



CENTRO UNIVERSITÁRIO VALE DO SALGADO
CURSO DE BACHARELADO EM FISIOTERAPIA

ELLEN AQUINO ALEXANDRINO

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NO TRATAMENTO DO MELASMA

ICÓ – CE

2023

ELLEN AQUINO ALEXANDRINO

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NO TRATAMENTO DO MELASMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Vale do Salgado (UniVS), como requisito para obtenção de título de bacharel em Fisioterapia sob a orientação da Prof.^a. Me. Carolina Gonçalves Pinheiro.

ELLEN AQUINO ALEXANDRINO

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NO TRATAMENTO DO MELASMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Vale do Salgado (UniVS), como requisito para obtenção de título de bacharel em Fisioterapia sob a orientação da Prof.^a Me. Carolina Gonçalves Pinheiro.

Aprovado em: 26/06/2023

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Me. Carolina Gonçalves Pinheiro
Orientador

Prof. Esp. Wanderleia Sanny David Alencar
1º Examinador

Prof. Esp. Marcos Raí da Silva Tavares
2º Examinador

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus por nunca ter me desamparado, por não me permitir desistir, por ter me dado discernimento e forças para conseguir chegar até o fim da faculdade e concluir o TCC.

Agradeço também à minha família e ao meu namorado, por me ajudarem do começo ao fim me dando palavras de apoio e incentivo, e por compreenderem minha ausência enquanto eu me dedicava.

Agradeço ao meu grupinho de amigas apocalípticas (Cristiane, Lorryne, Andreza e Sara) por tornarem os cinco anos de faculdade um processo mais leve. Sou grata a vocês por todos os momentos vividos.

Agradeço às minhas outras colegas que também fizeram parte desses cinco árduos anos, todas têm um lugar especial.

Meu muito obrigada também à minha excelentíssima orientadora Carolina Pinheiro, por toda a paciência, dedicação e disponibilidade para me ajudar em todo esse processo. Esse trabalho é nosso!

Também agradeço aos meus professores no geral, que ao passar desses cinco anos, puderam se mostrar como excelentes referências para mim, me inspirando de forma pessoal e profissional. Por fim, a todos que participaram de forma direta ou indireta, muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O melasma é uma hiperpigmentação adquirida representada por manchas assimétricas, de coloração marrom, irregulares e reticuladas em áreas da pele expostas ao sol, principalmente na face. A sua causa até hoje ainda não é bem definida, porém, a exposição exacerbada à radiação ultravioleta, a estimulação hormonal e a predisposição genética têm sido fatores para o desenvolvimento do melasma. **Objetivos:** Descrever as evidências científicas no tratamento do Melasma disponíveis na literatura. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática, onde foram analisados estudos dos últimos 5 anos (2018-2023), disponíveis nas bases de dados da PubMed e Medline, os descritores utilizados foram “treatment AND melasma”, os estudos selecionados passaram por critérios de inclusão e exclusão, e ao final foram selecionados 28 estudos para a construção dos resultados. **Resultados:** Os resultados foram divididos nas seguintes tabelas: título/autor/ano, tipo de fototipo tratado, tempo de tratamento, recursos tópicos utilizados, recursos eletrotermofototerápicos utilizados e desfecho de cada estudo. **Conclusão:** Conclui-se que é possível evidenciar várias possibilidades de tratamento para o melasma, cabendo ao profissional escolher qual melhor se encaixa para seu paciente, julgando a partir das indicações e contraindicações de cada recurso.

Palavras-chave: Melasma; tratamento tópico; tratamento eletrotermofototerápico; estética facial.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is an acquired hyperchromia represented by asymmetrical, brown, irregular and reticulated spots on areas of the skin exposed to the sun, mainly on the face. Its cause is still not well defined, however, exacerbated exposure to ultraviolet rays, hormonal stimulation and genetic predisposition have been factors for the development of melasma. **Objectives:** To describe the scientific evidence in the treatment of Melasma available in the literature. **Methodology:** This is a systematic review type study, where studies from the last 5 years (2018-2023) were analyzed, available in the PubMed and Medline databases, the descriptors used were “treatment AND melasma”, the selected studies went through inclusion and exclusion criteria, and in the end, 28 studies were selected for the construction of the results. **Results:** The results were divided into the following tables: title/author/year, type of treated phototype, treatment time, topical resources used, electrophototherapeutic resources used and outcome of each study. **Conclusion:** It is concluded that it is possible to highlight several treatment possibilities for melasma, and it is up to the professional to choose which one best fits his patient, judging from the indications and contraindications of each resource.

Keywords: Melasma; topical treatment; electrothermophototherapy treatment; facial aesthetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Camadas da pele	13
Figura 2 – Melasma	15
Figura 3 – Classificação de Fitzpatrick	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão dos estudos relacionados à revisão	25
Tabela 2 - Distribuição de artigos pelas bases de dados	27
Tabela 3 - Distribuição da amostra por Apresentação dos artigos	27
Tabela 4 - Distribuição da amostra por Fototipos tratados nos estudos	29
Tabela 5 - Distribuição da amostra por tempo de tratamento	29
Tabela 6 - Distribuição de artigos por Recursos tópicos	30
Tabela 7 - Distribuição de artigos por Recursos Eletrofototerápicos	33
Tabela 8 - Distribuição de artigos por Desfecho	35

LISTA DE SIGLAS E/OU ABREVIATURAS

AG	Ácido glicólico
AZ	Ácido azeláico
DeCS	Descritores
DLA	Lentes difrativas
DOPA	Dopaquinona
FDA	Food and Drug Administration
HA	Ácido hialurônico
HQ	Hidroquinona
IPL	Luz intensa pulsada
ITR	Isobutilamido tiazolil resorcinol
LED	Diodo emissor de luz
MAP	Ascorbil Fosfato de Magnésio
mMASI	Melasma Area and Severity Index
MDA	Microdermoabrasão
MELASQoL	Melasma Quality of Live Scale
MKF	Fórmula de Kligman modificada
NM	Nanossegundos
PIH	Hiperpigmentação pós-inflamatória
QS Nd: YAG	Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet
SA	Ácido salicílico
SWC	Skin Whitening Complex
TC	Terapia de combinação tripla
TCA	Ácido tricloroacético
TRP-1	Rucinol tyrosinase-related protein-1
TXA	Ácido tranexâmico
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 ANÁTOMO FISIOLOGIA DA PELE	13
3.2 MELANINA	14
3.3 HIPERCROMIAS	14
3.3.1 Melasma	15
3.4 TRATAMENTOS	16
3.4.1 Peelings químicos	16
3.4.2 Agentes tópicos	18
3.4.3 Eletroterapia	20
4 METODOLOGIA	23
4.1 TIPO DE ESTUDO	23
4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ARTIGOS	23
4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	23
4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS	24
4.5 AVALIAÇÃO DE DADOS	24
4.6 ANÁLISE DOS DADOS	24
4.7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O melasma é uma hiperpigmentação adquirida representada por manchas assimétricas, de coloração marrom, irregulares e reticuladas em áreas da pele expostas ao sol, principalmente na face. A sua causa até hoje ainda não é bem definida, porém, a exposição exacerbada à radiação ultravioleta, a estimulação hormonal e a predisposição genética têm sido fatores para o desenvolvimento do melasma (KWON et al., 2019).

Existem três divisões com base na localização da melanina: o subtipo epidérmico se manifesta com cores marrons e margens bem definidas, já o subtipo dérmico são manchas marrom-acinzentadas e margens mal definidas. E o terceiro tipo é o misto que é quando coexistem os subtipos epidérmico e dérmico (ARTZI, et al., 2021).

Sua incidência é muito comum nos fototipos de pele III, IV e V, principalmente em mulheres numa faixa etária que varia de 20-40 anos (MAJID; ALEEM, 2021).

Vale ressaltar, que o melasma pode afetar o bem-estar físico, mental e social do indivíduo. Essa condição é angustiante para os pacientes devido à sua localização e aparência (PAWASKAR et al., 2007).

Assim, a busca por tratamentos estéticos se torna cada vez maior, tendo em vista um ideal de beleza, que proporciona um crescimento na indústria de cosméticos e aumento na realização de procedimentos estéticos. Com os avanços na ciência, surgem tratamentos de baixo risco e temporários, hoje, bastante procurados. Estes incluem ácidos, peelings, lasers, agentes tópicos, etc (BARRETO; CHAVES, 2020).

O tratamento é de suma importância, não por ser um problema apenas estético, mas principalmente por acarretar danos psicológicos por conta da perda de autoestima, como também prevenir e evitar complicações futuras (MARTINS et al., 2017).

Independente da modalidade de tratamento escolhida, a proteção solar é de suma importância para evitar novas aparições de manchas e também para auxiliar no tratamento (RAJANALA; MAYMONE; VASHI, 2019).

Diante do exposto, a presente pesquisa almeja encontrar evidências científicas no tratamento do melasma, visto que é uma patologia muito comum e que afeta a autoestima de muitas mulheres. Nesse sentido, a proposta é fazer uma revisão dos melhores e mais atuais tratamentos no mercado da fisioterapia dermatofuncional.

Esse estudo se faz relevante para o meio acadêmico e científico, pois, propõe uma visão mais ampla quanto ao tratamento do melasma, sendo assim, é de suma importância os profissionais saberem o que há de mais atual e eficaz no mercado. Desse modo, os profissionais

podem diagnosticar e compreender melhor o tipo de patologia e tratamento adequado para seu paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever as evidências científicas no tratamento do Melasma disponíveis na literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

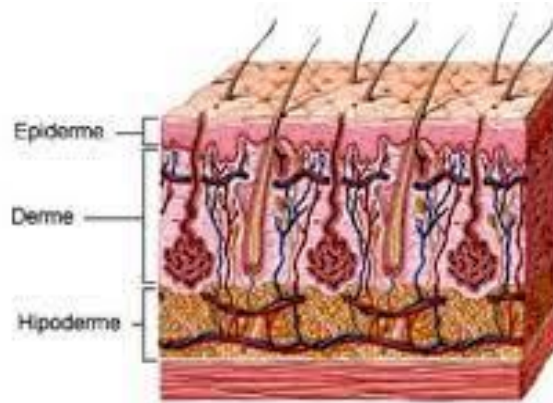
- Averiguar quais recursos tópicos mais utilizados no Melasma;
- Verificar quais recursos eletrofototerápicos mais utilizados no Melasma;
- Caracterizar quais os fototipos mais tratados no Melasma;
- Especificar o tempo de tratamento e/ou de sessões utilizados;
- Relatar quais recursos obtiveram melhores resultados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA FISIOLÓGICA DA PELE

A pele é um órgão composto por diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas. É a conexão do corpo humano com o meio externo, efetuando funções cruciais para a vida, como regulação de temperatura, sensibilidade e proteção. É o maior órgão do corpo humano e representa cerca de 15% do peso corpóreo. É composta por três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme (figura 1) (BORGES; SCORZA, 2016).

FIGURA 1 – Camadas da pele



Fonte: <https://realizeeducacao.com.br/blog/camadas-da-pele-humana/>

A epiderme é a camada mais superficial da pele, é a que fica em contato com o ambiente. Consiste em um epitélio pavimentoso estratificado e queratinizado. 95% das células que integram a epiderme são queratinócitos organizados em 4 camadas que estão sempre se renovando: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e camada córnea. Intercalados entre os queratinócitos, há os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel. A epiderme é avascular e sua nutrição é a partir dos capilares dérmicos (BORGES; SCORZA, 2016).

A derme é a camada abaixo da epiderme, formada por tecido conjuntivo, que serve de suporte para extensas redes vasculares e nervosas, e anexos cutâneos que derivam da epiderme. Os principais componentes da derme são o colágeno, a elastina e os proteoglicanos. Ela se

divide em papilar, reticular e perianexial. É uma região ricamente vascularizada, e é responsável pela nutrição e oxigenação da epiderme (GONCHOROSKI; CORRÊA, 2005).

A hipoderme é a camada mais profunda da pele e está estruturada em lóbulos de gordura divididos por septos fibrosos compostos de colágeno, por onde passam vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Une a derme à fáscia, absorve choques e é um bom isolante térmico (GHELLERE; BRANDÃO, 2020).

