

# DESAFIO MELASMA: TRATAMENTOS COSMÉTICOS

*Data de submissão: 20/10/2023*

*Data de aceite: 01/11/2023*

**Pietra Siedel Bertolini**

Universidade Positivo

Curitiba-PR

<https://lattes.cnpq.br/6781305495123594>

**João César Zielak**

Universidade Positivo

Curitiba-PR

<http://lattes.cnpq.br/5991949730989569>

**RESUMO:** O melasma é uma desordem pigmentar recidivante crônica que afeta áreas fotoexpostas, especialmente em mulheres em idade fértil. A patogênese do melasma não é totalmente compreendida, mas as manchas podem surgir em decorrência de fatores como exposição solar, hormônios, gravidez, entre outros. O objetivo deste estudo foi apresentar tratamentos tópicos cosméticos utilizados no tratamento do melasma, sugerindo possibilidades e cuidados no tratamento. Embora não haja tratamento curativo para o melasma, este trabalho revisa os principais ativos cosméticos tópicos utilizados no tratamento e controle do melasma. Os principais ativos cosméticos utilizados no tratamento do melasma atualmente são: niacinamida, ácido glicólico, ácido

tranexâmico, cisteamina, thiamidol, retinol, ácido kójico, arbutin, vitamina C e ácido mandélico. O uso de ativos cosméticos tem o potencial de tratar a hiperpigmentação de forma perceptível, com menos efeitos adversos associados, quando comparados com outros tratamentos como o uso da hidroquinona. Além disto, torna-se imprescindível o uso contínuo de protetor solar.

**PALAVRAS-CHAVE:** hiperpigmentação, cosméticos, melasma, tratamento, despigmentantes

## MELASMA CHALLENGE: COSMETIC TREATMENTS

**ABSTRACT:** Melasma is a chronic recurrent pigmentary disorder that affects sun-exposed areas, especially in women of childbearing age. The pathogenesis of melasma is not fully understood, but the spots can appear due to factors such as sun exposure, hormones, and pregnancy. The objective of this study was to present cosmetic topical treatments used in the treatment of melasma, suggesting possibilities and care in the treatment. Although there is no curative treatment for melasma, this work reviews the main topical

cosmetic active ingredients used in the treatment and control of melasma. The main cosmetic active ingredients currently used to treat melasma are: niacinamide, glycolic acid, tranexamic acid, cysteamine, thiamidol, retinol, kojico acid, arbutin, vitamin C and mandelic acid. The use of cosmetic active ingredients has the potential to treat hyperpigmentation in a noticeable way, with fewer associated adverse effects, when compared to other treatments such as the use of hydroquinone. Furthermore, the continuous use of sunscreen is essential.

**KEYWORDS:** hyperpigmentation, cosmetics, melasma, treatment, depigmenting agents.

## 1 | INTRODUÇÃO

O melasma é uma condição comum de hipermelanose adquirida, caracterizada por manchas simétricas de coloração marrom-claro a escuro no rosto, especialmente na testa e nas áreas das bochechas. É mais frequentemente observado em mulheres com tipos de pele Fitzpatrick III-V que vivem em regiões com maior exposição à luz ultravioleta (UV) (ZHOU *et al.*, 2017).

Os fatores que geralmente estão envolvidos no seu surgimento incluem predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta (RUV) e influências hormonais (NEAGU *et al.*, 2022).

O melasma pode diminuir significativamente a qualidade de vida de uma pessoa, pois afeta a face e outras partes visíveis do corpo, dificultando a aceitação da própria aparência e resultando em baixa autoestima. As manchas hiperpigmentadas evidentes podem causar constrangimento durante interações sociais e no contexto profissional, podendo, até mesmo, desencadear depressão, estresse emocional e ansiedade (DOOLAN *et al.*, 2021).

O manejo terapêutico do melasma é desafiador, dado sua cronicidade, taxas de recorrência e pelo fato de nenhum tratamento isolado ser universalmente eficaz. Assim, o tratamento combinado deve ser aplicado, juntamente à prevenção de fatores exacerbantes, como uso de contracepção hormonal e exposição à luz ultravioleta (IKINO *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2015).

