

Aplicação de *peeling* de ácido láctico em pacientes com melasma – um estudo comparativo

Application of lactic acid peeling in patients with melasma: a comparative study

RESUMO

Introdução: O melasma se apresenta como hiperpigmentação que afeta principalmente áreas fotoexpostas, sendo um problema comum.

Objetivo: Avaliar a eficácia do *peeling* de ácido láctico a 82% no tratamento do melasma facial mediante trabalho prospectivo e comparativo.

Métodos: Procedeu-se à aplicação quinzenal de três sessões de *peeling* de ácido láctico a 82% em 16 pacientes com melasma facial, estando metade em uso da tríplice combinação e metade sem tratamento há 60 dias. O teste de Wilcoxon foi aplicado com objetivo de comparar os valores do índice de área e gravidade de melasma nesses dois grupos.

Resultados: O *peeling* de ácido láctico melhorou a hiperpigmentação de todas as pacientes estudadas sem nenhum efeito colateral permanente, demonstrando-se tratamento eficaz. O teste de Wilcoxon mostrou redução significativa ($p = 0,0003$) no índice de área e gravidade de melasma de todas as pacientes.

Conclusão: O *peeling* de ácido láctico a 82% pode ser ferramenta importante na melhora do melasma resistente.

Palavras-chave: abrasão química; terapêutica; pele; ácido láctico; hiperpigmentação.

ABSTRACT

Introduction: Melasma appears as a hyperpigmentation, which mainly affects body areas exposed to the sun, and is considered a common condition.

Objective: To evaluate the efficacy of 82% lactic acid peeling in the treatment of facial melasma through a prospective and comparative study.

Methods: Three fortnightly application sessions with 82% lactic acid peeling were carried out in 16 patients with facial melasma – eight of them were using the standard triple combination drugs for the treatment of hyperpigmentation while the others were untreated for 60 days. The Wilcoxon signed-rank test was applied in order to compare the two groups' values for the Melasma Area Severity Index.

Results: The lactic acid peeling improved the hyperpigmentation in all patients studied, with no permanent side effects, proving to be an effective treatment. The Wilcoxon signed-rank test showed a significant reduction ($p = 0.0003$) in the Melasma Area Severity Index, in all patients.

Conclusion: The 82% lactic acid peeling treatment can be an important tool in the improvement of resistant melasma.

Keywords: chemexfoliation; therapeutics; skin; lactic acid; hyperpigmentation.

Artigo Original

Autores:

Juliana Sandin¹
Tatiana Gandolfi de Oliveira²
Viviana Chehin Curi³
Ana Carolina Lisboa de Macedo⁴
Fernanda Dias Pacheco Sakai⁵
Rossana Catanhede Farias de Vasconcelos⁵

¹ Médica dermatologista; preceptora da residência de dermatologia e responsável pelo Ambulatório de Colagenoses da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) – Florianópolis (SC), Brasil.

² Médica residente do terceiro ano de dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista pela Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica dermatologista e professora de dermatologia na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal) – Maceió (AL), Brasil.

⁵ Médica dermatologista e professora adjunta do Serviço de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra Juliana Sandin
Rua Leo Augusto Petry, 13
88103-610 – São José – SC
Email: julianasandindavila@gmail.com.br

Data de recebimento: 21/11/2012

Data de aprovação: 22/09/2014

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Medicina de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

O melasma é desordem da pigmentação frequente e geralmente simétrica, caracterizada por manchas hiperpigmentadas irregulares e bem delimitadas acometendo principalmente a face de mulheres, o que causa grande prejuízo em sua qualidade de vida. A história natural do melasma caracteriza-se pela cronicidade do quadro clínico, recorrência apesar do tratamento e responsividade individual às diversas terapêuticas.¹⁻⁵

Melasma deriva do termo grego *melas*, que significa enegrecido, referindo-se a sua apresentação clínica acastanhada. Apesar de ser doença reconhecida desde a época de Hipócrates (470–360 a.C.), sua real prevalência em nosso meio é desconhecida. Em 2013 Handel e col., em estudo populacional realizado com trabalhadores do *campus* universitário da Unesp em Botucatu – SP (Brasil), diagnosticaram melasma em 34% das mulheres. Esses autores acreditam que 15–35% das mulheres brasileiras adultas sejam portadoras de melasma.⁶ Nos Estados Unidos estima-se que de 5 a 6 milhões de pessoas sejam afetadas e que 40% da população do sudeste da Ásia apresente melasma (Sundara 2014).^{1,7-9}

