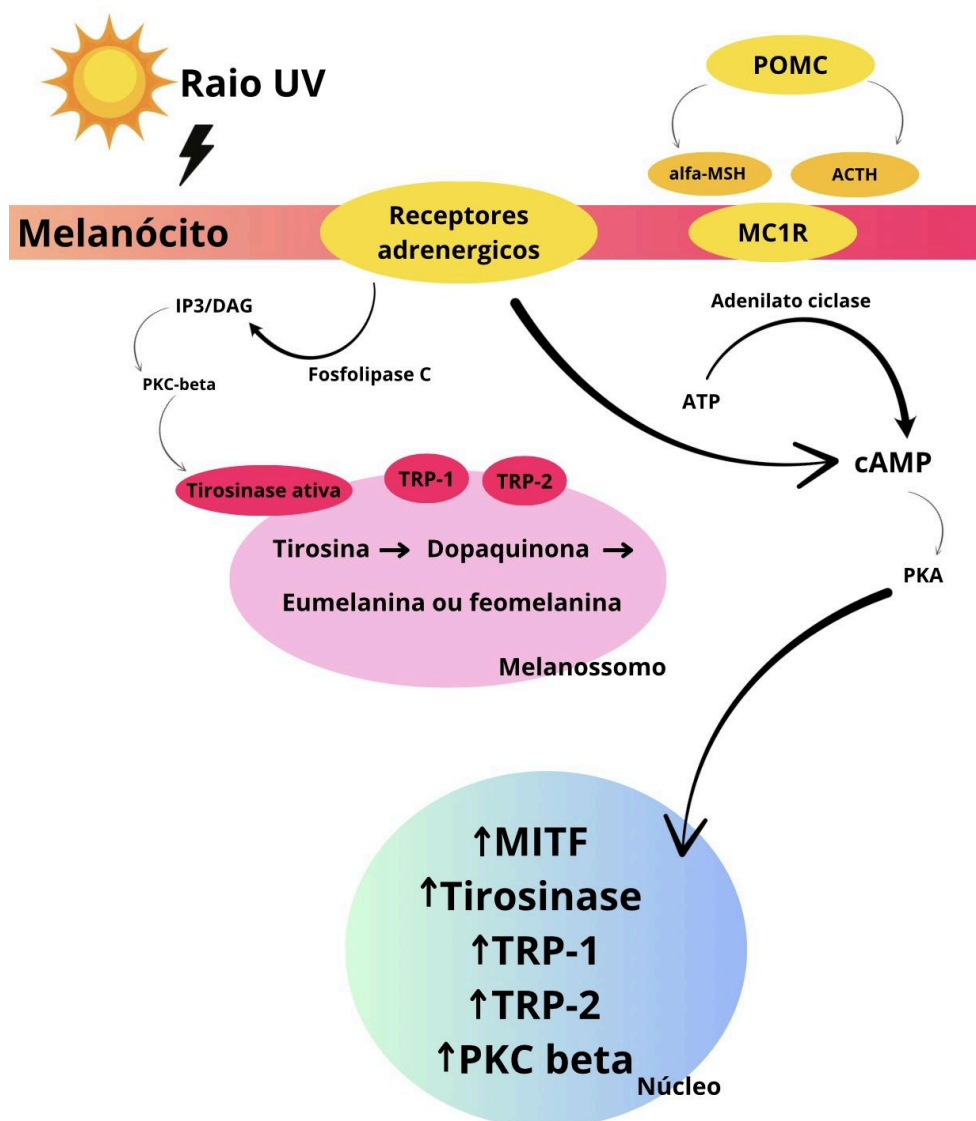
Esse processo é iniciado e conduzido principalmente por enzimas específicas, como a tirosinase (TYR), a tirosinase relacionada 1 (TYRP-1) e a tirosinase relacionada 2 (TYRP-2). A tirosinase é a enzima chave e catalisa as etapas iniciais da conversão da L-tirosina em DOPA e, posteriormente, em dopaquinona precursor comum das duas principais formas de melanina: a eumelanina e a feomelanina (WAKAMATSU; ITO, 2023). As enzimas TYRP-1 e TYRP-2 atuam nas etapas seguintes, influenciando a estabilidade da tirosinase e determinando a quantidade e o tipo de melanina formada (D'MELLO et al., 2016).

A diferenciação entre os tipos de melanina ocorre a partir da dopaquinona. Na ausência de cisteína, a via metabólica favorece a produção de eumelanina, resultando em pigmentos escuros (marrons ou pretos). Já na presença de cisteína, ocorre a formação de feomelanina, pigmento de coloração amarelada a avermelhada, mais comum em indivíduos de pele clara ou com cabelos ruivos (WAKAMATSU; ITO, 2023).

A regulação desse processo é mediada por diversos fatores moleculares. O fator de transcrição MITF (fator associado à microftalmia) é um dos principais reguladores da expressão gênica das enzimas envolvidas na melanogênese. Sua ativação ocorre por meio da ligação do hormônio α -MSH ao receptor de melanocortina tipo 1 (MC1R), localizado na membrana do melanócito. Essa ligação ativa a enzima adenilato ciclase, que converte ATP em AMPc (adenosina monofosfato cíclico), desencadeando uma cascata de sinalização intracelular que estimula a transcrição dos genes relacionados à produção de melanina, especialmente da eumelanina (D'MELLO et al., 2016). Quando o MC1R apresenta mutações ou está inativo, os níveis de AMPc diminuem, favorecendo a via metabólica que leva à produção de feomelanina (D'MELLO et al., 2016).

Além da produção, a distribuição da melanina também depende da atuação de proteínas específicas, a PAR-2 (proteína ativadora do receptor de protease tipo 2) facilita a transferência dos melanossomos para os queratinócitos, garantindo uma distribuição uniforme da pigmentação na epiderme. (D'MELLO et al., 2016; BENTO-LOPES et al., 2023).

Figura 4: Representação do mecanismo da melanogênese



Legenda: A imagem representa a via de sinalização da melanogênese. Mostra a radiação UV ativando o hormônio alfa-MSH, se ligando ao receptor do melanócito MC1R e ativando o gene MITF, que regula a expressão da enzima tirosinase, responsável pela conversão de dopaquinona, formando a melanina.

Fonte: Adaptado de VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013

Quando esse processo de pigmentação sofre alterações, ocorre uma produção excessiva e localizada de melanina. É nesse contexto que surgem os distúrbios pigmentares, sendo o melasma um dos mais comuns (ALCÂNTARA et al., 2020).

O melasma é uma desordem adquirida, crônica e recorrente de hiperpigmentação, que produz e deposita melanina em excesso nas camadas da epiderme e derme (KWON et al., 2018). Destaca-se como uma hipermelanose de máculas assimétricas presentes geralmente na

região do rosto. Além disso, o tratamento dessa hipermelanose pode ser desafiador, visto que tem uma tendência a recidiva, mesmo após remissão total (KWON et al., 2016).

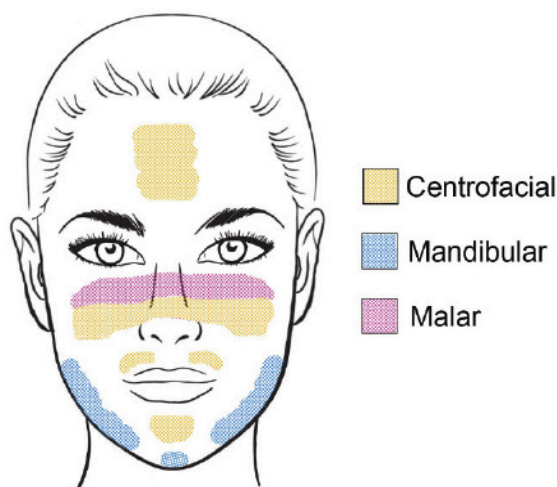
A literatura científica aponta que a patogênese do melasma é um processo multifatorial. Estudos recentes destacam alterações patológicas também na derme, além da epiderme, como a presença de melanócitos pendulares, melanócitos hiperativos, elastose solar, modificações nos sebócitos e alterações na membrana basal (Lim, 2022).

Estudos histológicos demonstram que os melanócitos nas áreas afetadas são maiores, possuem dendritos mais proeminentes e contêm mais melanosomos em comparação com a pele não afetada, indicando uma hiperatividade dessas células. Além disso, há um aumento na expressão de genes relacionados à melanogênese, como o MITF, nas lesões de melasma, corroborando a natureza hiperfuncional dos melanócitos nessa condição (ESPÓSITO et al., 2022).

Sabe-se que o melasma é uma condição de desordem dos melanócitos que também apresenta características de fotoenvelhecimento, por isso, é interessante que o tratamento não seja somente baseado em manejo de melanócitos, mas também na melhora da condição da pele fotoenvelhecida (KWON et al., 2016).