Existem diversas opções de tratamento disponíveis, incluindo microdermoabrasão, *peelings* químicos, luz intensa pulsada e terapias com laser. É essencial manter uma rotina diária consistente de aplicação de protetor solar de amplo espectro, pois, sem esse cuidado, o clareamento desejado pode não ser alcançado e as recorrências podem ocorrer com mais frequência.

O objetivo deste estudo é apresentar tratamentos tópicos cosméticos utilizados no tratamento do melasma, sugerindo possibilidades e cuidados no tratamento.

## 2 | REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Pele e melanogênese

Um dos maiores órgãos do corpo humano, a pele, possui funções vitais, como proteção contra agentes externos, regulação da temperatura corporal e sensibilidade tátil. Ela é composta por três camadas, sendo a mais externa a epiderme. A epiderme possui células especializadas na produção de melanina, os melanócitos. Os melanócitos são células dendríticas que se localizam na camada basal da epiderme, cuja função é a produção e distribuição de melanina (HARRIS, 2016; LAI-CHEONG, 2017; MELÉNDEZ-MARTÍNEZ, 2019).

A melanogênese é o processo bioquímico responsável pela síntese de melanina, cuja ocorrência se dá quando os receptores de melanocortina (MC1R), presentes na membrana dos melanócitos, são ativados pela ligação do hormônio melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH) e, assim, sinalizam para a enzima adenilato ciclase (AC), a qual catalisa a conversão de ATP (trifosfato de adenosina) em cAMP (trifosfato de adenosina). O aumento dos níveis de cAMP ativa a proteína quinase (PKA), que se desloca para o núcleo dos melanócitos para fosforilar proteínas de ligação a elementos de resposta ao cAMP (CARVALHO, 2019).

A reação de formação da melanina no interior do melanossoma tem início a partir da hidroxilação da tirosina (aminoácido). Esse aminoácido é transportado para dentro dos melanossomas, nos quais uma enzima denominada tirosinase a converte em melanina por meio de uma série de reações (BORGES *et al.*, 2016).

Como é possível observar na Figura 1, a tirosina sofre hidroxilação pela tirosinase e é transformada em 3,4-di-hidroxifenilalanina (L-Dopa). Em seguida, a tirosinase oxida a Dopa em Dopa-quinona. Esta, por sua vez, pode seguir dois caminhos: pode ser convertida em cistenildopa pela enzima glutatona, gerando um pigmento vermelho-amarelado denominado feomelanina, ou ser convertida em eumelanina, melanina com coloração marrom ou preta, pelas enzimas TRP-1 e TRP-2 (BORGES *et al.*, 2016; CARVALHO, 2019).

Em relação à regulação da melanogênese, a radiação solar é o primeiro modulador importante na síntese de melanina. Os raios ultravioletas (UV), que incidem na pele durante a exposição solar, atingem os queratinócitos e melanócitos. Nos melanócitos, a radiação UV potencializa a sinalização do MSH e, nos queratinócitos, estimula a liberação de histamina, que, por sua vez, estimula a síntese de melanina. Além da exposição solar, outros fatores estimulam a melanogênese, como fatores hormonais, circulatórios, inflamatórios e metabólicos (HARRIS, 2016).

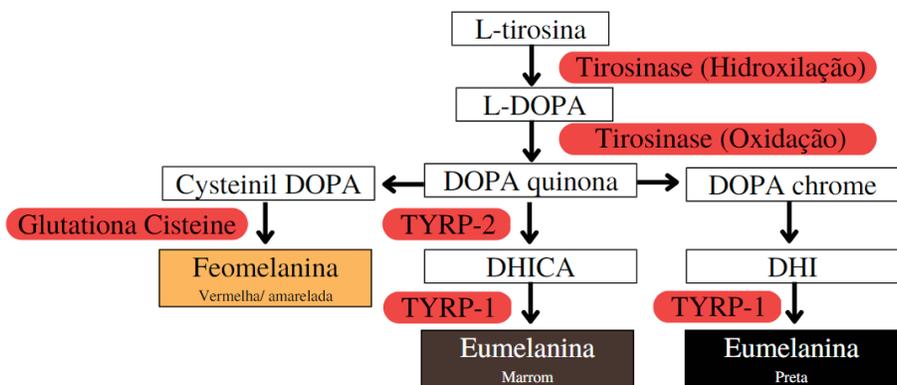


Figura 1 – Melanogênese

Fonte: adaptado de Costa (2012) e Serre *et al.* (2018)

