

ANÁLISE DOS TRATAMENTOS CLÍNICOS PARA O MELASMA EPIDÉRMICO, UMA REVISÃO DA LITERATURA

Laurinéia da Silva¹
Allannys Eduarda de Souza Mendonça²
Lariane Segato Trondi³
Marcela Cristina Almeida Marchi da Silva⁴
Kamily Victoria Morais da Silva⁵
Mariana Lima Sobral⁶
Michele Toninato Sobrinho⁷

RESUMO

O melasma é a hiperpigmentação benigna da pele, derivada de hiperatividade melanocítica com um alto número de melanossomos com alto grau de maturação. Não gera efeitos graves, porém impacta a autoestima dos pacientes. É uma patologia de recorrência comum, seu tratamento pode ser longo e desafiador, gerando experiências insatisfatórias. Objetivo: discorrer sobre as diferentes terapias existentes para o tratamento do melasma, seus resultados e impactos sobre a vida do paciente. Metodologia: Esse estudo é uma revisão integrativa, onde foram incluídos os estudos nos idiomas inglês e português, com texto completo disponível e relacionados à pergunta da pesquisa que foi: “Quais são, os tratamentos terapêuticos mais eficazes para o melasma?” Resultados: Esse estudo verificou-se que existe terapias com efeitos adversos que podem ser substituídas por combinações de tratamentos que contribuem com respostas mais eficazes no combate ao melasma, como por exemplo o microagulhamento, tratamentos tópicos, orais e com laser. Conclusão: Todos os tratamentos encontrados mostraram eficácia no manejo do melasma, porém o ácido tranexâmico se destacou com eficácia nas diferentes formas de aplicação: oral, tópica e injetável. Portanto, conclui-se que o melasma tem tratamento de controle e pode se obter resultados prolongados sob o uso correto do tratamento proposto, trazendo melhora na qualidade de vida do paciente.

Palavras chaves: Hiperchromia, Tratamento, Eficácia.

- 1 Mestre em ciências da saúde, Coordenadora de curso e docente, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 2 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 3 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 4 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 5 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 6 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.
- 7 Graduada em Estética e Cosmética, Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo.

p.103



INTRODUÇÃO

O melasma é um distúrbio de hiperpigmentação benigna da pele, no qual a epiderme da área afetada, apresenta hiperatividade melanocítica com um alto número de melanossomos com alto grau de maturação, (Arrowitz, C. *et al.* 2019; Hearing VJ, 2005) que promovem hiperpigmentação em todas as camadas epidérmicas devido a multifatores associados, e de patologia exata ainda desconhecida. (BOISSY RE, 1998).

Essa patologia não provoca desfechos graves, porém distúrbios como esse, incomodam e atinge a autoestima do paciente, pois afeta as áreas foto expostas como a regiões frontal e malar, (Salim A *et al.*, 2008) podendo provocar um impacto estético crônico e significativo, sobretudo em mulheres, (Handel AC, 2013) promovendo o sofrimento psicossocial e emocional, interferindo em sua qualidade de vida.

Na estética, os tratamentos terapêuticos do melasma objetiva o clareamento, prevenção, manutenção e redução do melasma na área afetada. Alguns desses tratamentos, promove reações adversas como a hidroquinona que pode causar vermelhidão, coceira, descamação, inflamação excessiva e vesículas. (Sanchez JL, Vasquez M. A, 1982). Além de possíveis intercorrências, os tratamentos para o melasma podem ser longos e desafiadores devido a recorrência comum da patologia, gerando experiências insatisfatórias (AUSTIN, E, 2019).

O uso de evidências científicas requer habilidades do profissional de saúde, pois exige associar resultados oriundos de pesquisas na prática clínica para a resolução de problemas. A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica. (BENEFIELD, LE, 2003).