Embora possa ocorrer em ambos os sexos e qualquer fototipo, o melasma é mais comum em mulheres (9:1), prevalecendo em fototipos III a V (classificação de Fitzpatrick) e intermediários, sendo raro em fototipos extremos. Acredita-se que tal fato se deva à incapacidade de os pacientes de fototipo I induzirem pigmentação e de os do fototipo VI já produzirem pigmento com máxima eficiência, caracterizando fenótipos estáveis.⁶

No Brasil a maior parte dos casos femininos desenvolve-se entre os 20 e os 35 anos, sendo que pacientes de fototipos II e III apresentam melasma mais cedo do que aqueles de fototipos mais altos, o que se justifica pelo papel fotoprotetor da melanina em retardar o desenvolvimento da doença. A predisposição genética é sugerida pelos relatos de ocorrência familiar. No Brasil, em 302 pacientes estudados, identificou-se 56% de história familiar. Pacientes com história familiar de melasma são mais jovens do que os demais.^{1,4,6-8,10-12}

A despeito dos inúmeros estudos a respeito do assunto, as causas precisas do melasma não são totalmente compreendidas. A maioria dos casos está associada a fatores de risco como radiação ultravioleta (RUV) e hormônios sexuais, incluindo anticoncepcional oral combinado (ACO) e gestação. Outros fatores incluem: medicações anticonvulsivantes, medicações fototóxicas, doenças da tireoide e ovários, alimentos, parasitoses intestinais, hepatopatias, terapia de reposição hormonal (TRH), cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes, processos inflamatórios da pele e eventos estressantes, sugerindo que a etiologia do melasma seja multifatorial e dependa de elementos ambientais e hormonais, além do importante papel genético.^{5-7,12,13}

A radiação ultravioleta é o fator mais importante no desencadeamento da doença. As principais radiações indutoras de melanogênese são a radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB); já a radiação infravermelha e a luz visível têm potencial melanogênico menor. Diversos mediadores inflamatórios, além de células inflamatórias e vasos, são expressos na pele com melasma em maior quantidade do que na pele sã. Sabe-se

também que os raios ultravioleta podem levar à produção de múltiplas citocinas pelos queratinócitos, o que estimularia a melanogênese.⁶⁻¹¹

É provável que a ação de melanócitos hiperfuncionais esteja envolvida na fisiopatogenia do melasma, além de aumento da quantidade de melanina epidérmica, do número de melanosomas e da elastose dérmica. Observa-se atividade melanocítica, representada por células de tamanho maior e com dendritos mais proeminentes. Nessas células verifica-se maior quantidade de melanina produzida e armazenada em grande número de melanosomas, bem como maior número de organelas citoplasmáticas. Além disso, a microscopia eletrônica demonstra aumento na síntese de tirosinase nas lesões de melasma.^{1,2,10,11,14}

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico. Trata-se de dermatose caracterizada por máculas hipercrômicas acastanhadas em tons variados, assintomáticas, simétricas, com limites nítidos e irregulares, muitas vezes com configurações geográficas. O curso é crônico, recidivante e é mais frequente nas áreas fotoexpostas, especialmente na face e região cervical.^{1,6,9,11}

Não há consenso sobre sua classificação clínica; de maneira prática são reconhecidos três principais padrões de melasma da face: o tipo centrofacial, que acomete a região central da fronte, a perioral e a mentoniana; o tipo malar, que acomete as regiões zigomáticas; e um terceiro padrão que acomete a região mandibular.^{8,11} O Masi (índice de área e gravidade de melasma) é a avaliação mais utilizada nos trabalhos envolvendo melasma. Descrito em 1994 por Kimbrough-Grenn, é utilizado para quantificar clinicamente a gravidade do melasma facial. O índice Masi se baseia no cálculo da avaliação subjetiva de três fatores: área de envolvimento, pigmentação e homogeneidade do melasma.^{4,6,9,13,15,16}

O tratamento do melasma é um grande desafio clínico e tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a redução da área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos.^{6,10} Tradicionalmente o melasma vem sendo tratado com uma combinação de fotoproteção, estratégias que reduzam a biossíntese, transporte e transferência de melanina, além de terapias que reduzem a quantidade de melanina epidérmica, como *peelings*.^{6,12}