## 2.2 Melasma

O melasma, anteriormente conhecido como cloasma, é um distúrbio crônico comum da pigmentação que afeta principalmente indivíduos com tipos de pele mais escura, especialmente aqueles com fototipos III-IV de Fitzpatrick. A prevalência do melasma varia entre 8,8% e 40%, dependendo da composição étnica da população (ZHOU *et al.*, 2017). Clinicamente se manifesta por manchas adquiridas, geralmente simétricas, hiperpigmentadas, com margens regulares e limites definidos, sua principal localização é na face (Figura 2) e pode apresentar-se em três padrões faciais predominantes: centrofacial, malar e mandibular (NEAGU *et al.*, 2022).



Figura 2 – Melasma

Fonte: Navarrete *et al.* (2011)

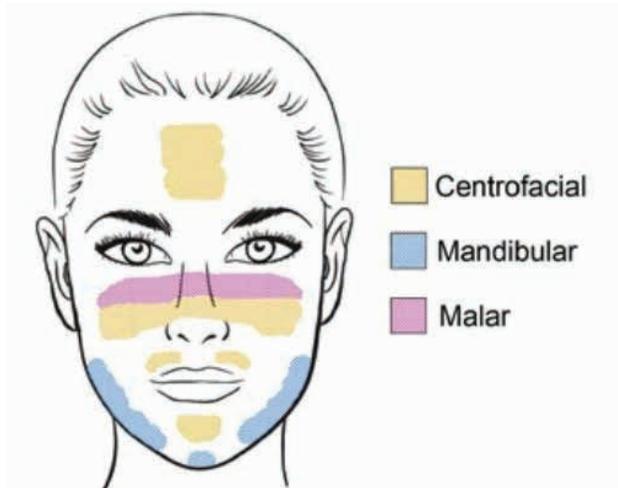


Figura 3 – Padrões clínicos do melasma facial

Fonte: Doolan (2021)

O exame da lâmpada de Wood tem sido utilizado para classificar o melasma com base na profundidade da melanina na pele: epidérmico, dérmico ou misto.

Porém, a microscopia confocal de reflectância *in vivo* revelou que a distribuição dos melanóforos é heterogênea, sugerindo que todo o melasma é “misto” (SARKAR *et al.*, 2020).

A etiopatogenia do melasma não é totalmente compreendida, embora a associação com muitos fatores de risco tenha sido proposta. O desenvolvimento das lesões pode ser influenciado pela interação entre vários fatores genéticos e certos fatores ambientais, incluindo hormônios, exposição solar, gravidez, fatores psicológicos, ingestão de drogas etc. (NEAGU *et al.*, 2022).

A prevalência global do melasma é de aproximadamente 1%, embora taxas de prevalência mais altas foram relatadas em pessoas com fototipos de Fitzpatrick mais altos (III-V), particularmente da América Latina (9-30%), sudeste asiático e do sul da Ásia (aproximadamente 40%). As mulheres são mais propensas a desenvolver o melasma do que os homens, com a idade média de início entre 20 e 40 anos (DOOLAN, 2021).

### 2.3 Proteção solar

Depois da gravidez, a exposição direta ao sol é o principal fator de risco para melasma, relatado por 27% dos pacientes como fator desencadeante. Pacientes com melasma geralmente relatam exposição solar ocupacional ou intencional. Assim, medidas rigorosas de proteção solar devem ser condicionalmente recomendadas para qualquer paciente submetido a tratamento e manutenção pós-tratamento (TAMEGA, 2013).

