

# BMJ Best Practice

## Melasma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
<b>Tratamento</b>	<b>13</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	14
Opções de tratamento	15
Novidades	23
<b>Acompanhamento</b>	<b>25</b>
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
<b>Recursos online</b>	<b>28</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>29</b>
<b>Referências</b>	<b>30</b>
<b>Imagens</b>	<b>35</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>36</b>

## Resumo

- ◇ Um distúrbio inofensivo relacionado à pigmentação e observado inicialmente na região malar de mulheres com pele mais escura.
- ◇ Os fatores etiológicos incluem alterações hormonais e exposição à luz ultravioleta (UV).
- ◇ O tratamento consiste retinoides tópicos, agentes clareadores, peelings químicos e terapia com laser ou luz.
- ◇ A proteção contra o sol é importante para manter os efeitos do tratamento.

## Definição

O melasma é um distúrbio pigmentar adquirido que ocorre nas áreas expostas ao sol.[1]

Caracteristicamente, os pacientes apresentam máculas de coloração acastanhada na pele, predominantemente nas áreas faciais malar e central; no entanto, ela também pode afetar áreas como os antebraços e o pescoço. Isso deve-se a um aumento na atividade dos melanócitos e à deposição de melanina na pele. A influência da luz solar e dos hormônios são fatores importantes na etiologia da doença.[2]

## Epidemiologia

A prevalência de melasma na população geral continua sendo desconhecida. Contudo, tem sido relatado em algumas populações específicas: por exemplo, em mulheres latino-americanas, a prevalência é de 8.8%,<sup>[5]</sup> e, em gestantes, é de até 50%,<sup>[1]</sup> sendo considerado o terceiro distúrbio pigmentar mais comum em afro-americanos.<sup>[6]</sup> No geral, o melasma é observado com mais frequência em pessoas de descendência asiática, hispânica e afro-americana.<sup>[6]</sup>

A afecção é observada mais comumente em mulheres (que representam 90% das pessoas com melasma), particularmente aquelas de pele mais escura (tipo III, IV, V ou VI pela classificação de Fitzpatrick). A luz ultravioleta (UV) intensifica essa hiperpigmentação; assim, o melasma é observado mais frequentemente em pessoas que vivem em áreas de radiação UV intensa e é mais comum que ocorra no verão.<sup>[2]</sup> A idade de início é entre 20 e 29 anos em 50% dos pacientes.<sup>[7]</sup>

## Etiologia

Em mulheres, a predisposição genética e a exposição aumentada à hormônios (através da gravidez, uso de contraceptivos orais ou outros tratamentos hormonais, ou disfunção endócrina) são os fatores principais na etiologia do melasma.<sup>[8]</sup> Os homens podem apresentar melasma, mas a exposição hormonal não parece exercer um papel importante nesses pacientes. A exposição a agentes cosméticos e medicamentos fototóxicos pode desencadear melasma em homens e mulheres.<sup>[9]</sup> A exposição à luz solar também exerce um papel importante nessa afecção, e aqueles com exposição solar aumentada possuem maior probabilidade de desenvolver melasma.

## Fisiopatologia

O melasma é causado por um aumento na produção e retenção de melanina dérmica e epidérmica. As biópsias de pele de pacientes com melasma revelam um aumento no número de melanócitos e macrófagos carregados de melanina (melanófagos). Além disso, podem estar presentes melanócitos de estágio tardio contendo grandes números de melanossomas; estes são as organelas celulares responsáveis pela síntese de melanina.<sup>[3]</sup> Em queratinócitos, há uma superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Acredita-se que o VEGF possa estar relacionado ao comportamento dos melanócitos.<sup>[10]</sup> A elastose solar é aumentada em 83% em pacientes com melasma, o que também está correlacionado com o fato de que essa doença é um processo que envolve a exposição solar acumulativa como um fator de risco importante para sua ocorrência.<sup>[11]</sup> Algumas das alterações patológicas encontradas na pele de pacientes com melasma comparadas com a pele perilesional não afetada incluem fotodanificação, vascularização, inflamação e atividade melanogênica.<sup>[12]</sup>

# Classificação

## Subtipos histológicos[2]

- Tipo epidérmico: o tipo mais comum; a melanina encontra-se aumentada na epiderme, com apenas alguns melanócitos na derme superior; realça no exame com a lâmpada de Wood
- Tipo dérmico: muitos melanófagos espalhados por toda a derme; não realça no exame com a lâmpada de Wood
- Tipo misto: melanina aumentada na epiderme e muitos melanófagos espalhados por toda a derme; realça em alguns pontos no exame com a lâmpada de Wood
- Tipo indeterminado: observado em pessoas com tipo de pele V ou VI pela classificação de Fitzpatrick (pele que raramente ou nunca se queima) ; o exame com a lâmpada de Wood não é útil.