O melasma pode ser classificado em diferentes tipos clínicos e histológicos, o que auxilia no diagnóstico e planejamento terapêutico. Clinicamente, os tipos são divididos de acordo com a localização das lesões. Tais divisões são: melasma centrofacial (o mais comum, envolvendo testa, bochechas, nariz e lábio superior), melasma malar (bochechas e nariz) e melasma mandibular (região da mandíbula e queixo) (DOOLAN; GUPTA, 2021).

Figura 5: Padrões clínicos de melasma facial.

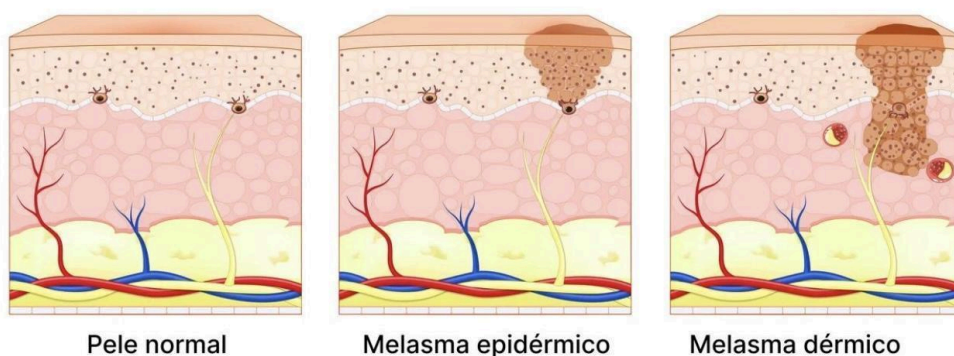


Legenda: A imagem mostra onde estão localizados os melasmas centrofacial, malar e mandibular no rosto de uma mulher.

Fonte: DOOLAN; GUPTA, 2021.

Já do ponto de vista histológico, o melasma pode ser classificado em três padrões: epidérmico, quando a deposição de melanina ocorre predominantemente na epiderme; dérmico, quando há presença de melanócitos na derme; e misto, que combina características de ambos. Essa distinção pode ser feita com o auxílio da luz de Wood, que é um equipamento que emite uma luz UVA invisível a olho nu que, ao incidir sobre a pele provoca fluorescência, ou com uso de exames histopatológicos (DOOLAN; GUPTA, 2021).

Figura 6: Tipos de melasma.



Legenda: A imagem mostra a representação de uma pele normal, sem melasma; uma pele com melasma epidérmico, onde é possível observar a presença exacerbada de melanina na região de epiderme; e por fim, uma pele com melasma dérmico, evidenciando a presença de melanina em região de derme.

Fonte: DERMA CLUB, 2018.

Tais alterações afetam não apenas a aparência das pessoas, mas também a autoestima e o bem-estar, destacando a importância de compreender os mecanismos que regulam a pigmentação cutânea para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes (JIANG et al., 2018).

Diversas abordagens terapêuticas têm sido empregadas no tratamento de hiperpigmentações cutâneas, variando conforme a intensidade, profundidade e etiologia da alteração. Entre os métodos tradicionais, destacam-se os agentes tópicos despigmentantes, como hidroquinona, ácido kójico, ácido azelaico e retinoides, que atuam na inibição da enzima tirosinase, essencial para a síntese de melanina (HINDRITIANI et al., 2023).

Procedimentos como peelings químicos, microagulhamento e dermoabrasão promovem a esfoliação controlada da pele, estimulando a renovação celular e a dispersão do pigmento. A Luz Intensa Pulsada (LIP) também tem sido amplamente utilizada por sua capacidade de atingir seletivamente a melanina, resultando na fragmentação do pigmento e clareamento gradual das lesões (KIM et al., 2021).

Apesar da eficácia desses métodos, há limitações relacionadas à sensibilidade cutânea, risco de hiperpigmentação pós-inflamatória e recidivas. Diante disso, novas tecnologias vêm sendo exploradas como alternativas seguras e eficazes. Entre elas, destaca-se o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) (CHOI et al., 2016).

O HIFU é uma tecnologia não invasiva que utiliza ondas ultrassônicas focalizadas em profundidades específicas da pele, sem comprometer a epiderme. Essa tecnologia tem se destacado por promover o rejuvenescimento e a uniformização da pele de forma segura e controlada (Choi et al, 2016).

O mecanismo de ação do HIFU baseia-se na conversão da energia acústica em calor, por meio da absorção das ondas ultrassônicas pelo tecido-alvo. Esse processo resulta em uma elevação rápida e localizada da temperatura, que promove a formação de pontos de coagulação térmica (TCPs) que induz uma resposta inflamatória aguda controlada, promovendo a regeneração tecidual, a neocolagênese e a reorganização da matriz extracelular (YAO et al., 2022).

Além do efeito térmico, o HIFU promove também efeitos mecânicos relevantes, como a cavitação, caracterizada pela formação e colapso de microbolhas no tecido, gerando tensões de cisalhamento e microcorrentes líquidas. Esses efeitos podem danificar as membranas

celulares e induzem disrupção celular, resultando em ablação seletiva das células no ponto focalizado (IZADIFAR et al., 2020).

Cada linha de disparo do HIFU produz, em média, de 17 a 25 TCPs, com aproximadamente 1 mm³ por ponto. Esses pontos térmicos são distribuídos com precisão na derme ou abaixo dela, conforme o transdutor utilizado. Em aplicações estéticas faciais, como no tratamento do melasma, os transdutores mais comuns são os de 1,5 mm e 3,0 mm, que atuam na derme papilar e reticular, respectivamente. Já o transdutor de 4,5 mm atinge o SMAS (Sistema Músculo-Aponeurótico Superficial), sendo mais utilizado em protocolos de lifting facial (LIM, 2022).

Além da profundidade, a frequência da onda ultrassônica é um fator determinante na atuação do HIFU. Frequências mais altas, como 7 a 10 MHz, são utilizadas para atingir camadas mais superficiais da pele (até 1,5 mm), como a epiderme e derme papilar, tornando-se ideais para o tratamento do melasma. Já frequências mais baixas, 1 a 3 MHz, penetram mais profundamente, sendo usadas para tratamentos estruturais mais profundos (VACHIRAMON et al., 2020; LIM, 2022).

A energia por ponto, medida em Joules, também é ajustável. Para tratamentos de melasma, recomenda-se utilizar baixa a média intensidade (0,1 a 0,5 J por ponto) para evitar uma resposta inflamatória exacerbada, que poderia piorar a hiperpigmentação. (VACHIRAMON et al., 2020; LIM, 2022).

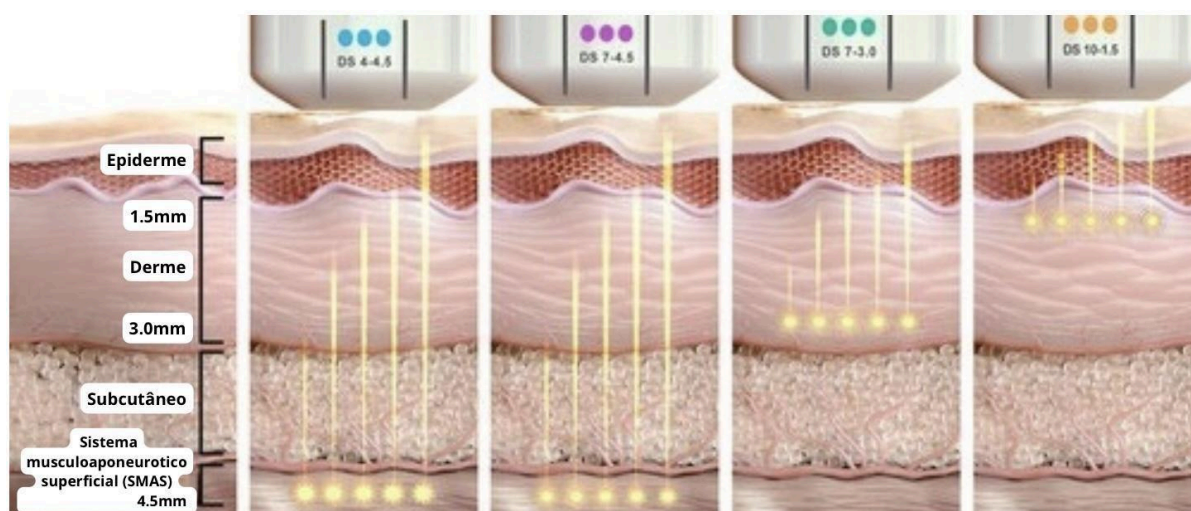
No contexto do melasma, as ações mecânicas favorecem a fragmentação de depósitos de melanina localizados na epiderme e derme superior. A vibração e o atrito gerados pelas ondas ultrassônicas focalizadas atuam na dispersão dos aglomerados pigmentares, promovendo uniformização do tom cutâneo, configurando-se como uma estratégia inovadora no manejo das discromias (CHOI et al., 2016).