A radiação ultravioleta faz com que ocorra um aumento dos melanócitos situados

na camada basal, bem como da produção e da transferência da melanina (CARVALHO, 2019). O uso de protetor solar é essencial na proteção contra a radiação solar (UVA e UVB). Contudo, estudos recentes demonstraram que a luz visível também é capaz de induzir um aumento da pigmentação em indivíduos de pele mais escura, com fototipos mais altos; e os filtros químicos atualmente disponíveis não são suficientes para proteger a pele da luz visível (NARLA, 2020).

Portanto, independentemente do tratamento realizado, sempre se faz necessário o uso do protetor solar.

## 2.4 Tratamentos cosméticos tópicos

Atualmente, há uma ampla gama de ingredientes cosméticos disponíveis para tratar manchas na pele. Embora a hidroquinona seja amplamente reconhecida como o principal despigmentante utilizado na dermatologia, neste artigo, focaremos nos ingredientes cosméticos e a utilizaremos como referência para comparação com outros ativos.

Desde que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proibiu o uso da hidroquinona em cosméticos em 2007, diversas opções foram lançadas e são amplamente empregadas por profissionais de saúde. Isso porque a hidroquinona tem sido associada a efeitos adversos, como irritação da pele, dermatite de contato, acromias e ocronose exógena em pessoas de pele escura (RIBAS, 2010; GANDHI, 2012).

### 2.4.1 Niacinamida

Niacinamida, também conhecida como nicotinamida ou vitamina B3, é um potente agente clareador seguro, atua inibindo a glicoproteína PMEL17, responsável pela organização e maturação da melanina no interior dos melanossomas. Portanto, diminui a pigmentação por regular negativamente os melanosossomas transferidos dos melanócitos para os queratinócitos, diminuindo o acúmulo de melanina na pele. Em um estudo duplo-cego de 27 pacientes com melasma, a eficácia do creme de niacinamida 4% foi comparada com hidroquinona 4%, as reduções no escore MASI foram de 62% e 70%, respectivamente, após 8 semanas de tratamento (NAVARRETE *et al.*, 2011; GONZÁLEZ *et al.*, 2022)

### 2.4.2 Ácido glicólico

O ácido glicólico, um ácido alfa-hidroxi, tem sido amplamente utilizado no tratamento do Melasma, devido às suas propriedades clareadoras da pele. Geralmente combinado com outros agentes, é aplicado em concentrações de 5 a 10%. O mecanismo de ação do ácido glicólico envolve a remodelação epidérmica e a descamação acelerada da pele, resultando na dispersão rápida do pigmento presente nas lesões pigmentares. Além disso, o ácido glicólico atua inibindo diretamente a formação de melanina nos melanócitos por meio da inibição da tirosinase. Essa combinação de efeitos torna o ácido glicólico uma opção terapêutica eficaz e promissora no tratamento do melasma (SOUZA, 2018;

SANTANA, 2018).

Um estudo comparou o ácido glicólico com hidroquinona ou ácido kójico no tratamento do melasma e concluíram que tanto os produtos tópicos de cuidado da pele com ácido glicólico e ácido kójico quanto com ácido glicólico com hidroquinona são altamente eficazes na redução do pigmento em pacientes com melasma (GARCIA, 1996).

### 2.4.3 Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico tópico é utilizado no tratamento do melasma, devido à sua capacidade de inibir o ativador do plasminogênio (PA) e interferir na via plasminogênio/plasmina; subsequentemente diminuindo os fatores melanogênicos, como prostaglandinas, leucotrienos, fator de crescimento de fibroblastos (fgf) e hormônio estimulante de alfa-melanócitos (a-MSH).

O ácido tranexâmico tópico demonstrou ser eficaz no tratamento do melasma, tanto como monoterapia, quanto em combinação com outros agentes clareadores da pele. Estudos clínicos relatam uma melhora significativa na pigmentação cutânea e na aparência geral do melasma com o uso tópico do ácido tranexâmico (EBRAHIMI, 2014; NOGUEIRA, 2018; WANDERLEY 2023).

Um estudo duplo-cego split-face avaliou a eficácia do TXA 5% como veículo lipossomal *versus* o creme HQ 4%, que mostrou uma redução estatisticamente significativa no escore MASI na semana 12. Embora uma redução maior no escore MASI tenha sido observada com lipossomas TXA 5%, não houve diferença estatística entre os dois tratamentos (BANIHASHEMI, 2015).

