

Estudo duplo-cego e randomizado do peeling de ácido retinoico a 5% e 10% no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida

Double-blind randomized study of 5% and 10% retinoic acid peels in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on the quality of life

RESUMO

Introdução: o melasma é dermatose de alta prevalência que provoca grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento é um desafio. O índice de área e gravidade do melasma – *Masi*, e o *Melasma Quality of Life Scale – MelasQoL* são instrumentos úteis na avaliação clínica e do impacto na qualidade de vida, respectivamente.

Objetivo: estudar, através do *Masi* e *MelasQoL*, o efeito do peeling de ácido retinoico em pacientes portadoras de melasma, comparando as concentrações de 5 e 10%.

Métodos: 30 pacientes foram randomizados e submetidos a peelings de ácido retinoico a 5% ou 10% nas semanas 0, 2, 4 e 6. As pacientes foram submetidas à avaliação clínica, através do *Masi* e à avaliação da qualidade de vida, através do *MelasQoL*, nas semanas 0 e 8.

Resultados: na avaliação global dos dois grupos houve redução estatisticamente significativa de ambos os índices após os tratamentos. Quando se compararam os peelings de ácido retinoico a 5 e 10% não se observou diferença estatisticamente significativa entre as variáveis *Masi* e *MelasQoL*.

Conclusões: o peeling de ácido retinoico é eficaz e seguro no tratamento do melasma, como tratamento isolado, e não há diferença da melhora quando se comparam as concentrações de 5% e 10%.

Palavras-chave: melnose; tretinoína; terapêutica; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a highly prevalent dermatosis that greatly affects patients' quality of life and is challenging to treat. The *Melasma Area and Severity Index* and the *Melasma Quality of Life Scale* are useful tools in the clinical and impact on quality of life evaluations, respectively.

Objective: To compare the effects of 5% and 10% retinoic acid peels in patients with melasma, using the *Melasma Area and Severity Index* and the *Melasma Quality of Life Scale* to evaluate the clinical and quality of life impacts, respectively.

Methods: Patients (n = 30) were randomized to receive either 5% or 10% retinoic acid peels in weeks 0, 2, 4 and 6 of the treatment. Clinical and quality of life evaluations took place in weeks 0 and 8.

Results: In a global evaluation of the two groups, there was a statistically significant improvement in scores from baseline to week 8, yet there were no statistically significant differences between treatment groups.

Conclusions: Retinoic acid peels are effective and safe, as an isolated therapy, in the treatment of melasma. There is no difference in treatment results between 5% and 10% concentrations.

Keywords: melanosis; tretinoin; therapeutics; quality of life.

Artigo Original

Autores:

Geraldo Magela Magalhães¹
 Maria de Fátima Melo Borges²
 Aline Raissa de Carvalho Queiroz³
 Ana Andrade Capp⁴
 Sabrina Veloso Pedrosa³
 Michelle dos Santos Diniz⁴

¹ Doutor em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ); professor de dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) – Belo Horizonte (MG) e preceptor do Ambulatório de Cosmiatria da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Preceptora do Ambulatório de Cosmiatria da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Médica dermatologista – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Mestre em saúde pública pela Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil

Correspondência para:

Dr. Geraldo Magela Magalhães
 Avenida do Contorno, 4747 sala 1709 –
 Funcionários
 30 110-090 – Belo Horizonte – MG
 E-mail: germagela@ig.com.br

Recebido em: 02/02/2011

Aprovado em: 09/03/2011

Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum
 Conflito de interesse: Nenhum

INTRODUÇÃO

O melasma é dermatose de alta prevalência e caráter benigno que provoca grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, interferindo nos âmbitos psicossocial, familiar e profissional.¹ A dificuldade terapêutica, aliada à grande demanda de novos tratamentos, impulsiona a realização de pesquisas clínicas e farmacêuticas.