Defronte as inúmeras terapias existentes para o tratamento do melasma, esse estudo objetiva verificá-las quanto á seus resultados, impacto sob a qualidade de vida do paciente, e eficácia desses tratamentos, oferecendo subsídios que permita aos profissionais da saúde estética, reflexões para elaboração de protocolos de tratamento com efeitos adversos reduzidos e resultados mais prolongados.

MÉTODO

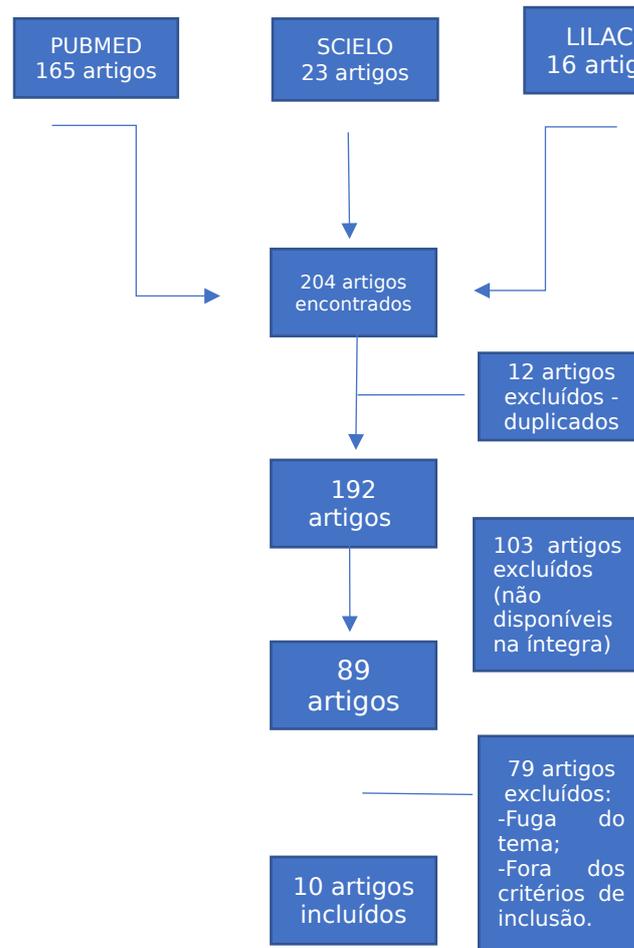
Esse estudo é uma revisão integrativa, onde se sintetiza os resultados de pesquisas sobre uma determinada temática. Com o aumento de informações na área da saúde estética, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de habilidades contextualizada e embasada cientificamente (GARCIA, FONSECA, ARONI, & GALVÃO, 2016). Portanto a revisão integrativa tem sido uma ferramenta ímpar no campo da saúde estética, condensando diversos conhecimentos sobre determinada temática (SOUZA, SILVA, & CARVALHO, 2010).

Portanto essa revisão integrativa se baseia na questão: “Quais são, os tratamentos terapêuticos para o melasma?”

Buscando sanar tal questão, as buscas foram realizadas no período de 30 de setembro a 10 de novembro de 2022, por meio das seguintes bases de dados PubMed (setembro/outubro 2022), Scielo (outubro 2022), Lilacs (outubro 2022), nos idiomas inglês e português. As palavras-chave utilizadas foram melasma, hiperpigmentações, tratamento e eficácia.

Foi aplicado como critério de exclusão artigos em outros idiomas que não inglês ou português, artigos não disponíveis na íntegra e não relacionados com a temática desta pesquisa. Como critérios de inclusão os artigos teriam que ser em inglês ou português, com texto completo disponível e relacionados à pergunta da pesquisa. Na Figura 1 é possível observar o método utilizado para a seleção dos artigos.

Figura 1- Seleção dos artigos para a revisão de literatura.



Fonte: autores (2022).