### 2.4.4 Ácido Mandélico

O ácido mandélico é um alfa-hidroxiácido derivado da hidrólise de um extrato de amêndoas amargas, possui alto peso molecular e por isso possui uma penetração mais lenta na pele. É bastante utilizado para combater hiperpigmentações, além de melhorar a textura da pele, agindo na inibição da síntese de melanina, bem como na melanina já depositada (BORGES *et al.*, 2016). O ácido mandélico é ainda pouco utilizado em comparação a outros ácidos mais agressivos, o que ressalta a importância dos estudos acerca dos efeitos do ácido mandélico no tratamento do melasma (NOLASCO, 2020).

### 2.4.5 Cisteamina

Cisteamina é um composto com propriedades antioxidantes e despigmentantes, devido à inibição das enzimas peroxidase e tirosinase. Também atua como um quelante de ferro e cobre e aumenta os níveis de glutathiona intracelular.

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo com 50 e 53 participantes testaram uma fina camada de creme de cisteamina a 5% no rosto à noite,

deixando-o por 3 horas por 16 semanas, alcançando reduções do MASI em 50% e 59%, respectivamente (FARSHI, 2018; MANSOURI, 2015).

#### 2.4.6 Thiamidol

O tiamidol (isobutilamido tiazolil resorcinol) é um novo e potente inibidor da tirosinase que comprovadamente previne a hiperpigmentação induzida por UVB na pele humana (VACHIRAMON, 2021).

Um estudo randomizado controlado incluindo 50 mulheres brasileiras com melasma comparou uma camada dupla de tiamidol 0,2% duas vezes ao dia *versus* hidoquinona 4% todas as noites por 12 semanas, fazendo uso de protetor solar com cor de amplo espectro. A redução do MASI foi de 43% e 33%, respectivamente, sendo significativamente mais eficaz que a hidroquinona (LIMA, 2021).

#### 2.4.7 Retinol

A vitamina A e seus derivados como retinol, palmitato de retinol, acetato de retinol e retinaldeído são amplamente utilizados em formulações cosméticas tópicas para fins antienvhecimento. Esses retinóides atuam nos processos de pigmentação da pele, por meio de diversos mecanismos, incluindo a inibição da ativação da metaloproteinase da matriz, redução do estresse oxidativo, diminuição da transferência de melanossomas e regeneração da matriz extracelular (ZASADA, 2019).

Em estudo com 31 participantes, foi comparado creme com hidroquinona 4% *versus* creme com retinol 1% na melhora do melasma e do envelhecimento cutâneo, ambos tiveram melhora significativa no melasma após 4 semanas (RENDON, 2016).

#### 2.4.8. Ácido kójico

O ácido kójico, obtido da fermentação do arroz, esse despigmentante age inibindo a tirosinase (ZACHARY, 2020). As enzimas tirosinase contêm íons cobre em seu local ativo e, quando expostas à radiação ultravioleta (RUV), o cobre potencializa a atividade da tirosinase. O ácido kójico age se ligando ao cobre e, conseqüentemente, inibindo a ação da tirosinase, bloqueando sua atividade e a melanogênese. É recomendado que o ácido kójico seja utilizado em concentrações até 1% topicamente, pois foi considerado irritante em doses mais altas (SAGHAIE, 2013; SAEEDI, 2019).

Em um estudo randomizado controlado incluindo 60 pacientes com melasma, foi comparado um creme com 0,75% de ácido kójico e vitamina C 2,5% *versus* creme com hidroquinona 4%. Ambos foram eficazes no tratamento do melasma, mas o creme com hidroquinona apresentou início de ação mais rápido e maior eficácia (MONTEIRO, 2013).

Um creme contendo 2% de ácido kójico *versus* 2% de hidroquinona foi comparado em um estudo com 50 mulheres com melasma, houve melhora de 30% e 58%, respectivamente (HARSHINI, 2016).