No geral, a pele exerce várias funções primordiais, dentre elas: o estrato córneo que atua como barreira; os melanócitos que exercem proteção contra os efeitos da radiação solar, através da melanina; os nervos dérmicos atuam numa importante função de percepção do meio; as fibras colágenas e elásticas protegem contra forças de cisalhamento; a termorregulação se dá pela grande rede vascular cutânea, através do controle do fluxo sanguíneo, e pelas glândulas sudoríparas écrinas, onde a secreção possibilita o resfriamento por evaporação da pele; as células de Langerhans são as principais responsáveis pela proteção imunológica do organismo através da pele; por último, a pele executa função endócrina, pois a ação da radiação ultravioleta sobre o 7-deidrocolesterol nos ceratinócitos forma a vitamina D3, estimulando a absorção de cálcio e fosfato no intestino (DA CÂMARA, 2009).

3.2 MELANINA

A melanina é uma classe de biomacromolécula funcional derivada de quinonas e fenóis, no corpo humano é de grande importância para a supressão de radicais livres, fotoproteção, pigmentação, quelação de íons metálicos, termorregulação e propagação de sinais neurais (PAULIN et al., 2021).

A pigmentação da pele depende da atividade melanogênica, dentro dos melanócitos. Os melanócitos são células importantes para a pigmentação da pele, nele a melanina produzida fica armazenada nos melanossomas. Os melanossomas são organelas elípticas, onde ocorre a síntese e deposição da melanina (MIOT et al., 2009).

A produção excessiva da melanina em resposta à estimulação é uma reação de defesa da pele contra os raios ultravioletas (UV). Após irradiação, os melanossomas se amontoam em torno do núcleo para proteger a célula. Sendo assim, além de promover pigmentação cutânea e capilar, a melanina atua como filtro solar (DE MACEDO, 2019).

3.3 HIPERCROMIAS

A hiperpigmentação é resultante do excesso de produção, distribuição e transporte de melanina (PLENSDORF et al, 2017a), podem ser causadas tanto por reações aos medicamentos sistêmicos quanto a hiperpigmentação pós-inflamatória (PIH). Podem ser caracterizadas como circunscrita, que são lesões com formato, tamanho e padrão; e difusa, que são lesões que não tem padrões e são multicausais. A PIH e o melasma se apresentam como lesões circunscritas (BOLOGNIA et al., 2015).

O diagnóstico dos distúrbios pigmentares, na maioria dos casos, é feito por motivos clínicos, com base em histórico médico e anamnese. A estrutura da lesão, cor e o padrão são informações relevantes para o diagnóstico. Todavia, exames com luz de Wood, biópsia de pele e exames laboratoriais prestam um papel importante para descobrir qual é a patologia (PLENSDORF et al., 2017b).

3.3.1 Melasma

O melasma é uma melanodermia comum, identificada por manchas acastanhadas em áreas fotoexpostas (figura 2), com pigmentação de diferentes intensidades, que agride principalmente mulheres em idade fértil. A causa ainda não está completamente comprovada, uma das teorias mais aceitas é de que a radiação UV estimula os melanócitos a produzir melanina excessivamente. Pode haver também relação com a influência hormonal, cosméticos e genética (COSTA et al., 2010).

FIGURA 2 – Melasma



Fonte: Associação de embilica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma (COSTA et al., 2010)

Esta é uma doença comum em pessoas com tipos de pele mais escuros, podendo aparecer em três padrões faciais predominantes: centro facial, malar e mandibular. Através do exame da lâmpada de Wood é possível identificar se é dérmico, epidérmico ou misto, com base na profundidade da melanina na pele (NEAGU et al., 2022).

Em 2010, no Brasil, os distúrbios da pigmentação foram relatados como a principal causa de procura por dermatologistas, onde 23,6% foi por homens e 29,9% pelas mulheres. No âmbito populacional, o melasma tem maior prevalência em asiáticos orientais, indianos, paquistenses, médios orientais e mediterrâneo-africanos. Nas Américas, a maior parte afetada são hispano-americanos e brasileiros que vivem em áreas intertropicais, onde há maior exposição à radiação UV (HANDEL et al., 2014).

O melasma é uma condição de pele altamente visível que mostrou ter um impacto negativo na qualidade de vida, semelhante à acne. Pacientes com essa condição evidenciam sentimentos de frustração, constrangimento e até depressão (KAGHA; FABI; GOLDMAN, 2020).

3.4 TRATAMENTOS

O tratamento do melasma tem como principal objetivo o clareamento das manchas, prevenção e redução da área afetada, com menor número de efeitos colaterais possíveis. Os principais tipos de tratamentos utilizados são peelings químicos, microdermoabrasão, luz intensa pulsada, ácidos e lasers (STEINER et al., 2009).

Os tipos de tratamentos são escolhidos de acordo com a apresentação da doença, preferência do paciente, períodos de tratamento e supostos efeitos colaterais; muitas vezes é necessária uma combinação de terapias pois geralmente o tratamento propõe uma abordagem multimodal. O melasma muitas vezes pode demorar a responder ao tratamento, especialmente se a condição estiver presente há muito tempo (DOOLAN; GUPTA, 2021).

3.4.1 Peelings químicos

O peeling químico corresponde na aplicação de uma substância química na pele com o objetivo de realizar a descamação do estrato córneo e normalização da epiderme com remodelação da pele. Podem ser classificados como superficiais, médios ou profundos conforme sua profundidade de ação. Os peelings superficiais atuam na epiderme, sem penetrar na membrana basal. Produzem apenas uma leve descamação da camada córnea, onde estimulam

a renovação dos queratinócitos e produzem uma inflamação reativa na derme que estimula a neocolagênese pela ativação de fibroblastos que fundem novo colágeno (tipo I e IV) e fibras elásticas; Os peelings médios afetam toda a epiderme e a derme papilar, podendo chegar na derme reticular superior, nessa situação, a regeneração da pele dá-se a partir das células do epitélio folicular, gerando novas camadas da epiderme e estimulando a síntese de colágeno e fibras elásticas; Já os peelings profundos eliminam a epiderme e transpassam na derme reticular média, gerando uma intensa síntese de colágeno e elastina que pode manter-se por anos após o tratamento (TRUCHUELO; CERDÁ; FERNANDÉZ, 2017).

Segundo Omar et al. (2009), os peelings químicos mais úteis no tratamento do melasma são o ácido tricloroacético, a solução de Jessner, alfa-hidroácidos (ácido glicólico, ácido mandélico, etc) e o ácido salicílico (beta-hidroácidos), isolados ou combinados. O ácido tricloroacético (TCA) é considerado padrão ouro, pela sua capacidade de criar peelings superficiais, médios e profundos, é estável, barato e não causa toxicidade sistêmica. Alguns estudos mostraram que os resultados do TCA dependem do número de camadas aplicadas e também do seu percentual.

O ácido glicólico (AG) é um alfa-hidroácido, apresenta penetração instável, desse modo não é muito recomendado para peelings médios e profundos, sendo mais usado em superficiais com percentual de 30-70%. A penetração varia de acordo com o pH da formulação, quanto mais baixo o pH, maior a chance de penetrar o AG. O AG causa epidermólise em prazo que varia de 3 a 7 minutos, dependendo do tipo de pele, ele necessita de neutralização com água ou bicarbonato de sódio 10%. Efeitos adversos são raros quando a aplicação é bem feita. Peelings quinzenais de AG, apresentam bons resultados. Já o peeling de ácido salicílico (SA) é um beta-hidroácido, tem ação queratolítica que promove peelings superficiais. A absorção percutânea do SA pode levar ao salicismo, podendo ser leve (ex: tontura) ou grave (ex: alterações no sistema nervoso central). Apesar de ter mostrado bons resultados na acne, ainda continua sendo estudada sua eficácia no melasma (YOKOMIZO et al., 2013).

O ácido mandélico é um alfa-hidroácido, proporciona o equilíbrio do processo de renovação do epitélio por meio de estímulo mecânico promovendo a epidermólise, dando início ao processo acelerado de renovação. De acordo com a classificação Fitzpatrick (figura 3) o ácido mandélico pode ser usado com segurança em peles do tipo I a VI. Pelo fato de conter maior peso molecular, gerando menos irritabilidade à pele, por ser um peeling superficial, torna-se um procedimento seguro. Ele tem eficácia sendo utilizado sozinho ou combinado (ROSA; LUBI, 2012).

FIGURA 3 – Classificação de Fitzpatrick

Fototipos	Descrição	Sensibilidade ao Sol
I – Branca	Queima com facilidade, nunca bronzeia.	Muito sensível
II – Branca	Queima com facilidade, bronzeia muito pouco.	Sensível
III – Morena Clara	Queima moderadamente, bronzeia moderadamente.	Normal
IV – Morena Moderada	Queima pouco, bronzeia com facilidade.	Normal
V – Morena Escura	Queima raramente, bronzeia bastante.	Pouco sensível
VI – Negra	Nunca queima totalmente pigmentada.	Insensível

Fonte: Utilização do ácido mandélico no clareamento de melasmas em fototipos elevados (ROSA; LUBI, 2012)

A solução de Jessner consiste em 14% de resorcinol, 14% ácido salicílico e 14% de ácido láctico em 95% de etanol. Trata-se de uma solução que usando combinada o peeling varia de superficial a médio e é controlável, quanto mais camadas de aplicação, mais profunda sua ação. Gera descamação, ardor e queimação. Pode causar toxidade por conta do resorcinol ou ao ácido salicílico. Na combinação com o ácido glicólico, a solução de Jessner destrói a função de barreira da pele, propiciando que o AG realize uma descamação profunda mais uniforme (LYON; SILVA, 2015).

3.4.2 Agentes tópicos

De acordo com Nicoletti et al. (2002), os despigmentantes são produtos que auxiliam a reduzir a hiperpigmentação em regiões específicas do corpo. Podem estar presentes em várias formas de uso como pomadas, loções, etc. A maioria dos despigmentantes utilizam inibidores da tirosinase para diminuir a produção de melanina.

Existem muitas variedades de agentes tópicos para o tratamento do melasma. A hidroquinona (HQ) é considerada padrão ouro por conta da sua eficácia superior. Pode ser usada também na terapia de combinação tripla composta por hidroquinona, um retinóide e um esteróide. A HQ é capaz de inibir a conversão de dopaquinona (DOPA) em melanina, ligando-

se ao cobre resultando em inibição da tirosinase. Além do mais, a HQ desempenha função na degradação de melanosomas e melanócitos. Alguns estudos apontam que a HQ pode trazer resultados positivos tanto sozinha quanto combinada, entretanto variáveis, sendo evidentes para 60-90% dos pacientes após 5 a 7 semanas de tratamento. Pode causar efeitos colaterais como eritema, sensação de queimação, prurido e descamação, mas podem ser evitados com monitoramento rígido e limitação do período de uso. Ainda que o HQ tenha sido usado com segurança em humanos por longos anos, o FDA (Food and Drug Administration) ainda tem preocupações sobre o uso tópico da HQ, atualmente o uso do produto só pode ser distribuído se o FDA aprovar. Isso ocorreu devido a casos de ocronose exógena com baixas doses de HQ (1-2%) (GONZÁLEZ; MARTÍ; GONZÁLEZ, 2022).

Austin, Nguyen e Jagdeo (2019), após alguns estudos afirmam que a cisteamina, terapia de combinação tripla e ácido tranexâmico são ótimos tratamentos para o melasma. A cisteamina é aprovada pela FDA, ela inibe a melanogênese em altas concentrações, tem efeitos anticancerígenos e anti-melanoma, que tendem a ser benéficos comparado com a HQ. A cisteamina consegue levar o clareamento difuso da pele, alguns pacientes relatam apenas um odor da cisteamina; a terapia de combinação tripla (TC) demonstra benefícios de tratamentos sinérgicos onde a HQ reduz a melanogênese, a tretinoína aumenta a renovação dos queratinócitos e os esteróides diminuem a inflamação. O uso da terapia de TC 1-2 vezes por semana reduz o risco de ocronose; o ácido tranexâmico (TXA) teve eficácia semelhante a HQ, porém com efeitos adversos mais leves, sua eficácia depende do percentual da dose quando usado sozinho, apresenta riscos de trombose, mas pode se considerar o TXA como uma alternativa ao HQ em pacientes sem predisposição à eventos trombóticos.

