

Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL

*Evaluation of quality of life improvement in melasma patients, measured by the MELASQoL following the use of a botanical combination based on *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica*.*

RESUMO

Introdução: Melasma é hipermelanose comum que afeta principalmente mulheres e gera impacto negativo na qualidade de vida. É doença crônica, recorrente, e diversos tratamentos já foram propostos.

Objetivo: Avaliação da qualidade de vida de mulheres com melasma antes e após o tratamento, com extratos vegetais ou hidroquinona.

Métodos: Trata-se de estudo clínico, fase IV, comparativo, prospectivo, randomizado, monocego, monocêntrico, realizado em instituto de pesquisa clínica. Foram randomizadas em dois grupos 56 mulheres, com melasma epidérmico ou misto, entre 18 e 60 anos, fototipos I a IV. Utilizou-se o MELASQoL como instrumento para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com melasma, antes e após o uso da associação dos extratos botânicos de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica*, aplicada duas vezes ao dia (grupo A), em comparação com o da hidroquinona 2% aplicada à noite (grupo B). O MASI foi o padrão de eficácia clínica utilizado.

Resultados: Das variáveis do MELASQoL, aparência, frustração, constrangimento e sentir-se menos atraente apresentaram maior impacto negativo na qualidade de vida no início do estudo. Após 60 dias de uso do produto houve melhora em todos os aspectos do MELASQoL, em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas entre eles.

Conclusão: O uso da associação dos extratos botânicos de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* melhora a autoestima dos pacientes com melasma tanto quanto o da hidroquinona 2%.

Palavras-chave: melasma; qualidade de vida; *phyllanthus emblica*.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a common hypermelanosis that mainly affects women and has a negative impact on the quality of life. It is a chronic and recurrent condition, and a number of treatments have already been proposed.

Objective: Assessment of quality of life for women with melasma before and after treatment with botanical extracts and hydroquinone.

Methods: A clinical, phase IV, randomized, blinded study was conducted at a clinical research institute. Women (n = 56) aged 18-60, with phototypes I-IV, were randomized into two groups (epidermal or mixed melasma). The Melasma Quality of Life Scale was used to compare the patients' quality of life before and after the use of *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* and *Phyllanthus emblica* botanical extracts twice a day (Group A), or 2% hydroquinone used at night (Group B). The Melasma Area and Severity Index was used to assess the treatments' efficacy.

Results: Appearance, frustration, embarrassment and feeling less attractive were the Melasma Quality of Life Scale variables that had the greatest negative impact on quality of life at the beginning of the study. After 60 days of treatment, there was improvement in all MELASQoL aspects, with no statistical differences between the two groups.

Conclusion: The improvement in melasma patients' self esteem provided by the use of the botanical extracts matched that of 2% hydroquinone.

Keywords: melasma; quality of life; *phyllanthus emblica*.

Artigo Original

Autores:

Adilson Costa¹
Margareth de Oliveira Pereira²
Thaís Abdalla Moisés³
Tatiana Cordero⁴
Ana Roberta Dias Silva⁵
Fabiana T. P. Amazonas⁶
Fabiola Bentivoglio⁷
Elisângela S. Pegas Pereira⁸

¹ Dermatologista, mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); doutorando em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); coordenador dos setores de Acne, Cosmiatria, Dermatologia da Gravidez, Vitiligo e Pesquisa Clínica em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

² Residente em dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

³ Dermatologista – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Coordenadora de estudos da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Assistente de pesquisa da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁶ Estatística da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁷ Coordenadora dos ambulatórios de Fototerapia, Urticária e Hanseníase da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Adilson Costa
Alameda Franca nº 760 apto. 21 –
Jd. Paulista,
01422-000 – São Paulo – SP
E-mail: adilson_costa@hotmail.com

Data de recebimento: 01/08/2011

Data de aprovação: 22/08/2011

Trabalho realizado no KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum

Suporte financeiro: Este estudo foi patrocinado por Laboratórios Stiefel Ltda., Guarulhos/SP, Brasil, que se responsabilizou por todos os custos.

