

Tratamento do melasma: revisão sistemática

Treatment of Melasma: systematic review

RESUMO

Introdução: O melasma é uma hipermelanose crônica, adquirida, que afeta áreas fotoexpostas da pele. Sua etiopatogenia ainda não está bem esclarecida. A exposição solar é fator importante, mas também tem sido descrita a relação com fatores hormonais, vasculares, predisposição genética e proteínas relacionadas à tirosinase. Devido à sua natureza recorrente e refratária, o tratamento do melasma é difícil e tem como objetivo a prevenção ou a redução da área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos. Os princípios da terapia incluem a proteção contra a radiação ultravioleta (UV) e a inibição da atividade dos melanócitos e da síntese da melanina. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática da literatura para identificar os tratamentos mais eficazes e seguros para o melasma, incluindo os tópicos, os orais e os procedimentos. **Método:** A pesquisa foi realizada no período de 5 de fevereiro a 15 de março de 2009, utilizando três bases de dados: MEDLINE (1966–2009), Biblioteca Cochrane e LILACS. Após estabelecer os critérios de seleção, os melhores estudos controlados e comparativos foram descritos individualmente. **Resultados:** Foram detectados 703 artigos no MEDLINE, 89 no LILACS e 100 na Biblioteca Cochrane e revisados 143, dos quais 10 descritivos (6,99%), 30 de revisão (20,97%) e 103 de intervenção (72,03%). Os estudos de intervenção não controlados, os descritivos e os de revisão foram analisados em conjunto. Dos demais, foram selecionados 42 artigos com melhor delineamento para descrição individual. Doze de 42 compreendiam estudos controlados (28,57%) e 30 de 42, comparativos (71,43%). Dezoito dos 42 compreendiam o tipo *split face* (42,86%) e 24, grupos paralelos (57,14%), sendo 34 (80,95%) randomizados. Oito (19,05%) apresentavam o delineamento ideal, ou seja, foram controlados com placebo e cegos. Limitações: Heterogeneidade dos estudos, poucos com delineamento adequado. **Conclusões:** A utilização de protetor solar de largo espectro é importante no tratamento do melasma e a hidroquinona tópica é o tratamento mais utilizado. Demais agentes clareadores mais usados incluem ácido retinoico, ácido azelaico e ácido kójico. Combinações terapêuticas aumentam a eficácia em comparação à monoterapia. Peelings químicos e físicos e tratamentos com laser e luz intensa pulsada constituem modalidades complementares utilizadas para tratar o melasma.

Palavras-chave: melasma, hiperpigmentação, cloasma, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is an acquired hypermelanosis of sun-exposed areas. The pathophysiology of melasma is uncertain. The most important factor in the development of melasma is exposure to sunlight, but it has also seems to be related to hormonal and vascular factors, genetic predisposition, and proteins related to tyrosinase. Due to its refractory and recurrent nature, the treatment of melasma is often difficult. The goals of treatment often include prevention or reduction of the affected area with the fewest possible adverse effects. The principles of therapy include protection against UV radiation, the inhibition of activity of the melanocytes and melanin synthesis. **Objective:** To perform a systematic review to identify the most effective and safe treatment, including topical treatments, oral treatments and surgical procedures for the melasma. **Method:** The study was conducted in the period from February 5th to March 15th 2009, using three databases: MEDLINE (1966-2009), Cochrane Library and LILACS. After establishing criteria for the selection of studies, the best controlled and comparative studies were described individually. **Results:** 703 articles in MEDLINE,

Autores:

Denise Steiner¹
Camila Feola²
Nediana Bialeski²
Fernanda Ayres de Moraes e Silva³

¹Doutora, Chefe do Serviço de Residência Médica

²Médica – residente do 3º ano

³Médica – residente do 2º ano

Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes

Correspondência para:

Denise Steiner
Rua: Engenheiro Edgard Egídio de Souza, 420 – Pacaembu
São Paulo – SP
Tel/Fax: 11-38259955/38259968
E-mail: steiner@uol.com.br

Recebido em (Received on) 30/04/2009.
Aprovado (Approved on) pelo Conselho Consultivo em 30/05/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse (We declare no conflict of interest).

89 in LILACS and 100 in Cochrane Library have been detected, and from 143 articles 10 were descriptive studies (6,99%), 30 were reviews (20,97%), and 103 were randomized controlled trials (72,03%). Descriptive studies and reviews were analyzed together. Forty two articles with the best design were chosen for individual description. Twelve of 42 included controlled studies (28,57%) and 30/42 were comparative (71,43%), like split face 18 from 42 (42,86%) or parallel groups, 24 from 42 (57,14%), and 34 from 42 randomized (80,95%). Eight (19,05%) studies had the ideal design, i.e., blind placebo-controlled. Limitations: Heterogeneity of the studies, few with good methodological quality. **Conclusions:** The use of broad-spectrum sunscreen is important, as is topical hydroquinone, the most common treatment for melasma. Other skin-lightening agents include retinoic acid, azelaic acid, kojic acid and others. Combination therapies increase efficacy as compared with monotherapy. Chemical and physical peels, laser treatments, and intense pulsed light therapy are additional modalities that have been used to treat melasma.

Keywords: melasma, hyperpigmentation, chloasma, treatment.