## Subtipos clínicos[3]

- Centrofacial: envolve a testa, bochechas, lábio superior, nariz e queixo
- Malar: envolve a área superior das bochechas
- Mandibular: envolve o ramo da mandíbula.

## Classificação do tipo de pele de Fitzpatrick

- Tipo I: branca, sempre se queima com facilidade, nunca bronzeia
- Tipo II: branca, sempre se queima com facilidade, bronzeia levemente
- Tipo III: branca, queima-se levemente, bronzeia gradualmente
- Tipo IV: morena clara, queima-se levemente, bronzeia bem
- Tipo V: morena, raramente se queima, bronzeia bastante
- Tipo VI: morena escura ou negra, nunca se queima, bronzeia bastante.

## Escore do Índice de Intensidade e de Área do Melasma (MASI)

Essa classificação é inicialmente usada na pesquisa e fornece um índice quantitativo da intensidade do melasma. Embora o escore do MASI seja uma medida subjetiva, um estudo revelou confiança, estabilidade e consistência.[4]

- Área de envolvimento (A): inclui a análise de quatro áreas que incluem testa (t) 30%; região malar direita (md) 30%; região malar esquerda (me) 30%; e queixo (q) 10%. A área de envolvimento do melasma recebe um valor numérico de 0 a 6.
- 0 = nenhum envolvimento
- 1 = <10% de envolvimento
- 2 = 10% a 29% de envolvimento
- 3 = 30% a 49% de envolvimento
- 4 = 50% a 69% de envolvimento
- 5 = 70% a 89% de envolvimento

- 6 = 90% a 100% de envolvimento
- Variação de cor (V): estimado e atribuído um valor de 0 a 4.
  - 0 = ausente
  - 1 = muito leve
  - 2 = leve
  - 3 = média
  - 4 = máxima
- Homogeneidade (H): é estimado e atribuído um valor de 0 a 4 usando a mesma escala de variação de cor.

O escore do MASI é calculado pela seguinte fórmula:  $0.3 A(t) [V(t) + H(t)] + 0.3 A(md) [V(md) + H(md)] + 0.3 A(me) [V(me) + H(me)] + 0.1 A(q) [V(q) + H(q)]$ .

## Prevenção primária

A prevenção primária do melasma consiste na proteção ultravioleta (UV) de largo espectro, particularmente em mulheres com os tipos de pele IV a VI pela classificação de Fitzpatrick.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos de idade com tipo de pele IV pela classificação de Fitzpatrick se queixa de escurecimento da pele nas bochechas, lábio superior e testa, que começou durante a sua primeira gravidez.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é clínico. O exame com a lâmpada de Wood é útil na determinação do subtipo histológico do melasma. A biópsia de pele é realizada apenas se o exame clínico sugerir outro diagnóstico, como uma hiperpigmentação pós-inflamatória ou decorrente de medicamentos, ou uma ocronose exógena.

### História

Indícios que respaldam um diagnóstico de melasma incluem sexo feminino, tipos de pele mais escuros, história de gestação recente ou de uso de pílula contraceptiva oral, e exposição solar. A discromia decorrente de uma inflamação ou do uso de perfumes ou cosméticos é menos provavelmente um melasma e mais provavelmente uma melanose de Riehl ou hiperpigmentação pós-inflamatória.[3]

### Exame físico

A hiperpigmentação acastanhada a cinzenta em uma distribuição típica (isto é, centrofacial, malar, mandibular) sugere um diagnóstico de melasma.

[Fig-1]

Pode às vezes afetar áreas diferentes, como os antebraços e o pescoço.

