

Peeling de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida

Lactic acid chemical peel in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on quality of life

RESUMO

Introdução: O melasma caracteriza-se por máculas hiperocrômicas adquiridas, principalmente na face, que atingem frequentemente as mulheres, com verdadeira incidência desconhecida. O objetivo do tratamento é o controle da doença, e várias opções são disponíveis. O Índice de área e gravidade do melasma - MASI é medida útil na avaliação clínica do melasma, e o *Melasma Quality of Life Scale* - MELASQoL, instrumento capaz de verificar objetivamente o impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Objetivo: avaliar, através do MASI e MELASQoL, o efeito do *peeling* de ácido láctico em pacientes portadores de melasma.

Métodos: 33 pacientes portadoras de melasma, predominantemente do fototipo IV, foram submetidas a *peelings* seriados de ácido láctico 85% (solução hidroalcolica, pH=3,5). Foram realizadas avaliação clínica, através do MASI, e avaliação de impacto na qualidade de vida, através do MELASQoL, pré e pós-tratamento.

Resultados: observou-se redução significativa de ambos os índices após tratamento, tendo sido de sete pontos a queda média do MASI. Não foi observada correlação entre a variação do MASI e do MELASQoL, denotando que a melhora clínica nem sempre corresponde ao grau de expectativa das pacientes em relação ao tratamento.

Conclusões: o *peeling* de ácido láctico alia efetividade no tratamento do melasma com bom perfil de segurança.

Palavras-chave: melnose; ácido láctico; terapêutica; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a skin disorder characterized by acquired hyperpigmented macules, especially in the face, and more often affects women. Its incidence is unknown. Several treatment modalities are available to control the disorder. The MASI is a useful measure in the clinical evaluation of melasma, and MELASQoL is a tool to objectively evaluate the impact on patient's quality of life.

Objective: To evaluate the effectiveness of lactic acid peeling in patients with melasma, using MASI and MELASQoL.

Methods: 33 patients, predominantly of phototype IV, were treated with 85% lactic acid peeling (hydroalcoholic solution, pH = 3.5). Clinical results and patients' quality of life were evaluated using the Melasma Area and Severity Index - MELASQoL and the Melasma Quality of Life scale, respectively, before and after treatment.

Results: A significant reduction in both indices was verified after treatment, with an average decrease of seven points in the Severity Index. No correlation was observed between the changes in the two measures, meaning that clinical improvement did not always correspond with the patients' expectations regarding the treatment.

Conclusions: Lactic acid peeling is an effective, safe treatment method for melasma.

Keywords: melanosis; lactic acid; therapeutics; quality of life.

Artigo Original

Autores:

Geraldo Magela Magalhães¹
 Maria de Fátima Melo Borges²
 Patrícia Januzzi Vieira e Oliveira³
 Daniela Rezende Neves³

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 Médicas dermatologistas, especialistas em dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Geraldo Magela Magalhães, MD, PhD
 Avenida do Contorno, 4747 sala 1709
 30110 - 090 Belo Horizonte, Minas Gerais
 E-mail: germagela@ig.com.br

Recebido em: 30/07/2010

Aprovado em: 10/09/2010

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

Conflito de interesse: Nenhum
 Suporte financeiro: Nenhum

INTRODUÇÃO

O melasma é alteração pigmentar adquirida que se caracteriza por máculas hiperocrômicas principalmente na face, atingindo frequentemente as mulheres¹ e sendo desconhecida sua verdadeira incidência.^{2,3}

Newcomer et al. (1961) foi um dos primeiros a observar frequência aumentada dessa hiperpigmentação, principalmente na face. Os autores chamaram a atenção para a influência do sol no desencadeamento ou recidiva da doença, a ausência de inflamação, a distribuição característica em áreas da face, evolução imprevisível e refratariedade terapêutica.¹