INTRODUÇÃO

O melasma é uma hipermelanose crônica, adquirida, que acomete áreas expostas da pele, principalmente as regiões frontal e malar.^{1,2,3,4,5} Afeta ambos os sexos, com maior incidência em mulheres, especialmente gestantes.^{2,3,5} Ocorre em todas as raças, particularmente em indivíduos com fototipos altos, que vivem em áreas com elevados índices de radiação ultravioleta (UV).^{4,6,7}

A etiopatogenia do melasma ainda não está bem esclarecida. A radiação UV é fator importante, implicado na peroxidação de lipídios na membrana celular, com liberação de radicais livres, que estimulariam os melanócitos.^{3,5,6}

Foi descrita uma relação direta entre melasma e fatores hormonais femininos, com estudos demonstrando níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) e baixos de estradiol sérico.^{3,5,6} Sugere-se ainda etiologia vascular, na qual os melanócitos que apresentam receptores de fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF) poderiam responder a fatores angiogênicos, aumentando a vascularização e contribuindo para a hiperpigmentação cutânea.⁸ Além disso, a microscopia eletrônica demonstra aumento da síntese de tirosinase nas lesões de melasma.⁷ A ocorrência familiar sugere predisposição genética.⁴

O melasma é classificado de acordo com características clínicas e histológicas.⁷ Em relação à localização do pigmento, pode ser epidérmico, dérmico ou misto.^{3,4,5} Esta classificação tem especial importância para definir a escolha terapêutica e o prognóstico.^{1,3}

O tratamento do melasma tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução da área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos.^{4,9} Os principais agentes utilizados e seu provável mecanismo de ação são descritos na Tabela 1. Recomendações adicionais incluem descontinuação de pílulas anticoncepcionais, suspensão do uso de produtos cosméticos perfumados e de drogas fototóxicas.¹⁰ Outras formas de tratamento podem ser utilizadas, como peelings químicos, microdermoabrasão, luz intensa pulsada e lasers.¹¹

MÉTODO

Estratégia de busca e seleção dos estudos

As buscas foram realizadas no período de 5 de fevereiro a 15 de março de 2009, por meio de três bases de dados:

Tabela 1 – Mecanismo de ação dos principais agentes despigmentantes utilizados no tratamento de melasma (adaptada Gupta *et al.* 2006)

Mecanismo de ação	Substância
Inibição da tirosinase	Hidroquinona Tretinoína* Ácido Azelaico Ácido Kójico
Supressão não seletiva da melanogênese	Corticosteroides
Inibição de espécies reativas de oxigênio	Ácido azelaico
Remoção de melanina	Peeling químico
Dano térmico	Laser

* Tretinoína pode também remover os grânulos de pigmento dos queratinócitos e acelerar o turnover epidérmico.¹²

MEDLINE (1966–2009), Biblioteca Cochrane (março 2009) e LILACS, nos idiomas inglês, português e espanhol. As palavras-chave utilizadas foram melasma, cloasma e cruzamentos com os termos treatment, tratamiento, therapeutics, efficacy, safety, review, update, randomizade clinical trial. Foram detectados 703 artigos no MEDLINE, 89 no LILACS e 100 na Biblioteca Cochrane, e selecionados 143 estudos para revisão, utilizando como critério de exclusão a falta de qualidade metodológica dos mesmos. Considerando o objetivo proposto, foram analisados individualmente 42 estudos que compararam pelo menos um tratamento ativo com um controle, que pode ser um placebo ou uma intervenção alternativa. Os demais estudos foram analisados em conjunto para fins descritivos.

Os estudos foram categorizados de acordo com o tipo de agente terapêutico utilizado: clareadores tópicos, peelings químicos, microdermoabrasão, luz intensa pulsada, lasers, entre outros. Foram incluídos nessas categorias os estudos controlados ou comparativos, randomizados ou não, cegos ou abertos.

QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada de acordo com os seguintes critérios: randomização adequada;

utilização de grupo-controle com placebo no mesmo paciente ou em grupos paralelos; avaliação cega para os pacientes e/ou investigadores; critérios de inclusão e exclusão da população em estudo claramente descrito; técnica utilizada adequadamente descrita; eficácia avaliada incluindo métodos quantitativos – Melasma Severity Index ou MASI, análise digital quantitativa das fotografias, métodos invasivos, como biópsia de pele e exame histológico com colorações especiais, imunohistoquímica e análise digital; tolerância e segurança imediata adequadamente avaliadas; análise estatística incluída; e seguimento dos pacientes para avaliação da manutenção dos resultados por período prefixado.

RESULTADOS

Dos 143 artigos selecionados para revisão, 10 foram descritivos (6,99%), 30 de revisão (20,97%) e 103 de intervenção (72,03%). Os estudos de intervenção não controlados, descritivos e de revisão foram analisados em conjunto. Dos demais, 42 artigos com melhor delineamento foram selecionados para descrição individual. Doze de 42 compreendiam estudos controlados (28,57%) e 30 de 42 compreendiam estudos comparativos (71,43%). Dezoito de 42 compreendiam tipo *split face* (42,86%), 24 (57,14%), grupos paralelos, sendo 34 dos 42 randomizados (80,95%). Oito (19,05%) apresentavam o delineamento ideal, ou seja, foram controlados com placebo e cegos. Os principais estudos serão descritos de acordo com o tipo de tratamento e substâncias utilizadas.

Fotoprotetor

Vazquez e Sanchez 1983:¹³ Estudo controlado, randomizado, duplo-cego avaliando o uso de fotoprotetor de alto espectro *versus* placebo em 53 pacientes usando cremes clareadores. Esses resultados confirmaram o impacto positivo do uso do fotoprotetor no tratamento do melasma (96,2% *versus* 80,7%).