### exame com a lâmpada de Wood

Se houver suspeita de um diagnóstico de melasma, o exame com a lâmpada de Wood pode ser útil para determinar se a origem é primariamente epidérmica (acentuada pelo exame com a lâmpada de Wood) ou dérmica (não acentuada pelo exame com a lâmpada de Wood). O melasma dérmico/epidérmico misto apresentará pontos acentuados no exame com a lâmpada de Wood. Esse exame pode ser útil na escolha da modalidade de tratamento, uma vez que o melasma epidérmico tende a responder à terapia tópica, enquanto o melasma dérmico tende a necessitar de tratamentos a laser. No entanto, alguns estudos sugerem que a classificação pela lâmpada de Wood pode não estar correlacionada com os resultados da biópsia.[10]

### Microscopia confocal reflectante (MCR)

Uma ferramenta nova que pode ser considerada para a classificação de melasma no futuro. É um exame não invasivo de imagem da pele e análise microscópica. Ao usar melanina e melanossomas como contraste para as imagens por MCR, a técnica é capaz de identificar alterações histológicas associadas ao melasma. Ela permite a semi-quantificação da quantidade de pigmento em cada camada da pele e pode ser usada para classificar o tipo histológico de melasma sem a necessidade de um procedimento invasivo como uma biópsia de pele.[15]



## Fatores de risco

### Fortes

#### sexo feminino

- As mulheres representam 90% de todos os pacientes com melasma. Isso se deve provavelmente à influência hormonal na melanogênese. A idade de início é entre 20 e 29 anos em 50% dos pacientes.[7]

#### tipos de pele III ou VI pela classificação de Fitzpatrick

- Mulheres hispânicas e asiáticas são afetadas pelo melasma com mais frequência que as mulheres com tipos de pele mais claros.[6] Mulheres com cabelos pretos são mais frequentemente afetadas e têm maior risco de apresentarem melasma grave ou muito grave de acordo com o escore do índice de intensidade e de área do melasma (MASI).[7]

#### radiação ultravioleta (UV)

- O melasma é exacerbado pela exposição solar e desaparece com a proteção contra o sol.[3]

#### pílula contraceptiva oral

- Qualquer medicamento que contenha estrogênio pode causar melasma, inclusive hormônios transdérmicos e terapias de reposição hormonal (TRH). O melasma é observado mais frequentemente em mulheres que usam contraceptivos orais.[13]

#### gestação

- Até 50% a 60% das gestantes desenvolverão melasma, sendo este mais comum no terceiro trimestre.[13] Esse fenômeno pode ser explicado pela associação entre níveis aumentados do hormônio estimulante da melanina (MSH), o fenômeno pós-inflamatório e a exposição à luz UV em gestantes.[7]

#### história familiar de melasma

- Até 40% a 50% dos pacientes com melasma apresentam história familiar do distúrbio. Em 97% desses pacientes, a pessoa afetada é um parente de primeiro grau.[7]

### Fracos

#### medicamentos fotossensíveis

- Alguns medicamentos fotossensíveis, tais como a furosemida, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), betabloqueadores, hidroclorotiazida e medicamentos anticonvulsivos,[1] podem causar o desenvolvimento de melasma. A incidência de melasma parece estar aumentada em pacientes recebendo medicamentos anticonvulsivos.[14]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### distribuição centrofacial, malar ou mandibular de hiperpigmentação acastanhada a cinzenta (comum)

- A hiperpigmentação acastanhada a cinzenta em uma distribuição típica (isto é, centrofacial, malar, mandibular) sugere um diagnóstico de melasma. O padrão facial central é o padrão mais comumente observado;<sup>[3]</sup> contudo, a hiperpigmentação pode às vezes afetar diferentes áreas, como os antebraços e o pescoço.