INTRODUÇÃO

Melasma é hipermelanose comum, caracterizada por máculas hipercrômicas, acastanhadas, principalmente na face, mas pode atingir também os membros superiores, porém não acomete as membranas mucosas.¹⁻¹⁰ Distribui-se de três formas na face: centrofacial, padrão mais frequente, atingindo regiões malares, fronte, supralabial, nasal e mento; malar, segundo padrão mais frequente, afetando as regiões zigomáticas; e mandibular, que acomete regiões masseterianas e infrabucal.^{2,3,10}

Seu nome deriva do grego *melas* que significa negro.^{2,3} Acomete geralmente mulheres em idade fértil, com fototipos intermediários (pele castanha a parda), de origem hispânica ou oriental, habitantes de regiões tropicais, sendo mais frequente entre latinos, porém de rara ocorrência em homens.^{1-3,5,6,8,11} A exata prevalência do melasma ainda não é conhecida.²

Apesar de não haver pleno esclarecimento de sua etiopatogenia,^{1,2,4} diversos fatores contribuintes já foram determinados para essa doença: radiação solar, predisposição genética, gravidez, estrógenos e progestógenos, doenças endocrinológicas, cosméticos e drogas fototóxicas.^{1-5,8-14} Com exame utilizando a lâmpada de Wood é possível classificar o melasma em epidérmico, dérmico, misto e indeterminado.³ O epidérmico é o tipo mais comum e responde melhor ao tratamento. A melanina se encontra na epiderme, e com lâmpada de Wood a pigmentação se intensifica. O tipo dérmico não se intensifica sob essa luz, e no misto algumas áreas se intensificam, outras não. Esse exame fica prejudicado em tons bem escuros de pele, sendo o melasma classificado como indeterminado.^{3,10} O melasma dérmico é mais resistente ao tratamento, pois depende da eliminação da melanina pelos macrófagos.³ O melasma também pode ser classificado como transitório e persistente. Quando o estímulo hormonal é interrompido por um ano e o melasma desaparece, classifica-se como transitório; se não desaparecer, o tipo é persistente, tendendo-se como fator causal a radiação solar, entre outros.³

Doença crônica e recorrente,^{2,6-8,15} há diversos agentes tópicos despigmentantes para seu tratamento.¹⁶ Além disso, existem opções terapêuticas, como: microdermabrasão, *peelings* químicos, luz intensa pulsada e lasers.¹ A fotoproteção solar é essencial para o tratamento.^{2,17} Protetores solares contendo bloqueadores físicos como dióxido de titânio e óxido de zinco determinam maior proteção, sendo portanto preferíveis em relação aos protetores químicos.¹² Droga despigmentante mais utilizada,^{5,9,17} a hidroquinona inibe a tirosinase, reduzindo a conversão de Dopa em melanina; além disso, é possível que haja inibição da síntese de DNA e RNA, bem como destruição de melanócitos e melanossomos.^{3,18} A associação de hidroquinona e tretinoína e corticóide, como na fórmula de Kligman, aumenta sua eficácia.^{5,8} Seus efeitos colaterais incluem irritação, eritema, milium colóide, ocronose, hiperpigmentação pós-inflamatória, dermatite de contato irritante e alérgica, discromia ungueal, despigmentação tipo confete entre outros.^{3,5,17} Esses efeitos indesejados, somados à necessidade de tratamentos eficazes, fazem com que haja grande demanda de novos produtos clareadores.

Os extratos botânicos emblica, licorice e belides possuem propriedades clareadoras. A emblica possui efeito antioxidante e

umenta a produção de colágeno.¹⁹ O licorice inibe a tirosinase, enzima importante para formação de melanina, e também possui ação anti-inflamatória.^{3,20} Belides atua nas etapas da formação de melanina.¹⁸ Esses extratos utilizados em associação podem ser alternativa para o tratamento do melasma.¹⁸

Por acometer principalmente a face, o que o torna facilmente visível, o melasma incomoda o paciente. Nesse contexto, gera impacto negativo na qualidade de vida das pessoas por ele acometidas, afetando de forma negativa seu bem-estar psicológico e emocional, o que com frequência leva o paciente a procurar o dermatologista.^{2,5,8,21,22} Lesões faciais geram insatisfação, baixa auto-estima, privação do convívio social e menor produtividade no trabalho ou escola.^{2,7}

Frente a essa situação, surgiu a necessidade de se desenvolver questionário padronizado e validado que avaliasse a qualidade de vida desses pacientes. O MELASQoL (*Melasma Quality of Life Scale*) é instrumento capaz de fazer essa avaliação, abrangendo três áreas: vida social, recreação/lazer e bem-estar emocional, as mais afetadas pela dermatose.^{1,2,7,22,23}

A utilização do questionário em países que não têm o inglês como idioma oficial necessita de correta tradução e adaptação cultural; no Brasil, foi traduzido para o Português em 2006 (MELASQoL-BP), seguindo as normas da Organização Mundial de Saúde.⁶⁻⁸

O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida de mulheres com melasma antes e após o tratamento, utilizando produtos contendo extratos vegetais ou hidroquinona.

MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico de interesse do investigador, fase IV, comparativo, prospectivo, randomizado, monocego (apenas o investigador não sabia o nome do produto em estudo), monocêntrico, aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Foram selecionadas 56 mulheres, que concordaram em participar do estudo e com a publicação de suas fotografias para fins científicos, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídas mulheres com idades entre 18 e 60 anos, fototipo I a IV, portadoras de melasma epidérmico ou misto. Elas fizeram *wash-out* de 60 dias com uso exclusivo de fotoprotetor FPS35, reaplicado a cada duas horas. Foram excluídas gestantes ou lactantes; portadoras de dermatoses ativas na área a ser tratada; que tiveram reação adversa prévia aos agentes das fórmulas; que utilizaram, nos 30 dias anteriores ao *wash-out*, produtos à base de vitamina C, ácido azelaico, ácido kójico, ácido fítico, ácido glicólico, anti-inflamatórios e derivados retinoides.

A randomização foi feita alocando as voluntárias no Grupo A, com uso duas vezes ao dia de creme à base de complexo despigmentante emblica, licorice e belides 7% (Clariderm Clear®, Laboratórios Stiefel Ltda – Guarulhos, SP, Brasil), ou no Grupo B, com uso noturno de creme de hidroquinona 2% (Clariderm® creme, Laboratórios Stiefel Ltda – Guarulhos, SP, Brasil). O modo de uso seguia o padrão habitual dos produtos. Ambos os grupos utilizaram o produto por 60 dias consecuti-

vos, juntamente com o fotoprotetor (SpectraBAN T[®] FPS35, Laboratórios Stiefel Ltda. – Guarulhos, SP, Brasil).

No estudo ocorreram cinco visitas quinzenais de acompanhamento, tendo na inicial (D0) o produto sido dispensado à voluntária. Avaliações clínicas em relação ao aspecto do melasma foram feitas pelo médico e pelas voluntárias nas visitas de acompanhamento, sendo possíveis as seguintes opções: piorou, estável, melhorou e melhorou muito. Além disso, foram feitas fotografias de face, nas incidências frontal, direita e esquerda, no início, meio e final do tratamento, utilizando aparelho de imagem digital (Visia[®], Canfield Imaging System – Fairfield, EUA).

Para avaliar o impacto na qualidade de vida das acometidas, em todas as visitas foi aplicado o questionário MELASQoL, que consiste de 10 questões abordando diversos aspectos: aparência da pele, frustração, constrangimento, depressão, relacionamento com outras pessoas, desejo de estar com outras pessoas, sentir-se atraente, sentir-se menos importante e alteração do senso de liberdade, como está demonstrado na quadro 1. A pontuação final do MELASQoL pode variar entre 7 e 70, sendo que os valores mais altos indicam maior o grau de insatisfação pessoal com relação aos pontos analisados.

RESULTADOS

Das 56 voluntárias, 50 (grupo A: 23; grupo B: 26) concluíram o estudo; seis foram excluídas por motivos pessoais. Estabeleceram-se nível de significância de 0,05% e intervalo de confiança de 95%. Foram utilizados os testes não paramétricos de Friedman e Wilcoxon, McNemar e teste de igualdade de duas proporções devido ao fato de as variáveis não possuírem distribuição-padrão normal, segundo o teste de Anderson-Darling.

Em geral, a maioria dos aspectos do questionário MELASQoL apresentou melhora significativa em 15 dias de uso do produto, para ambos os grupos, sendo: 1) Grupo A: frustração, com melhora significativa de 26,5% em 30 dias de uso (p-valor = 0,014), e senso de liberdade, com melhora significativa de 46,6% em 45 dias (p-valor = 0,006); 2) Grupo B: demonstração de afeto, com melhora significativa de 42% em 30 dias de uso do produto (p-valor = 0,002), sentir-se menos importante, com melhora de 34,6% em 30 dias (p-valor = 0,011), e senso de liberdade com melhora de 41,7% em 45 dias (p-valor = 0,016).