A piora da hiperpigmentação pode acontecer imediatamente após uma baixa exposição de UVA, já que ocorrem redistribuição e oxidação de melanina preexistente. Foi demonstrado que o uso de filtro solar de amplo espectro reduz a intensidade da doença em até 50% e em 90% a incidência na gestação. É por esse motivo que o uso regular de fotoprotetor vem sendo efetivo tanto para prevenir o melasma quanto para aumentar a eficácia de outros agentes tópicos.^{6,12}

Várias modalidades de tratamento são descritas para melhorar o aspecto do melasma; nenhuma delas, no entanto, se mostrou curativa, e casos de piora são descritos, principalmente no verão.¹⁷ Os tratamentos com laser e luz intensa pulsada, apesar de populares, ainda demonstram resultados questionáveis com grande número de efeitos adversos e aumento paradoxal da pigmentação, sobretudo em fototipos altos.⁵ Entre as formulações tópicas, podemos citar: hidroquinona, ácido azelaico, arbutin

ácido ascórbico, retinoides, ácido tranexâmico, entre outros.^{5,13,18}

Os agentes tópicos despigmentantes são utilizados com o objetivo de interromper a produção de pigmento nos melanócitos, sendo a tirosinase seu principal alvo. A inibição dessa enzima reduz a conversão de Dopa em melanina. Através desse mecanismo, há mais de 50 anos vem-se utilizando a hidroquinona como agente despigmentante.^{8,18} A hidroquinona pode ainda ser combinada à tretinoína e ao corticoide, o que é conhecido como tríplice combinação, aumentando a eficácia e sendo considerada superior à monoterapia.^{3,5,12,18}

Os peelings químicos superficiais são utilizados há anos no tratamento do melasma, principalmente nos casos refratários.⁵ Constituem esfoliação acelerada ou injúria à pele, induzida por agentes cáusticos que provocam dano controlado até a camada basal.¹⁹ Entre os agentes utilizados nesse tipo de peelings químicos podemos citar os alfa-hidroxiácido (AHA), que são derivados da fermentação de alimentos, e o ácido retinoico, entre outros. Ambos apresentam resultados semelhantes no tratamento do melasma.^{5,10,19} Os benefícios dos AHAs são reconhecidos de longa data; existem relatos indicando que Cleópatra, por exemplo, utilizava o soro do leite (ácido lático) para tratamento facial. Os AHAs mais citados para tratamento de distúrbios da pigmentação são o ácido glicólico e o ácido lático, os quais agem inibindo a atividade da tirosinase e diminuindo a formação da melanina. Apesar de o ácido lático se mostrar promissor para o tratamento do melasma resistente, ainda existem poucos estudos sobre o assunto.^{9,15,16,18}

OBJETIVO

Avaliar a eficácia do *peeling* de ácido lático a 82% no tratamento do melasma facial.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo comparativo realizado no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (Unisa), em São Paulo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Médica e efetuado no período de setembro a novembro de 2011. Dezesesseis mulheres com melasma facial foram tratadas com três sessões de *peeling* de ácido lático a 82% em gel, magistrado pela farmácia Center Fórmula® (São Paulo, Brasil), em intervalos de 15 dias.

Os critérios de inclusão foram: mulheres com diagnóstico clínico de melasma facial moderado a grave, que aceitaram submeter-se ao tratamento. Todas as pacientes eram de fototipos altos (III-V), apresentavam melasma há mais de um ano e já tinham experimentado diversos tratamentos clínicos e procedimentos. Gestantes e lactantes foram excluídas do estudo.

Foram determinados dois grupos de pacientes aleatoriamente: um reuniu aquelas que estavam em uso prévio da tríplice combinação (hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e dexametasona 0,05%) há pelo menos duas semanas, o outro, as que não estavam tratando o melasma há mais de 60 dias. Uma criteriosa avaliação clínica foi realizada pelo médico examinador. A média do índice de gravidade Masi foi estimada individualmente antes, 15 dias após cada sessão, e também 15 dias após o término do tratamento. (Figuras 1 a 4)

O Masi se baseia no cálculo da avaliação subjetiva de três fatores: área de envolvimento, pigmentação e homogeneidade. Quatro áreas da face são avaliadas no cálculo: frontal (FT), malar direita (MD), malar esquerda (ME) e mentoniana (MT), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% da área total da face, respectivamente. Cada área recebe pontuação de zero a seis de acordo com sua extensão. A gravidade do melasma é medida em dois fatores: pigmentação (P) e homogeneidade (H), em escala de zero a quatro. A fórmula é: $Masi = 0,3(PFT + HFT)AFT + 0,3(PMD + HMD)AMD + 0,3(PME + HME)AME + 0,1(PMT + HMT)AMT$. Seu valor varia de zero a 48.^{4,13,15,16}