Deste modo, foram criteriosamente incluídos 10 artigos na presente revisão, os quais foram tabulados considerando autoria, ano de publicação, objetivo, número de voluntários e tratamentos e resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos incluídos na revisão estão resumidos no Quadro1, com autores, ano de publicação, número de participantes, objetivo, tratamento avaliado e resultados primários.

Quadro 1- resultados dos artigos selecionados

| Autores /Ano de publicação | Ano de publicação | Número de participantes | Objetivo | Tratamento avaliado | Resultados primários. |
|--|-------------------|-------------------------|---|--|---|
| Isabela Frigério Guerra de Andrade, Byron José Figueiredo Brandão. | 2021 | 28 | Avaliar o uso e a eficiência do peeling de Cisteamina no tratamento para melasma | Peeling de Cisteamina | A maioria dos participantes relataram que boa parte de seus pacientes apresentaram melhora significativa do melasma após o tratamento. Uma minoria relatou não ter observado melhora significativa em nenhum paciente |
| Cassiano, Daniel Pinho. | 2021 | 20 | (1) Avaliar as alterações clínicas e histológicas precoces após uma sessão isolada de microagulhamento (projeto piloto); (2) Avaliar a eficácia e segurança do tratamento padrão (FPS tonalizado e fórmula tripla) combinado ou não a duas sessões de microagulhamento (agulhas de 1,5mm) e ao uso do ácido tranexâmico oral (250mg duas vezes ao dia por 60 dias) no tratamento do melasma;(3) Avaliar as alterações histológicas promovidas pelos tratamentos anteriores; (4) Descrever a frequência das estruturas dermatoscópicas do melasma e a relação dessas estruturas com aspectos clínicos. | Microagulhamento e Ácido tranexâmico oral. | 1-Projeto piloto: Houve redução do MASI e da luminosidade na Colorimetria, apenas no grupo microagulhamento. 2-Estudo Clínico: Houve redução do MASI, MELASQoL-BP e colorimetria em todos os grupos. 3-Estudo histológico: houve redução global da densidade de melanina na epiderme com todos os tratamentos. 4- Dermatoscopia:Estruturas pigmentadas, perifoliculares, vasculares e relacionadas à queratinização foram identificadas. |



| Autores /Ano de publicação | Ano de publicação | Número de participantes | Objetivo | Tratamento avaliado | Resultados primários. |
|--|-------------------|-------------------------|--|---|---|
| Lara Dayane de Medeiros Leite, Milena Nunes Alves de Sousa. | 2020 | 20 | Analisar a eficácia de Kligman em comparação com Cysteamine para o tratamento de melasma em pacientes de 27 a 44 anos sem tratamento atualmente. | Kligman e Cysteamine | A amostra foi subdividida em 2 grupos que receberam as medicações Kligman (n=10) e Cysteamine (n=10), e a média de diminuição do MASI foi de 10,38 evidenciando melhora clínica global. A diferença entre a média do MASI inicial e final, para o grupo que usou Kligman foi de 10,62 e para o de Cysteamine foi 9,8. |
| Agostinho GLPL, Oliveira RTG, Urzedo APS, Cunha MG, Machado Filho CDS. | 2019 | 20 | comparar a resposta do tratamento do melasma entre o grupo que recebeu microagulhamento isolado com o grupo no qual foi feito o mesmo procedimento associado ao <i>drug delivery</i> com sérum composto principalmente de substâncias clareadoras. | Microagulhamento/ Drug Delivery | Não houve diferença estatística na melhora do MASI entre o grupo que recebeu tratamento do melasma com microagulhamento isolado em relação ao grupo que realizou o mesmo procedimento associado ao <i>drug delivery</i> . |
| Guo et al. | 2019 | 12 | Explorar as vantagens, eficácia e segurança do laser QS Nd:YAG de 1064 nm no tratamento de melasma, em pacientes chineses. | Laser QS Nd:YAG de 1064 nm em modo <i>quickly-pulseto-pulse</i> e modo de pulso único | Ambos os lados da face de cada paciente mostraram efeito terapêutico semelhante. O modo <i>quicklypulse-to-pulse</i> , em comparação ao modo de pulso único foi relatado como de menor dor e a reação de eritema cutâneo mais moderada. |
| Faghihi, Taheri, Shahmoradi e Nilforoushzadeh. | 2017 | 42 | Avaliar a eficácia e segurança de solução com ácido azeláico, resorcinol e ácido fítico no <i>peeling</i> químico no tratamento de melasma em comparação com ácido glicólico 50%. | Ácido azeláico, resorcinol e ácido fítico | A eficácia da fórmula combinada (ácido azeláico, resorcinol e ácido fítico) foi semelhante ao ácido glicólico, mas com menos complicações. Não houve diferença significativa com relação à melhora entre os dois grupos. |