O conhecimento da fisiopatogenia ainda é limitado. Trata-se de hipermelanose crônica adquirida resultante da hiperatividade focal de clones de melanócitos epidérmicos hiperfuncionantes.²⁻⁴

Clinicamente caracteriza-se por manchas hipercrômicas em áreas fotoexpostas, localizadas preferencialmente nas regiões frontal e malar. É mais frequente em mulheres no período fértil e com fototipos altos que vivem em áreas com elevados índices de radiação ultravioleta (RUV). A idade de surgimento é usualmente entre 30 e 55 anos, e os homens são responsáveis por cerca de 10% dos casos.^{1,5,6}

Há inúmeros fatores etiopatogênicos descritos, entre eles: influências genéticas, exposição à RUV, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais e fatores vasculares.⁷⁻⁹

As características histopatológicas não são totalmente definidas.¹⁰ Encontram-se hiperpigmentação variável da epiderme e aumento da elastose dérmica na área acometida pelo melasma quando comparada à pele normal.^{11,12} Isso ocorre devido a aumento do número de melanócitos com grande atividade melanogênica, sobreposta às alterações dérmicas causadas pela radiação solar.

O tratamento do melasma é um desafio. A dermatose apresenta, muitas vezes, curso refratário e recorrente.¹³ Os *peelings* químicos fazem parte do arsenal terapêutico,¹⁴⁻¹⁶ sendo o de ácido retinoico boa opção nas concentrações de 1-10%. Vários mecanismos de ação relacionados ao ácido retinoico são descritos: dispersão dos grânulos do pigmento nos queratinócitos, interferência na transferência dos melanossomos e aceleração do *turnover* celular, aumentando a perda do pigmento.⁷ Além disso, há evidências de que ele possa inibir a produção da tirosinase e a melanogênese.⁸

Na literatura há poucos estudos sobre *peelings* de ácido retinoico. Cucé et al. estudaram as modificações clínicas e histopatológicas após *peelings* seriados de tretinoína em concentrações de 1-5%, aplicadas duas vezes por semana, e observaram bons resultados em várias patologias, o melasma entre elas.¹⁷ Khunger et al. compararam a eficácia do *peeling* de ácido retinoico a 1% à do *peeling* de ácido glicólico 70%, em 10 pacientes com fototipo elevado, que receberam 12 aplicações a intervalos de uma semana. Não foi notada diferença estatística de eficácia entre os dois tratamentos, e observou-se diminuição significativa no Masi.¹⁸ Ghersetich et al., em estudo recente, avaliaram a eficácia do *peeling* de tretinoína a 10% em 20 mulheres, sendo observada melhora acentuada do melasma com ótima tolerabilidade e eficácia, sem efeitos adversos.¹⁹

O Masi (índice de área e gravidade do melasma), descrito por Kimbrough-Green em 1994, é instrumento útil na ava-

liação clínica do melasma. Para o cálculo são avaliadas quatro áreas da face: frontal (F), malar direita (MD), malar esquerda (ME) e mentoniana (M). Cada parte corresponde a 30%, e a região mentoniana, a 10% da área total da face. A pontuação de 0 a 6 é atribuída a cada área de acordo com sua extensão. A gravidade do melasma é medida por dois fatores, pigmentação (P) e homogeneidade (H), que variam de 0 a 4. A fórmula utilizada é: $Masi = 0,3 (PF + HF) AF + 0,3 (PMD + HMD) AMD + 0,3(PME + HME) AME + 0,1(PM + HM) AM$. O escore Masi varia de 0 a 48.²⁰

O MelasQoL é instrumento de qualidade de vida relacionado à saúde para mulheres com melasma, que foi publicado por Balkrishan et al. em 2003.²¹ Tal instrumento foi validado e demonstrou-se capaz de avaliar objetivamente o impacto na qualidade de vida dos pacientes com melasma. Os principais setores que se mostraram afetados pelo melasma foram vida social, recreação/lazer e bem-estar emocional. Em 2006, o MelasQoL foi traduzido para o português e adaptado culturalmente.²²

Objetivou-se estudar, através do Masi e MelasQoL, o efeito do *peeling* de ácido retinoico em pacientes portadoras de melasma. Especificamente, pretendeu-se descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos; avaliar sua eficácia terapêutica comparando de modo cego e randomizado as concentrações de 5% e 10%, além de correlacionar esses dados com a melhora da qualidade de vida, medida através do MelasQoL – versão em português.