O ácido retinóico é um beta-hidroácido, derivado da vitamina A, é capaz de realizar a dispersão dos grânulos de pigmento nos queratinócitos, interfere no deslocamento dos melanosomas e aceleração do turnover celular, dessa forma, aumenta a perda do pigmento. É um peeling superficial, onde é associado a outros protocolos para potencializar sua ação, e contém poucos efeitos colaterais. Já o ácido azeláico (AZ) é um inibidor competitivo reversível fraco da tirosinase. Funciona como antiproliferativo e é seletivamente citotóxico para melanócitos hiperativos. Tem pouco efeitos adversos, pode ser encontrado em formulações a 20% de creme ou 15% de gel. É possível ser usado associado ou sozinho. É bastante indicado até para gestantes, por ter poucos efeitos colaterais (OLIVEIRA et al., 2021).

O ácido kójico é um metabólito, onde sua ação é a inibição da tirosinase. É usado em preparações de 1-4%, duas vezes por dia, concentrações mais altas não melhoram sua ação. É bem tolerado, e contém poucas reações adversas leves (PORAT, 2011).

O ácido ascórbico é apto para quelar os radicais livres impedindo a oxidação da tirosinase. Quando inibida, a enzima não converte dopa em dopaquinona, sendo assim, inibe a melanogênese (NASCIMENTO et al., 2019).

O Rucinol é um derivado do resorcinol, que demonstrou inibir a tirosinase e o rucinol tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) (BALL; BASIL, 2012). Um estudo feito por Khemis et al. (2007) o soro de rucinol teve uma boa eficácia em mulheres com melasma após 12 semanas de tratamento, foi visto que o soro usado em combinação com o filtro solar foi eficaz até no verão. O soro de rucinol é bem tolerado nos pacientes e contém poucos efeitos adversos leves.

O Skin Whitening Complex (SWC) é um complexo despigmentante desenvolvido na França, ele contém os seguintes componentes: extrato de uva-ursi, que causa a descoloração química da melanina e compete com a tirosinase; aspergillus biofermentado, que quela com o íon cobre, que é essencial para a atividade da enzima tirosinase, reduzindo sua atividade na formação de melanina; extrato de laranja, que é rico em ácidos málicos, e tem ação esfoliante, onde remove as células pigmentadas na epiderme; e o extrato de arroz, que contém oligossacarídeos, tendo função hidratante. O SWC se mostrou eficaz em concentrações entre 2-5%, e não causa muitos efeitos adversos (HADDAD et al., 2003).

Em um estudo feito por Hakozaki et al. (2002), mostrou que niacinamida é eficaz no tratamento do melasma, pois atua reduzindo efetivamente a pigmentação cutânea, por meio do mecanismo de supressão da transferência de melanossoma dos melanócitos para os queratinócitos. A niacinamida é bem tolerada na pele, causando poucos efeitos adversos.

3.4.3 Eletroterapia

A microdermoabrasão (MDA) é um procedimento de recapeamento epidérmico minimamente invasivo apropriado para tratar tom/textura da pele, melasma, fotoenvelhecimento, etc. No decorrer do procedimento, cristais abrasivos são lançados contra a pele sob o controle de um sistema de vácuo portátil, removendo assim a camada do estrato córneo da epiderme. É considerado seguro para todos os tipos de pele de acordo com a classificação de Fitzpatrick e as complicações são mínimas. Em pacientes com melasma o MDA reduz a melanização e distribui uniformemente os melanossomos na epiderme (SHAH; CRANE, 2022).

O laser é um dos instrumentos terapêuticos mais importantes na área dermatológica. O laser QS tradicional de alta fluência é efetivo no tratamento de lesões pigmentadas, mas apresenta alguns efeitos adversos, como hiperpigmentação, hipopigmentação e ressurgimento

de melasma. Desse modo, surgiu a nova variante do laser Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (QS Nd:YAG) 1064 nanossegundos (nm), de baixa fluência, que é uma das opções utilizadas no tratamento do melasma, por meio de um mecanismo subtermolítico. A sua baixa fluência faz com que penetre mais profundamente na derme, evitando danos à epiderme e pode ser usado em peles escuras. Algumas pesquisas feitas mostraram que o uso do laser QS Nd:YAG 1064 nm de baixa fluência tem resultados negativos à longo prazo quando usado como monoterapia, concluindo que ele deve ser usado combinado com outras terapias para obter bons resultados (ARIEMBI; INDAR; ADRIANI, 2020).

Segundo Chalermchai e Rummaneeethorn (2018), o laser de picosegundos foi inicialmente aprovado pela FDA para uso de remoção de tatuagens. Posteriormente, foram feitos estudos para determinar a eficiência do laser de picosegundos fracionado de 1064 nm para o tratamento do melasma, foi visto que 3 sessões do laser de picosegundos combinado com creme de hidroquinona a 4% resultou em uma diminuição significativa na pontuação da escala Melasma Area and Severity Index (MASI) do que o creme de hidroquinona a 4% sozinho em 12 semanas após o início do tratamento. Teve alguns efeitos adversos como eritema leve, descamação leve e leve sensação de queimação. Conclui-se assim, que o laser de picosegundos combinado com hidroquinona a 4% é uma ótima via de tratamento para o melasma misto ou dérmico.

Em um estudo comparativo feito por Beyzaee et al. (2021), foi comparado os lasers Q-switched Nd:YAG e laser fracionado de CO₂ em pacientes com melasma refratário, ou seja, aqueles que fizeram tratamentos com pelo menos duas medicações, por no mínimo 3 meses e que tiveram menos de 25% de melhora (avaliado através do MASI). O laser fracionado de CO₂ mostrou-se superior, pois produz zonas microtérmicas dérmicas, facilitando a penetração do ácido tranexâmico nos tecidos. Foi relatado uma diminuição da escala de MASI e os efeitos adversos foi apenas eritema e desconforto que diminuíram em menos de 24 horas, conclui-se que é um tratamento eficaz e bem tolerado para pacientes com melasma refratário, porém ainda necessita de estudos para avaliar essa terapia em outros tipos de pele.

O laser de fibra de túlio fracionado de baixa densidade de 1927 nm pode contribuir no tratamento do melasma. Em um estudo feito com a utilização desse laser e o ácido tranexâmico tópico, foi visto que esse laser pode interromper o estrato córneo e espinhoso com a coagulação controlada da derme superficial, causando uma leve vacuolização na junção dermoepidérmica, ao mesmo tempo que o estrato basal mantém-se intacto. Dessa forma, permite que o ácido tranexâmico penetre melhor, diminuindo a atividade dos melanócitos. Além da melhora na

pigmentação, foi notado também melhorias no brilho, textura e tom de pele (WANG et al., 2021).

O diodo emissor de luz conhecido como LED vem sendo uma proposta alternativa pelo seu baixo custo comparado à laserterapia. Os LEDs emitem luzes policromáticas e não coerentes (PAULA, 2016). A ação do LED se dá pela estimulação direta e intracelular, especificamente nas mitocôndrias, reorganizando as células e estimulando outros resultados através da fotobiomodulação. Os LEDs das cores verde, âmbar, azul e vermelho ajudam no clareamento da pele. Os LEDs têm ação coadjuvante, ou seja, necessita de algum ativo antes para aprimorar seus efeitos. Seu tratamento é eficaz, e apresenta leves efeitos adversos (JAHARA, 2018).

Chen et al. (2018) abordam que o LED já possui evidências científicas sobre algumas disfunções da pele como a acne vulgar, fotorejuvenescimento e dermatites induzida por radiação. Atualmente, a sua utilização tem como foco no tratamento inovador nas hiperpigmentações de pele, apesar de que a forma exata de atuação da remoção da discromia utilizando a fotomodulação do LED não se apresenta bem esclarecida.

Os dispositivos de luz intensa pulsada (IPL) usam uma lâmpada de flash para gerar não coerentes, de alta energia, de grande espectro luz variando de 500-1200 nm, os filtros mudam de acordo com a especificidade do alvo. A amplitude do espectro emitido permite aplicações amplas, incluindo o melasma, utilizando um amplo direcionamento da curva de absorção de melanina. Dunbar et al, fizeram um comparativo com vários estudos onde a IPL foi usada combinada e também como monoterapia, foi visto que é uma terapia eficaz, com poucos efeitos colaterais leves. Apesar de alguns estudos apontarem uma recorrência em alguns pacientes depois de um período de mais ou menos 24 semanas, o tratamento é útil, ainda mais se for terapia combinada, a recorrência depende do tipo de melasma e do uso de tratamentos tópicos secundários (DUNBAR et al., 2017).

A iontoforese é usada para aumentar a penetração do fármaco ou outros compostos através de uma corrente aplicada no tecido. É considerado um tratamento eficaz, onde pode-se administrar fármacos de forma controlada. Causa poucos efeitos adversos leves, como coceira e uma leve sensação de choque (HUH et al., 2003).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Refere-se a uma revisão sistemática de literatura, que é considerado um método reprodutível e imparcial, onde responde a uma questão de investigação bem definida. Avalia sistematicamente todos os documentos relevantes, analisa a qualidade desses artigos, extrai dados e sintetiza os resultados (DONATO; DONATO, 2019).

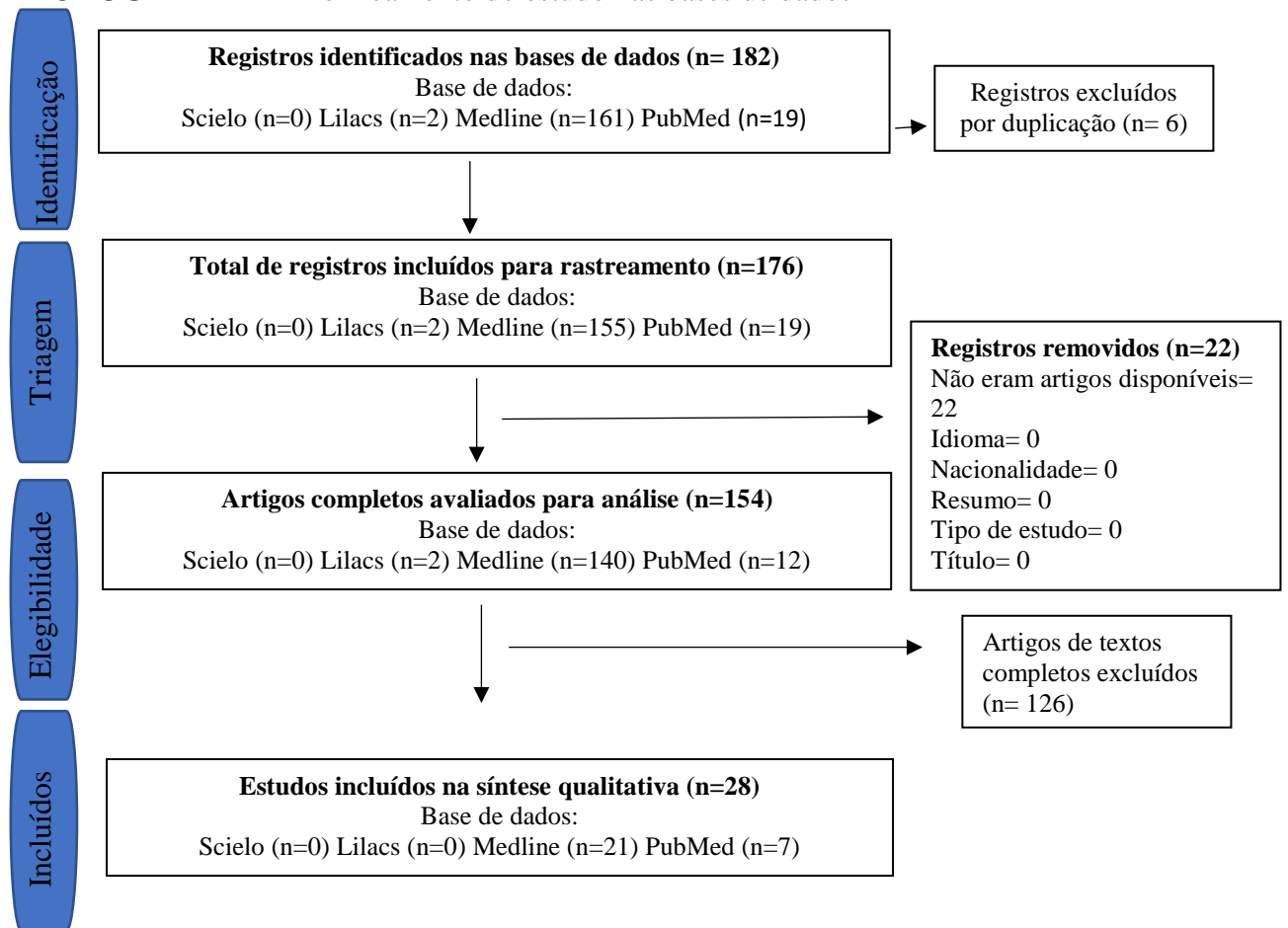
Diante disso, os artigos de revisão são pesquisas que utilizam fontes de informações bibliográficas ou eletrônicas para extração de resultados de pesquisas de outros autores, objetivando fundamentar teoricamente e cientificamente um estipulado objetivo. Sendo assim, é um método de pesquisa criterioso onde visa fornecer os melhores conhecimentos produzidos sobre um dado problema de pesquisa, para que seja avaliado criticamente por um profissional com habilidade clínica e mais tarde seja incorporado à prática assistencial (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ARTIGOS

As buscas pela pesquisa foram executadas através das bases de dados eletrônicas como PubMed, LILACS, MEDLINE e Scielo. Foram iniciadas no mês de fevereiro e foram encerradas no mês de março de 2023. Os descritores (DeCS) utilizados para a busca nas bases de dados foram: tratamento e melasma em inglês.