| Autores /Ano de publicação | Ano de publicação | Número de participantes | Objetivo | Tratamento avaliado | Resultados primários. |
|--|-------------------|-------------------------|--|--|--|
| Ayres EL, Costa A, Jorge ACF, Gonçalves Júnior JE, Szrajbman M, Sant'Anna B. | 2016 | 40 | Avaliar a eficácia e tolerabilidade de formulação cosmecêutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico em pacientes brasileiros apresentando melasma leve a moderado. | Formulação cosmecêutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico | Após 90 dias de tratamento, observou-se melhora significativa nos parâmetros clínicos avaliados, nos parâmetros colorimétricos, no questionário de qualidade de vida e no escore Masi em 43%. O tratamento se mostrou eficaz sem causar eventos adversos. |
| Medeiros et al. | 2016 | 1 | Relatar a eficácia das combinações terapêuticas em comparação à monoterapia no tratamento dessa dermatose. | Peeling oral com ácido tranexâmico, antioxidantes, fitoterápicos, minerais e tópicos. | Obteve-se melhora no clareamento do melasma ao exame da pele e na autoestima, segundo relato da paciente. |
| Magalhães GM, Borges MFB, Queiroz ARC, Capp AA, Pedrosa SV, Diniz MS | 2011 | 30 | Estudar, através do Masi e MelasQoL, o efeito do <i>peeling</i> de ácido retinóico em pacientes portadoras de melasma, comparando as concentrações de 5 e 10%. | Ácido retinóico | Na avaliação global dos dois grupos houve redução estatisticamente significativa de ambos os índices após os tratamentos. Quando se compararam os <i>peelings</i> de ácido retinóico a 5 e 10% não se observou diferença estatisticamente significativa entre as variáveis Masi e MelasQoL. |
| Moreira et al. | 2010 | 13 | Avaliar a eficácia e segurança do Skin Whitening Complex no tratamento do melasma facial, e compará-lo à hidroquinona. | Skin Whitening Complex / Hidroquinona | Das 13 pacientes, 10 apresentaram melhora clínica global do melasma. Na hemiface tratada com hidroquinona a 4%, a melhora foi total em quatro pacientes, e parcial em seis (p = 0,004). Na hemiface tratada com Skin Whitening Complex 5%, a melhora foi total em duas pacientes, e parcial em seis (p = 0,007). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (p = 0,223). |

Fonte: autores (2022)

Com base nos tratamentos utilizados nos artigos selecionados, eles serão descritos de acordo com o tipo de tratamento e substâncias utilizadas, como tratamentos com peelings químicos puros ou combinados, tratamentos com microagulhamento e tratamentos com laser.

TRATAMENTOS ENCONTRADOS

O ácido tranexâmico devido sua eficácia terapêutica alcançada nos tratamentos de hiperpigmentações e seus poucos efeitos colaterais, tem sido sugerido para o tratamento do melasma desde o mais leve ao mais severo. (Jiang et al., 2018). De uso tópico ou oral (Cassiano, D, 2021, Wang, J. V et al., 2019), o ácido tranexâmico vem promovendo a redução da melanogênese em melanócitos epidérmicos e clareamento rápido e prolongado de manchas (AYUTHAYA, NIUMPHRADIT, MANOSROI, & NAKAKES, 2012).