MÉTODOS

Trata-se de estudo experimental, prospectivo, duplo-cego e randomizado, realizado no Ambulatório de Cosmiatria da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, em pacientes ambulatoriais portadoras de melasma, no período de janeiro a maio de 2010.

Trinta pacientes foram incluídas no estudo. O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de inclusão foram: pacientes portadores de melasma facial (mulheres ou homens); idade superior a 18 anos; fototipo I a V pela escala de Fitzpatrick e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: mulheres grávidas, lactantes ou planejando engravidar nos próximos três meses; pacientes portadores de outras doenças cutâneas na face; alergia conhecida ao ácido retinoico ou ao veículo; uso de medicações tópicas (retinoides, hidroquinona, ácido glicólico, etc.), fototerapia ou bronzeamento há menos de duas semanas; tratamento com lasers, LIP (luz intensa pulsada), dermabrasão ou *peelings* há menos de três meses; uso de corticoterapia oral há menos de um mês; uso de retinoides sistêmicos, ciclosporina, interferon ou metotrexato há menos de quatro meses; uso de drogas fotoalérgicas, fototóxicas ou fotossensibilizantes há menos de um mês e uso de terapia de reposição hormonal há menos de um mês (exceto se uso contínuo por mais de três meses).

Os pacientes foram randomizados e submetidos a *peelings* de ácido retinóico a 5% ou 10% de acordo com o grupo nos quais foram alocados nas semanas 0, 2, 4, 6 mantendo-se sempre a mesma concentração de ácido retinóico para cada paciente. A técnica de aplicação consistiu na remoção da oleosidade da pele com gaze umedecida com acetona a 3% em álcool com posterior aplicação do produto com *swab*. O *peeling* apresenta tonalidade amarelada, facilitando a visualização da aplicação homogênea em toda a face. Os pacientes foram orientados a retirar o produto seis horas depois da aplicação. O único tratamento complementar permitido foi o uso de fotoprotetor.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, através do Masi e à avaliação da qualidade de vida, através do MelasQoL, nas semanas 0 e 8.

Inicialmente foi feita análise descritiva de todas as variáveis. Para as nominais ou categóricas, elaboraram-se tabelas de distribuição de frequências. Para as contínuas foram calculadas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio-padrão, mínimo e máximo). Para comparar os valores das escalas Masi e MelasSQoL antes e após o tratamento foi utilizado o teste t-pareado. Foi criada variável representando a diferença entre os valores iniciais e finais das duas escalas, visando quantificar a magnitude de redução nos escores após o tratamento. Em seguida, analisaram-se os fatores associados a essa diferença nos valores das escalas por meio dos testes t-Student e Anova ou coeficiente de correlação de Pearson no caso das variáveis contínuas. Em todas as análises, optou-se por utilizar testes paramétricos devido ao caráter simétrico das variáveis contínuas analisadas. O nível de significância aceito foi de 5%, e utilizou-se o software SPSS 15.0.

RESULTADOS

A idade dos pacientes estudados variou de 25 a 59 anos com média de 41,4 anos. Dos 30 pacientes incluídos no trabalho, 90% eram mulheres (27 pacientes) e 10% homens (três pacientes). O fototipo mais prevalente foi o IV (50%) seguido do III (36,7%). Todos os pacientes eram provenientes do meio urbano, e 73,3% nunca fumaram (Tabela 1).

A tabela 2 indica que apenas 10% dos pacientes relataram alguma doença dermatológica prévia – acne, dermatite de contato alérgica e dermatite atópica. No início do trabalho, quatro pacientes (13,3%) apresentavam outras doenças dermatológicas (vitiligo, alopecia areata, tinha do corpo e dermatite de contato). Questionados sobre comorbidades, nove pacientes afirmaram ter doenças sistêmicas. A mais prevalente foi hipertensão (cinco pacientes), seguida do hipotireoidismo (dois pacientes) e epilepsia; incontinência urinária e neoplasia da mama cada uma com um paciente.