O fluxograma abaixo mostra o delineamento do estudo nas bases de dados. Primeiramente foram encontrados 182 artigos, sendo 2 na lilacs, 161 na medline e 19 na pubmed, após isso foram excluídos 6 por duplicação, restando 176. Logo após, foram removidos 22 por não estarem disponíveis na íntegra, sobrando 154. Posteriormente, foi feita a leitura dos títulos e resumos para a classificação dos artigos, e foram excluídos 126, totalizando 28 artigos, sendo 21 da medline e 7 da pubmed, os quais foram utilizados no estudo.

FLUXOGRAMA 1 – Delineamento do estudo nas bases de dados



FONTE: Dados da pesquisa, 2023

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram consideradas análises de artigos originais sobre Melasma, nos diversos recursos de tratamento, sendo incluídos ensaios clínicos, textos completos de forma gratuita disponíveis nas bases de dados eletrônicas, que são dos últimos 5 anos de 2018 a 2023. Sendo excluídos estudos que não evidenciem os tratamentos utilizados no melasma e artigos do tipo revisão sistemática.

Os critérios de elegibilidade dos estudos ocorreram por meio dos critérios de PICO e estão detalhados na tabela 1.

TABELA 1 - Critérios de inclusão e exclusão dos estudos relacionados à revisão

INCLUSÃO	EXCLUSÃO
----------	----------

P Participate	Estudos onde os participantes possuam Melasma.	Estudos onde os participantes tenham outro tipo de hiperpigmentação que não seja melasma.
I Intervention	Recursos eletrofototerápicos que atuem no melasma, agentes tópicos e peelings químicos.	Não há.
C Comparision	Não há.	Não há.
O Outcome	Interferência dos tratamentos utilizados no Melasma.	Não há.

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos estudos iniciou com busca nas bases de dados selecionadas, utilizando os descritores: "treatment" e "melasma" por intermédio do booleano AND.

Foi realizada uma sondagem dos títulos dos artigos mostrados por meio da estratégia de busca, e foi excluído os artigos cujo o título não correspondia aos critérios de pesquisa.

Logo, foi considerado os critérios de inclusão pré-definidos, onde os artigos foram lidos na íntegra para estabelecer a exclusão quando eles não atingiram os critérios de elegibilidade.

4.5 AVALIAÇÃO DE DADOS

Foi feita uma análise dos dados de uma pesquisa convencional, tendo como emprego de ferramentas adequada. Dessa forma, para garantir a validade dessa revisão, os estudos foram selecionados e analisados atenciosamente. A análise foi precedida de forma criteriosa, buscando resultados diferenciados em vários estudos.

Na coleta dos dados foi observado pontos que foram necessários nos artigos científicos como: identificação, título, autores, ano, número de publicação, objetivos, resultados, métodos (tipo de estudo, local e técnica para coleta de dados) e conseqüentemente os resultados obtidos.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise dos dados, foram criadas tabelas detalhadas através de um documento no Microsoft Office Word 2010, com os artigos selecionados, contendo todas as informações como: título, autor, ano de publicação, tipo de estudo, área que foi feita o tratamento, total de aplicações, tipo de procedimento, total de atendimentos e os resultados.

A análise foi feita de forma descritiva, sendo exibida em tabelas para que aja uma comparação dos métodos e resultados dos estudos selecionados.

4.7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Nessa etapa foi realizada uma elaboração do documento e a descrição das etapas com os principais resultados coletados da análise dos artigos incluídos. Os resultados foram apresentados em forma de tabelas, com a finalidade de apresentar ao leitor uma visão abrangente sobre os resultados e conclusões das pesquisas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo Evidências científicas no tratamento do melasma foi realizado a partir da análise de 28 artigos, estes foram encontrados apenas nas bases de dados Pubmed e Medline, como demonstra a tabela a seguir:

TABELA 2 – Distribuição de artigos pelas bases de dados

BASE DE DADOS	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
PUBMED	7	25%
MEDLINE	21	75%
Total	28	100%

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

Os estudos analisados foram selecionados a partir do critério de inclusão dos últimos 5 anos, sendo encontrados artigos entre os anos 2018 a 2023, maioria, com 4 artigos do ano de 2018, seguido de 8 artigos do ano de 2019, 9 do ano de 2020, 4 do ano de 2021, 3 do ano de 2022 e nenhum do ano de 2023.

TABELA 3 – Distribuição da amostra por Apresentação dos artigos

TÍTULO	AUTOR/ ANO
Does using a high sun protection fator sunscreen on face, along with physical photoprotection advice, in patients with melasma, change serum vitamin D concentration in Indian conditions? A pragmatic pretest-posttest study.	SINGH et al., 2019.
A randomized controlled pilot study of a proprietary combination versus sunscreen in melasma maintenance.	CHATTERJEE; NEEMA; RAJPUT, 2022.
An open-label, investigator-initiated, single-center, prospective, pilot Clinical study to evaluate the efficacy of a skin whitening serum applied twice daily combined with a spot-preventing SPF50+ sunscreen in healthy female subjects with melasma hyperpigmentation.	CANTELLI et al., 2022.
A cream of herbal mixture to improve melasma.	ZHANG et al., 2019.
Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endotelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone.	BRONZINA et al., 2020.
Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma.	ARROWITZ et al., 2019.
Magnesium ascorbyl phosphate vesicular carriers for topical delivery; preparation, in-vitro and ex-vivo evaluation, factorial optimization and clinical assessment in melasma patients.	KANDILA et al., 2022.
Efficacy and Safety of Topical Silymarin Versus Low Fluence 1064-nm Q Switched Nd:YAG Laser in the Treatment of Melasma: A Comparative Randomized Trial.	IBRAHIM et al., 2021.
The formulation and efficacy of topical Dorema ammoniacum in treating Melasma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial.	JAVEDAN et al., 2021.

Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial.	DISPHANURAT; SRISANTITHUM, 2021.
Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO2 laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments.	QU Y et al., 2021.
Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial.	NGUYEN et al., 2020.
Combined isobutylamido thiazolyl resorcinol and lowfluence Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of facial hyperpigmentation: A randomized, split-face study.	VACHIRAMON et al., 2020.
A Prospective, Split-Face, Randomized Study Comparing a 755-nm Picosecond Laser With and Without Diffractive Lens Array in the Treatment of Melasma in Asians.	MANUSKIATTI et al., 2020.
Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study.	KARRABI; DAVID; SAHEBKAR, 2020.
A split face randomized controlled trial comparing 1,064 nm Q-switched Nd-YAG laser and modified Kligman's formulation in patients with melasma in darker skin.	DEV et al., 2020.
A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women.	LIMA et al, 2020.
The efficacy in treatment of facial melasma with thulium 1927-nm fractional laser-assisted topical tranexamic acid delivery: a split-face, double-blind, randomized controlled pilot study.	WANITPHAKDEEDE CHA et al., 2020.
Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, vitamin E, and ferulic acid after Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation.	KIM et al., 2020.
The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial.	GHEISARI et al., 2019.
A study of efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the treatment of melasma in Asians: A single-blinded, randomized, split-face, pilot study.	VACHIRAMON et al., 2019.
Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial.	CHANNAKESHAVAI AH; CHANDRAPPA, 2019.
Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite laser with a diffractive lens array and triple combination cream in female asian patients with melasma.	WANG et al., 2019.
Comparative Efficacy of a 35% Glycolic Acid Peel Alone or in Combination With a 10% and 20% Trichloroacetic Acid Spot Peel for Melasma: A Randomized Control Trial.	GARG et al., 2019.
Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma.	TAGHAVI et al., 2018.
Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma.	LAOTHAWORN; JUNTONGJIN, 2018.
The Safety and Efficacy of Treatment With a 1,927-nm Diode Laser With and Without Topical Hydroquinone for Facial Hyperpigmentation and Melasma in Darker Skin Types.	WILSON et al., 2018.
Effects of a fractional picosecond 1,064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma.	CHALERMCHAI; RUMMANEETHORN, 2018.

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

A tabela 4 apresenta os tipos de fototipo de pele de acordo com a escala de Fitzpatrick. Diante disso, os fototipos I e VI representam 2,70%, enquanto o II, III, IV, V e os fototipos não especificados mostram um percentual de 10,82%, 27,03%, 33,78%, 18,92% e 4,05% respectivamente. Como evidenciado, o fototipo mais encontrado foi o fototipo IV, que segundo Borges e Scorza (2016), Fototipo IV raramente queima, mas bronzeia com facilidade.

TABELA 4 – Distribuição da amostra por Fototipos tratados nos estudos

FOTOTIPO	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
Fototipo I	2	2,70%
Fototipo II	8	10,82%
Fototipo III	20	27,03%
Fototipo IV	25	33,78%
Fototipo V	14	18,92%
Fototipo VI	2	2,70%
Fototipo não especificado	3	4,05%

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

De acordo com Plensdorf, Livieratos e Dadá (2017), na escala de Fitzpatrick existem 6 tipos de pele que variam de I a VI, e é usada para definir e avaliar a resposta da pele à exposição UV. Algumas patologias despigmentantes são mais comuns em alguns fenótipos específicos da pele, que em outras, o melasma por exemplo, é mais comum em pele mais escura (tipo IV a VI).

Akabane, Almeida e Simão (2017) atentam que o Melasma é geralmente predominante nos fototipos de pele mais escura, em especial nos tipos de III a VI da classificação de Fitzpatrick.

TABELA 5– Distribuição da amostra por tempo de tratamento

TEMPO DE TRATAMENTO (SEMANAS)	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
2 semanas	1	3,57%
4 semanas	1	3,57%
8 semanas	4	14,28%
12 semanas	8	28,58%
16 semanas	6	21,42%
20 semanas	2	7,15%
24 semanas	4	14,29%
32 semanas	1	3,57%
40 semanas	1	3,57%

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

A tabela 5 apresenta os tempos de tratamento mais utilizados, distribuído por semanas. Sendo assim, 2, 4, 32 e 40 semanas mostram um percentual de 3,57%, enquanto o tempo de

tratamento de 8, 12, 16, 20 e 24 semanas consta 14,28%, 28,58%, 21,42%, 7,15% e 14,29% respectivamente.

TABELA 6 – Distribuição de artigos por Recursos tópicos

RECURSO TÓPICO	FREQUENCIA	PERCENTUAL
Ácido Kójico 2%	1	2,77%
Combinação tripla de tretinoína – TCC (fluocinolona 0,01%, hidroquinona 4% e tretinoína 0,05%)	4	11,16%
Hidroquinona 4%	6	16,66%
Combinação patenteada (fenil etil resorcinol, nonapeptídeo -1, ácido aminoetil fosfínico, antioxidantes e protetor solar)	1	2,77%
Soro clareador (4-n-butilresorcinol, ácido hidroxifenoxipropiônico, niacinamida, ácido glicólico e glicirrizato dipotássico)	1	2,77%
Creme de ervas (camélia da China (1%), sanchi (0,5%), óleo de prinsepia utilis (0,5%) e portulaca oleracea (1%))	1	2,77%
Combinação de produtos (Neotone Serum + Neotone Radiance FPS 50+)	1	2,77%
Tiamidol 0,2%	1	2,77%
Hidroquinona 2%	2	5,55%
Ascorbil fosfato de magnésio (MAP)	1	2,77%
Creme de silimarina	1	2,77%
Extrato de Dorema Ammoniacum 6%	1	2,77%
Isobutilamido tiazolil resorcinol 0,15%	2	5,55%
Ácido hialurônico	1	2,77%
Ácido tranexâmico	3	8,38%
Cisteamina 5%	3	8,38%
Fórmula Kligman modificada (4% de hidroquinona, 0,05% de ácido retinóico e 0,1% de betametasona)	1	2,77%
Formulação combinada (vitamina C, vitamina E e ácido ferúlico)	1	2,77%
Metimazol	1	2,77%
Metiformina	1	2,77%
Ácido glicólico 35%	1	2,77%
Ácido tricloroacético	1	2,77%

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

A tabela 6 apresenta os recursos tópicos mais utilizados no tratamento do melasma. Dito isso, a Hidroquinona (4%) apresenta o maior percentual, de 16,66%, logo em seguida vem a Combinação tripla de tretinoína com 11,16%, o Ácido tranexâmico e a Cisteamina (5%) com 8,38%, a Hidroquinona (2%) e o Isobutilamido tiazolil resorcinol (0,15%) com 5,55%, e todos os outros recursos como Ácido kójico (2%), Combinação patenteada, Soro clareador, Creme de ervas, Combinação de produtos, Tiamidol (0,2%), Ascorbil fosfato de magnésio, Creme de silimarina, Extrato de Dorema Ammoniacum (6%), Ácido hialurônico, Fórmula de Kligman

modificada, Formulação combinada, Metimazol, Metiformina, Ácido glicólico (35%) e Ácido tricloroacético apresentam 2,77% cada.