Medeiros et al (2016) citam o uso do ácido tranexâmico como uma alternativa no tratamento das hiperpigmentações, tendo sido usado como esfoliante sistêmico; também por microinjeções intradérmicas, onde se mostrou e provou mais eficaz do que a aplicação tópica. Outra opção é a administração oral (250 mg, 12/12 horas), proporcionando resultados com baixos efeitos colaterais, além de fazer o uso do ácido de forma combinada. Os ácidos podem ser combinados com laser de baixa frequência com certa segurança para os pacientes.

A combinação terapêutica feita no estudo de Faghihi et al. (2017), onde os autores avaliaram a aplicação da combinação de 20% de ácido azelaico, com 10% resorcinol e 6% de ácido fítico, comparando-o com a aplicação de 50% de ácido glicólico. Como resultado desse estudo comparativo os autores observaram uma redução na pontuação do MASI para cerca da metade da linha de base para ambos os tratamentos, sem diferenças estatisticamente significativa entre os grupos. Isto posto, a combinação tripla de ácido azelaico, resorcinol e ácido fítico, promove a mesma eficácia quanto o ácido glicólico no tratamento do melasma.

Em outro estudo, foi feita a comparação da ação do Complexo Skin Whitening (SWC), que é um complexo composto de extrato de uva-ursi, um extrato de planta, *Aspergillus* biofermentado, extrato de toranja e extrato de

arroz, com 4% de hidroquinona em sua forma terapêutica, em dupla ocultação, com tubos de gel creme a serem utilizados em cada hemiface. Os pacientes de ambos os grupos não estavam autorizados a tomar nenhum medicamento relacionado ao tratamento durante o estudo, com exceção do uso de protetor solar. Nesse estudo comparativo não foi observado diferença significativa entre os dois tipos de tratamento, portanto O SWC é uma opção de tratamento seguro para o melasma, substancialmente sob pacientes que têm contraindicação ao uso de hidroquinona (MOREIRA et al., 2010).

A tolerância e eficácia das terapias combinadas de agentes tópicos clareadores foram avaliadas através da combinação cosmecêutica contendo ácido elágico, ácido hidroxifenoxi propiônico, extrato de levedura e ácido salicílico, em 40 pacientes brasileiros apresentando melasma leve a moderado, onde o produto foi aplicado por duas vezes ao dia, associado a filtro solar durante 90 dias. As avaliações da eficácia e tolerabilidade foram feitas medindo o grau Masi e questionário MelasQoL-BP, e a luminosidade da pele e das características colorimétricas foram obtidas por meio de Colorimetria. Após o tratamento, observou-se nos parâmetros clínicos avaliados, nos parâmetros colorimétricos, no questionário de qualidade de vida e no escore Masi em 43%, uma eficácia significativa e sem eventos adversos (AYRES, 2026).

Segundo um outro tratamento envolvendo peeling de uso tópico, que foi estudado por Magalhães et al. (2010), com peeling de ácido láctico a 85%, onde no estudo os autores acompanharam as sessões em série em 33 pacientes com melasma. Em comparação ao tempo inicial da pesquisa, houve uma diminuição nos índices MASI e MELASQoL, sem associação significativa entre os índices, observando que a melhora clínica nem sempre corresponde às expectativas dos pacientes. Os peelings promovem uma esfoliação frenética com variadas indicações, e uma das indicações é para o tratamento do melasma (BAGATIN, E. ET AL, 2019).