O *peeling* de ácido lático a 82% foi aplicado em todas as pacientes. Uma gaze molhada com o produto foi utilizada para aplicação apenas nas áreas acometidas pelo melasma. Um leve eritema local era esperado após cinco minutos. Na ausência



FIGURA 1: Paciente com melasma antes do tratamento



FIGURA 2: Paciente com melasma antes do tratamento



FIGURA 3:
Paciente com melasma após o tratamento

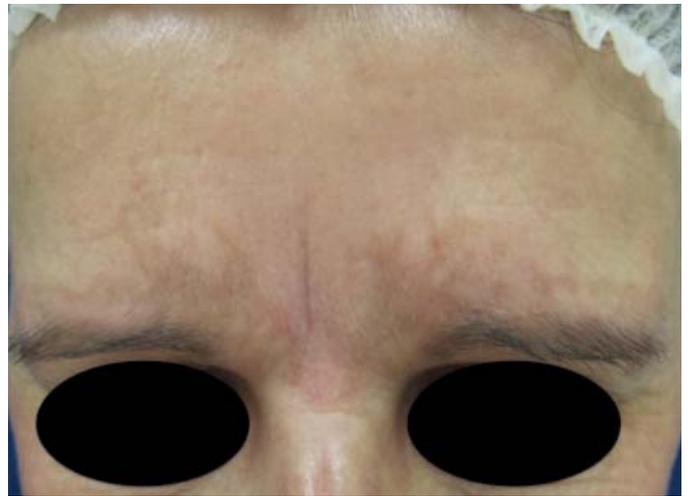


FIGURA 4: Paciente com melasma após o tratamento

desse resultado uma nova camada era aplicada e aguardava-se durante outro período semelhante. O produto permanecia na pele da paciente por no máximo dez minutos e em seguida era removido com solução fisiológica.

As pacientes eram instruídas a aplicar desonida 0,05% em creme à noite, na primeira semana após o procedimento para evitar hipercromia pós-inflamatória. Aquelas que estavam em uso da tríplice combinação o retomavam após esse período. Os efeitos adversos encontrados foram relatados pelos autores.

Para a análise dos resultados aplicou-se o teste de Wilcoxon²⁰ com o objetivo de comparar os valores do índice de Masi observados por períodos, pré e pós-aplicação, para cada grupo. Os valores das diferenças percentuais foram calculados segundo a fórmula:

$$\Delta\% = [(\text{valor pós} - \text{valor pré}) : \text{valor pré}] \times 100.$$

O teste de Mann Whitney²⁰ foi aplicado para comparar os valores do $\Delta\%$ sem tratamento e $\Delta\%$ tratamento tópico.

Fixaram-se em 0,05 ou 5% os níveis de significância.

RESULTADOS

Dezesseis pacientes foram selecionadas no estudo; uma paciente não retornou após a terceira aplicação para a última avaliação e foi excluída do trabalho. A idade das pacientes variou de 31 a 62 anos, com média de 41 anos.

Oito pacientes estavam em uso prévio de tríplice combinação; as sete restantes não estavam em uso de nenhuma medicação tópica. A maioria das pacientes necessitou de duas aplicações do *peeling*, em cada sessão, para obter a resposta esperada (eritema). Nenhuma paciente se queixou de desconforto no momento da aplicação.

Individualmente todas as pacientes reduziram seu valor de Masi (Tabela 1). Naquelas que não estavam em uso de nenhum agente tópico para o melasma, a média do Masi foi de 13,7 antes e 4,8 após o tratamento. No grupo que estava em uso da tríplice combinação, a média inicial do Masi foi de 18,5 e após o término do tratamento de 5,7 (Gráfico 1).

Ao comparar os períodos pré e pós-aplicação de ácido láctico (82%), em relação aos índices de Masi, o teste de Wilcoxon mostrou redução significativa ($p = 0,0003$), média inicial do Masi de 17,3 e final de 5,3, com redução de 64% (Tabela 1).