Dessa forma, a atuação do HIFU no melasma está associada não apenas ao estímulo de colágeno, mas também à modulação da atividade melanocítica, por meio da destruição controlada de melanócitos hiperativos e eliminação de detritos pigmentares acumulados na derme superior (KWON SH et al., 2018).

Uma inovação relevante da tecnologia é o MFU-V (Microfocused Ultrasound with Visualization), como ocorre no equipamento Ulthera ®. Essa tecnologia permite visualizar,

por ultrassonografia em tempo real, a espessura da pele e as estruturas anatômicas subjacentes, possibilitando a personalização precisa dos disparos. Isso aumenta a segurança e a eficácia do procedimento, especialmente em áreas delicadas, como as acometidas pelo melasma (LIM, 2022).

Figura 7: Ação do MFU-V



Legenda: A imagem ilustra transdutores de ultrassom microfocado (MFU-V), direcionando camadas específicas da pele: 1,5mm para a derme papilar, 3,0mm para derme reticular e 4,5mm para o sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS). Cada transdutor é programado para liberar energia térmica focada nos pontos específicos.

Fonte: Adaptado de VACHIRAMON et al., 2024.

O presente trabalho tem como objetivo geral compreender o mecanismo de ação do ultrassom focalizado de alta intensidade, bem como avaliar sua eficácia no tratamento do melasma. De maneira específica, propõe-se analisar as atualizações relacionadas à fisiopatologia do melasma, investigar alternativas consideradas mais efetivas para o seu tratamento, compreender o funcionamento do HIFU e avaliar a eficácia dessa técnica terapêutica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com abordagem qualitativa, cujo objetivo foi identificar e analisar publicações científicas sobre a aplicação do ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), incluindo a variação microfocada (MFU-V), no tratamento do melasma. A busca foi realizada nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO, PubMed e ScienceDirect, durante o período de março a maio de 2025.

A busca foi conduzida utilizando as seguintes palavras-chave: *melasma*, *HIFU*, *MFU-V*, *hiperpigmentação* e *radiação UV*, isoladas e em combinação por meio dos operadores booleanos AND e OR, buscando ampliar a sensibilidade da busca.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: publicações originais, com acesso ao texto completo, que tenham sido publicadas entre os anos de 2015 e 2025. Além disso, os artigos selecionados precisavam abordar aspectos como a eficácia, segurança, protocolo de aplicação e mecanismos de ação do HIFU no tratamento do melasma. Também foram considerados artigos escritos em idiomas português, inglês ou espanhol. Foram selecionados 37 artigos.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram: estudos não originais, como revisões de literatura, editoriais, cartas ao editor e relatos de caso; publicações que não estivessem disponíveis na íntegra; e artigos publicados em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol.

RESULTADOS

Artigo	Objetivo	O que avaliou	População	Resultados
Choi et al. (2016) – “HIFU como uma nova modalidade potencial para o tratamento de distúrbios pigmentares da pele”	Investigar efeito do HIFU na hiperpigmentação induzida por UVB em modelo animal	Colorimetria (L*), dermatoscopia, histologia, fotos digitais	Um Porquinho-da-índia fêmea, de 6 semanas, marrom	Áreas tratadas com HIFU mostraram clareamento progressivo.
Vachiramon et al. (2017) – “HIFU não invasivo para hiperpigmentação induzida por UV em tipos de pele III e IV”	Avaliar efeito do HIFU em hiperpigmentação por UVB em modelo humano	Luminosidade (L*), histologia e satisfação	20 participantes, 12 mulheres e 8 homens, 26–38 anos, fototipos III (70%) e IV (30%)	Em fototipo IV houve melhora significativa com HIFU.
Vachiramon et al. (2019) – “Um estudo sobre a eficácia e segurança do HIFU no tratamento do melasma em asiáticos”	Avaliar eficácia e segurança do HIFU no melasma	Redução do RLI e MASI, segurança e satisfação	25 pacientes (21 completaram), 85,7% mulheres, 30–56 anos, fototipos III–IV	Redução significativa de MASI, sem diferença estatística entre HIFU e controle.

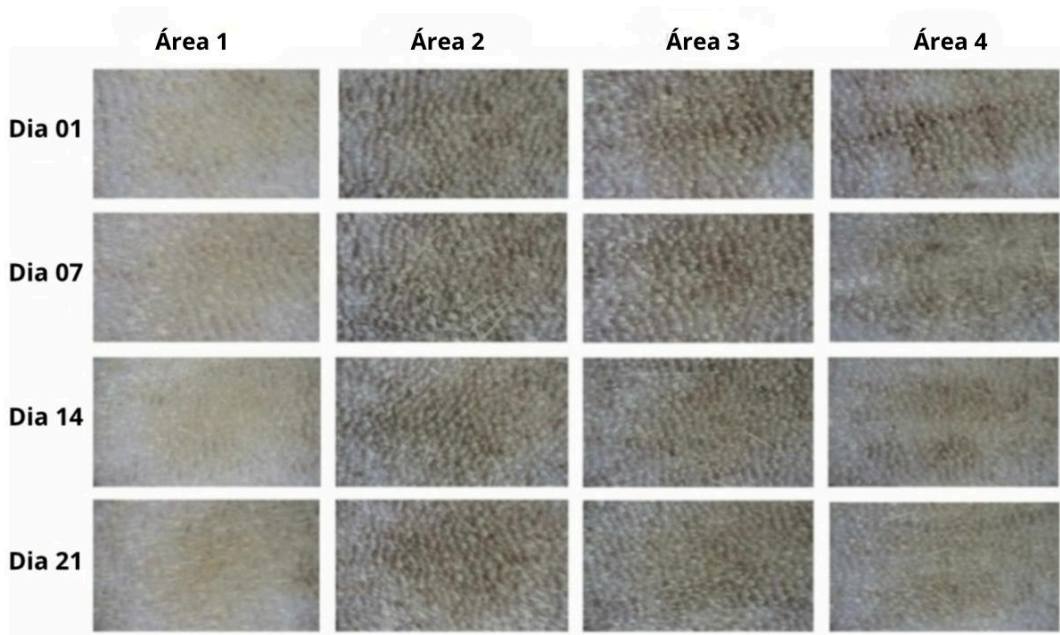
Lim (2022) – “Segurança e eficácia do ultrassom microfocado superficial com visualização para melasma em asiáticos”	Avaliar segurança e eficácia do MFU-V em melasma	mMASI, clareamento clínico, GAIS, satisfação e segurança	20 pacientes chineses, 95% mulheres, 39–65 anos, fototipos III–IV	Redução progressiva do mMASI; 72,5% dos sítios melhoraram.
---	--	--	---	--

No estudo de Choi et al. (2016), que visava utilizar o ultrassom focalizado de alta intensidade como uma nova modalidade para o tratamento de distúrbios pigmentares da pele, foi utilizado um modelo de porquinho-da-índia fêmea de 6 semanas, com coloração marrom, foi acompanhada durante 4 semanas, para avaliar os efeitos do HIFU na redução da hiperpigmentação induzida por UVB.

O dorso do animal foi dividido em quatro áreas: área 1 sem exposição ao UVB (controle negativo), área 2 com bronzeamento induzido por UVB (controle positivo), área 3 com UVB + HIFU a 0,1 J/cm², e área 4 com UVB + HIFU a 0,2 J/cm². A redução do bronzeado foi avaliada 1, 2 e 3 semanas após o tratamento com HIFU por meio de fotografia digital, dermatoscopia e colorimetria (índice L*).