[Fig-1]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>exame com a lâmpada de Wood</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser útil na escolha da modalidade de tratamento, uma vez que o melasma epidérmico tende a responder à terapia tópica, enquanto o melasma dérmico tende a necessitar de tratamentos à laser.</li> </ul>	<b>o melasma acentuado pelo exame com a lâmpada de Wood normalmente apresenta uma localização mais epidérmica, enquanto o melasma não acentuado pelo exame com a lâmpada de Wood tende a apresentar uma localização mais dérmica</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizada apenas se o exame clínico sugerir outro diagnóstico, como uma hiperpigmentação pós-inflamatória ou decorrente de medicamentos, ou o cronose exógena.</li> </ul>	<b>ausência de infiltrado inflamatório, hiperpigmentação epidérmica e macrófagos carregados de melanina na derme</b>

### Novos exames

Exame	Resultado
<b>microscopia confocal reflectante (MCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma ferramenta nova que pode ser considerada para a classificação de melasma no futuro.</li> <li>• Ao usar melanina e melanossomas como contraste para as imagens por MCR, a técnica é capaz de identificar alterações histológicas associadas ao melasma.</li> <li>• Permite a semi-quantificação da quantidade de pigmento em cada camada da pele e pode ser usada para classificar o tipo histológico de melasma sem a necessidade de um procedimento invasivo como uma biópsia de pele.<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>quantidade de pigmento em cada camada da pele; tipo histológico de melasma</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Ocronose exógena</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperpigmentação da pele associada ao uso do agente clareador hidroquinona. É causada pela deposição de ácido homogentísico polimerizado na pele.</li> <li>Historicamente, essa afecção é decorrente do uso de produtos à base de hidroquinona, e a distribuição se correlaciona às áreas de aplicação do medicamento.</li> <li>Mais comumente observada em pessoas com o tipo de pele V ou VI pela classificação de Fitzpatrick que usaram substâncias contendo hidroquinona a uma concentração &gt;3% por meses a anos, e que tiveram uma exposição à luz ultravioleta (UV) sem o uso de fotoproteção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele revela a deposição de um pigmento dourado-amarelado a castanho na derme.</li> </ul>
<b>Hiperpigmentação pós-inflamatória</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperpigmentação da pele que foi previamente inflamada devido a dermatite.</li> <li>O diagnóstico normalmente é realizado com base na história de eritema, prurido e dermatite antecedendo a hiperpigmentação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico.</li> </ul>
<b>Reação fototóxica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Observada em pacientes expostos a medicamentos sistêmicos ou tópicos ou a cosméticos e, em seguida, à radiação UV.</li> <li>A doença geralmente começa de forma abrupta, ao contrário do melasma, que se desenvolve gradualmente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Melanose de Riehl</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A dermatite de contato hiperpigmentada facial é decorrente do uso de cosméticos faciais.[16]</li> <li>• A distribuição é tipicamente mais irregular que o melasma clássico e remite quando o agente desencadeante é interrompido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste de contato pode ser realizado para verificar a reação aos componentes dos cosméticos.</li> </ul>
<b>Eritema discrômico persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Também denominado dermatose cinzenta. Mais frequentemente observado em pessoas hispânicas e pode ser observado em qualquer idade.</li> <li>• Apresenta-se clinicamente por diversas máculas azul-cinzentas no pescoço, peito e, às vezes, no rosto.</li> <li>• A cor e a distribuição, assim como a ausência de associação à exposição à luz UV, ajudam a diferenciar do melasma.[17]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia de pele é inespecífica, mas pode revelar morte celular na junção derme-epiderme, bem como incontinência pigmentar.[17]</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo do tratamento é fazer desaparecer a hiperpigmentação existente e evitar uma hiperpigmentação futura. O conselho inicial inclui o uso de proteção ultravioleta (UV) de largo espectro e a suspensão de pílulas contraceptivas orais e de cosméticos faciais que possam conter componentes fotossensíveis.

Agentes clareadores, como a hidroquinona e a tretinoína,[1] [18] [19] podem ser usados isoladamente ou como parte da fórmula de Kligman (que também contém um corticosteroide tópico). A terapia combinada pode ser melhor que qualquer um dos componentes individuais usados isoladamente.[20] Por exemplo, a combinação de fluocinolona a 0.01%, hidroquinona a 4% e tretinoína a 0.05% (fórmula de Kligman modificada) tem revelado uma eficácia significativamente maior comparada à hidroquinona a 4% sozinha.[21] 1[A]Evidence A terapia de manutenção com a combinação tripla por 6 meses após o manejo inicial tem sido sugerida para evitar recidivas.[23] No entanto, a hidroquinona, particularmente o uso prolongado de preparados contendo concentrações >3% sem proteção solar por pacientes com tipo de pele V ou VI pela classificação de Fitzpatrick, pode causar uma doença chamada ocronose exógena (deposição de ácido homogentísico polimerizado na pele, causando uma hiperpigmentação permanente). O ácido azelaico também é usado como um agente clareador em concentrações de 15% a 20%.[24] 2[A]Evidence