Ao se observar a tabela 3 conclui-se que 80% dos pacientes tinham história prévia de uso de algum medicamento sistêmico, incluindo anticoncepcionais, anti-hipertensivos, anticonvulsivante, etc. Apenas 20% dos pacientes relataram relação do uso dessas medicações com o surgimento do melasma. No momento do estudo, cinco pacientes estavam em uso de anticoncepcional hormonal ou terapia de reposição hormonal. O

Tabela 1 – Perfil epidemiológico dos pacientes participantes do estudo – procedência, fototipo, tabagismo, sexo (n=30)

	Frequência	Percentual
Procedência		
Rural	0	0
Urbana	30	100
Fototipo		
II	1	3,3
III	11	36,7
IV	15	50
V	3	10
Tabagismo		
Ativo	2	6,7
Ex-fumante	6	20
Nunca fumou	22	73,3
Sexo		
Feminino	27	90
Masculino	3	10

Tabela 2 – Perfil epidemiológico dos pacientes participantes do estudo – doença de pele prévia e ativa, doenças sistêmicas (n=30)

	Frequência	Percentual
Doença de pele prévia		
Quais?	3	10
Acne	1	3,3
Dermatite de contato alérgica	1	3,3
Dermatite atópica	1	3,3
Doença de pele ativa		
Quais?	4	13,3
Alergia	1	3,3
Alopecia areata	1	3,3
Tinha do corpo	1	3,3
Vitiligo	1	3,3
Doença Sistêmica*		
Quais?	9	31
Epilepsia	1	3,3
Hipertensão arterial sistêmica	5	16,7
Hipotireoidismo	2	6,7
Incontinência urinária	1	3,3
Neoplasia de mama	1	3,3

*n=29

tempo de uso dessas medicações variou de sete meses a 17 anos.

Onze pacientes (36,7%) relataram surgimento ou agravamento das manchas do melasma durante a gravidez. Quando questionados sobre o uso do protetor solar, 90% dos pacientes afirmaram que usavam o produto, quase metade o aplicando duas vezes ao dia (Tabela 4).

Tabela 3 – Perfil epidemiológico dos pacientes participantes do estudo – história de uso de medicamentos e relação desse uso com o surgimento do melasma (n=30)

	Frequência		Percentual	
História de uso de medicamento sistêmico	Sim	24	80	
	Não	6	20	
Relação dos medicamentos com o surgimento do melasma*	Sim	6	20	
	Não	23	76,7	
Uso atual de ACO/TRH*	Sim	5	16,7	
	Não	24	80	

*n=29

Tabela 4 – Perfil epidemiológico dos pacientes participantes do estudo – relação das manchas com gravidez e uso de filtro solar (n=30)

	Frequência		Percentual	
Manchas apareceram ou pioraram durante a gravidez	Sim	11	36,7	
	Não	8	26,7	
	Não se aplica*	11	36,7	
Uso de filtro solar	Sim	27	90	
	Não	3	10	
Número de aplicações diárias**	1	3	10	
	2	14	46,7	
	3	8	26,7	
	4	2	6,7	

* Pacientes que nunca engravidaram incluindo os pacientes do sexo masculino.

**n=27

Vinte e oito (14 em cada grupo) dos 30 pacientes completaram o estudo e tiveram os valores de Masi e MelasQoL analisados. Com relação às duas pacientes excluídas do trabalho, uma delas foi submetida a dois *peelings* de ácido retinoico, a outra, a três *peelings*. Ambas relataram desejo de interromper a participação no estudo devido à irritação local, que já não estava evidente no retorno para avaliação clínica. O valor médio do Masi no início do tratamento foi 13,4, e o valor final, 7,7 ($p < 0,01$). O

MelasQoL inicial encontrado foi 37,6, e o final, 30,9 ($p = 0,02$). Houve diferença estatisticamente significativa nos valores de Masi e MelasQoL quando comparados os dois momentos, como mostrado na tabela 5. Cotejando os valores iniciais e finais de Masi e MelasQoL estratificando pelo tipo de *peeling* utilizado (5 ou 10%), observa-se que a diferença estatisticamente significativa se mantém apenas para o Masi (Tabelas 6 e 7). Os dois grupos apresentaram $p < 0,01$ sendo, portanto, estatisticamente semelhantes, apesar de a maior diferença entre as médias inicial e final ter ocorrido nos pacientes do grupo de *peeling* 5%.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os *peelings* de ácido retinoico a 5 e 10% com relação às variáveis Masi e MelasQoL (Tabela 8).