O ácido kójico, é um agente quelante produzido por vários fungos, incluindo *Aspergillus oryzae*. Ele inibe e previne a formação de tirosina (OWOLABI et al., 2020).

A combinação tripla de tretinoína é composta por hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolona 0,01%, onde a hidroquinona é o agente tópico primário e mais eficaz para bloquear a produção de melanina mediante a inibição da enzima tirosinase nos melanócitos. Já a tretinoína estimula a renovação epidérmica e dérmica, podendo causar perda rápida de pigmento celular, também inibe a tirosinase, facilita penetração da hidroquinona e neutraliza os efeitos de adelgaçamento do estrato córneo do corticosteróide. E a fluocinolona atua reduzindo a possível irritação ou inflamação causada pela tretinoína e hidroquinona, principalmente em peles sensíveis (NASROLLAHI et al., 2019).

A hidroquinona atua inibindo a tirosinase, sendo um tratamento eficaz e bem tolerado há anos, tendo poucos ou nenhum efeito colateral, é mais comum a venda de formulações com porcentagem abaixo de 2% pois gera menos efeitos colaterais (GRIMES et al., 2018).

A combinação patenteada é composta por fenil etil resorcinol, nonapeptídeo -1, ácido aminoetil fosfínico, antioxidantes e protetor solar, e ao contrário de outros tratamentos, ela contém filtro solar, fazendo com que os pacientes não precisem aplicar separadamente. Os efeitos adversos são mínimos e a terapia pode ser feita por períodos prolongados para tratar o melasma (CHATTERJEE; NEEMA; RAJPUT, 2022).

Um soro tópico contendo 4-n-butilresorcinol, ácido hidroxifenoxipropiônico, niacinamida, ácido glicólico e glicirrizato dipotássico, juntamente com um protetor solar FPS 50+, onde o 4-n-butilresorcinol inibe a melanogênese, aumentando a degradação proteolítica da tirosinase e inibindo a atividade da tirosinase e da proteína 1 relacionada a tirosinase. O ácido hidroxifenoxipropiônico atua inibindo a produção de melanina e bloqueia a transferência de melanosomas para os queratinócitos, reduzindo a hiperpigmentação. A niacinamida reduz a hiperpigmentação e suprime a transferência de melanina dos melanócitos para os queratinócitos. O ácido glicólico penetra na pele diminuindo a barreira de estrato córneo, proporcionando a proliferação celular e estimulando a produção de colágeno, e ainda ajuda permitindo a penetração dos produtos despigmentantes. Por último, o glicirrizato dipotássico possui ação anti-inflamatória e suavizante da pele (CANTELLI et al., 2022).

Um creme de ervas que contém camélia da china (1%), sanchi (0,5%), óleo de prinsepia utilis (0,5%) e portulaca oleracea (1%). A camélia da china inibe a tirosinase e a proliferação de melanócitos, sendo também um potente antioxidante. O sanchi tem ação circulatória, anti-

inflamatória e anti-oxidante. A portulaca oleracea tem ação anti-inflamatória e antioxidante. Já a prinsepia utilis melhora a barreira de permeabilidade epidérmica através de estímulos na produção de lipídios epidérmicos. Em conjunto, o creme de ervas atua de forma anti-inflamatória, antioxidante, inibindo a melanogênese, melhorando a circulação e a barreira de permeabilidade (ZHANG et al., 2019).

Um creme despigmentante cosmético combinado para clareamento da pele foi desenvolvido com neotone serum, neotona radiance e proteção FPS 50+ / UVA 67.2 / UVB 73.4, contém 5 ativos complementares que atuam sinergicamente restaurando a homeostase cutânea, tendo como alvo algumas das principais vias envolvidas no melasma: regulação do fluxo de cálcio, função da tirosinase, transferência de melanossoma e produção de endotelina. Foi visto que é eficaz no tratamento do melasma quando associado ao protetor solar diário (BRONZINA et al., 2020).

O tiamidol também conhecido como isobutilamido tiazolil resorcinol, atua inibindo a tirosinase, tendo um efeito reversível da produção de melanina (DORMSTON et al., 2020).

O ascorbil fosfato de magnésio é uma derivação do ácido ascórbico, sendo mais estável e solúvel em água. Tem um efeito hidratante na pele, é eliminador de radicais livres que é fotoprotetor e aumenta a produção de colágeno (KANDIL et al., 2022).

A silimarina é derivada da planta silybum marianum, seu principal componente é a silibina, considerado o mais biologicamente ativo com propriedades antioxidantes. Tem capacidade de reduzir e eliminar os efeitos nocivos dos raios UV (ALTAEI et al., 2012).

O extrato de dorema ammoniacum vem de uma planta iraniana, que tem ação anti-inflamatória e despigmentante, sem apresentar efeitos adversos como os corticosteróides, podendo suprir as funções secretoras e biossintéticas dos melanócitos, e também a produção de melanina (JAVEDAN et al., 2021).

O ácido hialurônico atua na proteção da pele contra radiação UV, através da sua barreira epidérmica, tem efeito antioxidante, hidratante e pode regular a diferenciação de queratinócitos, sendo eficaz no tratamento do melasma (DISPHANURAT; SRISANTITHUM, 2021).

O ácido tranexâmico é um agente fibrinolítico com propriedades antiplasmina, pode inibir a liberação de fatores melanogênicos parácrinos que agem para estimular os melanócitos (WANG; JHAWAR; SAEDI, 2019).

A cisteamina é uma potente molécula produzida naturalmente no corpo humano, que em altas concentrações atua inibindo a melanogênese, para despigmentar os melanócitos cultivados (FARSHI; MANSOURI; KASRAEE, 2018).

A fórmula de Kligman modificada consiste em hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolona acetona 0,01%, ainda está sendo estudada sua ação como monoterapia, causa alguns efeitos colaterais leves (DEV et al., 2020).

A combinação de soro contendo vitamina C, vitamina E e ácido ferúlico é um tratamento promissor para tratar o fotoenvelhecimento, sendo os derivados da vitamina C adjuvantes comuns para tratamento do melasma (KIM, 2020).

O metimazol é muito conhecido como agente antitireoidiano oral, mas vem ganhando atenção quanto agente clareador tópico depois de produzir despigmentação em cobaias marrons. Promove uma interrupção de várias etapas da via da melanogênese, através da potente inibição da peroxidase dos melanócitos (HUERTH; HASSAN; CALLENDER, 2019).

A metformina atua reduzindo a expressão de 3 proteínas melanogênicas: a tirosinase, a proteína relacionada com a tirosina (TRP) 1 e a TRP 2, fazendo com que diminua a produção local de melanina (SERRANO et al., 2022).

O ácido glicólico demonstrou ser eficaz como um agente de peeling sendo disponível em várias dosagens. Atua aumentando a espessura da derme capilar, melhora a qualidade das fibras elásticas e aumenta a densidade do colágeno. Quando usado em terapia combinada pode aumentar a eficácia de outros agentes (HOUSHMAND, 2021).

O ácido tricloroacético é versátil por sua capacidade de criar peelings de várias profundidades, é estável, barato e não gera toxicidade sistêmica (SOLIMAN et al., 2007).

TABELA 7 – Distribuição de artigos por Recursos Eletrofototermoderápicos

RECURSO ELETROFOTOTERMOTERÁPICO	FREQUENCIA	PERCENTUAL
Laser Q-switched Nd:YAG 1064 nm	5	41,69%
Laser de CO2 fracionado superpulso	1	8,33%
Laser de picossegundos de 755 nm	1	8,33%
Laser de túlio fracionado	1	8,33%
Ultrassom focalizado de alta intensidade	1	8,33%
Laser de alexandrita de picossegundos	1	8,33%
Laser de diodo 1927 nm – não ablativo	1	8,33%
Laser fracionado de picossegundos 1064 nm	1	8,33%

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

A tabela 7 apresenta os recursos eletrofototermoderápicos mais utilizados no tratamento do melasma. Logo, o Laser Q-switched Nd:YAG 1064 nm apresenta o maior percentual, de 41,69%, enquanto o Laser de CO2 fracionado superpulso, Laser de picossegundos de 755 nm, Laser de Túlio fracionado, Ultrassom focalizado de alta intensidade, Laser de alexandrita de

picossegundos, Laser de diodo 1927 nm (não ablativo) e Laser fracionado de picossegundos 1064 nm mostram um percentual de 8,33% cada.

O Laser Q-switched Nd-YAG 1064 nm também chamado de tonificação a laser, é capaz de destruir seletivamente a melanina nos melanóforos, enquanto as células que contém melanina permanecem intactas, resultando na despigmentação segura e eficaz do melasma. Apresenta efeitos colaterais leves (LEE et al., 2022).

O laser de CO2 fracionado rapidamente remove a pigmentação da superfície, ativa a renovação da queratina e a síntese de colágeno, gera a decomposição do pigmento e assim, uniformiza a cor da pele (QU et al., 2021).

O laser de picossegundos é muito usado para rejuvenescimento, mas sua atuação vem sendo estudada para o tratamento do melasma, sendo assim, foi visto que o laser de picossegundos de 755 nm de feixe completo oferece menos tempo de inatividade e desconforto no tratamento, com menos efeitos colaterais, ao contrário do laser de picossegundos de 755 nm com acoplamento de matriz de lentes difrativas (MANUSKIATTI et al., 2021).

O laser de túlio fracionado é um sistema que emite energia de laser a 1927 nm que permite maior capacidade de se direcionar na discromia (ALHARBI, 2021).

O ultrassom focalizado de alta intensidade, na prática dermatológica, tem sido introduzido como uma opção invasiva para rejuvenescimento da pele, através da regeneração do colágeno. Também está sendo visto que há eficácia no tratamento do melasma, pois atua destruindo a melanina da epiderme e derme superior (VACHIRAMON et al., 2019).

O laser de alexandrita de picossegundos tem uma duração de pulso ultracurta em comparação aos lasers tradicionais, resultando numa intensa fotomecânica, que destrói seletivamente e efetivamente o alvo, causando danos mínimos aos tecidos circundantes (JO et al., 2018).

O laser de diodo 1927 não ablativo produz melhora do melasma e não gera hiperpigmentação pós-inflamatória (WILSON et al., 2018).

O laser de picossegundos é um tratamento que visa reduzir os efeitos adversos, ele é um sistema de laser com múltiplas durações de pulso de apenas 300 a 500 picossegundos, mas estudos já evidenciam que uma energia mais alta pode ser gerada, com menor efeito térmico associado, minimizando o risco de cicatrizes e diminuindo os danos às estruturas ao redor da pele, dito isso, o laser de picossegundos de 1064 nm é eficaz no tratamento do melasma (CHALERMCHAI; RUMMANEETHORN, 2018).