O ácido kójico, que é produzido pelas espécies de fungos *Penicillium* e *Aspergillus*, quela o cobre e causa inativação da tirosinase. Ele pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros compostos; quando usado em combinação com a hidroquinona a 5%, há um efeito sinérgico e subsequente melhora do índice MASI.[27] No entanto, estudos de longo prazo revelam que o ácido kójico possui um alto potencial de irritação e é mutagênico no teste de Ames.[28] [29] Soros de vitamina C (ácido ascórbico) tópicos são frequentemente usados no tratamento do melasma. O ácido ascórbico diminui a melanogênese, evita a produção de radicais livres e oferece alguma fotoproteção. Um ensaio revelou que o ácido ascórbico a 5% equivale à hidroquinona a 4% no tratamento do melasma; o ácido ascórbico também foi associado a menos efeitos adversos que a hidroquinona.[30] Quando comparado com o peeling de ácido glicólico a 70%, a vitamina C nanossomada demonstrou mais eficácia com menos efeitos colaterais.[31] Tratamentos tópicos alternativos incluem mequinol/tretinoína e arbutin.[32]

Uma vez que a maioria dos agentes tópicos pode causar alguma irritação na pele, a adesão terapêutica pode ser um problema. Os corticosteroides tópicos podem ser usados como parte dos regimes de combinação para reduzir inicialmente essa irritação, embora eles também promovam certo clareamento da pele. O uso prolongado de corticosteroides no rosto (normalmente >12 semanas) pode causar atrofia, telangiectasias e/ou uma erupção acneiforme da pele.[33]

### Gestação

Para gestantes, a terapia pode consistir em ácido azelaico tópico associado ao uso de proteção UV de largo espectro e à suspensão de cosméticos faciais que possam conter componentes fotossensíveis. O ácido azelaico é categoria B na gestação e pode ser usado durante a gestação. No entanto, geralmente se recomenda que o tratamento seja protelado até o final da gestação, quando a influência hormonal estará reduzida.

### Peelings químicos, terapias a laser e luz

Peelings químicos podem ser usados isoladamente ou em combinação com terapia tópica, se tolerada, como terapia de segunda linha em não gestantes com melasma para as quais as terapias tópicas não são eficazes. O agente de peeling mais comumente usado é o ácido glicólico em concentrações de 50%

a 70%.<sup>3[B]Evidence</sup> Os peelings com ácido tricloroacético e ácido salicílico também são relatados como eficazes no tratamento do melasma. Os efeitos adversos dos peelings químicos podem incluir irritação e hiperpigmentação pós-inflamatória. A terapia tópica pode ser continuada em conjunto com os peelings químicos.

As terapias a laser e luz são usadas se os agentes tópicos (com ou sem peeling) não alcançarem resultados adequados ou não puderem ser tolerados. As modalidades mais comumente usadas, e mais eficazes, incluem o laser Q-switched de Nd:YAG/alexandrita, o laser de CO<sub>2</sub> e a luz intensa pulsada.<sup>[24]</sup> O laser Q-switched alexandrite e o laser de CO<sub>2</sub> como terapia combinada podem ser melhores que o laser Q-switched alexandrite sozinho.<sup>4[C]Evidence</sup> A fototermólise fracionada (uma forma de laserterapia não ablativa),<sup>5[C]Evidence</sup> a dermoabrasão e a crioterapia também são usadas.<sup>[41]</sup> A fototermólise fracionada diminui a concentração de grânulos de melanina e o número de melanócitos.<sup>[42]</sup> O laser de ítrio-alumínio-garnet dopado com érbio de pulso quadrado variável (VSP) tem sido usado como opção de tratamento em pacientes acometidos, resultando em melhora significativa no escore do MASI com menor tempo de inatividade, sem formação de crostas e menor chance de efeitos adversos.<sup>[43]</sup>