Abarca *et al.* 1987:¹⁴ Estudo controlado, randomizado, duplo-cego em 65 gestantes usando placebo *versus* protetor solar diariamente na face durante o segundo trimestre da gravidez. Houve incidência significativamente menor de melasma no grupo que usou protetor solar.

Hidroquinona

Sanchez e Vasquez 1982:¹⁵ Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, entre duas formulações da hidroquinona (HQ) em 50 mulheres (Fórmula A — HQ 3% + ácido ascórbico 0,2%, em solvente hidroalcoólico; fórmula B — idêntica à fórmula A + agentes emolientes Laneth — 16 3,0% e PPG — 15 Stearyl éter 2,0%) duas vezes por dia. A fórmula A foi mais efetiva, com melhora importante em 88% das pacientes, com efeitos adversos mínimos.

Retinoides

Leenutaphong *et al.* 1999:¹⁶ Estudo controlado, randomizado, comparou o uso tópico de isotretinoína gel 0,05% *versus* veículo base em 30 pacientes com melasma moderado a severo, durante 40 semanas. A redução média do MASI (Melasma Area Severity Index – Índice de área e gravidade do melasma) e MAMI (índice de avaliação colorimétrica) no grupo da isotretinoína foi de 68,2% e 47%, respectivamente, *versus* 60% e 34% no grupo-controle, porém não houve diferença estatística significativa.

Kimbrough-Green *et al.* 1994:¹⁷ Estudo controlado, randomizado, cego, comparando uso de tretinoína 0,1% tópica *versus* veículo em 28 pacientes negras por 10 meses. Houve melhora clínica e colorimétrica, com melhora no MASI de 32% no grupo da tretinoína, *versus* 10% no grupo-controle. Exame histológico revelou significativa redução do pigmento epidérmico no grupo da tretinoína.

Griffiths *et al.* 1993:¹⁸ Estudo controlado, randomizado entre tretinoína 0,1% tópica *versus* veículo em 38 mulheres, por 40 semanas. No grupo da tretinoína, houve 68% de melhora clínica *versus* 5% do grupo-controle ($p = 0,0006$). Colorimetria mostrou clareamento no grupo da tretinoína e escurecimento no grupo-controle ($p = 0,01$) correlacionada ao clareamento clínico ($r = 0,55$, $p = 0,0005$). Histologicamente, o pigmento epidérmico foi reduzido em 36% no grupo da tretinoína e houve aumento em 50% no grupo-controle ($p = 0,002$), que também foi correlacionado ao clareamento clínico ($r = -0,41$, $p = 0,01$).

TRATAMENTOS TÓPICOS COMBINADOS

Grimes 2007:¹⁹ Estudo comparativo, *split-face*, utilizando três cremes com HQ 4%: creme A (HQ 4% + retinol 0,15% com antioxidantes), creme B (HQ 4% + retinol 0,3% com antioxidantes) e creme C (acetonida de fluocinolona 0,01% + HQ 4% + tretinoína 0,05%), por 12 semanas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 – creme A *versus* B; grupo 2 – creme A *versus* C. No grupo 1, o creme A obteve melhora estatisticamente significativa em relação ao creme B, na avaliação sobre a severidade total do distúrbio (8ª semana, $p = 0,05$; 12ª semana, $p = 0,028$), área de lesão (8ª semana, $p = 0,005$; 12ª semana, $p = 0,012$), intensidade da pigmentação (8ª semana, $p = 0,012$; 12ª semana, $p = 0,012$) e escore MASI (8ª semana, $p = 0,002$; 12ª semana, $p = 0,012$). O grupo 2 mostrou resultados semelhantes entre os cremes A e C.

Ferreira *et al.* 2007:²⁰ Estudo comparativo, randomizado, aberto entre o uso HQ 4% *versus* ácido retinoico 0,05% + HQ 4% + acetonida de fluocinolona 0,01% em 120 pacientes por 8 semanas. Em 35% dos pacientes que receberam terapia tripla, houve clareamento total, *versus* 5,1% daqueles que receberam

apenas HQ ($p = 0,0001$). Houve melhora superior a 75% em 73% dos pacientes que utilizaram terapia tripla, *versus* 49% dos que receberam HQ 4% ($p = 0,007$).

Chan *et al.* 2008:²¹ Estudo comparativo, randomizado, cego entre o uso da tretinoína 0,05% + acetona de fluocinolona 0,01% + HQ 4% *versus* HQ 4% por 8 semanas. A terapia combinada foi superior à monoterapia, apresentando melhor desempenho quanto a MASI em 64,2% *versus* 39,4% do grupo da HQ ($p < 0,001$). A satisfação do paciente também foi superior no grupo da terapia combinada, com 70,8% *versus* 49,6% no grupo HQ ($p = 0,005$).

Astaneh *et al.* 2005:²² Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego em 64 pacientes divididos em dois grupos (Grupo A: HQ 4% *versus* Grupo B: HQ 4% + dexametasona 0,05% + tretinoína 0,05%). Após 12 semanas, 81,2% do grupo B, comparado com 31,3% do grupo A, obtiveram bons a excelentes resultados ($p < 0,05$).