As notas apresentadas em cada visita, em relação a cada variável, estão detalhadas nas gráficos 1 e 2. Ao final do estudo houve melhora média de 63,64% no Grupo A e de 60,77% no

Quadro 1: Questionário de Qualidade de Vida para Pacientes com Melasma (MELASQoL)

Considerando a sua doença, melasma, na última semana antes desta consulta, como você se sente em relação a:	Nem um pouco incomodado	Não incomodado na maioria das vezes	Não incomodado algumas vezes	Neutro	Incomodado algumas vezes	Incomodado na maioria das vezes	Incomodado todo o tempo
1. A aparência da sua pele	1	2	3	4	5	6	7
2. Frustração pela condição da sua pele	1	2	3	4	5	6	7
3. Constrangimento pela condição de sua pele	1	2	3	4	5	6	7
4. Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele	1	2	3	4	5	6	7
5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por ex: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos, etc.)	1	2	3	4	5	6	7
6. Os efeitos da condição da sua pele sobre o seu desejo de estar com as pessoas	1	2	3	4	5	6	7
7. A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto	1	2	3	4	5	6	7
8. As manchas da pele fazem você não se sentir atraente para os outros	1	2	3	4	5	6	7
9. As manchas da pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo	1	2	3	4	5	6	7
10. As manchas da pele afetam o seu senso de liberdade	1	2	3	4	5	6	7

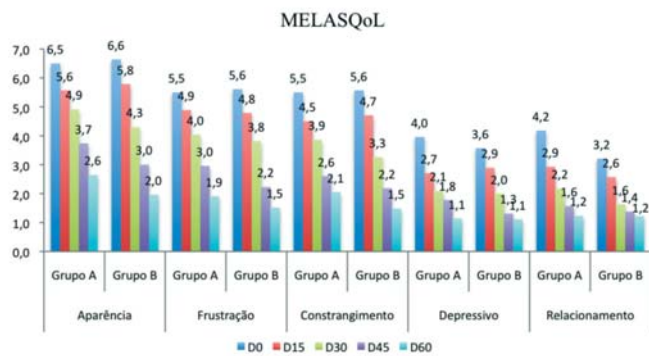


Gráfico 1: Quesitos aparência, frustração, constrangimento, depressivo e relacionamento avaliados pelo MELASQoL-BP

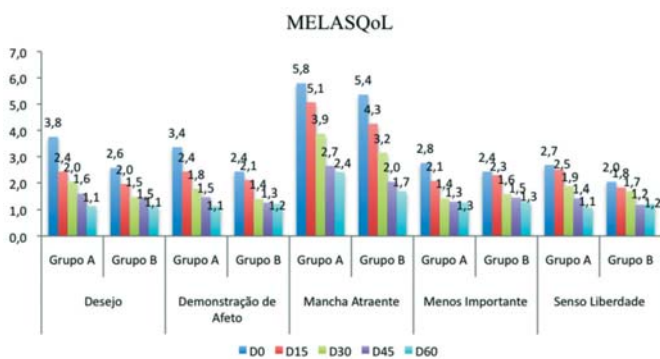


Gráfico 2: Quesitos desejo, demonstração de afeto, sentir-se menos atraente, menos importante e senso de liberdade avaliados pelo MELASQoL-BP

Grupo B, incluindo todos os parâmetros avaliados pelo MELASQoL, sem diferença estatística entre eles.

DISCUSSÃO

O melasma vem sendo continuamente estudado, uma vez que diversos fatores estão presentes em sua etiopatogenia. A radiação solar é um dos mais importantes para seu desenvolvimento e exacerbação.³

Após repetidas exposições à radiação ultravioleta ocorre aumento do número de melanossomos e melanócitos ativos.² Os melanossomos são organelas presentes dentro dos melanócitos, onde acontecem a síntese e o armazenamento de melanina.² A tirosina é o aminoácido sobre o qual a enzima tirosinase atua para ocorrer a formação de melanina.² Os melanócitos possuem prolongamentos dendríticos por meio dos quais os melanossomos são injetados nos ceratinócitos, distribuindo-os no citoplasma acima do núcleo celular.²

A genética, como fator etiopatogênico, é vista na recorrência familiar, nos descendentes hispânicos e asiáticos.^{2,3} O mecanismo de ação do estrogênio, por sua vez, deve ser devido à presença de receptores de estrógeno nos melanócitos que esti-

mulam a produção de melanina.³ A expressão do α -MHS (melanocortina) e MC1-R (receptor de melanocortina) nos melanócitos, envolvidos na fisiopatogenia do melasma,² é aumentada pelo β -estradiol.²