TABELA 8 – Distribuição de artigos por Desfecho

AUTOR/ ANO	DESFECHO
SINGH et al., 2019	Os resultados desse estudo mostram que o uso de filtro solar com alto fator de proteção solar no rosto associado com conselhos de fotoproteção física, em pacientes com melasma durante um tratamento de três meses, não altera a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D em condições indianas.
CHATTERJEE; NEEMA; RAJPUT, 2022	O estudo mostrou que a formulação patenteada é mais eficaz em comparação com o placebo na atenuação do melasma obtida pela terapia de combinação tripla. Tendo também efeitos adversos mínimos e podendo ser usado por longos períodos, pode ser usado com a mesma frequência do protetor solar reduzindo ainda assim o melasma e garantindo o controle sem causar nenhum transtorno ao paciente.
CANTELLI et al., 2022	O estudo evidenciou que a ação do soro clareador na pele apresentou rápida eficácia na diminuição da hiperpigmentação do melasma com boa tolerância, porém esses resultados precisam ser confirmados em estudos randomizados e controlados com um tamanho maior de amostra.
ZHANG et al., 2019	Evidenciou-se que o creme contendo a mistura de ervas é eficaz e seguro para o tratamento do melasma, pelo fato do seu mecanismo múltiplo que inclui ação anti-inflamatória, antioxidante, inibidora da melanogênese e também melhorando a barreira de permeabilidade.
BRONZINA et al., 2020	O estudo salientou que a combinação cosmética tópica se faz uma opção de tratamento eficaz e tolerável no tratamento do melasma e pode ser uma alternativa segura à hidroquinona. Esses resultados também ressaltam a importância de direcionar as vias e componentes celulares que se envolvem no melasma para galgar melhores resultados.
ARROWITZ et al., 2019	Foi visto que a eficácia da formulação do Thiamidol teve uma melhora significativa em relação à diminuição geral da intensidade das manchas escuras ao longo do período de estudo. O Thiamidol foi bem tolerado e bem percebido, o qual representa um agente eficaz no tratamento do melasma.
KANDILA et al., 2022	O estudo ressalta que os sistemas de entrega eletrossômica e niossomal nanodimensionados contendo o Ascorbil Fosfato de Magnésio (MAP) foram formulados e aprimorados utilizando o planejamento fatorial. Ambos os géis etssômicos e niossomais mostraram melhora significativa no melasma, sendo os etssomais com resposta mais rápida e efeito mais duradouro e os niossomais com efeitos colaterais mínimos. Sendo assim, a combinação das duas formulações pode trazer resultados mais rápidos, duradouros e eficazes.
IBRAHIM et al., 2021	O estudo mostrou que o creme tópico de silimarina e o laser Q-switched Nd: YAG 1064-nm de baixa fluência mostraram-se como opções seguras e eficazes no tratamento do melasma sem efeitos colaterais significativos em uma análise de curto período.
JAVEDAN et al., 2021	Evidenciou-se no presente estudo um efeito positivo do creme extraído de <i>Dorema ammoniacum</i> no melasma. Conseqüentemente, no tratamento antes e depois da intervenção a área do melasma teve uma significativa redução de seu tamanho. Não obstante, existiu pouca melhora nas observações da amostra de placebo, também nenhum efeito colateral foi constatado e declarado pelos pacientes. Os resultados também significaram um avanço na área de pigmentação e melhoria na qualidade de vida dos pacientes, está se relaciona às condições sociais e psicológicas. Sendo assim, é um tratamento útil para clarear e melhorar os pigmentos da pele com mínimos efeitos colaterais.
DISPHANURAT; SRISANTITHUM, 2021	O estudo evidenciou que a combinação de 0,15% de isobutilamido tiazolil resorcinol (ITR) e 0,15% ITR + ácido hialurônico (HA) reduziu efetivamente a gravidade do melasma. Sendo assim, o HA pode melhorar significativamente a homogeneidade do melasma.

QU Y et al., 2021	O estudo apresentou os resultados da aplicação do laser de CO2 fracionado combinado com a solução de ácido tranexâmico (TXA) comparado com o grupo que realizou apenas a monoterapia de TXA. O laser fornece uma boa melhora clínica, dilatação dos capilares e redução do fotoenvelhecimento. Sendo assim, quando os dois métodos são combinados a solução de TXA pode evitar a hiperpigmentação pós-inflamatória, portanto a terapia combinada é eficaz e segura se comparada a terapia isolada.
NGUYEN et al., 2020	O presente estudo controlado e randomizado demonstrou que a cisteamina tópica pode ser tão eficaz quanto a hidroquinona tópica após 16 semanas de aplicação no tratamento do melasma. A cisteamina tópica pode desempenhar o papel de agente tópico para aqueles indivíduos com melasma moderado. Durante o período de aplicação, alguns efeitos colaterais puderam ser notados de forma mais comum naqueles que utilizaram cisteamina tópica do que nos que utilizaram hidroquinona tópica, porém foram leves e reversíveis. Ressalta-se que são necessários estudos maiores para fazer uma avaliação mais detalhada e conclusiva do papel da cisteamina tópica no tratamento do melasma.
VACHIRAMON et al., 2020	O estudo prospectivo randomizado apontou a utilização do isobutilamido tiazolil resorcinol (ITR) e do laser Q-switched Nd: YAG (LFQS) de forma combinada no tratamento do melasma em asiáticos. O estudo evidencia que a combinação do ITR com o LFQS resulta em maior redução e melhora clínica mais rápida do melasma em relação a monoterapia LFQS. Partindo desses resultados, o ITR pode servir como um tratamento adjuvante, eficaz e seguro para pacientes com hiperpigmentação facial. Se fazem necessários estudos realizados em períodos mais longos com acompanhamento para efetivar a eficácia e segurança do ITR.
MANUSKIATTI et al., 2020	O estudo destacou que o laser de picosssegundos de 755 nm é seguro e eficaz para o tratamento do melasma em pacientes com a pele escura, e o uso das lentes difrativas não tem benefícios a mais do que a ótica plana na remoção da pigmentação.
KARRABI; DAVID; SAHEBKAR, 2020	O estudo observou a ação da cisteamina 5% no tratamento do melasma em relação à fórmula Kligman modificada (MKF) onde cisteamina 5% se manifesta com maior eficácia em relação à MKF, tendo vantagem de ser melhor tolerada pelos indivíduos, apresentando nenhuma ou mínima irritação.
DEV et al., 2020	Conclui-se que não houve diferença entre o laser Q-switched Nd-YAG (QSNYL) de baixa fluência e a combinação tripla (TC) como monoterapia no tratamento do melasma em pacientes com pele escura. Houve reaparecimento do melasma depois de interromper a terapia em ambos os grupos. Houve também efeitos colaterais reversíveis, porém mais frequentes no grupo de TC. Sendo assim, ambas modalidades apresentaram resultados fracos, necessitando de mais estudos para confirmar eficácia.
LIMA et al, 2020	O presente estudo conclui que a cisteamina 5% tópica mostrou-se mais segura, melhor tolerada e eficaz quando utilizada num período de duas horas à noite em relação aos parâmetros colorimétricos e melhora geral da face, apesar de seu desempenho na atenuação do Melasma area and severity index modificado (mMASI) e Melasma quality of Live Scale (MELASQoL) ser inferior a 4% hidroquinona no tratamento do melasma após 120 dias.
WANITPHAKDEE DECHA et al., 2020	O estudo demonstrou a eficácia da combinação de ácido tranexâmico tópico com o laser de túlio subablativo fracionado de 1927 nm no tratamento do melasma, a qual foi vista melhora significativa após quatro sessões de tratamento e mantida até 3 meses após o tratamento final, porém, após 6 meses o resultado reduziu um pouco mas ainda assim se manteve positivo, entretanto, com um protocolo de tratamento minimamente invasivo e indolor de 3 a 4 meses, pode oferecer um resultado definitivo para o melasma.
KIM et al., 2020	O estudo aponta que a aplicação tópica da combinação de vitamina C, E e ácido ferúlico pode ser um tratamento promissor para o melasma. Podendo

	potencializar com uso de lasers Q-switched Nd:YAG (QSNY) de 1064 nm, porém requer mais estudos para confirmar a afirmativa.
GHEISARI et al., 2019	Constatou-se no estudo que o metimazol é capaz de ser uma alternativa para o tratamento do melasma de forma isolada ou combinada com outros ativos, entretanto, não é tão eficaz quanto a hidroquinona. Sendo assim, se faz necessário mais estudos com amostras maiores.
VACHIRAMON et al., 2019	Acredita-se que o ultrassom focalizado de alta intensidade pode ser um adjuvante no tratamento do melasma. Todavia, se faz necessário mais estudos com amostra maior e configurações de parâmetros adequados para estabelecer sua eficácia.
CHANNAKESHA VAIAH; CHANDRAPPA, 2019	Evidenciou-se que a metformina tópica é uma nova modalidade de tratamento para o melasma, segura e eficaz quanto a terapia de combinação tripla, mas que ainda requer mais estudos com amostras maiores.
WANG et al., 2019	O estudo mostrou que o laser de alexandrita de picossegundos com um conjunto de lentes difrativas (DLA) teve eficácia comparável com a terapia de combinação tripla no melasma. Também foi visto que intervalos de tratamento a laser de >4 semanas com baixa fluência pode ser mais seguro. Sendo assim, o laser de alexandrita 755 nm com DLA é uma opção interessante no tratamento do melasma, apesar disso, ainda precisa de estudos com amostras maiores.
GARG et al., 2019	O estudo ressalta que o peeling químico melhora significativamente o melasma e o ácido glicólico é um peeling seguro, eficaz, tolerável e de resposta rápida. Já a combinação de ácido tricloroacético com ácido glicólico não obteve benefícios adicionais, necessita de mais estudos para ver a eficácia dessa combinação.
TAGHAVI et al., 2018	Viu-se que a hidroquinona lipossomal tem um resultado significativo, porém nada superior em comparação ao método convencional. Entretanto, é uma opção de tratamento.
LAOTHAWORN; JUNTONGJIN, 2018	O ácido tranexâmico a 3% é considerado um adjuvante promissor em comparação ao laser Q-switched Nd:YAG de 1064 nm sozinho para o tratamento do melasma.
WILSON et al., 2018	O laser de diodo não ablativo fracionado de 1927 nm teve melhora significativa no melasma em pacientes de pele do tipo III a V após 4 semanas de tratamento, mesmo sem uso da hidroquinona tópica.
CHALERMCHAI; RUMMANEETHO RN, 2018	A junção do laser fracionado de picossegundos de 1064 nm ao tratamento com hidroquinona 4% é eficaz e segura, sendo melhor que apenas a hidroquinona 4% isolada para o tratamento do melasma.

FONTE: Dados da pesquisa, 2023

Dos estudos que fizeram uso do laser, somente dois utilizaram de forma isolada, sendo possível concluir que o laser de diodo não ablativo fracionado de 1927 nm teve melhora significativa no melasma em pacientes de pele do tipo III a V e o laser de picossegundos de 755 nm foi seguro e eficaz para o tratamento do melasma em pacientes com a pele escura. Ambos apresentaram respostas eficazes em fototipos altos.

Os outros lasers foram utilizados em combinação, sendo possível concluir que o laser de CO2 fracionado combinado com a solução de ácido tranexâmico foi eficaz e segura se comparada a terapia isolada. Assim como a combinação de vitamina C, E e ácido ferúlico pode ser um tratamento promissor para o Melasma, que pode ser potencializado com uso de lasers

Q-switched Nd:YAG (QSNY) de 1064 nm. Já o laser de alexandrita 755 nm se mostrou eficaz quando comparado com a terapia de combinação tripla (fluocinolona 0,01%, hidroquinona 4% e tretinoína 0,05%) no melasma. Já a junção do laser fracionado de picossegundos de 1064 nm ao tratamento com hidroquinona 4% é eficaz e segura, sendo melhor que apenas a hidroquinona 4% isolada para o tratamento do melasma. A utilização do isobutilamido tiazolil resorcinol e do laser Q-switched Nd: YAG de forma combinada no tratamento do melasma resultou em maior redução e melhora clínica mais rápida do Melasma. O creme tópico de silimarina junto ao laser Q-switched Nd: YAG 1064-nm de baixa fluência mostraram-se como opções seguras e eficazes no tratamento do melasma sem efeitos colaterais significativos em uma análise de curto período. O ácido tranexâmico a 3% é considerado um adjuvante promissor em comparação ao laser Q-switched Nd:YAG de 1064 nm sozinho para o tratamento do Melasma.