Cestari *et al.* 2007:²³ Estudo multicêntrico, comparativo, randomizado, aberto com 120 pacientes utilizando combinação tripla (CT) de HQ 4% + tretinoína 0,05% + acetona de fluocinolona 0,01% 1 vez/dia *versus* HQ 4% 2 vezes/dia para avaliar o custo-benefício do tratamento. Após 8 semanas, foi obtido sucesso terapêutico em 35% dos pacientes no grupo com CT e em 5,1% no grupo com HQ. A CT demonstra maior eficácia e baixo custo por caso de clareamento completo do melasma, quando comparado com HQ 4%.

Taylor *et al.* 2003:²⁴ Estudo multicêntrico, comparativo, randomizado, cego, com 641 pacientes, divididos em grupos de tratamento, utilizando creme contendo tretinoína 0,05% + HQ 4% + acetona de fluocinolona 0,01%, *versus* a combinação de agentes duplos (tretinoína + HQ, tretinoína + acetona de fluocinolona e HQ + acetona de fluocinolona) por 8 semanas. O resultado demonstrou que 26,1% do grupo da terapia tripla experimentaram completo clareamento *versus* 4,6% dos outros grupos ($p = 0,0001$). Além disso, foi observada uma redução da pigmentação maior que 75% em mais de 70% dos pacientes da terapia tripla *versus* 30% dos grupos da dupla combinação.

Guevara e Pandya 2003:²⁵ Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego em 39 mulheres hispânicas divididas em dois grupos. Grupo 1: creme com HQ 4% + ácido glicólico 10% + vitamina C + vitamina E. Grupo 2: protetor solar. Após semanas, houve melhora em 75% do grupo que recebeu o creme clareador, *versus* 13% do grupo que recebeu filtro solar ($p < 0,0001$).

Lim 1999:²⁶ Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, *split-face* entre o creme HQ 2% + ácido glicólico 10% *versus* HQ 2% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% em 40 mulheres chinesas com melasma epidérmico, durante 12 semanas. Houve melhora de 60% no grupo que recebeu ácido

kójico e de 47,5% no grupo que não recebeu, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,9$).

Garcia e Fulton 1996:²⁷ Estudo comparativo, *split-face* entre o uso de gel com ácido glicólico 5% + HQ 2% *versus* ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% em 39 pacientes, por 12 semanas. Todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora. Pacientes com melasma tipo epidérmico responderam melhor ao tratamento, com 28% no grupo do ácido kójico e 21% no grupo da hidroquinona, mas sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Sarkar *et al.* 2002:²⁸ Estudo comparativo, *split-face*, randomizado, cego, com 40 pacientes indianos que utilizaram em um lado da face creme com propionato de clobetasol 0,05% por 8 semanas, seguido de ácido azelaico (AZ) 20% por 16 semanas *versus* AZ 20% por 24 semanas. Até a 16ª semana, o clareamento foi mais evidente na terapia sequencial, com 70% *versus* 33% ($p < 0,001$). Entretanto, com 24 semanas, apesar da diferença ainda estatisticamente significativa, os dois lados obtiveram boa resposta com clareamento: 86% *versus* 50% ($p = 0,0052$).

Lee *et al.* 2002:²⁹ Estudo controlado, randomizado, em 47 mulheres coreanas divididas em três grupos. O grupo A recebeu apenas veículo; grupo B, lincomicina 2% + valerato de betametasona 0,05%; e o grupo C, lincomicina 2% + ácido linoleico 2% + valerato de betametasona 0,05%. Após seis semanas, o grupo A permaneceu com 98% do MASI inicial e o grupo B, com 85,4%, ambos sem significância estatística. O grupo C teve redução para 68% do MASI inicial ($p < 0,05$).

HQ X Ácido Azelaico (AZ)

Baliña e Graupe 1991:³⁰ Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego entre AZ 20% *versus* HQ 4% com 329 mulheres. Após 24 semanas, 64,8% do grupo com AZ e 72,5% do grupo da HQ demonstraram bons a excelentes resultados, entretanto 7,4% e 8,3%, respectivamente, apresentaram falha terapêutica. Não houve diferença entre os grupos quanto à redução do tamanho da lesão e à intensidade de pigmentação.

HQ X Ácido Ascórbico

Espinal-Perez *et al.* 2004:³¹ Estudo comparativo, *split-face*, randomizado, duplo-cego, em 16 mulheres que utilizaram creme com ácido ascórbico 5% *versus* HQ 4%. Após 16 semanas, a avaliação subjetiva demonstrou resultados bons a excelentes em 93% no lado da HQ, comparado com 62,5% no lado com ácido ascórbico ($p < 0,05$), mas medidas colorimétricas não mostraram diferenças estatisticamente significativas.

HQ X Skin Whitening Complex

Haddad *et al.* 2003:³² Estudo controlado, *split-face*, randomizado, duplo-cego, em 30 mulheres divididas em dois gru-

pos. Grupo 1: HQ 4% em um lado da face e placebo no outro lado. Grupo 2: *skin whitening complex* 5% e placebo. Após três meses, houve uma melhora global de 72% na hemiface tratada em relação ao placebo. Grupo 1 apresentou melhora de 76,9% com 25% de efeitos adversos leves e o grupo 2 apresentou melhora de 66,7%, sem efeitos adversos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,673$).

Amelan X Mela D

Levy *et al.* 2005:³³ Estudo comparativo, randomizado, *split-face*, em 22 mulheres francesas utilizando cremes clareadores sem HQ: Amelan M[®] uma vez ao dia em uma hemiface *versus* Mela D[®] uma vez ao dia na outra hemiface. A avaliação após quatro meses mostrou redução estatisticamente significativa do MASI com os dois tratamentos, e na análise com um mensurador de melanina (mexameter MX18[®]), apenas o AMELAN M mostrou despigmentação ($p < 0,00001$).