A hiperpigmentação pós-inflamatória é comum após a laserterapia, mas é geralmente transitória e pode ser tratada com terapia com hidroquinona pré e pós-tratamento.<sup>[44]</sup>

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
gestante		
	1a	ácido azelaico
	mais	proteção solar
não gestante		
	1a	terapia tópica
	mais	proteção solar
	2a	peelings químicos
	adjunto	terapia tópica
	mais	proteção solar
	3a	crioterapia, dermoabrasão, laserterapia ou terapia de luz
	mais	proteção solar

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### gestante

##### 1a ácido azelaico

##### Opções primárias

» **ácido azelaico tópico:** (15-20%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

» O ácido azelaico é categoria B na gestação e pode ser usado durante a gestação. No entanto, geralmente se recomenda que o tratamento seja protelado até o final da gestação, quando a influência hormonal estará reduzida.

##### mais proteção solar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para atingir máxima proteção contra os raios UVA e UVB, o ideal é um protetor solar contendo uma combinação de agentes.

» Os agentes que protegem contra raios UVA incluem oxibenzona, avobenzona e ácido tereftalideno dicânfora sulfônico.

» Os agentes que protegem contra raios UVB incluem octocrileno, padimato O, octinoxato e ensulizola.

» Os bloqueadores físicos (ou protetores solares inorgânicos) dióxido de titânio e óxido de zinco oferecem proteção contra os raios UVA e UVB.

» Recomenda-se a aplicação no rosto pelas manhãs, com reaplicação a cada 2 horas durante exposição solar intensa.

#### não gestante

##### 1a terapia tópica

##### Opções primárias

##### fórmula de Kligman

» **dexametasona/hidroquinona/tretinoína tópica:** (5%/0.1%/0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

##### OU

##### fórmula de Kligman modificada

## Agudo

» fluocinolona/hidroquinona/tretinoína tópica: (0.01%/4%/0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

### Opções secundárias

» hidroquinona tópica: (2-4%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» tretinoína tópica: (0.05 a 0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

OU

» ácido azelaico tópico: (15-20%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» mequinol/tretinoína tópica: (2%/0.01%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» arbutin tópico: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

» Agentes clareadores, como a hidroquinona e a tretinoína, podem ser usados como terapia de primeira linha sozinhos ou como parte da fórmula de Kligman, que também contém um corticosteroide tópico. A terapia combinada pode ser melhor que qualquer um dos componentes individuais usados isoladamente.[20] Por exemplo, a combinação de fluocinolona a 0.01%, hidroquinona a 4% e tretinoína a 0.05% (fórmula de Kligman modificada) tem revelado uma eficácia significativamente maior comparada à hidroquinona a 4% sozinha.[21] 1[A]Evidence A terapia de manutenção com a combinação tripla por 6 meses após o manejo inicial tem sido sugerida para evitar recidivas.[23]

» Os corticosteroides tópicos podem ser usados em terapias tópicas combinadas (isto é, dexametasona, hidroquinona e tretinoína [fórmula de Kligman]), principalmente para reduzir a irritação, embora eles também promovam certo clareamento da pele. Uma fórmula tópica alternativa contendo fluocinolona, hidroquinona e tretinoína (fórmula de Kligman modificada) também está disponível.



## Agudo

- » O uso prolongado de corticosteroides no rosto (normalmente >12 semanas) pode causar atrofia, telangiectasias e/ou uma erupção acneiforme da pele.[1] [33]
- » O ácido azelaico também é usado como um agente clareador em concentrações de 15% a 20%.[24] 2[A]Evidence
- » O ácido azelaico em combinação com a hidroquinona a 5% tem mostrado uma melhora significativa no escore do MASI; contudo, ele tem apresentado efeitos adversos mais irritativos.[45]
- » Tratamentos tópicos alternativos incluem mequinol/tretinoína e arbutina, uma hidroquinona glicolisada disponível em muitas fórmulas clareadoras da pele.[32]
- » As fórmulas contendo hidroquinona devem ser usadas por até 8 semanas apenas.
- » Consulte um farmacêutico: alguns produtos podem precisar ser especialmente manipulados, pois não estão disponíveis como produto comercializado.