Foram analisadas em relação aos escores iniciais e finais de Masi e MelasQoL as variáveis fototipo, doença da pele prévia ou ativa, presença de doença sistêmica, uso de medicamentos sistêmicos e sua relação temporal com o surgimento do melasma, uso atual de anticoncepcional hormonal ou terapia de reposição hormonal, tabagismo, idade da menarca e menopausa. O único fator que mostrou associação estatisticamente significativa com a diferença nos escores da escala Masi foi o uso atual de anticoncepcional oral ou terapia de reposição hormonal: os pacientes que não estavam em uso dessas medicações apresentaram maior redução nos escores de Masi ($p = 0,049$). Nenhuma variável apresentou diferença no MelasQoL inicial e final.

Considerando-se a segurança dos *peelings* de ácido retinoico 5 e 10%, poucos efeitos adversos foram observados, como eritema e descamação transitórios no pós-*peeling* imediato.

Tabela 5 – Comparação das escalas Masi e MelasQoL antes e após os peelings (n=28)

Masi/MelasQoL	Média	Desvio-padrão	Valor p
Masi inicial	13,4	7,3	
Masi final	7,7	5,6	
Masi inicial - Masi final	5,7	3,7	<0,001
MelasQoL inicial	37,6	15,9	
MelasQoL final	30,9	15,7	
MelasQoL inicial - MelasQoL final	6,7	14,4	0,02

Tabela 6 – Comparação das escalas Masi e MelasQoL antes e após os peelings de ácido retinoico 5% (n=14)

Masi/MelasQoL	Média	Desvio-padrão	Valor p
Masi inicial	15,6	8,5	
Masi final	8,9	7,0	
Masi inicial - Masi final	6,7	3,9	<0,001
MelasQoL inicial	34,3	13,8	
MelasQoL final	30,1	12,4	
MelasQoL inicial - MelasQoL final	4,2	11,1	0,177

Tabela 7 – Comparação das escalas Masi e MelasQoL antes e após os peelings de ácido retinoico 10% (n=14)

Masi/MelasQoL	Média	Desvio-padrão	Valor p
Masi inicial	11,1	5,12	
Masi final	6,4	3,5	
Masi inicial - Masi final	4,7	3,3	<0,001
MelasQoL inicial	40,9	17,7	
MelasQoL final	31,4	19,0	
MelasQoL inicial - MelasQoL final	9,2	17,1	0,065

Tabela 8 – Comparação das diferenças das escalas Masi e MelasQoL antes e após os peelings de ácido retinoico 5 e 10%

	Masi inicial - Masi final 5%	Masi inicial - Masi final 10%	MelasQoL final - MelasQoL inicial 5%	MelasQoL final - MelasQoL inicial 10%
Média	6,7	4,7	4,2	9,2
Valor p	0,726		0,09	

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este estudo apresentou população com idade média de 41,4 anos e predomínio do fototipo IV (50%). Dos pacientes avaliados, 31% tinham alguma doença sistêmica, sendo a hipertensão (16,6%) e o hipotireoidismo (6,6%) as mais frequentes; 80% dos pacientes tinham história prévia de uso de algum medicamento sistêmico, mas apenas 25% desses relataram relação do uso dessas medicações com o surgimento do melasma; 36,7% dos pacientes relataram surgimento ou agravamento das manchas durante a gravidez. Esses dados confirmam o predomínio dessa dermatose em fototipos mais altos e reforçam a variabilidade dos fatores etiopatogênicos.

Outro achado interessante é o fato de que 90% da amostra estudada usava regularmente fotoprotetor, com quase 50% desse grupo aplicando o produto duas vezes ao dia.

Duas pacientes descontinuaram o estudo, ambas motivadas por efeitos adversos leves no pós-peeling imediato.

Na avaliação global dos dois grupos houve redução estatisticamente significativa do Masi e do MelasQoL após os tratamentos. A média de queda do Masi foi 6,7 ($p < 0,01$) e do MelasQoL, 5,7 ($p = 0,02$), ou seja, o peeling de ácido retinoico a 5% ou a 10% mostrou-se eficaz como tratamento exclusivo do melasma.