Todas as pacientes apresentaram o esperado eritema transitório imediatamente após a aplicação do *peeling*. Duas demonstraram complicações reversíveis após a primeira sessão, uma delas com a ocorrência de leve descamação local e outra com exulceração, ambas na região malar. Todas foram tratadas com desonida 0,05% creme e regressão total desses efeitos. Dessas pacientes uma era do grupo tratado topicamente, tendo sido suspenso esse tratamento por 30 dias. Todas obtiveram melhora das lesões, sem a formação de hipercromia pós-inflamatória no local e retornando para as outras sessões de *peeling* previstas. Apesar disso, 100% das pacientes se mostraram satisfeitas com o tratamento realizado.

DISCUSSÃO

O melasma é desordem da pigmentação comum que afeta grande parcela da população. Segundo levantamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), em 2006, o melasma representava 8,4% das queixas nos consultórios dermatológicos.⁶ Por ser dermatose inestética localizada primariamente na face, causa grande impacto negativo nos acometidos. Os pacientes também referem baixa autoestima, privação do convívio social e menor produtividade. Apesar de vários tratamentos descritos para o melasma, sua terapêutica continua sendo um grande desafio.^{1,2,4,6,21}

Os *peelings* químicos superficiais são procedimentos relativamente simples referidos na literatura desde 1962 e consagrados pela prática.¹⁹ Indicados no tratamento de diversas condições

TABELA 1: Teste de Wilcoxon comparando os valores do Índice de Área e Gravidade de Melasma (MASI) pré e pós tratamento do melasma com e sem o tratamento tópico.

Sem tratamento			Tratamento tópico			
MASI pré	MASI pós	Δ %	MASI pré	MASI pós	Δ %	
15,0	6,9	- 54,0	3,6	1,5	-28,3	
13,5	5,4	- 60,0	7,2	3,0	-58,3	
26,1	10,2	- 60,7	18,0	9,0	- 50,0	
15,5	1,2	- 92,7	15,6	5,4	- 65,4	
9,6	4,8	- 50,0	16,5	7,7	- 53,3	
6,0	3,0	- 50,0	36,6	9,4	- 74,3	
10,5	1,8	- 82,9	29,9	4,5	- 84,7	
			20,9	5,2	- 75,1	
Média	13,7	4,8	- 64,3	18,5	5,3	- 64,9
Mediana	13,5	4,8	- 60,0	17,3	5,3	- 61,9

Teste de Wilcoxon

(pré x pró)

z = 3,41

p = 0,0003

Sem tratamento

z = 2,37

p = 0,018

Tratamento tópico

z = 2,52

p = 0,012

Teste de Mann – Whitney

D% sem tratamento x Δ% tratamento tópico

Z = 0,23

P = 0,8170

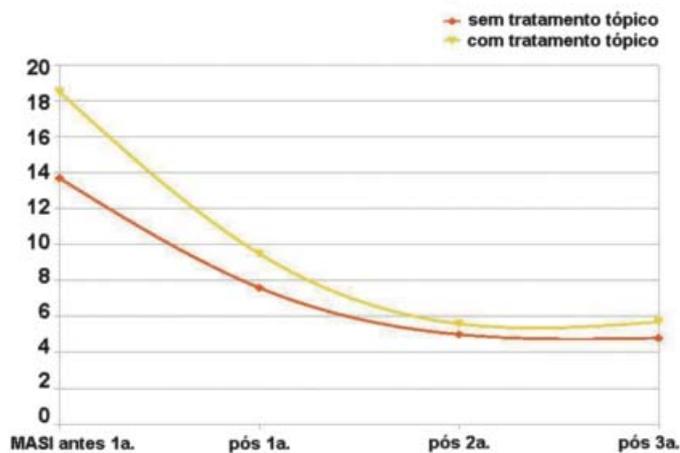


GRÁFICO 1: Evolução dos valores de Masi após a primeira, segunda e terceira aplicações de ácido lático em pacientes que realizaram tratamento tópico e em pacientes que não realizaram tratamento tópico

dermatológicas, os mais estudados no tratamento do melasma são a solução de Jessner e o ácido glicólico.^{3,10} Efeitos colaterais são possíveis após a utilização dos peelings, e entre os principais cita-se a hiperpigmentação pós-inflamatória. Sugere-se que o preparo prévio da pele com produtos tópicos, como o ácido

retinoico, possa reduzir essa complicação.³ Isso não foi comprovado em nosso trabalho no qual nenhuma paciente apresentou efeitos colaterais permanentes, nem aquelas que não faziam uso de nenhuma medicação tópica, tendo todas as pacientes podido manter o tratamento proposto.