A etiopatogenia da doença persiste inconclusiva, porém vários fatores são descritos: radiação solar,^{1,2,4,5} gravidez,^{2,5,6} cosméticos,^{1,5} doenças endocrinológicas⁷⁻¹¹ e medicamentos, principalmente a terapia de reposição estrogênio-progesterona e o uso de anticoncepcionais hormonais.^{4,5,12} Os poucos estudos que discutem as alterações histopatológicas encontradas na pele com melasma^{5,13} demonstram que os principais achados são: hiperpigmentação epidérmica, provocada provavelmente por aumento do número de melanócitos com grande atividade melanogênica associado a derme que revela evidentes sinais de fotodano. Além disso, Pathak et al. mostraram que a formação de melanina e pigmentação imediata pode ser induzida tanto por radiação ultravioleta (320 a 400nm) quanto por luz visível no espectro de 400 a 650nm, mesmo na ausência de dano detectável às células.⁴ Sugere-se, então, a existência de um tipo específico de melanócito que, em decorrência da combinação de diversos fatores desencadeantes, apresentaria mudanças funcionais que resultariam nas lesões clínicas do melasma.^{3,13}

O MASI (Índice de Área e Gravidade de Melasma), descrito em 1994 por Kimbrough-Green, é medida útil na avaliação clínica do melasma. Quatro áreas da face são avaliadas no cálculo: frontal (F), malar direita (MD), malar esquerda (ME) e mentoniana (M), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% da área total da face, respectivamente. Cada área recebe pontuação de 0 a 6 de acordo com sua extensão. A gravidade do melasma é medida em dois fatores: pigmentação (P) e homogeneidade (H), em escala de 0 a 4. A fórmula é: Mais = $0.3(P_F + H_F)A_F + 0.3(P_{MD} + H_{MD})A_{MD} + 0.3(P_{ME} + H_{ME})A_{ME} + 0.1(P_M + H_M)A_M$. O MASI varia de 0 a 48.¹⁴

O MELASQoL (Melasma Quality of Life Scale) é instrumento capaz de avaliar objetivamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos de melasma. Foi desenvolvido por Balkrishnan et al., em 2003¹⁵. Em 2006, Cestari et al., traduziram o referido questionário para o português falado no Brasil.¹⁶

O objetivo do tratamento do melasma é o controle da doença. Vários tratamentos estão disponíveis, como agentes despigmentantes, *peelings* químicos, microdermabrasão, Lasers e luz intensa pulsada.² Steiner et al., em recente revisão sistêmica, mostraram que fotoprotetores de amplo espectro (UVA e UVB), associados a cremes despigmentantes, constituem a base do tratamento do melasma. Ademais pontuaram que a utilização de *peelings* químicos pode contribuir para resposta mais rápida e chamaram a atenção para o fato de que os *peelings* de ácido glicólico e solução de Jessner são os mais estudados e com maior

número de resultados positivos.¹⁷ Recentemente, alguns trabalhos evidenciaram a efetividade do *peeling* de ácido láctico no tratamento do melasma.^{18,19}

Pretendeu-se estudar, através do MASI e MELASQoL, o efeito do *peeling* de ácido láctico a 85% em pacientes portadoras de melasma. Especificamente, objetivou-se descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos; avaliar a eficácia terapêutica do *peeling* de ácido láctico a 85% na melhora do melasma e correlacionar a melhora da qualidade de vida, medida através do MELASQoL – versão em português –, e a melhora da doença, medida pelo MASI.

MÉTODOS

Trata-se de estudo aberto, prospectivo e não 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 abril a dezembro de 2009.

Trinta e três pacientes do sexo feminino foram incluídas no estudo. O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: mulheres portadoras de melasma facial; 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; mulheres portadoras de outras doenças cutâneas na face; alergia conhecida ao ácido láctico ou ao veículo; uso de medicações tópicas (retinoides, hidroquinona, ácido glicólico, etc), fototerapia ou bronzamento 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).

Foram realizados *peelings* de ácido láctico (85%; pH 3.5 em solução hidroalcoólica) nas semanas 0, 2, 4, 6, 8 seguindo a seguinte técnica: aplicação do produto na pele da área do melasma por dois a três minutos até observação de eritema. Caso não ocorresse eritema, nova aplicação. Dez minutos depois remoção do produto lavando-se a pele com água. O único tratamento complementar permitido foi o uso de fotoprotetor.

As pacientes foram submetidas à avaliação clínica, através do MASI e à avaliação da qualidade de vida, através do MELASQoL, nas semanas 0 e 10.