Além dos ácidos e substâncias clareadoras, o tratamento com microagulhamento tem mostrado sua eficácia no tratamento do melasma, (Lima EVA et al., 2017), como visto no estudo realizado com 20 pacientes, subdividas em grupo, onde sete receberam apenas o tratamento de microagulhamento e 13, receberam o microagulhamento seguido de um drug delivery de sérum clareador em três sessões, com intervalos mensais. O grupo no qual foi feito

microagulhamento com drug delivery apresentou um melhor resultado quanto a melhora da textura e na redução do diâmetro dos óstios da pele, além da melhora da extensão e tonalidade do melasma, mostrando ser um tratamento promissor para a disfunção estética do melasma. A melhora do MASI ocorreu em ambos os grupos, sem resultados significativos estaticamente (AGOSTINHO GLPL, ET AL, 2019).

Na procura de mais possibilidades para um tratamento mais eficaz do melasma, alguns autores estudam os resultados dos lasers em pacientes com melasma (DIOSI ET AL., 2012).

A eficácia do laser de CO2 fracionado aliado a aplicação da hidroquinona 4% de forma tópica isolada, foi estudada no estudo de Abadchi et al. (2019), onde foram realizadas sessões a laser com intervalos de 3 semanas. Já a hidroquinona a 4% foi aplicada em todo o rosto (lado controle e lado tratamento), duas vezes ao dia, depois do terceiro dia da sessão com laser. Nesse estudo se observou resultados significativos de melhora do melasma após 3 semanas no grupo que recebeu o tratamento (laser + hidroquinona 4%), já o lado controle apresentou melhora significativa após 6 semanas de tratamento, não havendo assim, diferenças significativas entre os dois grupos.

CONCLUSÃO

O manuseio do melasma é instigante para a estética, pois possui um panorama resistente, fazendo com que seu tratamento em muitas vezes seja prolongado, além de poder manifestar reações contrárias. Na busca dos tratamentos disponíveis para o melasma, esse estudo dispôs da comparação de respostas aos tratamentos encontrados nos artigos. Verificou-se que as terapias com efeitos adversos podem ser substituídas por combinações de tratamentos que contribuem com respostas mais eficazes no combate ao melasma, como por exemplo o microagulhamento, o uso do ácido tranexâmico e o uso do laser. Dentre os tratamentos encontrados, o ácido tranexâmico se destacou com eficácia nas diferentes formas de aplicação: oral, tópica e injetável, sem apresentar efeitos adversos sendo uma proposta plausível para substituir o tratamento com hidroquinona e ação prolongada. Os estudos mostraram o relato de melhora da autoestima e bem-estar por parte dos

pacientes voluntários após o tratamento, refletindo na melhora da qualidade de vida. Portanto, conclui-se que o melasma tem tratamento de controle e os resultados podem ser prolongados sob o uso correto do tratamento proposto.

Portanto, os estudos encontrados não são estabelecidos como suficientes, visto que, não são comparados a algum tratamento de referência, fazendo-se assim necessários novos estudos que abordem intervenções que tratam o melasma, a fim de assentir novas terapêuticas que proporcione resultados mais prolongados e efetivos.

REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, Giovana Larissa Prado Leite; OLIVEIRA, Renan Tironi Giglio d.; URZEDO; CUNHA, Ana Paula da Silva Marisa Gonzaga d.; FILHO, Carlos D'Aparecida Santos Machado. Comparative assessment of microneedling with or without drug delivery in melasma treatment. **Surg Cosmet Dermatol**. Rio de Janeiro, v.11 n.3, p. 216-20. jul.-set./2019.

ARROWITZ, Craig; SCHOELERMANN, Andrea M; MANN, Tobia; JIANG, Lírio I; WEBER, Teresa; KOLBE, Ludger. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. **J Invest Dermatol.**, v. 139, n. 8, p. 1691- 1698, 2019.

AUSTIN, Evan; NGUYEN, Julie K.; JAGDEO, Jared. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **J Drugs Dermatol.**, v. 18, n. 11, 2019.