A diferença entre o Masi inicial e final para o grupo de peeling a 5% foi de 6,7 ($p < 0,01$), mas do MelasQoL foi de apenas 4,2 ($p = 0,177$). Resultado semelhante foi encontrado no grupo de peeling a 10%: diferença entre os valores inicial e final do Masi de 4,7 ($p < 0,01$) e do MelasQoL de 9,2 ($p = 0,065$).

Conclui-se, portanto, que ambos os peelings, quando avaliados isoladamente, são capazes de produzir melhora clínica, que não corresponde a melhora proporcional na qualidade de vida.

Quando se comparam os peelings de ácido retinoico a 5 e 10% não se observa diferença estatisticamente significativa com relação às variáveis Masi e MelasQoL.

Analisaram-se diversas variáveis em relação aos escores iniciais e finais de Masi e MelasQoL; nenhuma apresentou diferença nos valores inicial e final do MelasQoL; em relação à diferença nos escores da escala Masi, o único fator que mostrou associação estatisticamente significativa foi o uso atual de anti-concepcional oral ou terapia de reposição hormonal, tendo os pacientes que não estavam em uso dessas medicações apresentando maior redução nos escores de Masi ($p = 0,049$).

Os peelings químicos podem contribuir com o tratamento do melasma,¹⁶ mas se questiona a falta de estudos bem controlados e reprodutíveis sobre o assunto.¹⁴ Além disso, poucos estudos clínicos foram realizados sobre o efeito dos peelings de ácido retinoico no tratamento do melasma. Ghersetich et al., avaliaram a eficácia do peeling de tretinoína a 10% em 20 mulheres, observando melhora do melasma com ótima tolerabilidade, sem efeitos adversos.¹⁹ Khunger et al. compararam o peeling de ácido retinoico a 1% e de ácido glicólico 70%, em 10 pacientes com fototipo elevado, com 12 aplicações em intervalos de uma semana; não observaram diferença estatística de eficácia entre os dois tratamentos, embora se constate diminuição significativa no Masi.¹⁸

Outro dado interessante foi a segurança desse peeling, medida pela ocorrência de poucos eventos adversos, ainda que em grupo de fototipo alto: 50% dos pacientes tinha fototipo IV. Todos os efeitos foram leves e transitórios, como eritema e descamação, e ocorreram no pós-peeling imediato.

Conclui-se que o peeling de ácido retinoico é eficaz e seguro no tratamento do melasma, como tratamento isolado, e que não há diferença de melhora quando se comparam as concentrações de 5% e 10%.

Os autores sugerem estudos adicionais, tanto investigando concentrações menores do ácido retinoico como o comparando a outros peelings superficiais. ●

Agradecimento à Amphora Farmácia de Manipulação, na figura da farmacêutica responsável, Sra. Karina de Sá Pedras, pela manipulação do peeling de ácido retinoico a 5% e 10%.

REFERÊNCIAS

- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6):623-35.
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(6): 529-64.
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007; 6(3):195-202.
- Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, Taylor S, Rendon M, Ortonne JP. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54 (5 Suppl 2): S255-61.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do melasma: revisão sistêmica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(1):87-94.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995; 131(12):1453-7.
- Hassun, KM; Bagatin, E; Ventura, KF. Melasma. *RBM rev bras*. 2008; 65:11-16.
- Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(5 suppl 2):S272-81.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol*. 2006; 156 (Suppl 1): 21-8.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002; 146(2):228-37.
- Ponzio HAS. Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasma [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 1995. p. 157.
- Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm Jr MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 4(6):698-710.
- Aditya K, Gupta MD, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2006 55(6):1048-65.
- Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Revisão sistêmica sobre peelings químicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(1):37-46.
- Magalhães GM, Borges MFB, Oliveira PJV, Neves DR. Peeling de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010; 2(3):173-9.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAZ, et al. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(4):174-7.
- Cucé LC, Bertino MCM, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin Peeling. *Dermatol Surg*. 2001; 27(1):12-4.
- 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.
- Ghersetich I, Troiano M, Brazzini B, Arunachalam M, Lotti T. Melasma: treatment with 10% tretinoin peeling mask. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9(2):117-21.
- Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994; 130(6):727-33.
- Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003; 149(3):572-7.
- Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006; 156 (Suppl 1):13-20.