### 2.4.8 Arbutin

Arbutin é um derivado da hidroquinona, extraído da uva folha de uva ursi, também encontrado nas folhas de mirtilos e cranberries. Esse composto promove clareamento em concentrações que não são tóxicas, atuando de forma similar à hidroquinona. Ele atua inibindo a enzima tirosinase. No melasma, geralmente é usado em concentrações que variam de 1% a 6%, em combinação com outros clareadores e procedimentos (BOO, 2021)

Um creme contendo 2,51% de arbutina foi aplicado 2 vezes ao dia por 8 semanas, clareamento e homogeneização do tom da pele foram encontrados em 66% dos pacientes (MORAG, 2015).

### 2.4.9 Vitamina C (ácido ascórbico)

A forma ativa da vitamina C é o ácido ascórbico, geralmente prescrito para melasma em concentrações de 5-20%. A vitamina C neutraliza os radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses são formados após exposição solar ou inflamação e causam lesão da membrana, formando mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, estímulo da melanogênese.

Um estudo concluiu que, embora a hidroquinona apresente efeito superior, a vitamina C é uma opção segura que pode ser combinada com outros ativos para tratamento do melasma (ESPINAL, 2004; CARVALHO, 2019).

## Tratamentos combinados

Os agentes tópicos atuam em diferentes estágios do processo da melanogênese, fornecendo uma justificativa para combinações de agentes para melhor efeito terapêutico.

Em estudo prospectivo, a associação de niacinamida 4%, arbutin 3%, bisabolol 1% e retinaldeído 0,05% mostrou-se segura e eficaz no tratamento do melasma (CROCCO, 2015). Já outro estudo clínico de 12 semanas, avaliou a associação de 3% de ácido tranexâmico, 1% de ácido kójico e 5% de niacinamida no tratamento de melasma e concluíram que essa associação é uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para tratar condições hiperpigmentadas, incluindo melasma (DESAY, 2019).

## 3 | DISCUSSÃO

O tratamento do melasma é desafiador, pois as manchas não desaparecem completamente na maioria dos pacientes e as recidivas são frequentes. O tratamento de primeira linha é a rigorosa proteção solar diária e a associação de fotoprotetores com cor a agentes clareadores tópicos, que podem ter ação diferenciada na melanogênese.

A hidroquinona é o despigmentante mais utilizado na terapia do melasma, em concentrações de 2% e 4% porém, verificou-se que este medicamento não é seguro, por desenvolver inúmeras reações adversas, como a ocronose exógena. Podendo ser

substituído pelos demais despigmentantes cosméticos, pois isso minimizaria os efeitos adversos provenientes do seu uso.

Comparou-se e descreveu dos diversos estudos apresentados, a eficácia da HQ, comparado aos demais despigmentantes usados no tratamento do melasma, usados isoladamente ou em combinações, com diferentes formas farmacêuticas e concentrações.

Os ativos que possuem estudos comparativos com a hidroquinona no tratamento do melasma são niacinamida, ácido tranexâmico, thiamidol, retinol, ácido kójico e vitamina C. Apesar de nem todos serem superiores a hidroquinona são alternativas satisfatórias e seguras para tratamento do melasma.

Já o ácido glicólico, cisteamina e arbutin apresentam estudos clínicos mostrando o clareamento de manchas, inclusive do melasma, no entanto não apresentam estudos comparativos diretamente com a hidroquinona.

O ácido mandélico é o único ativo desse estudo que apresenta citações em literatura como clareador mas não possui nenhum estudo clínico no clareamento do melasma e nem estudo comparativo com a hidroquinona ou outros ativos clareadores.

Mais estudos clínicos randomizados e de grande porte são necessários para verificar a eficácia de todos os ativos cosméticos despigmentantes especificamente no tratamento do melasma, ressaltando a importância de estudos com o ácido mandélico que não possui estudos clínicos.

## 4 | CONCLUSÃO

Os ativos cosméticos tópicos mais utilizados no tratamento do melasma atualmente são: niacinamida, ácido glicólico, ácido tranexâmico, cisteamina, thiamidol, ácido mandélico, retinol, ácido kójico, arbutin e vitamina C.