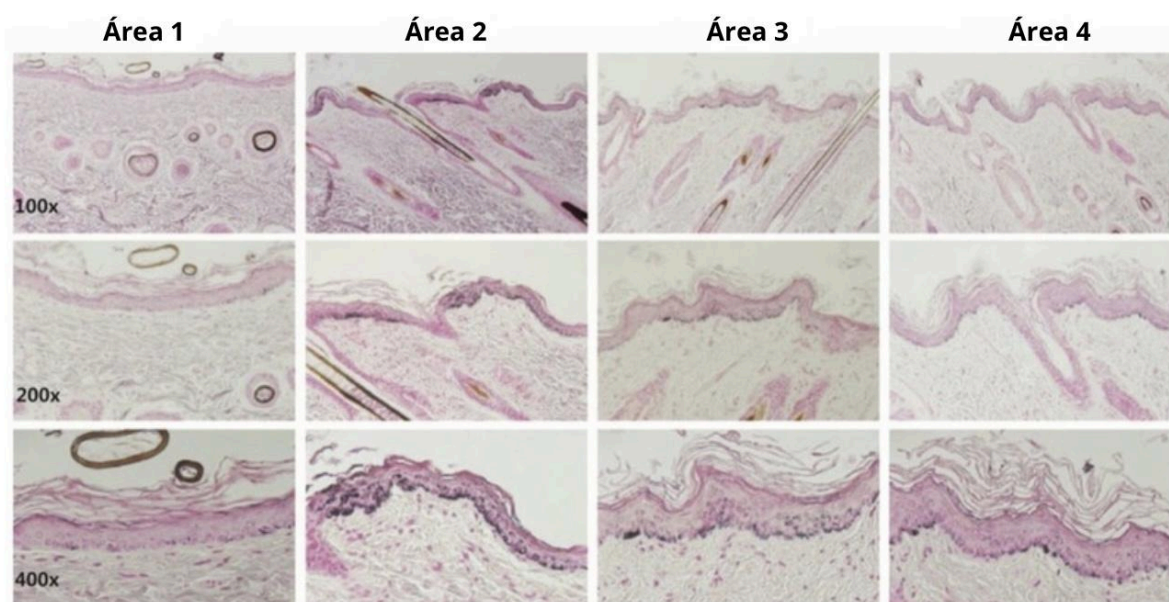
Os resultados mostraram que a hiperpigmentação começou a diminuir uma semana após o tratamento em áreas 3 e 4, sem alteração na área 2, sendo que na terceira semana a redução foi mais significativa, com a área 4 apresentando melhora mais rápida que a área 3, ou seja, o HIFU com energia mais alta melhorou mais rápido.

Em termos de L*, as áreas 3 e 4 apresentaram redução significativa da pigmentação em comparação à área 2. A avaliação histológica revelou ausência de inflamação ou necrose, enquanto a coloração com Fontana-Masson mostrou maior deposição de melanina na camada basal da epiderme na área 2 e redução significativa nas áreas 3 e 4, confirmando o efeito clareador do HIFU. Os efeitos adversos observados foram leves e transitórios, consistindo principalmente em eritema e edema local.

Figura 8: Imagem de dermatoscopia

Legenda: A imagem mostra a evolução da pele nas áreas, por tempo. Evidenciando um clareamento nas áreas 3 e 4 após tratamento com HIFU

Fonte: Adaptado de S. Y. CHOI et al., 2016.

Figura 9: Cortes de histopatologia de epiderme

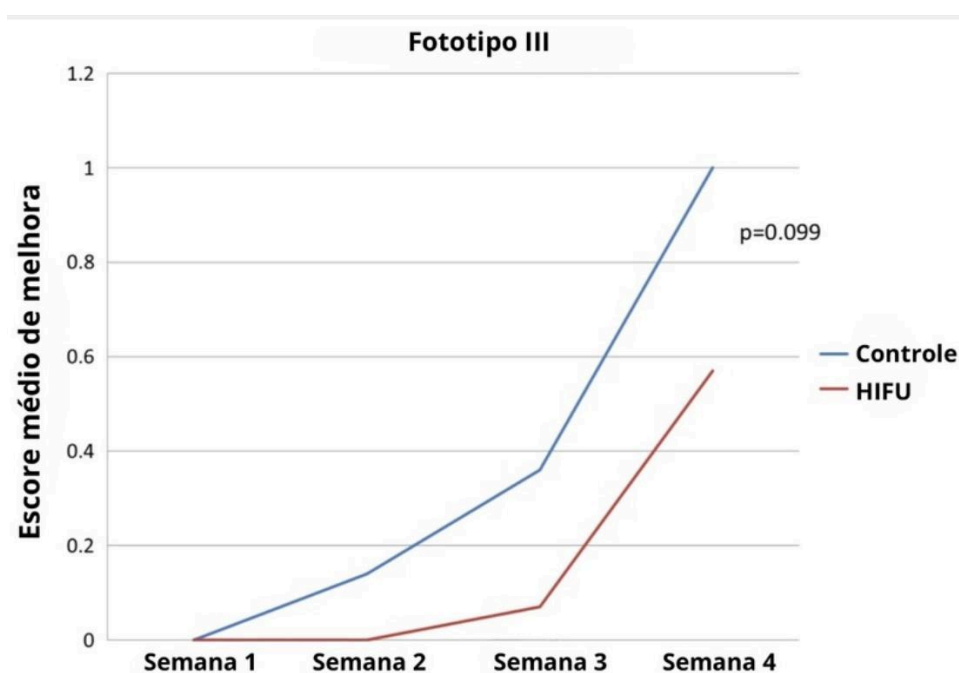
Legenda: É observado que grande depósito de melanina na epiderme, induzida por exposição UVB, foi reduzido nas áreas 3 e 4.

Fonte: Adaptado de S. Y. CHOI et al., 2016.

Já Vachirammon et al. (2017), complementando o estudo de Choi et al. (2015), buscou entender o efeito do ultrassom focalizado de alta intensidade em hiperpigmentação induzida por luz UV em humanos com fototipos de pele III e IV (escala de Fitzpatrick) e para isso selecionou 20 participantes saudáveis que foram avaliados com acompanhamento semanal durante 30 dias, sendo 12 mulheres e 8 homens, com idade entre 26 e 38 anos. A maioria apresentava fototipo III de Fitzpatrick (70%) e os demais, fototipo IV (30%).

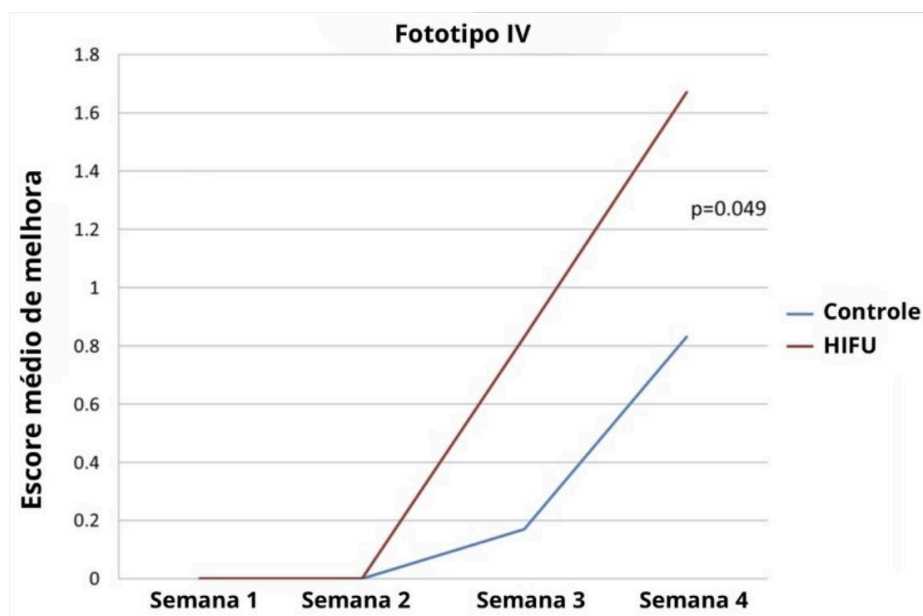
Não houve diferenças significativas no índice médio de luminosidade (L^*) antes e após a exposição à radiação UVB entre locais controle e locais tratados com HIFU. A avaliação da melhora da pele mostrou que, entre os participantes com fototipo III, os locais controle apresentaram pontuação média de melhora superior aos locais tratados com HIFU, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, enquanto nos participantes com fototipo IV, os locais tratados com HIFU apresentaram melhora média significativamente maior do que os locais controle.

Figura 10: Escore médio de melhora do fototipo III



Legenda: Gráfico de escore médio de melhora em áreas tratadas com HIFU e controle em pessoas com fototipo III. Mostra maior melhora no local de controle.

Fonte: VACHIRAMON et al., 2017.

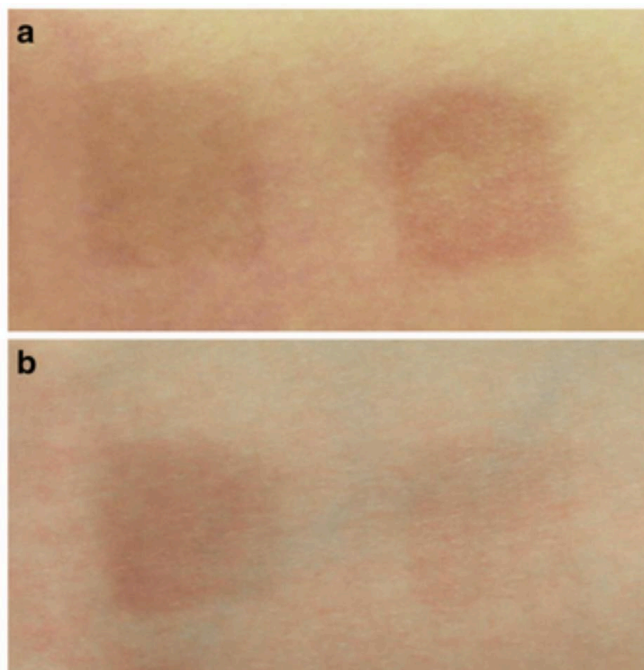
Figura 11: Escore médio de melhora do fototipo IV

Legenda: Gráfico de escore médio de melhora em áreas tratadas com HIFU e controle em pessoas com fototipo IV. Mostra maior melhora no local tratado com HIFU.