Rucinol

Khemis *et al.* 2007:³⁴ Estudo controlado, *split-face*, randomizado, duplo-cego em 32 mulheres utilizando sérum de rucinol 0,3% *versus* veículo para ser aplicado em cada hemiface duas vezes ao dia. Após 12 semanas, os pacientes puderam optar por participar de um tempo adicional (três meses) com o rucinol em toda a face (fase 2). No fim da fase 1, foi observado que o MASI para o lado tratado com rucinol foi significativamente menor que o lado controle ($p = 0,027$). Já na fase 2, o lado previamente tratado com veículo mostrou redução significativa do escore, assim como no lado já tratado com rucinol, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os dois lados.

Niacinamida

Hakozaki *et al.* 2002:³⁵ Estudo controlado, *split-face*, randomizado, duplo-cego com 18 mulheres japonesas. Uso tópico de niacinamida 5% *versus* veículo por 8 semanas. A avaliação subjetiva e por imagem computadorizada mostrou redução significativa da pigmentação no lado tratado em relação ao controle ($p < 0,05$).

Hakozaki *et al.* 2006:³⁶ Estudo comparativo, *split-face*, randomizado, com 60 mulheres japonesas divididas em dois grupos, cada um com dois tratamentos (um em cada hemiface). Grupo 1: gel com vitamina C e niacinamida + ultrassom (US), sem tratamento na outra hemiface. Grupo 2: gel com vitamina C e niacinamida + US *versus* o mesmo gel. Após quatro semanas, houve significativa redução da hiperpigmentação nos lados tratados com gel de vitamina C + niacinamida associado ao US, em comparação com o lado não tratado ou que utilizava apenas o gel despigmentante.

Liquiritin

Amer e Metwalli 2000:³⁷ Estudo controlado, *split-face*, randomizado, cego, com 20 mulheres, para comparar o uso tópico de liquiritin *versus* veículo, duas vezes ao dia, por quatro semanas. A avaliação do escore de cinco pontos em relação à pele normal (1, sem diferença; 2, diferença leve; 3, diferença moderada; 4, diferença acentuada; 5, diferença muito acentuada) mostrou redução de 1 a 3 níveis no lado tratado com liquiritin.

Iontoforese Com Vitamina C

Huh *et al.* 2003:³⁸ Estudo controlado, *split-face*, randomizado, duplo-cego, com 29 mulheres utilizando para a iontoforese solução de vitamina C em um lado da face *versus* água destilada no outro lado. Avaliação colorimétrica após 20 semanas mostrou redução significativa no lado da vitamina C ($p = 0,002$), em comparação ao lado controle ($p = 0,142$).

PEELINGS QUÍMICOS

Acido Glicólico

Erbil *et al.* 2007:³⁹ Estudo comparativo, randomizado, de rótulo aberto, com 28 pacientes divididas em dois grupos. Grupo 1: creme de AZ 20% duas vezes ao dia + adapaleno 0,1% gel à noite combinado com 8 sessões semanais de *peeling* com ácido glicólico 50-70% durante 20 semanas. Grupo 2: AZ 20% duas vezes ao dia + adapaleno 0,1% gel à noite. A avaliação do MASI mostrou redução de 83,08% ($p = 0,001$) no grupo 1 e de 69,34% ($p = 0,005$) no grupo 2.

Hurley *et al.* 2002:⁴⁰ Estudo comparativo, *split-face*, randomizado, com 21 mulheres hispânicas, que foram submetidas a quatro sessões de *peeling* de ácido glicólico 20-30% quinzenais em hemiface, associadas ao uso de creme de HQ 4% duas vezes ao dia. Houve diminuição significativa do melasma em ambos os tratamentos ($p < 0,01$), porém não foi significativa entre as hemifaces ($p = 0,75$).

Lim e Tham 1997:⁴¹ Estudo comparativo, *split-face*, cego, com 10 mulheres asiáticas, submetidas a oito sessões de *peeling* com ácido glicólico 20-70% em uma hemiface a cada três semanas, além do uso de ácido glicólico 10% + HQ 2% em toda a face duas vezes ao dia. O lado que recebeu *peeling* de ácido glicólico obteve resultados melhores, porém sem diferença estatística significativa em relação ao outro lado ($p > 0,059$).

Sarkar *et al.* 2002:⁴² Estudo comparativo, randomizado, cego, com 40 pacientes indianas, divididas em dois grupos. Um grupo controle fez uso diário da fórmula de Kligman modificada (tretinoína 0,05% + HQ 2% + acetato de hidrocortisona 1%), *versus* grupo que recebeu seis sessões de *peeling* de ácido glicólico, com intervalo de três semanas, associado ao uso diário da mesma fórmula. Uma redução significativa do MASI foi observada em ambos os grupos ($p < 0,001$). O

grupo do peeling mostrou uma tendência de melhora maior e mais rápida ($p < 0,001$).

Rendon *et al.* 2008:⁴³ Estudo comparativo, randomizado, de rótulo aberto, em 20 pacientes com melasma de moderado a severo entre a combinação tripla (acetona de fluocinolona 0,01% + HQ 4% + tretinoína 0,05% em creme) *versus* peelings seriados de ácido glicólico. Os participantes foram tratados com creme TC durante duas semanas antes do tratamento. Seis ciclos de duas semanas do creme combinado, alternados com cinco peelings de ácido glicólico, foram utilizados. Após 12 semanas, houve melhora significativa da hiperpigmentação avaliada por espectrometria objetiva ($p < 0,001$).