Os AHAs vêm sendo utilizados de maneira efetiva no tratamento de diversas condições dermatológicas. Entre eles o ácido glicólico, que é o principal agente para *peeling* utilizado no tratamento do melasma.⁹ O predomínio da literatura norte-americana pode justificar o número elevado de publicações sobre o ácido glicólico, que parece ser o agente para *peeling* superficial preferido naquele país.¹⁹ Apesar de o ácido lático ser seguro e barato, existem poucos trabalhos indexados sobre seu uso em peelings no tratamento do melasma.^{15,16} A maioria dos autores relata necessidade de duas a cinco sessões de *peeling* para obter resultados.^{9,15,16} Apesar de aqueles autores utilizarem concentrações maiores de ácido lático (85 a 92%), em nosso trabalho as pacientes foram submetidas a apenas três aplicações de *peeling* de ácido lático a 82%, e todas obtiveram melhora do melasma.

A população avaliada neste estudo reflete a epidemiologia das pacientes com melasma, ou seja, mulheres de fototipo alto.^{1,6,7} Nos trabalhos descritos utilizando ácido lático, as pacientes apresentaram Masi inicial de 14 a 20, com redução de 57% a 80% após a aplicação do *peeling* de ácido lático.^{9,15,16} Esses dados estão de acordo com o apresentado, em que a média do Masi inicial era

17, e após o tratamento houve redução de 64%. Nossos dados mostraram que a melhora foi mais importante após a primeira aplicação do *peeling*, continuando o melasma a regredir posteriormente, ainda que em menor proporção. Nenhum dos trabalhos que cita o ácido láctico delineou tal resposta.

Sabe-se que a tríplice combinação é o tratamento de primeira linha para o melasma.^{13,17,18} Apesar de altamente efetiva, não houve diferença entre o grupo tratado e aquelas que não receberam a fórmula, mostrando que nossos resultados foram devidos à aplicação do *peeling* de ácido láctico.

O uso regular de fotoprotetores é efetivo tanto na prevenção do melasma quanto na melhora de outras terapias tópicas.^{6,18} No trabalho descrito todas as pacientes aderiram ao uso regular de fotoprotetores, e a grande melhora do Masi pode ser devida não só à aplicação do *peeling* de ácido láctico, mas também a esse fato.

Semelhante ao relatado na literatura, nenhuma complicação permanente foi descrita durante o tratamento com o *peeling* de ácido láctico, demonstrando tratar-se de recurso eficaz e seguro, mas que ainda necessita de mais estudos controlados.

CONCLUSÃO

As desordens pigmentares, incluindo o melasma, geralmente são resistentes a vários tipos de tratamento, causando frustração tanto para o paciente quanto para o médico.^{1,13,21} Apesar de existirem poucos estudos sobre o *peeling* de ácido láctico para tratamento dessa desordem, este trabalho mostrou que ele pode ser importante ferramenta na melhora do melasma resistente, principalmente em pacientes de fototipo alto. ●

REFERÊNCIAS

- Miot LDB, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol*. 2007 ; 82(6):529-64.
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Fisiopatologia do Melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6): 623-35.
- Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA, Shaarawy E, Hay RMA, Hilal RF. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8(4):275-81.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83.
- Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14(5): 359-76.
- Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):772-83.
- KrupaShankar DSR, Somani VK, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther*. 2014.4(1):71-81.
- Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa a hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(5): 613-20.
- Magalhães GM, Borges MFM, 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. Tratamento do melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):87-94.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-97.
- Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Filho CASM, Kalil CLPV, Ayres EL. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440-4.
- Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg*. 2012;38(7 pt 1):971-984.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Yim H, Sohn S, Im S. Melasma: histopathological characteristics in 56 korean patients. *Br J Dermatol*. 2002; 146(2): 228-37.
- Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149-54.
- 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.
- Hexsel D, Soirefmann M, Dumêt Fernandes J, Siega C. Objective assessment of erythema and pigmentation of melasma lesions and surrounding areas in long-term management regimens with triple combination. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(4): 444-8.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):699-714.
- Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Revisão sistêmica sobre peelings químicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(1):37-46.
- Siegel S., Castellan Jr N. J. Estatística não paramétrica para ciência do comportamento. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras N, Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther*. 2009;11(3):146-50.