O tratamento do melasma é frequentemente desafiador, exigindo tratamentos prolongados com vários agentes. Existem diferentes ativos e cada um deles atua em diferentes etapas de formação da melanina. Como as taxas de recorrência são altas, as terapias de longo prazo com cosméticos são necessárias. A estratégia do profissional que atua com tratamento de melasma deve considerar a associação de ativos para que o tratamento tenha maior sucesso.

O uso de ativos cosméticos tem o potencial de tratar a hiperpigmentação de forma perceptível, com menos efeitos adversos associados, quando comparados com outros tratamentos como o uso da hidroquinona. Além disto, torna-se imprescindível o uso contínuo de protetor solar.

## REFERÊNCIAS

BANIHASHEMI, M. *et al.* Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. **J Cosmet Dermatol**, v. 14, n. 3, p. 174-7, set. 2015.

BOO, Y. C. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties.

**Antioxidants** (Basel), v. 10, n. 7, p. 1129, 2021.

BORGES, F. dos S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética: conceitos e técnicas**. 1. ed. São Paulo: Phorte, 2016.

CARVALHO, W.; RIBAS, A. E. B. **Cosmetologia aplicada à estética**. São Paulo: Farmacêutica, 2019.

COSTA, Adilson **Tratado internacional de cosmeceutico**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

CROCCO, E. I. *et al.* A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melasma. **Cutis**, v. 96, n. 5, p. 337-42, nov. 2015.

DESAI, S. *et al.* Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. **J Drugs Dermatol**, v. 18, n. 5, p. 454-459, 1 maio 2019.

DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. **Aust J Gen Pract**, v. 50, n. 12, p. 880-885, dez. 2021.

DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. **Aust J Gen Pract**, v. 50, n. 12, p. 880-885, dez. 2021.

EBRAHIMI, B.; NAEINI, F. F. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. **J Res Med Sci**, v. 19, n. 8, p. 753-757, ago. 2014.

ESPINAL-PEREZ, L. E.; MONCADA, B.; CASTANEDO-CAZARES, J. P. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. **Int J Dermatol**, v. 43, n. 8, p. 604-7, 2004.

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**, v. 29, n. 2, p. 182-9, 2018.

GANDHI, V.; VERMA, P.; NAIK, G. Exogenous ochronosis After Prolonged Use of Topical Hydroquinone (2%) in a 50-Year-Old Indian Female. **Indian J Dermatol**, v. 57, n. 5, p. 394-5, 2012.

GARCIA, A; FULTON JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for treatment of melasma and related conditions. **Dermatol Surg**. Maio, 1996.

GONZÁLEZ-MOLINA, V.; MARTÍ-PINEDA, A.; GONZÁLEZ, N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 15, n. 5, p. 19-28, maio 2022.

HARRIS, M. I. N. de C. **Pele: do nascimento à maturidade**. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2016.

HARSHINI, S. The comparative study of Hydroquinone and kojic acid in treatment of Melasma in Shadan Institute of Medical Science Teaching Hospital and Research Centre, Himayathsagar road, Hyderabad (Telangana State), **Journal of Dental and Medical Sciences**, p. 2279-0861. Volume 15, 2016.

IKINO, J. K. *et al.* Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. **An Bras Dermatol**, v. 90, p.196-200, 2015.

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 45, n. 6, p. 347-351, 2017.