mais

### proteção solar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Para atingir máxima proteção contra os raios UVA e UVB, o ideal é um protetor solar contendo uma combinação de agentes.
- » Os agentes que protegem contra raios UVA incluem oxibenzona, avobenzona e ácido tereftalideno dicânfora sulfônico.
- » Os agentes que protegem contra raios UVB incluem octocrileno, padimato O, octinoxato e ensulizola.
- » Os bloqueadores físicos (ou protetores solares inorgânicos) dióxido de titânio e óxido de zinco oferecem proteção contra os raios UVA e UVB.
- » Recomenda-se a aplicação no rosto pelas manhãs, com reaplicação a cada 2 horas durante exposição solar intensa.

2a

### peelings químicos

- » Peelings químicos podem ser usados isoladamente ou em combinação com terapia tópica, se tolerada, como terapia de segunda linha em não gestantes com melasma para as quais as terapias tópicas não são eficazes.

## Agudo

» As fórmulas comuns usadas são o ácido glicólico (50% a 80%), ácido salicílico (20% a 35%) e ácido tricloroacético (20% a 50%).

» Há um risco de hiperpigmentação com concentrações mais altas de ácido tricloroacético; o pré-condicionamento da pele com hidroquinona e/ou tretinoína pode reduzir esse risco.

» Os peelings com ácido salicílico não são eficazes quando adicionados à hidroquinona a 4% duas vezes ao dia.<sup>[46]</sup>

» Os peelings devem ser realizados apenas por profissionais capacitados. Encaminhar ao dermatologista.

### adjunto **terapia tópica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

##### fórmula de Kligman

» **dexametasona/hidroquinona/tretinoína tópica:** (5%/0.1%/0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

**OU**

##### fórmula de Kligman modificada

» **fluocinolona/hidroquinona/tretinoína tópica:** (0.01%/4%/0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

#### Opções secundárias

» **hidroquinona tópica:** (2-4%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **tretinoína tópica:** (0.05 a 0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

**OU**

» **ácido azelaico tópico:** (15-20%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **ácido kójico tópico:** aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia à noite

**OU**

**Agudo**

» **vitamina C tópica**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

**OU**

» **mequinol/tretinoína tópica**: (2%/0.01%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **arbutin tópico**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

» Agentes clareadores, como a hidroquinona e a tretinoína, podem ser usados sozinhos ou como parte da fórmula de Kligman, que também contém um corticosteroide tópico. A terapia combinada pode ser melhor que qualquer um dos componentes individuais usados isoladamente.[20] Por exemplo, a combinação de fluocinolona a 0.01%, hidroquinona a 4% e tretinoína a 0.05% (fórmula de Kligman modificada) tem revelado uma eficácia significativamente maior comparada à hidroquinona a 4% sozinha.[21] 1[A]Evidence A terapia de manutenção com a combinação tripla por 6 meses após o manejo inicial tem sido sugerida para evitar recidivas.[23]

» Os corticosteroides tópicos podem ser usados em terapias tópicas combinadas (isto é, dexametasona, hidroquinona e tretinoína [fórmula de Kligman]), principalmente para reduzir a irritação, embora eles também promovam certo clareamento da pele. Uma fórmula tópica alternativa contendo fluocinolona, hidroquinona e tretinoína (fórmula de Kligman modificada) também está disponível.

» O uso prolongado de corticosteroides no rosto (normalmente >12 semanas) pode causar atrofia, telangiectasias e/ou uma erupção acneiforme da pele.[1] [33]

» O ácido azelaico também é usado como um agente clareador em concentrações de 15% a 20%.[24] 2[A]Evidence

» O ácido azelaico em combinação com a hidroquinona a 5% tem mostrado uma melhora significativa no escore do MASI; contudo, ele tem apresentado efeitos adversos mais irritativos.[45]

## Agudo

» O ácido kójico, que é produzido pelas espécies de fungos *Penicillium* e *Aspergillus*, quelata o cobre e causa inativação da tirosinase. Ele pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros compostos; quando usado em combinação com a hidroquinona a 5%, há um efeito sinérgico e subsequente melhora do índice MASI.[27] No entanto, estudos de longo prazo revelam que o ácido kójico possui um alto potencial de irritação e é mutagênico no teste de Ames.[28] [29]