Fonte: VACHIRAMON et al., 2017.

A avaliação histológica em três participantes revelou maior redução de melanina basal nos locais tratados com HIFU em dois casos (um fototipo III e um fototipo IV). Em termos de satisfação, pacientes com fototipo III relataram maior satisfação nos locais controle, enquanto os com fototipo IV apresentaram maior satisfação nos locais tratados com HIFU. Os efeitos adversos foram leves e transitórios, incluindo eritema, edema e sensibilidade cutânea.

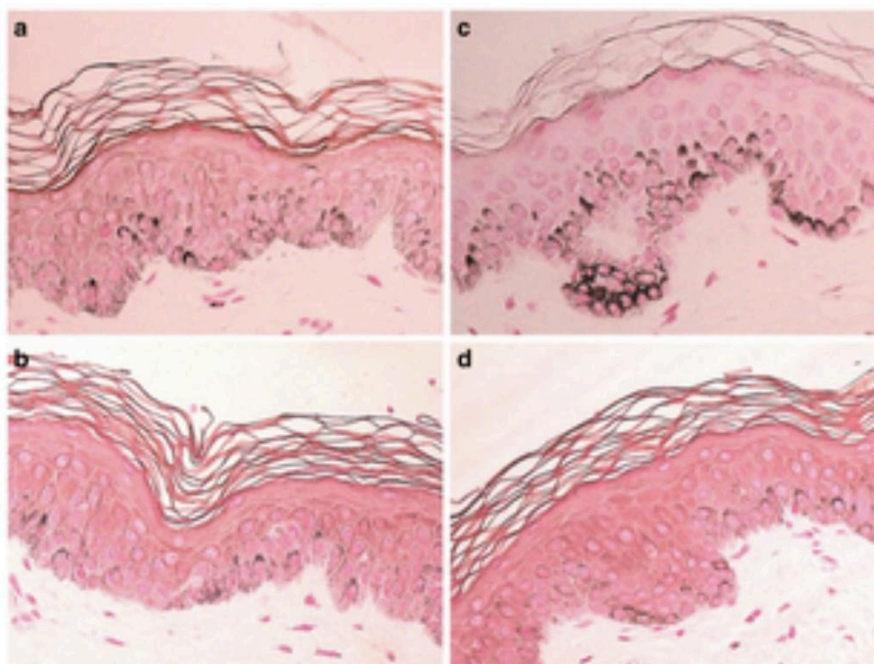
Figura 12: Comparação clínica entre área controle e área tratada com HIFU



Legenda: Fotografias da área controle (esquerda) e da área tratada com ultrassom focalizado (direita) em paciente com fototipo IV de Fitzpatrick, no início do estudo (a) e após 4 semanas (b). Observou-se melhora de grau 3 no local tratado após 4 semanas.

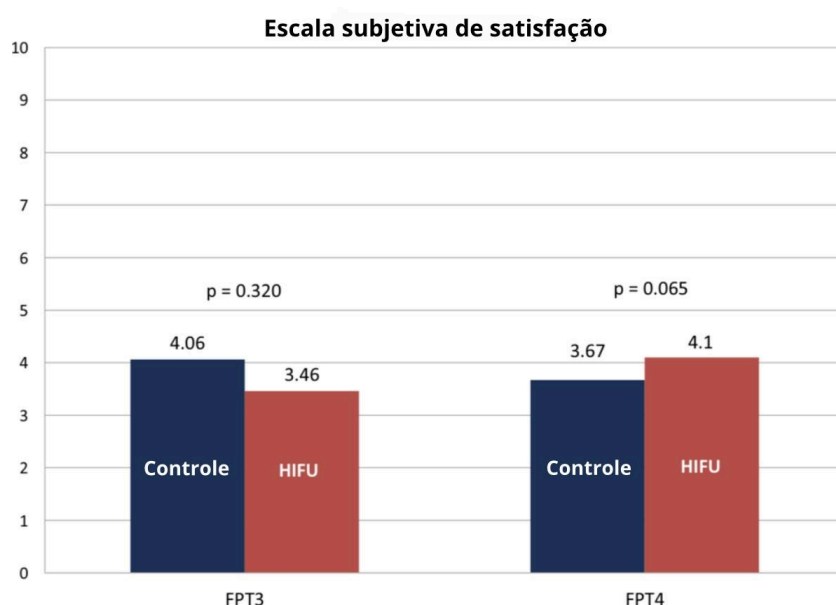
Fonte: VACHIRAMON et al., 2017.

Figura 13: Corte histológico da melanina basal



Legenda: Avaliação histológica comparativa da melanina basal: área controle (a, b) e área tratada com HIFU (c, d), no baseline e após 4 semanas. Coloração de Fontana-Masson, aumento de 40x.

Fonte: VACHIRAMON et al., 2017.

Figura 14: Pontuação de satisfação dos participantes

Legenda: Pontuação de satisfação dos participantes (escala visual analógica) em áreas tratadas com HIFU e áreas controle, de acordo com o fototipo de Fitzpatrick.

Fonte: Adaptado de VACHIRAMON et al., 2017.

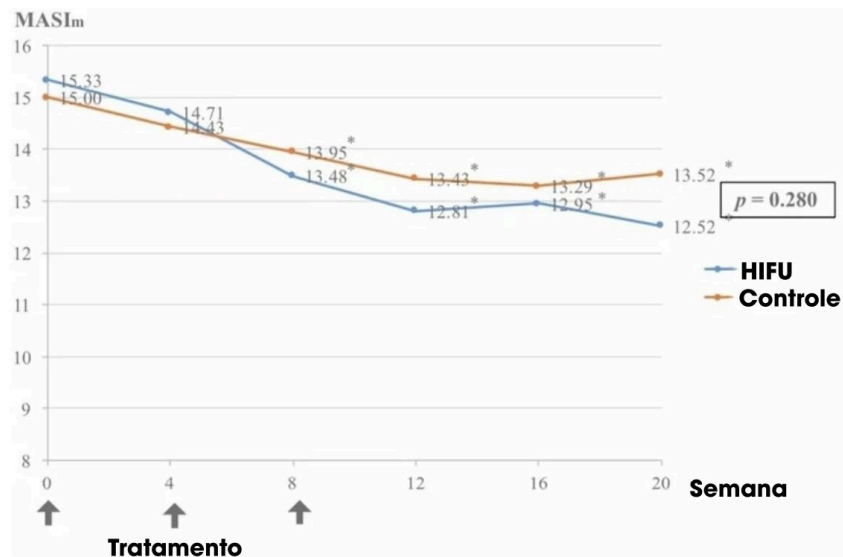
No estudo conduzido por Vachiramon et al. (2019) ele decidiu aprofundar o estudo do efeito e segurança do HIFU no melasma, dessa forma, participaram 25 pacientes, dos quais 21 completaram o protocolo, sendo a maioria do sexo feminino (85,7%), com idades entre 30 e 56 anos e todos apresentavam fototipos III ou IV, segundo a classificação de Fitzpatrick.

O tratamento foi realizado com uma fluência de 0,2 J/cm² de energia através de um transdutor de 1,5 mm por 3 sessões consecutivas na linha de base, 4^a e 8^a semana. Todos os participantes foram orientados a aplicar um gel de hidroquinona a 2% bilateralmente antes de dormir, assim como um protetor solar de amplo espectro com fator de proteção solar (FPS) de 50+ e grau de proteção UVA (PA) superior a oito (PA+++).

Os resultados mostraram redução significativa tanto no índice de clareamento relativo da pele (RLI) quanto no índice de área e gravidade do melasma (MASI) ao longo do tratamento, indicando melhora clínica do quadro. Contudo, ao comparar o lado tratado com HIFU ao lado controle, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Apesar disso, a maioria dos pacientes (52,4%) relatou melhora satisfatória e nenhum caso de piora foi relatado. Além disso, não houve recorrência do melasma após três meses do término do tratamento, e os efeitos adversos relatados foram leves e autolimitados, reforçando a segurança e a boa tolerabilidade do método.