- LIMA, P. B. *et al.* Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) versus 4% hydroquinone cream for facial melasma: An evaluator-blinded, randomized controlled trial. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, p. 1881-1887, 14 maio 2021.
- MANSOURI, P. *et al.* Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Br J Dermatol**, v. 173, n. 1, p. 209-17, 2015.
- MELÉNDEZ-MARTÍNEZ, A. J.; STINCO, C. M.; MAPELLI-BRAHM, P. Skin carotenoids in public health and nutricosmetics: the emerging roles and applications of the UV radiation-absorbing colourless carotenoids phytoene and phytofluene. **Nutrients**, n. 11, p. 1093, 2019.
- MONTEIRO, R. C. *et al.* A Comparative Study of the Efficacy of 4% Hydroquinone vs 0.75% Kojic Acid Cream in the Treatment of Facial Melasma. **Indian J Dermatol**, v. 58, n. 2, p. 157, mar. 2013.
- MORAG, M. *et al.* A double-blind, placebo-controlled randomized trial of Serratulae quinquefoliae folium, a new source of  $\beta$ -arbutin, in selected skin hyperpigmentations. **J Cosmet Dermatol**, v. 14, n. 3, set. 2015.
- NARLA, S. *et al.* Visible light in photodermatology. **Photochem Photobiol Sci**, v. 19, n. 1, p. 99-104, 2020.
- NAVARRETE-SOLÍS, J. *et al.* A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. **Dermatol Res Pract**, 2011.
- NEAGU, N. *et al.* Melasma treatment: a systematic review. **J Dermatolog Treat**, v. 33, n. 4, p. 1816-1837, jun. 2002.
- NOGUEIRA, Marcela Nara; DE ABREU FERREIRA, Lilian. A eficácia do ácido tranexâmico tópico no tratamento do melasma: evidências clínicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 17, n. 2, p. 236-241, 2018.
- NOLASCO, Izis Moara Morais Leão; RESENDE, Juliana Resende. Uso do ácido mandélico no tratamento de hiperpigmentações pós-inflamatória: uma revisão de literatura. **Scire Salutis**, v. 10, n. 2, p. 35-42, 2020.
- RENDON, M. I.; BARKOVIC, S. Clinical Evaluation of a 4% Hydroquinone + 1% Retinol Treatment Regimen for Improving Melasma and Photodamage in Fitzpatrick Skin Types III-VI. **J Drugs Dermatol**, v. 15, n. 11, p. 1435-1441, 2016.
- RIBAS, J.; SCHETTINI, A. P. M.; CAVALCANTE, M. D. S. M. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. *In*: BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, 85., 2010. **Anais [...]**. 2010.
- RODRIGUES, M.; PANDYA, A. G. Melasma: clinical diagnosis and management options. **Australas J Dermatol**, v. 56, n. 3, p. 151-163, ago. 2015.
- SAEEDI, M.; ESLAMIFAR, M.; KHEZRI, K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. **Biomed Pharmacother**, n. 110, p. 582-93, 2019.
- SAGHAIE, L. *et al.* Synthesis and tyrosinase inhibitory properties of some novel derivatives of kojic acid. **Res Pharm Sci**, v. 8, n. 4, p. 233-42, 2013.

SANTANA, G. L. S.; ARAÚJO, J. B. B. O uso do ácido glicólico no tratamento do melasma. **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 15, n. 1, p. 524-529, 2018.

SARKAR, R.; BANSAL, A.; AILAWADI, P. Future therapies in melasma: What lies ahead? **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 86, n. 1, p. 8-17, jan./fev. 2020.

SARKAR, R. *et al.* *Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India.* **International Journal of Dermatology**, 2019.

SERRE, C.; BUSUTTIL, V.; BOTTO, J. M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. **Int J Cosmet Sci**, v. 40, n. 4, p. 328-347, ago. 2018.

SOUZA, L. C.; AMURIM, N. P.; GRIGNOLLI, L. C. M. E. O uso associado do ácido kójico e ácido glicólico como alternativa à hidroquinona no tratamento de melasma. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 1, n. 2, p. 49-68, 2018.

TAMEGA, A. de A. *et al.* Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 27, n. 2, p. 151-6, 2013.

VACHIRAMON, V. *et al.* Isobutylamido thiazoyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. **J Cosmet Dermatol**, v. 20, n. 3, p. 987, 2021.

WANDERLEY, F. V. Uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. **BWS Journal**, v. 6, p. 1-12, 2023.

ZACHARY, C. M.; WANG, J. V.; SAEDI, N. Kojic acid for melasma: popular ingredient in skincare products. **Skinmed**, v.18, n. 5, p. 271-3, 2020.

ZASADA, M.; BUDZISZ, E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. **Postepy Dermatol Alergol**, v. 36, n. 4, p. 392-397, 2019.

ZHOU, L. L.; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. **Int J Dermatol**, v. 56, n. 9, p. 902-8, set. 2017.