Na análise descritiva, para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis 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

MELASQoL antes e após o tratamento foi utilizado o teste t-pareado. Foi criada variável que representava a diferença entre os valores iniciais e finais das duas escalas, visando quantificar a magnitude de redução nos escores após o tratamento. Avaliou-se também a correlação entre esses escores de diferença das duas escalas, MASI e MELASQoL, para verificar se alta redução nos escores MASI refletem também alta redução nos escores MELASQoL e vice-versa. Nessa análise a correlação foi avaliada pelo coeficiente de Pearson. Em todas as análises considerou-se nível de 5% de significância e foi utilizado o *software* SPSS 15.0.

RESULTADOS

Através da análise da tabela 1, observou-se que 81,8% das pacientes avaliadas tinham procedência urbana, 60,6% tinham fototipo IV, e 78,8% nunca fumaram. A média de idade foi de aproximadamente 40 anos, com mínimo de 30 e máximo de 59 anos.

A tabela 2 demonstra que, das 33 pacientes analisadas, sete (21,2%) tiveram doença de pele prévia, sendo que em dois casos (6,1%) a doença em questão era vitiligo. Com relação à doença de pele ativa, a prevalência foi de 9,1% (três pacientes), sendo casos de acne, vitiligo e urticária ao frio.

De acordo com a tabela 3, 39,4% das pacientes avaliadas tinham alguma doença sistêmica, sendo o hipotireoidismo a mais freqüente, ocorrendo em quatro pacientes (12,1%). A idade média e mediana da menarca foi 13 anos. A menopausa ocorreu em média aos 43 anos, com idade mínima de 36 e máxima de 53 anos.

Verificou-se uso de medicamento sistêmico em 72,7% da amostra, e o medicamento mais frequente foi o anticoncepcional oral (36,4%). Apenas 15,2% das pacientes avaliadas relataram

Tabela 1 - Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – procedência, fototipo, tabagismo e idade (n=33)

	Percentual	Procedência
Frequência		
Rural	6	18,2
Urbana	27	81,8
Fototipo		
II	2	6,1
III	6	18,2
IV	20	60,6
V	5	15,2
Tabagismo		
Ex-fumante	7	21,2
Nunca fumou	26	78,8
Idade		
Média	43,9	
Mediana	40	
Desvio-padrão	9,5	
Mínimo	30	
Máximo	59	

Tabela 2 - Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – doença de pele prévia e ativa, doenças sistêmicas (n=33)

	Frequência	Percentual
Doença de pele prévia	7	21,2
Quais?		
DCA - plástico	1	3,0
DCA - hidroquinona, níquel	1	3,0
Prurido	1	3,0
corpóris, onicomicose	1	3,0
Urticária ao frio	1	3,0
Vitiligo	2	6,1
Doença de pele ativa	3	9,1
Quais?		
Acne	1	3,0
Vitiligo	1	3,0
Urticária ao frio	1	3,0

Tabela 3 - Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – doença sistêmica, idade da menarca e menopausa (n=33)

	Frequência	Percentual
Doença de sistêmica	13	39,4
Quais?		
bócio coloide	1	3
depressão	2	6,1
dislipidemia	1	3
DM	1	3
HAS	2	6,1
hipotireoidismo	4	12,1
nefrolitíase, gastrite	1	3
sinusite	1	3
Menarca		
Média	13,1	
Mediana	13	
Desvio-padrão	2,1	
Mínimo	10	
Máximo	18	
Menopausa		
Média	43,1	
Mediana	42	
Desvio-padrão	5,8	
Mínimo	36	
Máximo	53	

relação entre uso da medicação e surgimento do melasma ver Tabela 4).

A partir da observação da tabela 5, 21,2% das mulheres estudadas usavam anticoncepcional na época da avaliação. O tempo médio de uso foi de 114,5 meses (aproximadamente nove anos e meio), com mínimo de três meses e máximo de 240 meses (20 anos).