Garg *et al.* 2008:⁴⁴ Estudo comparativo, randomizado, cego, com 60 pacientes divididos em três grupos. Grupo 1: Peeling de ácido glicólico, sem preparo prévio da pele. Os grupos 2 e 3 realizaram preparo pré-peeling com ácido retinoico 0,025% e HQ 2%, respectivamente, aplicados à noite, duas semanas antes do procedimento. A concentração inicial do ácido glicólico foi de 20%, tendo sido aumentada em 5% a cada aplicação. A avaliação pelo MASI demonstrou no grupo 1 decréscimo de 35,04% em três meses e de 29,85% em seis meses, ambos estatisticamente significativos ($p < 0,001$), e decréscimo de 10,78% em nove meses, não significativo. No grupo 2 houve decréscimo de 40,79%, 38,28% e 26,04%, respectivamente ($p < 0,001$). No grupo 3 houve decréscimo de 48,85%, 51,87% e 44,29% ($p < 0,001$).

Solução de Jessner X Ácido Salicílico

Ejaz *et al.* 2008:⁴⁵ Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, com 60 mulheres asiáticas divididas em dois grupos. O grupo A foi tratado com *peeling* de Solução de Jessner e o grupo B, com *peeling* com ácido salicílico 30%, quinzenais por 12 semanas. Houve melhora estatisticamente significativa em ambos os grupos ($p < 0,0001$), porém sem diferença estatística entre eles.

Solução de Jessner X Ácido Glicólico

Lawrence *et al.* 1997:⁴⁶ Estudo comparativo, *split-face*, randomizado, aberto, com 16 mulheres utilizando *peeling* de ácido glicólico 70% *versus* solução de Jessner em três sessões com intervalos mensais. Houve uma diminuição do MASI de 63%, porém sem diferença estatística significativa entre os grupos.

Ácido Tricloroacético (ATA)

Nanda *et al.* 2004:⁴⁷ Estudo comparativo, randomizado, aberto, entre 50 pacientes divididas em dois grupos. Para o preparo da pele, duas semanas antes da realização de *peelings* seriados de ATA 10-30%, seis sessões quinzenais, o grupo 1 utilizou HQ2 5%, e o grupo 2, tretinoína 0,025%. O grupo 1 obteve melhores resultados na redução do melasma e na manutenção da resposta ($p < 0,05$).

Soliman *et al.* 2007:⁴⁸ Estudo comparativo, randomizado, aberto, com 30 mulheres com melasma epidérmico divididas em dois grupos. Todas as pacientes utilizaram no preparo gel de tretinoína 0,05% e HQ 4% uma vez ao dia por duas semanas antes dos peelings semanais de ATA 20% até o clareamento total ou por, no máximo, seis sessões. Em um grupo, foi acrescentado ácido ascórbico 5% tópico uma vez ao dia no preparo, entre os peelings semanais e durante as 16 semanas de seguimento. Avaliação pelo MASI, fotografias e opinião do paciente demonstraram que o tratamento combinado do ácido ascórbico em peelings de ATA 20% apresentou melhores resultados e auxiliou na manutenção da resposta terapêutica.

Ácido Retinoico X Ácido Glicólico

Khunger *et al.* 2004:⁴⁹ Estudo comparativo, *split-face*, com 10 mulheres indianas. Em uma hemiface foi aplicado *peeling* de ácido retinoico 1% e na outra, ácido glicólico 70%, semanalmente, por 12 semanas. Uma diminuição significativa no MASI foi observada em ambos os lados ($p < 0,001$), porém sem diferença estatística entre eles.

Ácido Láctico X Solução De Jessner

Sharquire *et al.* 2006:⁵⁰ Estudo comparativo, *split-face*, não randomizado, cego, com 30 pacientes utilizando *peeling* de ácido láctico 92% na hemiface esquerda e *peeling* de solução de Jessner na hemiface direita, duas a cinco sessões a cada três semanas. Seis meses após a última sessão, houve redução do MASI em 79,34% com o uso do ácido láctico ($p < 0,05$) e 80,26% com o uso da solução de Jessner ($p < 0,05$), equiparando a eficácia dos dois agentes.

Microdermoabrasão

Bhalla e Thami 2006:⁵¹ Estudo comparativo, randomizado, aberto, com 30 pacientes, 10 com cicatriz de acne, 10 com melasma e 10 com fotoenvelhecimento. Divididos em dois subgrupos cada, o grupo 1 realizou microdermoabrasão (MDA) uma vez por semana, por seis semanas; e o grupo 2, MDA e preparo da pele com adapaleno 0,1% uma vez ao dia, iniciado duas semanas antes da MDA e mantido por seis semanas. A avaliação, subjetiva pelos pacientes e objetiva pelos pesquisadores, demonstrou melhora em apenas 15% dos pacientes no subgrupo I do melasma e 30 a 40% de melhora no subgrupo II do melasma.

Cotellessa *et al.* 2003:⁵² Estudo comparativo, não randomizado, aberto, com 40 mulheres divididas em dois grupos. Grupo 1: MDA quinzenal; grupo 2: MDA + *peeling* de ATA 15% a cada três semanas. No grupo 1, após 8 sessões foram observados remissão completa em 40% das pacientes, remissão parcial em 50% e nenhuma melhora em 10% delas. Após dois a quatro meses de seguimento, o reaparecimento

de novas lesões ocorreu em 25% das pacientes com anterior remissão completa. No grupo 2, remissão completa de 50% das pacientes, remissão parcial em 40% e nenhuma melhora em 10% delas. Após seguimento de dois a quatro meses, reaparecimento das lesões ocorreu em 50% das pacientes com remissão completa.