AYRES, Eloisa Leis; COSTA, Adilson; JORGE, Adriana Chaib Ferreira; JÚNIOR, José Euzébio Gonçalves, SZRAJBMAN, Miriam; SANTANNA, Beatriz. Monocentric prospective study for assessing the efficacy and tolerability of a cosmeceutical formulation in patients with melasmas **Surg Cosmet Dermatol**, v. 8, n.3, p.232-40, 2016.

AYUTHAYA, Pinyapat Kanechorn; ARANYA, Nucha Niumphradit; MANOSROI, Artit Nakakes. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [S. I.], v. 14, n. 3, p. 150–154, 2012.

BAGATIN, Ediléi; HASSUN, Karime, TALARICO, Sérgio. Revisão sistemática sobre peelings. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 37-46, 2019.

BENEFIELD LE. Implementing evidence-based practice in home care. **Home Healthc Nurse**. V.2, n. 12, p. 804-11, 2003.

CASSIANO, Daniel Pinho. **Estudo clínico sobre eficácia, segurança e mecanismos de ação do microagulhamento e ácido tranexâmico oral no tratamento do melasma facial**. Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, p. 65, 2021.

FAGHIHI, Gita; TAHERI, Azam; SHAHMORADI, Zabihollah; NILFOROUSHZADEH Mohammad Ali. Solution of azelaic acid (20%), resorcinol (10%) and phytic acid (6%) versus glycolic acid (50%) peeling agent in the treatment of female patients with facial melasma. **Advanced Biomedical Research**, 2017.

HANDEL, Ana Carolina. **Fatores de risco para melasma em mulheres: um estudo caso- controle (Dissertação)**. Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2013.

HEARING, Vincent J. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. **J Dermatol Sci**. v.37, p.3-14, 2005.

J., Jiang; O. Akinseye; A., Tovar-Garza & Pandya; A. G. Pandya; MD. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. **International journal of women's dermatolog**, v.4, n.1, p. 38-42, 2018.

LIMA, Emerson V A; LIMA, Mariana Modesto D A; PAIXÃO, Maurício Pedreira Hélio; MIOT, Amante. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. **BMC Dermatol**, v.17, n.1, p.14, 2017.

MAGALHÃES, Geraldo Magela; BORGES, Maria de Fátima Melo; QUEIROZ, Aline Raissa de Carvalho; CAPP, Ana Andrade; PEDROSA, Sabrina Veloso; DINIZ, Michelle dos Santos. Double-blind randomized study of 5% and 10% retinoic acid peels in the treatment of melasma: clinical valuation and impact on the quality of life. **Surg Cosmet Dermatol**, v.3, n.1, p.17-22, 2011.

MEDEIROS, Janielle Kelly Guimarães; NEVES, Wendell Wons; MOURA, Nashuã Morais d.; MEDINA, Wanessa Silva Garcia. Combinação terapêutica no tratamento do melasma. **CuidArte, Enferm**, p. 180- 187, 2016.

MOREIRA, Andréia; BRAVO, Mateus; FELIX, Bruna Souza Amorim; FONSECA, Adriana Gutstein d.; RAGGIO, Luiz, Ronir; ALMEIDA, Issa Maria Cláudia. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. **Surg. cosmet. dermatol**. (Impr.); v. 2, n.2, p. 99-104, abr.-jun./2010.

RE, Boissy. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. **Dermatol Clin**, v. 6, p. 161-73, 1988.

SALIM, Asad; RAJARATNAM, Ratna; HALPERN, Tiago; EMMETT, Charis. Interventions for melasma. **The Cochrane Library**; v. 4, 2008.

SANCHEZ JL, VAZQUEZ M. A hydroquinone solution in the treatment of melasma. **Int J Dermatol**; p.55-58, 1982.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias d.; CARVALHO, Raquel de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. *Einstein*, v.8, n.1, p.102-106, 2010.

WANG, Jordan V.; JHAWAR, Nikita; SAEDI, Nazanin. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 12, n. 8, p. E73-E74, 2019.