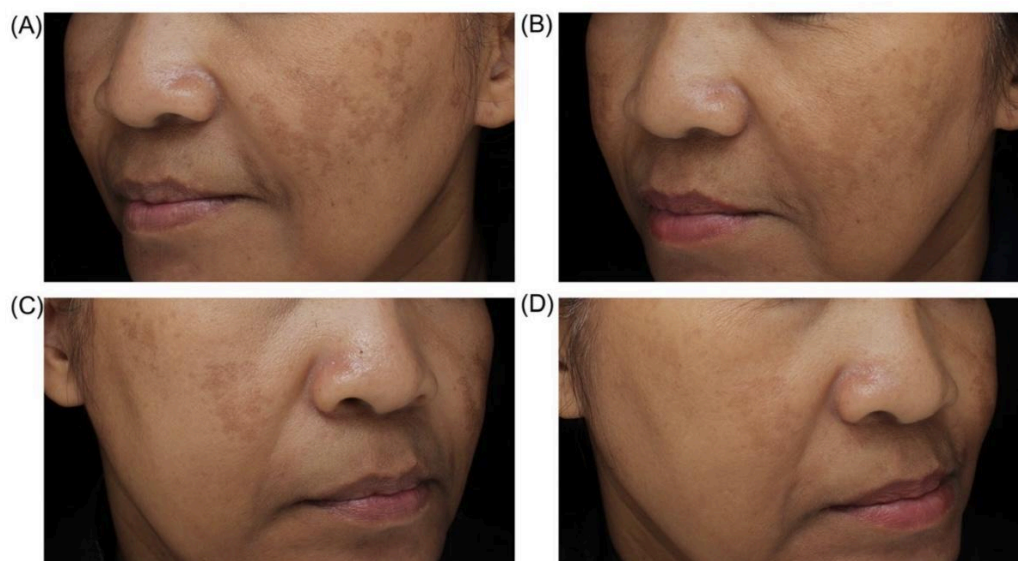
Figura 15: Índice de Área e Severidade do Melasma (MASIm)



Legenda: Média do Índice de Área e Severidade do Melasma da área malar (MASIm), comparando área tratada com HIFU e área controle. Observa-se redução significativa no lado tratado em relação a linha de base ($P < 0,05$).

Fonte: Adaptado de VACHIRAMONet al., 2019.

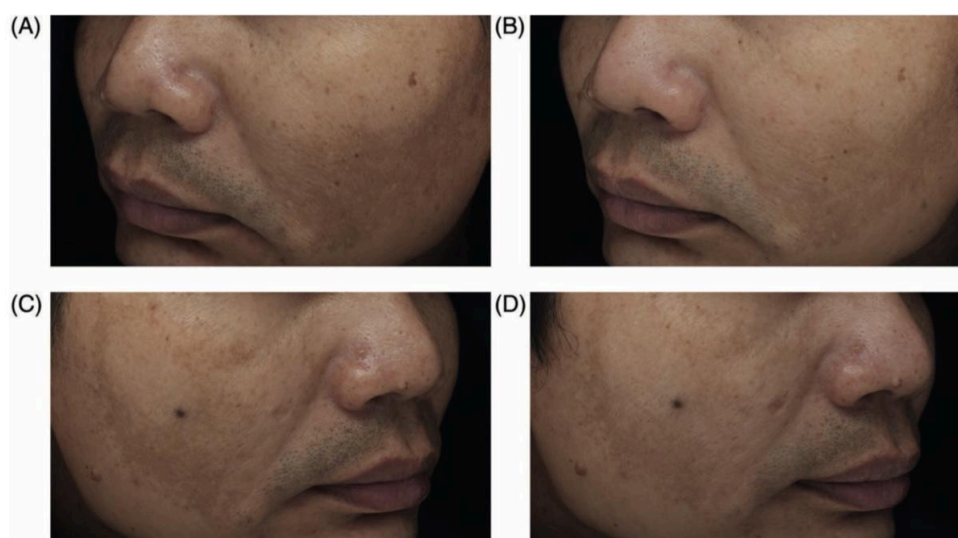
Figura 16: Fotografias do paciente 1



Legenda: Comparação clínica de paciente com melasma entre área controle e área tratada com HIFU: (A) controle na linha de base, (B) controle na 12ª semana, (C) HIFU na linha de base e (D) HIFU na 12ª semana.

Fonte: VACHIRAMONet al., 2019.

Figura 17: Fotografias de paciente 2



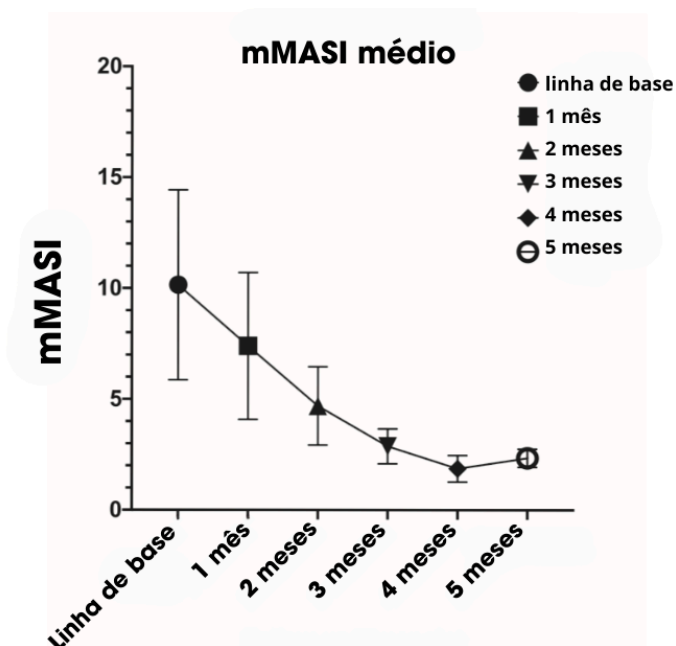
Legenda: Comparação clínica do melasma em paciente entre área tratada com HIFU e área controle: (A) Lado tratado com HIFU na linha de base, (B) Lado tratado com HIFU na 12ª semana, (C) Lado controle na linha de base e (D) lado de controle na 12ª semana.

Fonte: VACHIRAMON et al., 2019.

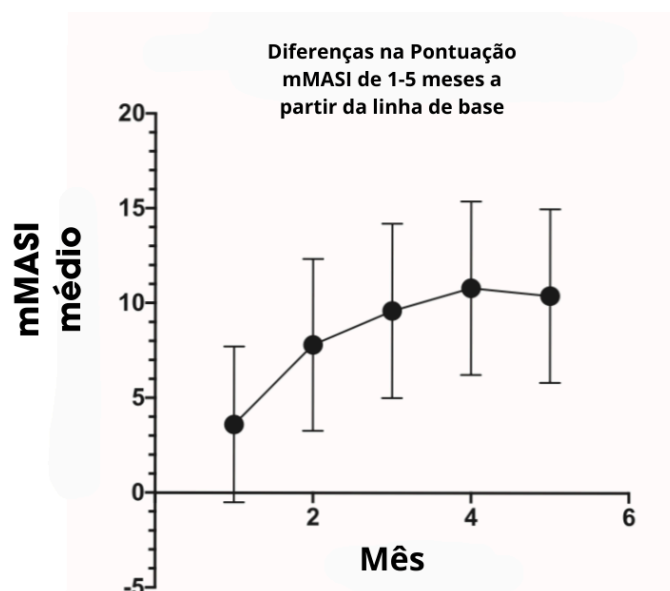
De forma semelhante, no estudo de Lim (2022), foram incluídos 20 pacientes chineses com idades entre 39 e 65 anos, sendo 19 mulheres (95%) e 1 homem (5%), todos com fototipos III e IV de Fitzpatrick e acometidos por melasma misto. Foram avaliados 40 sítios de tratamento de melasma, os dois lados da bochecha de cada paciente, com o MFU-V. Foi utilizado transdutores de 10 MHz a uma profundidade de 1,5 mm. Cada paciente recebeu 2 sessões, e após a segunda visita, retornaram mais 4 vezes, em intervalos mensais, para acompanhamento, totalizando 6 visitas.

O MASI médio basal foi $13,2 \pm 5,26$, mostrando uma clara tendência de redução em todos os acompanhamentos, com melhora máxima no quarto mês (MASI médio $2,4 \pm 2,2$) e manutenção dos resultados até o quinto mês, mesmo com leve aumento em alguns casos, mantendo-se significativamente inferior à linha base. Em termos de clareamento clínico, um mês após o primeiro tratamento com MFU-V, 40% dos sítios apresentaram melhora, aumentando progressivamente até 72,5% dos sítios no quarto mês.