Luz Intensa Pulsada (Lip)

Wang *et al.* 2004:⁵³ Estudo controlado, randomizado, aberto, com 33 mulheres com melasma refratário ao uso de HQ, divididas em dois grupos. O grupo 1 foi submetido a 4 sessões, em intervalos mensais, de LIP, além de utilizar HQ e FPS durante o estudo. O grupo 2 utilizou apenas HQ e FPS. Após a primeira sessão, o MASI apresentou redução em 24% ($p < 0,05$) dos casos; após 16 semanas, 39,8% ($p < 0,005$) no grupo 1 e 11,6% no grupo 2. O grupo 1 foi seguido por mais 24 semanas, apresentando decréscimo no MASI de 24,2% em relação ao inicial.

LASER

Angsuwarangsee *et al.* 2003:⁵⁴ Estudo comparativo, *split-face*, aberto, em 6 mulheres com melasma refratário. Em uma hemiface, foi utilizado laser de CO2 950-ms em uma passada, seguido de uma passada do Q-switched alexandrite laser 755 nm (QSAL). Na outra hemiface, apenas QSAL. Após seis meses, o lado com tratamento combinado apresentou redução estatisticamente significativa do MASI e do MAMI ($p = 0,0238$ e $0,0223$), mas no lado tratado apenas com QSAL não houve redução significativa.

ANÁLISE DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO

Os estudos realizados demonstraram que o uso do protetor solar de amplo espectro, UVA e UVB,¹³⁻¹⁴ associado a cremes despigmentantes, constituem a base fundamental no tratamento do melasma. A hidroquinona permanece como agente isolado de maior eficácia, mostrando-se segura e com poucos efeitos adversos, tanto no tratamento quanto no preparo da pele para peelings químicos ou físicos.^{15,40,42-44, 47-48, 53} O uso isolado de ácido retinoico é capaz de reduzir o melasma, porém, em altas concentrações, pode acarretar resultados indesejáveis.¹⁶⁻¹⁸ O efeito da hidroquinona e do ácido retinoico é potencializado quando ambos são utilizados em combinação com corticosteroides, demonstrando maior eficácia e menor custo total do tratamento.¹⁹⁻²³ Além dessa combinação clássica bem estabelecida, outros agentes, como o ácido azelaico,^{28,30,39} ácido glicólico,²⁵⁻²⁷ skin whitening complex,³² liquiritin,³⁷ rucinol,³⁴ niacinamida,^{35,36} ácido kójico,^{26,27} vitamina C,^{15,25,31,38} Amelan,³³ MELA D³³ e ácido linoleico,²⁹ demonstraram bons resultados, seja como ativos ou coadjuvantes de outros clareadores. Nenhum deles, no entanto, obteve clini-

camente o mesmo poder clareador da hidroquinona, apesar de apresentarem menos efeitos adversos.

A utilização de sessões de peelings químicos ou microdermoabração pode contribuir para uma resposta mais rápida, sendo os peelings de ácido glicólico e solução de Jessner os mais estudados e com maior número de resultados positivos.³⁹⁻⁵²

Tratamentos com luz intensa pulsada⁵³ e laser⁵⁴ devem ser realizados com cautela. Mais estudos utilizando esses métodos devem ser realizados, visto que a maioria dos artigos publicados apresentou metodologia inadequada e/ou número de participantes muito pequeno.

É interessante ressaltar a utilização de novas substâncias, como sulfato de zinco 10%,⁵⁵ ácido elágico,⁵⁶ arbutin,⁵⁶ pido-benzona 4%,⁵⁷ metimazol,⁵⁸ betacaroteno,⁵⁹ tópicos, *peeling* de ácido pirúvico 50%,⁶⁰ picnogenol oral,⁶¹ ácido tranexâmico intradérmico⁶² e terapia fotodinâmica,⁶³ com eficácia e segurança ainda não bem estabelecidos.

Quanto à metodologia, observou-se a predominância de métodos subjetivos (opinião do paciente e observador, análise fotográfica) e quantitativos (MASI e MAMI) para análise da eficácia. Poucos estudos realizaram a análise histológica.^{5,6}

Diante desses resultados, podemos concluir que combinar agentes tópicos como a HQ, tretinoína e um corticosteroide e educar os pacientes quanto à exposição solar e uso regular de filtro solar continuam sendo os pilares do tratamento do melasma. Apesar de a literatura ser extensa, constantemente atualizada e revisada, as evidências de eficácia, especialmente para substâncias novas e menos consagradas, são limitadas, e algumas controvérsias persistem pela heterogeneidade e a escassez de estudos bem delineados. **58CC**