Dois estudos que utilizaram laser com combinação tópica, embora demonstraram efeito benéfico durante a utilização, houve o reaparecimento do Melasma posteriormente. Assim, a combinação de ácido tranexâmico tópico com o laser de túlio subablativo fracionado de 1927 nm foi eficaz no tratamento do melasma, a qual foi visto melhora significativa após quatro sessões de tratamento e mantida até 3 meses após o tratamento final, porém, após 6 meses o resultado reduziu um pouco, mas ainda assim se manteve positivo. E a associação do laser Q-switched Nd-YAG de baixa fluência e a combinação tripla (fluocinolona 0,01%, hidroquinona 4% e tretinoína 0,05%) não apresentou eficácia, uma vez que houve reaparecimento do melasma depois de interromper a terapia em ambos os grupos.

Somente um estudo fez uso do Ultrassom focalizado de alta intensidade e concluíram que este pode ser um adjuvante no tratamento do melasma.

O estudo que fez uso do ácido kójico a 2% realizou suas conclusões quanto ao uso do protetor solar e a concentração de vitamina D e não o impacto destes no Melasma propriamente dito.

Quanto a hidroquinona, a mesma foi utilizada sozinha ou na combinação tripla em associação com os lasers demonstrando efeitos importantes no Melasma, porém de forma tópica, esta substância foi testada isoladamente e percebeu-se resultado significativo.

O estudo que fez a Combinação patenteada (fenil etil resorcinol, nonapeptídeo -1, ácido aminoetil fosfínico, antioxidantes e protetor solar) podendo concluir que essa formulação pode ser usada com a mesma frequência do protetor solar reduzindo ainda assim o melasma e garantindo o controle sem causar nenhum transtorno ao paciente.

Evidenciou-se um estudo um efeito positivo do creme extraído de *Dorema ammoniacum* no melasma. Consequentemente, no tratamento antes e depois da intervenção a área do melasma teve uma significativa redução de seu tamanho.

O tratamento com uso do Isobutilamido tiazolil resorcinol 0,15% e Ácido hialurônico evidenciou que a combinação de 0,15% de isobutilamido tiazolil resorcinol (ITR) e 0,15% ITR + ácido hialurônico (HA) reduziu efetivamente a gravidade do melasma. Sendo assim, o HA pode melhorar significativamente a homogeneidade do melasma.

Com relação a cisteamina, um estudo demonstrou que a cisteamina tópica pode ser tão eficaz quanto a hidroquinona tópica após 16 semanas de aplicação no tratamento do melasma.

Associado a Fórmula Kligman modificada (4% de hidroquinona, 0,05% de ácido retinóico e 0,1% de betametasona), o foi observado que a cisteamina 5% se manifesta com maior eficácia, além de ser melhor tolerada pelos indivíduos, apresentando nenhuma ou mínima irritação.

O estudo que fez uso de peeling químico Ácido glicólico 35% e Ácido tricloroacético melhora significativamente o melasma e o ácido glicólico é um peeling seguro, eficaz, tolerável e de resposta rápida. Já a combinação de ácido tricloroacético com ácido glicólico não obteve benefícios adicionais, necessita de mais estudos para ver a eficácia dessa combinação.

Metimazol, bem como a Metiformina, o Ascorbil fosfato de magnésio, a Tiamidol 0,2%, o Soro clareador a base de 4-n-butilresorcinol, ácido hidroxifenoxipropiônico, niacinamida, ácido glicólico e glicirrizato dipotássico demonstraram serem opções terapêuticas para o Melasma.

6 CONCLUSÃO

Como foi possível evidenciar, a hidroquinona foi a substância mais presente nos estudos, seja isolada, nas concentrações 4% e 2%, ou associada com outras substâncias. Quanto aos recursos eletrofototerápicos, os mais utilizados foram os lasers, embora de vários tipos, dentre todos os lasers, o mais utilizado nos estudos foi o Laser Q-switched Nd:YAG 1064 nm. O fototipo mais encontrado nos pacientes com Melasma, segundo os estudos foi o fototipo IV, o que corrobora com a literatura, que apresenta o Melasma sendo mais comum em fototipos altos.

O tempo de tratamento dos estudos foram diversos, até pela diversidade dos tratamentos, porém o tempo de acompanhamento mais comum foi de 12 semanas.

Como já citado, a hidroquinona segue sendo padrão ouro de tratamento no melasma, mas tratamentos como combinações patenteadas de creme de ervas, extrato de *dorema ammoniacum*, e thiamidol estão cada vez mais tendo eficácia. Os lasers de Q-switched Nd:YAG 1064 nm, CO2 fracionado, picossegundos de 755 nm, de 1064 nm e o túlio subablativo fracionado de 1927 nm combinados com cisteamina 5%, ácido tranexâmico e creme de silimarina tem ganhado espaço em relação a condutas para o melasma.

Os estudos apresentaram diversas possibilidades terapêuticas para o Melasma, porém poucos realizaram follow up para averiguar a duração do efeito, sendo essencial para recomendação e interrupção de tratamento para Melasma.

Dessa forma, é possível evidenciar diversas possibilidades terapêuticas que cabe ao profissional selecionar a melhor escolha a partir de uma minuciosa avaliação, julgando a partir das indicações e contraindicações de cada recurso, afim de ser realizada a melhor escolha terapêutica para seu paciente.

Faz-se necessário mais estudos para verificar a eficácia de novos produtos e combinações, visando um leque maior de opções para o tratamento do melasma.

REFERÊNCIAS

AKABANE, A. L.; ALMEIDA, I. P.; SIMÃO, J. C. L. Avaliação dos índices de qualidade de vida (MELASQoL e DLQI) e do MASI em pacientes com melasma tratadas com *Polypodium Leucotomos*. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 214-217, 2017.

ALTAEI T. The treatment of melasma by silymarin cream. **BMC Dermatol**, 2012.

ARIEMBI, D.; INDAR, R. W.; ADRIANI, D. M. Eficácia do creme com ácido tranexâmico a 4% e laser QS Nd: YAG 1064 nm de baixa fluência no melasma: um estudo duplocego, randomizado e controlado. **Surgical & cosmetic dermatology**. Brasil, 2020.

ARROWITZ, C.; SCHOELERMANN, A. M.; MANN, T.; JIANG, L. I.; WEBER, T.; KOLBE, L. Effective tyrosinase stimulation by thiamidol results in significant improvement in mild to moderate melasma. **J Invest Dermatol**, 2019.

ARTZI, O.; HOROVITZ, T.; BAR-ILAN, E.; SHEHADEH, W.; KOREN, A.; ZUSMANOVITCH, L.; MEHRABI, J. N.; SALAMEH, T.; NELKENBAUM, G. I.; ZUR, E.; SPRENCHEK, E.; MASHIAH, J. A patogênese do melasma e implicações para o tratamento. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2021. 20 (11), 3432-3445.

AUSTIN, E.; NGUYEN, J. K.; JAGDEO, J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **J Drugs Dermatol**. 2019.

BALL, A.; KATHARINE, L.; BASIL, M. H. Avanços no tratamento do melasma: uma revisão da literatura recente. **Cirurgia dermatológica**. 2012. 38.7: pt1 971-984.

BARRETO, G. S.; CHAVES, L. V. F. A busca incessante de procedimentos estéticos para um envelhecimento natural e saudável. **Revista Saúde e Ciência online**, 2020 9.2: 150-307.

BEYZAEE, A. M.; PATIL, A.; GOLDUST, M.; MOSLEMI, M.; KAZEMINEJAD A.; ROKNI, G. R. Eficácia Comparativa de Laser de CO2 Fracionado e Q-Switched Nd: Laser YAG em Terapia Combinada com Ácido Tranexâmico em Melasma Refratário: Resultados de um Ensaio Clínico Prospectivo. **Cosméticos**. 2021. 8.2: 37.

BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L. SCHAFFER, J. V. *Dermatologia - 3º edição*. Rio de Janeiro: **Elsevier Editora Ltda**. 2015.

BORGES, F. S.; SCORZA, F. A. *Terapêutica em estética: conceitos e técnicas*. São Paulo: **Phorte**. 2016.

BRONZINA, E.; CLEMENT, A.; MARIE, B.; CHONG F. K. T.; FAURE, P.; PASSERON, T. Efficacy and tolerability in melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative study against 4% hydroquinone. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2020.

CÂMARA, V. L. Anatomia e Fisiologia da Pele. **MedicinaNET**. 2009.

CANTELLI, M.; FERRILLO, M.; GRANGER, C.; FABBROCINI, G. An open-label, investigator-initiated, single-center, prospective, pilot clinical study to evaluate the efficacy of a skin whitening serum applied twice daily combined with a spot-preventing SPF50+ sunscreen in healthy female subjects with melasma hyperpigmentation. **J Cosmet Dermatol**, 2022.

CHALERMCHAI T.; RUMMANEETHORN P. Efeitos de um laser de picosegundo fracionado de 1.064 nm para o tratamento de melasma dérmico e misto. **J Cosmet Laser Ther**. 2018 20(3):134–139.

CHANNAKESHAVIAIAH, B. R.; CHANDRAPPA A. N. K. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial. **J Cosmet Dermatol**, 2019.

CHATTERJEE, M.; NEEMA, S.; RAJPUT, G. R. A randomized controlled pilot study of a proprietary combination versus sunscreen in melasma maintenance. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, 2022.

CHEN, L.; XU, Z.; JIANG, M.; ZHANG, C.; WANG, X.; XIANG, L. Light-emitting diode 585 nm photomodulation inhibiting melanin synthesis and inducing autophagy in human melanocytes. **Journal of dermatological Science**. 2018. V. 89, n. 1, p. 11-18.

COSTA, A.; MOISÉS, T. A.; CORDERO, T.; ALVES, C. R. T.; MARMIRORI, J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2010, v. 85, n. 5

DEV, T.; SREENIVAS, V.; SHARMA, V. K.; SAHNI, K.; BHARI, N.; SETHURAMAN, G. A split face randomized controlled trial comparing 1,064 nm Q-switched Nd-YAG laser and modified Kligman's formulation in patients with melasma in darker skin. **Int J Dermatol**, 2020.

DISPHANURAT, W.; SRISANTITHUM, B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl

resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. **J Cosmet Dermatol**, 2021.

DONATO, H.; DONATO M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**. 2019. 32.3.

DOOLAN B. J.; GUPTA M. Melasma. **Australian journal of general practice**. 2021. 50(12), 880–885.

DORMSTON, P. W. G.; ECHAGÜE, V. A.; DAMONTE, P. S. H.; RIEDEL, J.; FILBRY, A.; WARNKE, K.; LOFRANO, C.; ROGGENKAMP, D.; NIPPEL, G. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. **Int J Cosmet Sci**, 2020.

DUNBAR, S.; POSNICK, D.; BLOOM B.; ELIAS C.; ZITO P.; GOLDBERG D. J. Tratamento de melasma com dispositivo baseado em energia: uma atualização e revisão da literatura, **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. 2017. 19:1, 2 -12.

ERCOLE, F. F.; MELO L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**. 2014. 18.1: 9-12.

FARSHI, S.; MANSOURI, P.; KASRAEE, B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. **J Dermatolog Treat**, 2020.

GARG, S.; THAMI, GP.; BHALLA, M.; KAUR, J.; KUMAR, A. Comparative Efficacy of a 35% Glycolic Acid Peel Alone or in Combination With a 10% and 20% Trichloroacetic Acid Spot Peel for Melasma: A Randomized Control Trial. **Dermatol Surg**, 2019.

GHEISARI, M.; DADKHAHFAR, S.; OLAMAEI, E.; MOGHIMI, H. R.; NIKNEJAD, N.; NOBARI N. N. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial. **J Cosmet Dermatol**, 2019.

GHELLERE, I. C.; BRANDÃO B. J. F. A pele e o melasma: prevenção e tratamento na gravidez. **BWS Journal** 3. 2020. 1-11.

GONCHOROSKI, D. D.; CORRÊA G. M. Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. **Infarma**. 2005. 17.3-4: 84-8.

GONZÁLEZ, M. V.; MARTÍ, P. A.; GONZÁLEZ, N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2022.

GRIMES, P. E.; IJAZ, S.; NASHAWATI, R.; KWAK, D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. **Int J Womens Dermatol**, 2018.

HADDAD, A.L.; MATOS, L.F.; BRUNSTEIN, F.; FERREIRA, L.M.; SILVA, A.; COSTA, D. J. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. **Int J Dermatol**. 2003.

HAKOZAKI, T.; MINWALLA, L.; ZHUANG, J.; CHHOA, M.; MATSUBARA, A.; MIYAMOTO, K.; GREATENS, A.; HILLEBRAND, G. G.; BISSETT, D. L.; BOISSY, R. E. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. **Br J Dermatol**. 2002. 147(1):20-31.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review* * Study conducted at the Department of Dermatology and Radiotherapy, Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp) - Botucatu (SP), Brazil. . **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2014.