Tabela 4 - Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – história de uso de medicamento e relação desse uso com o surgimento do melasma (n=33)

	Frequência	Percentual
História de uso de medicamento sistêmico	24	72,7
Quais?		
AC injetável	1	3
AC injetável, puran	1	3
ACO	12	36,4
ACO, captopril	1	3
ACO, puran	2	6,1
anafranil, ACO	1	3
atenolol, hctz	1	3
higroton	1	3
metformina	1	3
sibutramina, oxibutinina	1	3
syntroid, AC injetável	1	3
TRH, clonazepam, amitriptilina	1	3
Relação do uso da medicação com surgimento do melasma		
Sim	5	15,2
Não	28	84,8

Tabela 5 - Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – uso de anticoncepcional e tempo de uso (n=33)

	Frequência	Percentual
Uso atual de anticoncepcional		
Sim	7	21,2
Não	26	78,8
Tempo de uso (em meses)		
Média	114,5	
Mediana	108	
Desvio-padrão	99,1	
Mínimo	3	
Máximo	240	

De acordo com a tabela 6, 11 pacientes (34,4%) afirmaram que as manchas apareceram ou pioraram durante a gravidez, e apenas 1 (3%) relatou não usar filtro solar. A média de aplicações diárias de filtro solar foi de aproximadamente duas, com mínimo de nenhuma e máximo de cinco.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 7, os escores médios da escala MASI no início do tratamento foram mais elevados entre mulheres com fototipos IV e V, sem história pregressa ou atual de uso de anticoncepcional e que não tiveram início do melasma durante a gravidez. Entretanto, em todos os casos essas diferenças não foram estatisticamente significativas (valores- $p > 0,05$). Deve-se ressaltar que os fototipos II/III e IV/V foram agrupados devido ao reduzido tamanho da amostra em alguns grupos. Além disso, não foi possível analisar a variável

Tabela 6: Perfil epidemiológico das pacientes participantes do estudo – relação das manchas com gravidez e uso de filtro solar (n=33)

	Frequência	Percentual
Manchas apareceram ou pioraram durante a gravidez*		
Sim	11	34,4
Não	21	65,6
Uso de filtro solar		
Sim	32	97
Não	1	3
Número de aplicações diárias de filtro solar		
Média	2,2	
Mediana	2	
Desvio-padrão	1	
Mínimo	0	
Máximo	5	

* Pergunta não se aplica para uma paciente (3%), que nunca engravidou

Tabela 7: Associação entre os escores da escala MASI no início do tratamento e as variáveis fototipo, uso pregresso e atual de anticoncepcional e início do melasma na gravidez

	MASI início		Valor-p*
	Média	Desvio-padrão	
Fototipo			
II e III	12,3	7,2	0,210
IV e V	15,9	6,8	
História pregressa de uso de anticoncepcional			
Não	15,4	7,1	0,803
Sim	14,8	7,1	
Uso atual de uso de anticoncepcional			
Não	16	7,3	0,125
Sim	11,4	4,6	
Manchas apareceram ou pioraram durante a gravidez			
Não	15,5	7,3	
Sim	14,3	6,8	0,653

* Teste t-Student

uso de filtro solar, já que apenas uma participante declarou não utilizar.

Em relação à tabela 8, para ambas as escalas, MASI e MELASQoL, houve significativa redução nos escores após o tratamento (valores- $p < 0,05$). Percebe-se que o escore médio da escala MASI foi 15 antes do tratamento e passou para oito após o tratamento. Já para a escala MELASQoL, o escore médio antes

Tabela 8: Comparação dos escores das escalas MASI e MELASQoL antes e após o tratamento

	MASI início	MASI final	MELASQoL início	MELASQoL final
N	33	31	33	31
Média	15	8	36,3	31,7
Mediana	14,9	7,3	36	32
Desvio-padrão	7	4,7	13,8	14
Mínimo	4,2	0,6	7	7
Máximo	33,6	16,2	60	55
Valor-p*	<0,001		0,031	

* Teste t-pareado

do tratamento foi 36,3 e após o tratamento apenas 31,7. Deve-se ressaltar que duas pacientes não fizeram a avaliação final.

A tabela 9 mostra que a diferença média nos escores MASI de antes e após o tratamento foi de sete pontos, com máximo de 19 e mínimo de -1 (isto é, aumento de um ponto nos escores no final do tratamento). Já para a escala MELASQoL a diferença média foi de aproximadamente cinco pontos, sendo os valores máximo 27 e mínimo 20 (aumento de 20 pontos no final do tratamento).