REFERÊNCIAS

1. Nikolaou V, Stratigos AJ, Katsambas AD. Established treatments of skin hypermelanoses. *J Cosmet Dermatol* 2006;5(4):303-8.
2. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP *et al.* Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol* 2006;156(1):21-8.
3. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(3):195-202.
4. Salim A, Rengifo M, Cuervo-Amore LG *et al.* Interventions for melasma. *The Cochrane Library* 2008; Issue 4.
5. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vukovi A *et al.* Chloasma-the mask of pregnancy. *Coll Antropol* 2008;32(2):139-41.
6. Hassun KM, Bagatin E, Ventura KF. Melasma. *Rev Bras Med* 2008;65:11-16.
7. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004;8(2):97-102.
8. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S *et al.* Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698-710.
9. Kim EH, Kim YC, Lee ES *et al.* The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46(2):111-6.
10. Salim A, Rengifo-Pardo M, Vincent S *et al.* Melasma. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T *et al.* (orgs.). *Evidence-based dermatology*. London: BMJ Books 2003;553-67.
11. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-9.
12. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975;11:40-8.
13. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983;32:92,95-6.
14. Abarca J, Odilla Arrollo C, Blanch S, *et al.* Melasma in pregnancy: reduction of its appearance with the use of a broad-spectrum photoprotective agent. *Med*

- Cutan Ibero Lat Am 1987;15(3):199-203
15. Sanchez JL, Vazquez MA. Hydroquinone solution in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 1982;21:55-58.
 16. Leenutaphong V, Nettekul A, Rattanasuwon P. Topical isotretinoin for melasma in Thai patients: a vehicle-controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai* 1999;82(9):868-75.
 17. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton *et al*. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994;130(6):727-33.
 18. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM *et al*. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129(4):415-21.
 19. Grimes PE. An efficacy study of 3 commercially available hydroquinone 4% treatments for melasma. *Cuti*. 2007;80(6):497-502.
 20. Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A *et al*. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(1):36-9.
 21. Chan R *et al*. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinonide acetone 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol* 2008;159(3):697-703.
 22. Astaneh R, Farhoud E, Nazemi MJ. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study. *Int J Dermatol* 2005;44(7):599-601.
 23. Cestari T, Adadj L, Hux M *et al*. Cost-effectiveness of a fixed combination of hydroquinone/tretinoin/fluocinonide cream compared with hydroquinone alone in the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol* 2007;6(2):153-60.
 24. Taylor SC *et al*. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003;72(1):67-72.
 25. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42(12):966-72.
 26. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999;25(4):282-4.
 27. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996;22(5):443-7.
 28. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Preview. Dermatology* 2002;205(3):249-54.
 29. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ *et al*. Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci* 2002;17(4):518-23.
 30. Balaña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991;12(8):893-5.
 31. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid versus 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004;43(8):604-7.
 32. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F *et al*. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone versus placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42(2):153-6.
 33. Levy JL, Pons F, Agopian L *et al*. A double-blind controlled study of a nonhydroquinone bleaching cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2005;4(4):272-6.
 34. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C *et al*. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;156(5):997-1004.
 35. Hakoziaki T, Minwalla L, Zhuang J *et al*. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002;147(1):20-31.
 36. Hakoziaki T, Takiwaki H, Miyamoto K *et al*. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Technol* 2006;12(2):105-13.
 37. Amer M, Metwalli M. Topical liciritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000;39(4):299-301.
 38. Huh CH, Seo KI, Park JY *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology* 2003;206(4):316-20.
 39. Erbil H, Sezer E, Tatan B *et al*. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J Dermatol* 2007;34(1):25-30.
 40. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM *et al*. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002;138(12):1578-82.
 41. Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997;23(3):177-9.
 42. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M *et al*. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002;28(9):828-32.
 43. Rendon M, Cardona LM, Bussear EV *et al*. Successful treatment of moderate to severe melasma with triple-combination cream and glycolic acid peels: a pilot study. *Cutis* 2008;82(5):372-8.
 44. Garg VK, Sarkar R, Agarwal R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels. *Dermatol Surg* 2008;34(8):1032-9.
 45. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N *et al*. Comparison of 30% salicylic acid with Jessner's solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18(4):205-8.
 46. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(4):589-93.
 47. Nanda S, Grover C, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjunct topical agents for chemical peeling in patients of melasma. *Dermatol Surg* 2004;30(3):385-8.
 48. Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA *et al*. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):89-94.
 49. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of Melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004;30(5):756-60.
 50. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. *Dermatol Surg* 2006;32(12):1429-36.
 51. Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: Reappraisal and brief review of literature. *Dermatol Surg* 2006;32(6):809-14.
 52. Cotellessa C, Peris K, Fargnoli MC *et al*. Microabrasion versus microabrasion followed by 15% trichloroacetic acid for treatment of cutaneous hyperpigmentations in adult females. *Dermatol Surg* 2003;29(4):352-6.
 53. Wang CC, Hui CY, Sue YM *et al*. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg* 2004;30(9):1196-200.
 54. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO₂ laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. *Dermatol Surg* 2003;29(1):59-64.
 55. Sharquie KE, Al-Mashhadani SA, Salman HA. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2008;34(10):1346-9.
 56. Ertam I, Mutlu B, Unal I *et al*. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol* 2008;35(9):570-4.
 57. Zanieri F, Assad GB, Campolmi P *et al*. Melasma: successful treatment with pibobenzene 4% (K5lipogel). *Dermatol Ther* 2008;21:S18-9.
 58. Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A *et al*. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21(6):300-5.
 59. Kar HK. Efficacy of beta-carotene topical application in melasma: an open clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68(6):320-2.
 60. Berardesca E, Cameli N, Primavera G *et al*. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. *Dermatol Surg* 2006;32(4):526-31.
 61. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res* 2002;16(6):567-71.
 62. Lee JH, Park JG, Lim SH *et al*. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg* 2006;32(5):626-31.
 63. Marcus L. Treatment of hyperpigmentation-melasma with photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol* 2006;5:S9-11.