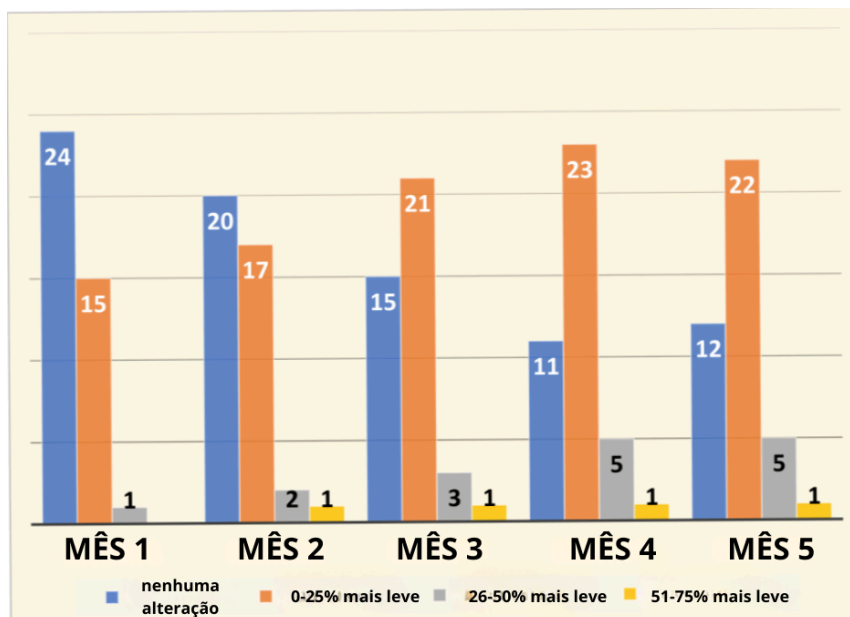
Após o segundo tratamento, a classificação global (GAIS) indicou que a maioria dos pacientes apresentou melhora de “melhorado” a “muito melhorado”, sendo que nenhum paciente relatou piora do melasma durante o estudo. A satisfação dos pacientes correlacionou-se com a melhora estética, com a maioria relatando satisfação ou muita satisfação em todos os pontos de acompanhamento, e nenhum paciente relatou insatisfação. O procedimento foi bem tolerado, com dor leve a moderada relatada em 37 dos 40 locais de tratamento (92,5%), sem efeitos adversos permanentes ou graves, incluindo ausência de hiperpigmentação pós-inflamatória ou piora do melasma.

Figura 18: Evolução do mMASI ao longo de cinco meses

Legenda: O gráfico apresenta a média (dois pontos) e a mediana (símbolo central) do mMASI em cada ponto de acompanhamento. Observa-se uma queda progressiva do índice ao longo do tempo, com melhora máxima no quarto mês e manutenção parcial no quinto mês..
Fonte: Adaptado de LIM, 2022.

Figura 19: Diferença do mMASI em relação à linha de base

Legenda: Observa-se aumento progressivo da diferença em relação à linha de base, indicando melhora gradual do melasma, com máxima redução no quarto mês.
Fonte: Adaptado de LIM, 2022.

Figura 20: Melhora no melasma

Legenda: Observa-se que, ao longo do tempo, o número de áreas sem alteração diminuiu e a proporção de áreas com algum grau de clareamento aumentou progressivamente, atingindo a maior melhora no 4º mês e mantendo-se estável no 5º mês.

Fonte: Adaptado de LIM, 2022.

Figura 21: Pacientes com melasma



Legenda: As colunas da esquerda e da direita mostram, respectivamente, a linha de base e 5 meses após o tratamento. Círculos vermelhos indicam as áreas selecionadas para tratamento.
Fonte: Adaptado de LIM, 2022.

DISCUSSÃO

O estudo de Choi et al. (2016), realizado em modelo animal, demonstrou clareamento progressivo após aplicação de HIFU em hiperpigmentação induzida por UVB, tanto melhorias clínicas quanto histológicas. É sugerido que esse efeito é mediado pela criação de pontos de coagulação térmica (TCPs), combinada à propagação das ondas ultrassônicas, que induzem vibração e fricção nos pigmentos subjacentes, resultando em destruição mecânica da melanina e eliminação de resíduos pigmentados da epiderme e derme superior. Dessa forma, esse modelo oferece suporte à hipótese de que o HIFU pode modular a pigmentação cutânea principalmente por meio de efeitos mecânicos.

Em continuidade a esses achados experimentais, o estudo de Vachiramon et al. (2017), verificou-se que os indivíduos de fototipo IV apresentaram melhora significativa nos locais tratados com HIFU em comparação com os controles. Em contrapartida, no fototipo III, a maior parte dos voluntários mostrou melhor resposta nas áreas de controle, o que sugere diferenças importantes na forma como cada fototipo responde ao tratamento.

Essa divergência pode ser explicada pela diferença na distribuição epidérmica da melanina entre fototipos: em indivíduos de pele mais escura, tendem a apresentar melanosomos maiores e uma distribuição mais difusa e mais presente nas camadas suprabasais, já em peles mais claras, a melanina se deposita de forma mais localizada/agrupada. (Markiewicz; Idowu, 2020).

Outro aspecto a ser considerado é que os mecanismos inflamatórios envolvidos na hiperpigmentação induzida experimentalmente, como a causada por radiação UVB, diferem daqueles presentes em condições clínicas crônicas, como o melasma. Enquanto no modelo induzido a resposta inflamatória é aguda e controlada (Zhao et al., 2022), no melasma ela envolve vias complexas, com participação de citocinas, fatores de crescimento e estresse oxidativo persistente (Kim et al., 2023).

Assim, é plausível que a interação entre inflamação e pigmentação varie de acordo com o fototipo e com a natureza da hiperpigmentação, o que poderia contribuir para a diferença de resposta observada entre áreas tratadas e controles na pele clara, além do melhor resultado clínico no estudo de Vachiramon et al. (2019), em que foram utilizados pacientes com a condição de melasma efetivamente.

Complementando essa linha de investigação, o estudo subsequente de Vachiramon et al. (2019), observou-se melhora clínica do melasma em ambos os lados tratados, medida pelo MASIm e RL*I, com resultados visíveis no lado submetido ao HIFU associado à hidroquinona em comparação ao lado tratado apenas com hidroquinona. Apesar disso, a diferença não alcançou significância estatística.

O primeiro fator que pode ter influenciado os resultados foi o número reduzido de participantes ($n = 21$), o que comprometeu o poder estatístico do estudo. Com uma amostra pequena, é mais difícil detectar diferenças sutis entre os grupos, mesmo que existam efeitos clínicos reais. Portanto, a ausência de significância estatística pode ser atribuída, em parte, à limitação no tamanho da amostra, que reduziu a capacidade de identificar diferenças significativas entre os lados tratados (Vachiramon et al., 2019).

Uma limitação importante do estudo foi a aplicação concomitante do HIFU e da hidroquinona no mesmo lado do rosto, o que dificulta a interpretação dos resultados, já que não é possível distinguir em que medida a melhora observada decorreu de cada intervenção isoladamente. Essa abordagem metodológica impede uma avaliação precisa do efeito isolado do HIFU no tratamento do melasma (Vachiramon et al., 2019).

Além disso, há a possibilidade de que os efeitos do HIFU e da hidroquinona não sejam plenamente aditivos. Embora ambos os tratamentos promovam melhora do melasma, eles atuam por mecanismos de ação distintos. Essa hipótese sugere que, mesmo com a aplicação conjunta, os tratamentos podem não ter efeitos sinérgicos significativos, o que pode explicar a ausência de diferença estatística entre os grupos. Embora não existam estudos que investiguem especificamente a combinação HIFU + hidroquinona, evidências de estudos análogos, como a combinação de laser de 755 nm com creme de hidroquinona 2% versus hidroquinona isolada, indicam que a associação pode não conferir benefício adicional significativo (Manuskiatti et al., 2022).

Por fim, nos resultados de Lim (2022), foi observado melhora clínica significativa e sustentada do melasma misto após o tratamento com MFU-V, com redução progressiva dos escores de mMASI e altos índices de satisfação relatados pelos pacientes.

Em peles fotoenvelhecidas e com melasma, há evidências de que fibroblastos exibem características de senescência e liberam mediadores inflamatórios e fatores que podem

intensificar a atividade melanocítica, contribuindo para a manutenção da hiperpigmentação. (Espósito et al., 2022).

Uma possível explicação para os resultados positivos observados é que o MFU-V atua sobre alterações dérmicas associadas ao envelhecimento cutâneo e à presença de fibroblastos senescentes. A formação de pontos de coagulação térmica (TCPs) estimula a neocolagênese e a neoelastogênese, promovendo remodelação da matriz extracelular e ativação de fibroblastos metabolicamente ativos (Marquardt et al., 2025). Embora ainda não haja estudos diretos demonstrando que o MFU-V atua especificamente sobre fibroblastos senescentes em peles com melasma, é plausível que a renovação tecidual induzida possa contribuir para a redução indireta de mediadores inflamatórios secretados por essas células, modulando assim a atividade melanocítica.

Além disso, a restauração da membrana basal, frequentemente comprometida em peles com melasma, ajuda a limitar a migração de melanina entre as camadas da pele e a reduzir o estímulo melanogênico proveniente da derme. (Torres-Álvarez et al., 2011).