O melasma é dermatose frequente, e estudos mostram que o paciente acometido por ele sente-se aborrecido, menos atraente e utiliza cosméticos para cobrir as manchas. Devido à aparência da pele, as atividades sociais e de lazer são prejudicadas.^{8,21} O paciente acredita que as pessoas focalizam sua pele, em vez de prestar atenção no que ele está dizendo.²¹

Assim, é possível afirmar que o melasma é dermatose que gera grande impacto na qualidade de vida desses pacientes.⁵ O questionário MELASQoL vem sendo cada vez mais utilizado para avaliar esse impacto.^{6,8} É importante que o instrumento seja adaptado quanto à cultura e linguagem da população analisada. A versão brasileira do MELASQoL foi validada, permitindo que a identidade cultural fosse preservada ao utilizá-lo nas práticas clínica e de pesquisa.⁸

Diversos trabalhos foram feitos utilizando esse questionário. Em 2006, Cestari et al. realizaram estudo validando o MELASQoL-BP. Nele, a nota média do MELASQoL pré-tratamento com dose fixa de tripla combinação contendo hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolone acetona 0,01% foi 44,4 com desvio-padrão de $\pm 14,9$; pós-tratamento, a nota média foi de 24,3 com desvio-padrão de $\pm 15,5$. As notas antes e pós-tratamento foram comparadas mostrando significativa redução do MELASQoL, com $p < 0,001$. Nos quesitos 'incomodado na maior parte do tempo' ou 'todo o tempo', destaque foi feito quanto à aparência da pele antes e após o tratamento (reduzindo de 69,8% para 10,1%), frustração (de 59,7% para 12,2%), constrangimento (de 56% para 9,3%) e influência no relacionamento com outras pessoas (de 35,3% para 5,8%).⁸

Outro estudo, publicado em 2008 por Scherдин et al., relatou que após oito semanas de tratamento para melasma, o MELASQoL passou de 28,3 para 19,4 ($p \leq 0,001$), sendo os aspectos que mais melhoraram: aparência da pele, frustração e depressão devido a condição da pele.⁵ Freitag, em 2008, publicou estudo seccional que avaliou o efeito do melasma na qualidade de vida de 84 mulheres brasileiras. O valor médio do MELASQoL-BP foi 37,5 com desvio-padrão $\pm 15,2$, tendo sido os aspectos mais afetados os relacionados com o bem-estar emocional (aparência, frustração, constrangimento e não sentir-se atraente).⁶

Neste estudo os aspectos do MELASQoL com piores notas de início foram aparência, frustração, constrangimento e sentir-se menos atraente, de acordo com os estudos mencionados. Analisando os resultados obtidos neste estudo, pode-se dizer que houve melhora em todos os aspectos do MELASQoL, tanto para o grupo A (extratos botânicos de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica*) quanto para o grupo B (hidroquinona 2%), sem diferenças estatísticas entre eles.

A hidroquinona é agente fenólico estruturalmente similar aos precursores da melanina que, além de atuar na degradação dos melanossomos, também age nos melanócitos, podendo causar sua necrose.³ Após período de cinco a sete semanas de uso



Figura 1: Voluntária do Grupo A antes (D0) e após (D60) tratamento



Figura 2: Voluntária do Grupo B antes (D0) e após (D60) tratamento

de hidroquinona, a despigmentação é notável, devendo o tratamento ter duração de pelo menos três meses.³ A hidroquinona é agente irritante primário sendo que eritema e descamação podem aparecer antes da despigmentação; esses efeitos são proporcionais à concentração utilizada.²⁴

O extrato botânico belides é retirado das flores de *Bellis perennis*. Esse extrato inibe a endotelina-1. Outra função desse ativo é diminuir a produção de eumelanina por reduzir a ligação do α -MHS a seus receptores. Quanto à melanina já formada, belides possui efeito clareador ao diminuir a transferência dos melanossomos dos melanócitos para as células da epiderme.¹⁸ O licorice, por sua vez, é retirado da planta alcaçuz, chamada *Glycyrrhiza glabra*.³ Seu componente glabridina possui a propriedade de inibir a tirosinase sem alterar a síntese de DNA.^{3,20,25} As saponinas e os flavanoides são os princípios ativos presentes de maior ação anti-inflamatória. A liquiritina, também presente, tem ação de dispersar a melanina, levando à despigmentação.¹⁸ A eficácia dessa substância pode ser alternativa à hidroquinona.²⁶ Além desses extratos tem-se a emblica, ativo extraído da fruta *Phyllanthus emblica*, cuja ação antioxidante inibe moderadamente a peroxidase e fortemente a reação do ferro com o peróxido. Além disso, leva ao clareamento da pele ao inibir a tirosinase.^{18,19}