HOUSHMAND, E. B. Effect of glycolic acid, phytic acid, soothing complex containing Emulsion on Hyperpigmentation and skin luminosity: A clinical evaluation. **J Cosmet Dermatol**, 2021.

HUERTH, K. A.; HASSAN, S.; CALLENDER, V. D. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. **J Drugs Dermatol**, 2019.

HUH, C. H.; SEO, K. I.; PARK, J.Y.; LIM, J. G.; EUN, H.C.; PARK, K.C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. **Dermatology**. 2003.

IBRAHIM, S. M. A.; FARAG, A. S.; ALI, M. S.; EL-GENDY, W. M. A. F. Efficacy and Safety of Topical Silymarin Versus Low Fluence 1064-nm Q Switched Nd:YAG Laser in the Treatment of Melasma: A Comparative Randomized Trial. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2021.

JAHARA, R. S. Sistema 4M no tratamento do melasma: peeling químico, peeling de cristal e diamante e LED. Rio de Janeiro: **Thieme Revinter Publicações**. 2018.

JAVEDAN, K.; HYDARPUR, F.; POUR, M. P.; NAJAFI, F.; MIRZAEI, S.; RAHIMI, R.; GRAVANDI, M. M.; FARZAEI, M. H. The formulation and efficacy of topical Dorema ammoniacum in treating Melasma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. **J Complement Integr Med**, 2021.

JO, D. J.; KANG, I. H.; BAEK, J. H.; GWAK, M. J.; LEE, S. J.; SHIN, M. K. Using reflectance confocal microscopy to observe in vivo melanolysis after treatment with the picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in melasma. **Dermatol Res Pract**, 2021.

KANDIL, S. M.; SOLIMAN, I. I.; DIAB, H. M.; BEDAIR, N.I.; MAHROUS, M.H.; ABDOU, E. M. Magnesium ascorbyl phosphate vesicular carriers for topical delivery; preparation, in-vitro and ex-vivo evaluation, factorial optimization and clinical assessment in melasma patients. **Drug Deliv**, 2022.

KAGHA, K.; FABI, S.; GOLDMAN, M. P. Melasma's Impact on Quality of Life. **J Drugs Dermatol**. 2020.

KARRABI, M.; DAVID, J.; SAHEBKAR, M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. **Skin Res Technol**, 2020.

KHEMIS, A.; KAIIFA, A.; QUEILLE-REUSSEL, C.; DUTEIL, L.; ORTONNE, J. P. Avaliação da eficácia e segurança do soro de rucinol em pacientes com melasma: um estudo controlado randomizado. **British Journal of Dermatology**. 2007. 156,5: 997-1004.

KIM, J.; KIM, J.; LEE, Y. I.; ALMURAYSHID, A.; JUNG, J. Y.; LEE, J. H. Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, vitamin E, and ferulic acid after Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation. **J Cosmet Dermatol**, 2020.

KWON, S. H.; NA, J. I.; CHOI, J. Y.; PARK, K. C. Melasma: Updates and perspectives. **Exp Dermatol**. 2019.

LAOTHAWORN, V.; JUNTONGJIN, P. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma, **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, 2018.

LEE, Y. S.; LEE, Y. J.; LEE, J. M.; HAN, T.Y.; LEE, J. H.; CHOI, J. E. The Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment for Melasma: A Systematic Review. **Medicina (Kaunas)**, 2022.

LIMA, P. B.; DIAS, J. A. F.; CASSIANO, D.; ESPOSITO, A. C. C.; BAGATIN, E.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. **Int J Dermatol**, 2020.

LYON, S.; SILVA, R. C. D. **Dermatologia Estética - Medicina e Cirurgia Estética**. Rio de Janeiro: **MedBook Editora**. 2015.

MACEDO, J. R. B. Fisiopatologia do melasma. *Monografia (Especialização)-Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga*. São Paulo. 2019.

MAJID, I.; ALEEM, S. Melasma: Atualização em Epidemiologia, Apresentação Clínica, Avaliação e Pontuação. **Journal of Skin and Stem Cell**. 2021. 8.4.

MANUSKIATTI, W.; YAN, C.; TANTRAPORNPONG, P.; CEMBRANO, K. A. G.; TECHAPICHETVANICH, T.; WANITPHAKDEEDECHA, R. A Prospective, Split-Face, Randomized Study Comparing a 755-nm Picosecond Laser With and Without Diffractive Lens Array in the Treatment of Melasma in Asians. **Lasers Surg Med**, 2021.

MARTINS, L. T.; SILVA, M. V. V. P.; BATISTA, M. V; PINO, L. Melasma e sua importância no contexto médico. **Revista Saber Digital**. 2017. 10.2: 20-26.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. "Fisiopatologia do melasma." **Anais brasileiros de dermatologia**. 2009. 84: 623-635.

NASCIMENTO D. B.; FERNANDES, I. V.; FIGUEIREDO, S. S.; ROSÁRIO, K. D.; ÁLVARES, A. C. M. Etiologia e tratamento medicamentoso de melasmas durante a gestação. **Revista de Iniciação Científica e Revisão**. 2019.

NASROLLAHI, A. S.; NEMATZADEH S. M.; SAMADI, A.; AYATOLLAHI, A.; YADANGI, S.; ABELS, C.; FIROOZ, A. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. **Clin Cosmet Investig Dermatol**, 2019.

NEAGU, N.; CONFORTI, C.; AGOZZINO, M.; MARANGI, G. F.; MORARIU, S. H.; PELLACANI, G.; PERSICHETTI, P. D.; SEGRETO, F.; ZALAUDEK, I.; DIANZANI, C. Melasma treatment: a systematic review. **J Dermatolog Treat**. 2022.

NGUYEN, J.; REMYN, L.; CHUNG, I. Y.; HONIGMAN, A.; TEHRANI, S. G.; WUTAMI, I.; WONG, C.; PAUL, E.; RODRIGUES, M. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. **Australas J Dermatol**, 2021.

NICOLETTI, M. A.; ORSINE, E. M. A.; DUARTE, A. C. N.; BUONO, G. A. Hiperchromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. **Cosmetics & Toiletries**. 2002. 14.3.

OLIVEIRA, A. R.; BARBOSA, D. B. M.; PEREIRA, E. M. T.; HERRERA, S. D. S. C. Tratamentos tópicos de melasma. Amazônia: **Science & Health**. 2021. 9.2: 77-88.

OMAR, S. S.; ZAKI, N. M.; NABARAWY, E. A. E.; FARAG, E. A. A study comparing chemical peeling using modified jessner's solution and 15% trichloroacetic acid versus 15% trichloroacetic acid in the treatment of melasma. **Dermatosurgery round**. 2009. v.54, n.3.

OWOLABI, J. O.; FABIYI, O. S.; ADELAKIN, L. A.; EKWERIKE, M. C. Effects of Skin Lightening Cream Agents - Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats. **Clin Cosmet Investig Dermatol**, 2020.

PAULA, S. Comparação do laser e do LED no processo de cicatrização em feridas cutâneas: uma revisão. Novo Hamburgo-RS, **Ciência&Saúde**. 2016. v. 9, n. 1, p. 55-61.

PAULIN, J. V.; FORNACIARI, B.; BREGADIOLLI, B. A.; BAPTISTA, M. Melanina, um pigmento natural multifuncional. **arXiv pré-impressão arXiv**. 2021. 2107.12481.

PAWASKAR, M. D.; PARIKH, P.; MARKOWSKI, T.; MCMICHAEL, A. J.; FELDMAN, S. R.; BALKRISHNAN, R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. **J Dermatolog Treat**. 2007.

PLENSDORF, S.; LIVIERATOS, M.; DADA N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. **Am Fam Physician**. 2017. Dec 15;96(12):797-804. PMID: 29431372.

PORAT, K. Etiologia, clínica y manejo del melasma. **Rev Med Cos Cen**. 2011.

QU, Y.; WANG, F.; LIU, J.; XIA, X. Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO2 laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments. **J Cosmet Dermatol**, 2021.

RAJANALA, S.; MAYMONE, M.B.; VASHI, N. A. Patogênese do melasma: uma revisão das últimas pesquisas, achados patológicos e terapias investigativas. **Revista Online de Dermatologia**. 2019. 25(10).

ROSA, C.; LUBI, N. Utilização do ácido mandélico no clareamento de melasmas em fototipos elevados. **DOCPLAYER**. 2012.

SERRANO, M. J.; BOLI V. P.; MONFERRER C. J.; ESPINOSA A. P.; CISNEROS M. S.; GIL G. M. F. Metformina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas: una revisión narrativa. **Aten primaria**, 2022.

SHAH, M.; CRANE J. S. Microdermabrasion. **StatPearls Publishing**. 2022.

SINGH, S.; JHA, B.; TIWARY; N. K.; AGRAWAL, N. K. Does using a high sun protection factor sunscreen on face, along with physical photoprotection advice, in patients with melasma, change serum vitamin D concentration in Indian conditions? A pragmatic pretest-posttest study. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, 2019.

SOLIMAN, M. M.; RAMADAN, S.A.; BASSIOUNY, D.A.; ABDELMALEK, M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. **J Cosmet Dermatol**, 2007.

STEINER, D.; FEOLA, C.; BIALESKI, N.; SILVA, F. A. M. Tratamento do melasma: revisão sistemática. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. 2009. v.1, n.2, p.87-94.

TAGHAVI, F.; BANIHASHEMI, M.; ZABOLINEJAD, N.; SALEHI, M.; JAAFARI, M. R.; MARHAMATI, H.; GOLNOURI, F.; DORRI, M. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. **J Cosmet Dermatol**, 2019.

TRUCHUELO, M.; CERDÁ, P.; FERNÁNDEZ, L. F. Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. **Actas Dermosifiliogr**. 2017.

VACHIRAMON, V.; IAMSUMANG, W.; CHANASUMON, N.; THADANIPON, K.; TRIYANGKULSRI, K. A study of efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the treatment of melasma in Asians: A single-blinded, randomized, split-face, pilot study. **J Cosmet Dermatol**, 2019.

VACHIRAMON, V.; LEERUNYAKUL, K.; KOSITKULJORN, C.; CHAYAVICHITSILP, P. Combined isobutylamido thiazolyl resorcinol and low-fluence Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of facial hyperpigmentation: A randomized, split-face study. **J Cosmet Dermatol**, 2020.

WANG, J. V.; CHRISTMAN, M. P.; FENG, H.; FERZIL, G.; JEON, H.; GERONEMUS, R. G. Fornecimento assistido por laser de ácido tranexâmico para melasma: estudo piloto usando um novo laser de fibra de túlio fracionado de 1927 nm. **Jornal de dermatologia cosmética**. 2021. 20.1: 105-109.

WANG, Y. J.; LIN, E. T.; CHEN, Y. T.; CHIU, P. C.; LIN, B. S.; CHIANG, H. M.; HUANG, Y. H.; WANG, K. Y.; LIN, H. Y.; CHANG, T. M.; CHANG, C. C. Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite laser with a diffractive lens array and triple combination cream in female asian patients with melasma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2020.

WANITPHAKDEEDECHA, R.; SY-ALVARADO, F.; PATTHAMALAI, P.; TECHAPICHETVANICH, T.; EIMPUNTH, S.; MANUSKIATTI, W. The efficacy in treatment of facial melasma with thulium 1927-nm fractional laser-assisted topical tranexamic acid delivery: a split-face, double-blind, randomized controlled pilot study. **Lasers Med Sci**, 2020.

WILSON, V. M. J.; JONES, I. T.; BOLTON, J.; LARSEN, L.; FABI, S. G. The Safety and Efficacy of Treatment With a 1,927-nm Diode Laser With and Without Topical Hydroquinone for Facial Hyperpigmentation and Melasma in Darker Skin Types. **Dermatol Surg**, 2018.

YOKOMIZO, V. M. F.; HENNEBERG BENEMOND, T. M.; CHISAKI, C.; HENNEBERG BENEMOND, P. Peelings químicos: revisão e aplicação prática. **Surgical & cosmetic dermatology**. 2013. 5.1: 58-68.

ZHANG, Q.; TU, Y.; GU, H.; SUN, D.; WU, W.; MAN, M. Q.; CHEN, H.; LIU, H.; HE, L. A cream of herbal mixture to improve melasma. **J Cosmet Dermatol**, 2019.