Outro fator que pode contribuir para a eficácia do tratamento é o fato de o MFU-V permitir a visualização em tempo real das camadas cutâneas e subcutâneas, possibilitando a entrega precisa da energia nos planos desejados, o que reduz a variabilidade do procedimento e potencializa os resultados clínicos (Pavicic et al., 2021). Dessa forma, o rejuvenescimento dos fibroblastos e a melhora estrutural da derme induzidos pelo MFU-V podem justificar o clareamento gradual e a manutenção dos resultados observados.

CONCLUSÃO

Esse trabalho teve como objetivo analisar a eficácia do ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) no tratamento do melasma, a partir de uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia e a multifatorialidade da condição. Os resultados indicam que o HIFU e o MFU-V são promissores no tratamento e gerenciamento do melasma, promovendo remodelação dérmica, redução da hiperpigmentação e melhora da textura da pele. Embora sua eficácia dependa de variáveis como o tipo de aparelho, parâmetros utilizados, número de sessões e gravidade do quadro.

Porém, o estudo enfrentou limitações, como a escassez de artigos disponíveis, número reduzido de participantes no artigo e ausência de diversidade nos fototipos de pele avaliados.

Por isso, é recomendado a realização de novas pesquisas com um número maior de participantes e com outros fototipos de pele com prazo maior para validar eficácia e segurança, além de padronizar protocolos. Conclui-se, que, este estudo contribui para a compreensão de novas possibilidades terapêuticas para o tratamento do melasma, além de instigar atualizações sobre inovações tecnológicas no tratamento de distúrbios pigmentares.

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, G. P. et al. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 6, p. 684–690, nov. 2020.

BENTO-LOPES, L. et al. Melanin's Journey from Melanocytes to Keratinocytes: Uncovering the Molecular Mechanisms of Melanin Transfer and Processing. **International Journal of Molecular Sciences**. Basel: MDPI, v. 24, n. 14, p. 11289, jul. 2023.

BYUN, J. W. et al. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 41, n. 6, p. 601–609, ago. 2016.

CHOI, S. Y. et al. High intensity focused ultrasound as a potential new modality for the treatment of pigmentary skin disorder. **Skin Research and Technology**, Copenhagen, v. 22, n. 2, p. 131–136, maio 2015.

DERMACLUB. Tipos de melasma: entenda as variações e como identificá-las. Maio 2018. Disponível em: <https://www.dermclub.com.br/blog/todos-os-temas/tipos-de-melasma.html>. Acesso em: 14 maio 2025.

D'MELLO, S. A. N. *et al.* Signaling pathways in melanogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel: MDPI, v. 17, n. 7, p. 1144, jul. 2016.

DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. **Australian Journal of General Practice**, Melbourne, v. 50, n. 12, p. 901–905, dez. 2021. DOI: 10.31128/AJGP-05-21-6002. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/december/melasma>. Acesso em: 14 de maio 2025.

ESPÓSITO, A. C. C. et al. Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. **Dermatology and Therapy** Cham: Adis , v. 12, n. 9, p. 1967–1988, set. 2022.

ESPÓSITO, A. C. C. et al. Fibroblast morphology, growth rate and gene expression in facial melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 5, p. 575-582, out 2022.,

ESPÓSITO, M. C. C. et al. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an Internet-based survey in Brazil. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 9, p. e346–e347, mar. 2021.

HINDRITIANI, R. et al. A Split-Face Comparative Study in Efficacy and Safety between the Combination of 4% Niacinamide and 4% Kojic Acid Cream versus 4% Hydroquinone Cream for Epidermal Melasma. **Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**, v. 35, n. 2, p. 93–99, jul. 2023.

IZADIFAR, Zahra et al. An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications. **Journal of Clinical Medicine**, Basel: MDPI, v. 9, n. 2, art. 460, 2020.

JIANG, J. et al. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 4, n. 1, p. 38–42, mar. 2018.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica: Texto e Atlas. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. **E-book**. p. 389-395. ISBN 9788527739283. Acesso em: 23 abr. 2025.

Disponível

em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527739283/>.

KIM, J.; LEE, J.; CHOI, H. Intense pulsed light attenuates uv-induced hyperimmune response and pigmentation in human skin cells. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel: MDPI, v. 22, n. 6, art. 3173, mar. 2021.

KIM, N. H.; Lee, A. Y. Oxidative Stress Induces Skin Pigmentation in Melasma by Inhibiting Hedgehog Signaling. **Antioxidants**, Basel: MDPI, Switzerland, v. 12, n. 11, p. 1969, nov. 2023.

KWON, S. H. et al. Heterogeneous pathology of Melasma and its clinical implications. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel: MDPI AG, v. 17, n. 6, art. 824, mai. 2016.

KWON, S. H. et al. Melasma: Updates and perspectives. **Experimental Dermatology**, Oxford: Blackwell Publishing Ltd, v. 28, n. 6, p. 704–708, nov. 2018.

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine (United Kingdom)**, London: Elsevier Ltd, v. 45, n. 6, p. 347–351, jun. 2017.

LIM, J. T. E. Safety and efficacy of superficial micro-focused ultrasound with visualization for melasma in Asians: An uncontrolled pilot study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 6, p. 1764–1773, jun. 2023.

MANUSKIATTI, W. et al. Combination of a 755-nm picosecond laser and hydroquinone 2% cream versus hydroquinone 2% cream alone for the treatment of melasma: A randomized, split-face, and controlled trial. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 54, n. 10, p. 1245–1250, dez. 2022.

MARKIEWICZ, E; IDOWU, OC. Melanogenic Difference Consideration in Ethnic Skin Type: A Balance Approach Between Skin Brightening Applications and Beneficial Sun Exposure. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v. 13 p. 215-232, mar 2020.

MARQUARDT, K., et al. Microfocused Ultrasound With Visualization Induces Remodeling of Collagen and Elastin Within the Skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**. v. 24, n. 1, e16638, nov. 2024.

MCGRATH, J. A.; UITTO, J. Structure and function of the skin. In: BURNS, T. et al. (Org.). **Rook's Textbook of Dermatology**. 9. ed. Chichester: Wiley-Blackwell, out. 2016. p. 1–52.

OHBAYASHI, N.; FUKUDA, M. Recent advances in understanding the molecular basis of melanogenesis in melanocytes. **F1000Research**, London: F1000 Research Ltd, v. 9, art. 608, jun. 2020.

PAVICIC, T. et al. Microfocused ultrasound with visualization: Consensus on safety and review of energy-based devices. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 21, n. 2, p. 636-647, dez. 2021.

SILVA, A. L. A. C. et al. Qualidade de vida de mulheres portadoras de melasma. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 44, p. e11729, mar. 2023.

SWOPE, V. B.; ABDEL-MALEK, Z. A. MC1R: Front and center in the bright side of dark eumelanin and DNA repair. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel: MDPI AG, v. 19, n. 9, art. 2667, set. 2018.

TAMEGA, A. D. A. et al. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford: Wiley, v. 37, n. 2, p. 222–228, abr. 2015.

TORRES-ÁLVAREZ, B. et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. **American Journal of dermatopathology**, v. 33, n. 3, p. 291-295, maio 2011.

VACHIRAMON, V. et al. A study of efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the treatment of melasma in Asians: A single blinded, randomized, split-face, pilot study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 375–381, jun. 2019.

VACHIRAMON, V. et al. Efficacy and safety of microfocused ultrasound with visualization in abdominal skin laxity: A randomized, comparative study. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 52, n. 9, p. 831–836, nov. 2020.

VACHIRAMON, V. et al. Microfocused ultrasound in regenerative aesthetics: a narrative review on mechanisms of action and clinical outcomes. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 2, art. e16658, fev. 2024.

VACHIRAMON, V. et al. Non-invasive high-intensity focused ultrasound for UV-induced hyperpigmentation in Fitzpatrick skin types III and IV: a prospective, randomized, controlled, evaluator-blinded trial. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 2, p. 361-367, fev. 2018.

VIDEIRA, I. F. S.; MOURA, D. F. L.; MAGINA, S. Regulatory mechanisms of melanogenesis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 1, p. 76–83, fev. 2013.

WAKAMATSU, K.; ITO, S. Recent Advances in Characterization of Melanin Pigments in Biological Samples. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel: MDPI, v. 24, n. 9, art. 8305, mai. 2023.

YAO, R. et al. A review of high-intensity focused ultrasound as a novel and non-invasive interventional radiology technique. **Journal of Interventional Medicine**, v. 5, n. 3, p. 127–132, 2022.

ZHAO, J. et al. Solamargine alleviated UVB-induced inflammation and melanogenesis in human keratinocytes and melanocytes via the p38 MAPK signaling pathway, a promising agent for post-inflammatory hyperpigmentation. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 812653, jun. 2022.