Recentemente foram demonstrados os benefícios clínicos despigmentantes do uso de extratos botânicos de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica*, em comparação ao da hidroquinona 2%, em paciente portadoras de melasma.¹⁸ Neste trabalho, houve melhora clínica significativa e estatisticamente

semelhante para ambos os grupos (Figuras 1 e 2) (Gráficos 1 e 2), detectado através do uso da escala MASI após 60 dias de uso dos produtos.¹⁸ Obteve-se que o escore médio da escala MASI (que vai de 0 até 48) para o grupo que usou os extratos botânicos foi 10,9 (antes do tratamento) e 5,7 (após o tratamento), ou seja, 47,2% de melhora; para o grupo usuário de hidroquinona, era de 10,2, passando a 4,4 após o tratamento (57,3% de melhora); sem diferença estatística entre os grupos (p -valor > 0,05).¹⁸ A média do MASI varia de 10 a 13 na maioria dos estudos publicados.⁶

CONCLUSÃO

Frente a esses dados, nota-se a importância de se valorizar a qualidade de vida dos portadores de melasma e de não considerar essa afecção problema apenas estético. Muitos pacientes deixam de se tratar, por ser doença benigna, enquanto seu bem-estar psicológico e emocional está sendo afetado. O médico deve pesar os benefícios que o tratamento proporcionará para a vida do paciente, bem como escolher a melhor opção terapêutica para cada caso. Nesse contexto, a busca de tratamentos eficazes e alternativos à hidroquinona deve ser considerada e incentivada. O uso de extratos botânicos de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica*, além de conferir capacidade despigmentante na abordagem ao melasma, melhora a qualidade de vida dos portadores de tal dermatose. ●

REFERÊNCIAS

1. Magalhaes GM, Borges MFM, Oliveira PJV, Neves DR. Lactic acid chemical peel in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on quality of life. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(3):173-9.
2. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6): 623-35.
3. Bandyopadhyay D. Topical Treatment of Melasma. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4): 303-9.
4. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(2):124-9
5. Scherдин U, Burger A, Bielfeldt S, Filbry A, Weber T, Scholermann A, et al. Skin-lightening effects of a new face care product in patients with melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):68-75.
6. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(6):655-62.
7. Cestari TF, Balkrishnan R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzotti NG, et al. Translation and cultural adaptation to Portuguese of a quality of life questionnaire for patients with melasma. *Med Cut Iber Lat Am*. 2006;34(6):270-4.
8. Cestari TF, Haxsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART, 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 Dec;156 (Suppl 1):13-20.
9. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
10. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(6):698-710.
11. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol*. 1998;25(8):510-2.
12. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tucker N, Herman R, et al. Chloasma--the mask of pregnancy. *Coll Antropol*. 2008;32 (Suppl 2):139-41.
13. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(6):429-31.
14. Perez M, Sanchez JL, Aquilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol*. 1993;81(6):543-45.
15. Rendon MI. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(5 Suppl):S27-34.
16. Rendon M, Berneburg M, Arellano I. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5 Suppl 2):272-81.
17. Cestari T, Arellano I, Haxsel D, Ortonne JP, Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7):760-72.
18. Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa a hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5): 613-20.
19. Sumitra M, Manikandan P, Gayathri VS, Mahendran P, Suguna L. Emblica officinalis exerts wound healing action through upregulation of collagen and extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2). *Wound Repair Regen*. 2009;17(1):99-107.
20. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2008;13(1):20-4.
21. Taylor A, Pawaskar M, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman S R. Prevalence of pigmentary disorders and their impact on quality of life: a prospective cohort study. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(3):164-8.
22. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):572-7.
23. 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.
24. Sampaio SAP, Rivitti EA. Discromias. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia*. 3 ed. São Paulo, Brasil: Artes Médicas; 2008. p. 369-72.
25. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cells Res*. 1998;11(6):355-61.
26. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*. 2007;20(5):308-13.