Avaliou-se, ainda, a correlação entre esses escores de diferença, com o intuito de verificar se alta redução nos escores MASI está associada a alta redução também nos escores MELASQoL, o que, entretanto, não foi observado, como pode ser verificado no gráfico 1. O coeficiente de correlação, de apenas 0,02, não foi significativo (valor-p=0,925).

De acordo com os resultados apresentados na tabela 10, não houve correlação significativa entre os escores das escalas MASI e MELASQoL tanto no início quanto no final do tratamento. Os coeficientes de correlação foram baixos (0,074 no início, e 0,130 no final do tratamento) e não apresentaram significância estatística (valores-p>0,05).

A tabela 11 aponta que o percentual de melhora na escala MASI após o tratamento foi de 96,8%, sendo de 64,5% na escala MELASQoL.

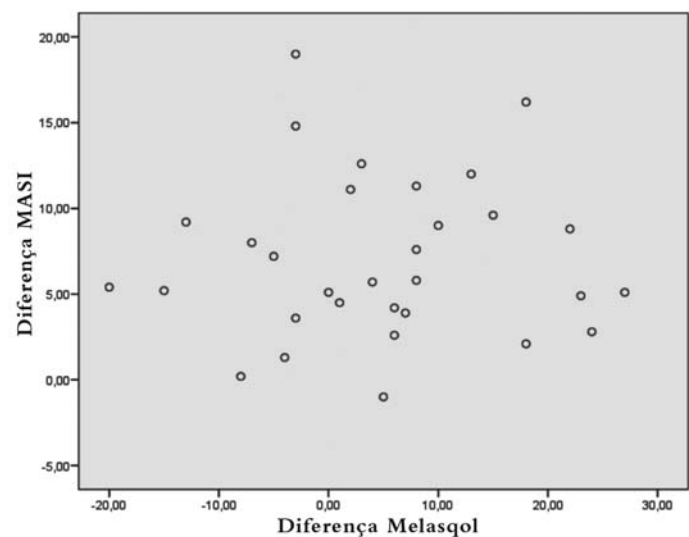
Dois pacientes não completaram o estudo, por perda de seguimento. Poucos efeitos adversos foram observados, como eritema e edema leves transitórios no pós-peeling mediato.

DISCUSSÕES E CONCLUSÃO

Tabela 9: Diferença nos escores das escalas MASI e MELASQoL antes e após o tratamento

	Diferença MASI	Diferença MELASQoL
N	31	31
Média	7	4,7
Mediana	5,7	5
Desvio-padrão	4,7	11,7
Mínimo	-1	-20
Máximo	19	27

Gráfico 1: Diagrama de dispersão comparando a diferença nos escores MASI e MELASQoL



A idade média da população deste estudo foi 40 anos, houve predomínio do fototipo IV (60,6%); 39,4% das pacientes avaliadas tinham alguma doença sistêmica sendo o hipotireoidismo a mais frequente (12,1%). O medicamento mais utilizado foi o anticoncepcional oral (36,4%). Esses dados são consistentes com a literatura no que se refere aos fatores etiopatogênicos das doenças.

As médias da escala MASI no início do tratamento foram mais elevadas nas pacientes com fototipos IV e V, sem história pregressa ou atual de uso de anticoncepcional e que não apresentaram o início do melasma durante a gravidez. Ressaltamos que em todos os casos essas diferenças não foram estatisticamente significativas (valores-p>0,05).

Observou-se significativa redução do MASI antes e após cinco sessões de peeling de ácido láctico, como tratamento exclusivo do melasma. Ademais, foi verificada melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, medida através do MELASQoL. A média de queda do MASI neste estudo foi sete, o que corresponde ao encontrado por outros autores em outros grupos populacionais.¹⁸

Não se observou correlação entre a redução do MASI e do MELASQoL, o que demonstra que a melhora clínica nem sempre se traduz em melhora da qualidade de vida. Da mesma forma,

Tabela 10: Análise da correlação entre as escalas MASI e MELASQoL no início e final do tratamento

	Coefficiente de correlação*	Valor-p
MASI X MELASQoL início do tratamento	0,074	0,683
MASI X MELASQoL final do tratamento	0,130	0,484

*Coeficiente de correlação de Pearson

Tabela 11: Percentual de melhora de acordo com diferenças nos escores MASI e MELASQoL

	MASI	MELASQoL
Piora	1 (3,2%)	10 (32,3%)
Constante	0	1 (3,2%)
Melhora	30 (96,8%)	20 (64,5%)

quando avaliados no início e no final do tratamento, não se encontrou correlação significativa entre os escores das escalas MASI e MELASQoL (valores- $p > 0,05$). Esse achado tende a mostrar que a gravidade do melasma não está associada a pior qualidade de vida.

Os *peelings* químicos podem contribuir no tratamento do melasma.¹⁷ Bagatin et al., observaram, em revisão sistêmica, que não há dúvidas do benefício dos *peelings* químicos no tratamento de diversas dermatoses, incluindo melasma. Chamam a atenção, porém, para o fato de que isso ocorre mais pela experiência prática do que por estudos bem controlados e reprodutíveis.²⁰

O ácido glicólico é o principal alfa-hidroxiácido utilizado como agente esfoliante no tratamento do melasma. Alguns estudos avaliaram que, em associação a tratamentos tópicos, ele produziu resultados melhores e mais rápidos.^{21,22} Outros, porém, não conseguiram reproduzir os resultados positivos.^{23,24} O que pode explicar esses achados conflitantes é a diferença na qualidade metodológica dos estudos.

Alguns estudos compararam diferentes *peelings* no tratamento do melasma: solução de Jessner e ácido salicílico,²⁵ solução de Jessner e ácido glicólico,²⁶ solução de Jessner e ácido láctico,¹⁹ e ácido glicólico e ácido retinóico.²⁷ Todos evidenciaram a eficiência dos produtos na melhora do melasma, não se constatando nenhuma diferença entre os agentes.

Alguns estudos recentes mostraram que o ácido láctico apresenta benefício como agente de *peeling* isolado no tratamento do melasma,^{18,19} o mesmo observado no presente estudo.

Outro dado interessante foi a segurança desse *peeling*, mediada através da quase total ausência de eventos adversos, mesmo em grupo de predominância de fototipo IV (60,9%). Os únicos eventos ocorridos foram eritema e edema leves transitórios no pós-*peeling* mediato. Não houve necessidade de interrupção de nenhum tratamento devido a efeitos adversos.

Conclui-se que o *peeling* de ácido láctico é eficaz e seguro no tratamento do melasma, como monoterapia. Trata-se de estudo aberto, não controlado, com limitações próprias. Os autores entendem que são necessários estudos comparativos, controlados com outros *peelings* superficiais. ●

AGRADECIMENTO

Amphora Farmácia de Manipulação, na figura da farmacêutica responsável Sra. Karina de Sá Pedras, pela manipulação do *peeling* de ácido láctico a 85%.

REFERÊNCIAS

1. Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanosia of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol*. 1961;83(2):284-299.
2. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
3. Halder RN, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kennerly JAJ. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis*. 1983;32(4):388-90.
4. Pathak MA, Riley FC, Fitzpatrick TB. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. *J Invest Dermatol*. 1962;39(5):435-3.
5. 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.
6. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(6):429-31.
7. Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(6):981-92.
8. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol*. 1983;81(6):543-45.
9. Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoídiana, prolactínica e gonadal feminina. *An Bras Dermatol*. 1996;71(3):195-8.
10. 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.
11. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(1):28-31.
12. Smith AG, Shuster S, Thody AJ, Peberdy M. Chloasma, oral contraceptives, and plasma immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone. *J Invest Dermatol*. 1977;68(4):169-70.
13. 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.
14. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):727-33.
15. 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.
16. Cestari TF, Balkrishnan R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzoli NH, 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.
17. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do Melasma: revisão sistêmica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(1):87-94.
18. Sharque KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic Acid as a New Therapeutic Peeling Agent in Melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149-54.
19. Sharque 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;32:1429-1436.
20. Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Revisão sistêmica sobre peelings químicos. *Surg & cosmetic dermat* 2009; 1:37-46.
21. 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):828-832.
22. 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.
23. Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997;23(3):177-179.
24. Hurley ME, Guevara IL, Gonzalez RM et al. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002; 138(12):1578-1582.
25. 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):2005-2008.
26. 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 lamp examination. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(4):589-93.
27. 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.