» Soros de vitamina C (ácido ascórbico) tópicos são frequentemente usados no tratamento do melasma. O ácido ascórbico diminui a melanogênese, evita a produção de radicais livres e oferece alguma fotoproteção. Um ensaio revelou que o ácido ascórbico a 5% equivale à hidroquinona a 4% no tratamento do melasma; o ácido ascórbico também foi associado a menos efeitos adversos que a hidroquinona.[30] Quando comparado com o peeling de ácido glicólico a 70%, a vitamina C nanossomada demonstrou mais eficácia com menos efeitos colaterais.[31]

» Tratamentos tópicos alternativos incluem mequinol/tretinoína e arbutina, uma hidroquinona glicolisada disponível em muitas fórmulas clareadoras da pele.[32]

» As fórmulas contendo hidroquinona devem ser usadas por até 8 semanas apenas.

» Consulte um farmacêutico: alguns produtos podem precisar ser especialmente manipulados, pois não estão disponíveis como produto comercializado.

### mais

### proteção solar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para atingir máxima proteção contra os raios UVA e UVB, o ideal é um protetor solar contendo uma combinação de agentes.

» Os agentes que protegem contra raios UVA incluem oxibenzona, avobenzona e ácido tereftalideno dicânfora sulfônico.

» Os agentes que protegem contra raios UVB incluem octocrileno, padimato O, octinoxato e ensulizola.

» Os bloqueadores físicos (ou protetores solares inorgânicos) dióxido de titânio e óxido de zinco oferecem proteção contra os raios UVA e UVB.

## Agudo

3a

» Recomenda-se a aplicação no rosto pelas manhãs, com reaplicação a cada 2 horas durante exposição solar intensa.

**crioterapia, dermoabrasão, laserterapia ou terapia de luz**

### Opções primárias

» [crioterapia](#)

**OU**

» [dermoabrasão](#)

**OU**

» [laser de CO2 + laser Q-switched alexandrite](#)

**OU**

» [luz intensa pulsada](#)

**OU**

» [fototermólise fracionada](#)

**OU**

» [laser de alumínio-ítrio-garnet dopado com érbio de pulso quadrado variável \(VSP\)](#)

» A crioterapia com nitrogênio líquido é eficaz porque os melanócitos são mais suscetíveis ao congelamento que outras células na pele. Essa modalidade é melhor em tipos de pele I e II, uma vez que há um risco menor de hiperpigmentação da pele normal.

» O laser Q-switched alexandrite e o laser de CO2 como terapia combinada podem ser melhores que o laser Q-switched alexandrite sozinho.<sup>4[C]Evidence</sup>

» A dermoabrasão é geralmente reservada para tratamento do melasma dérmico.

» A luz intensa pulsada (LIP) funciona melhor para o melasma epidérmico do que para o dérmico. São usados dois a quatro pulsos. Em pessoas nas quais outros tratamentos são ineficazes, uma única sessão de LIP e tratamento tópico com terapia combinada tripla tem apresentado taxas de resposta melhores quando comparada com a terapia combinada tripla isoladamente.<sup>[47]</sup>

## Agudo

» A fototermólise fracionada tem revelado uma melhora no melasma após o tratamento.<sup>5[C]</sup>[Evidence](#) Ela diminui a concentração de grânulos de melanina e o número de melanócitos.<sup>[42]</sup>

» O laser de ítrio-alumínio-garnet dopado com érbio de pulso quadrado variável (VSP) tem sido usado como opção de tratamento em pacientes acometidos, resultando em melhora significativa no escore do MASI com menor tempo de inatividade, sem formação de crostas e menor chance de efeitos adversos. <sup>[43]</sup>

» A hiperpigmentação pós-inflamatória é comum após a laserterapia, mas é geralmente transitória e pode ser tratada com terapia com hidroquinona pré e pós-tratamento. <sup>[44]</sup>

mais

### proteção solar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para atingir máxima proteção contra os raios UVA e UVB, o ideal é um protetor solar contendo uma combinação de agentes.

» Os agentes que protegem contra raios UVA incluem oxibenzona, avobenzona e ácido tereftalideno dicânfora sulfônico.

» Os agentes que protegem contra raios UVB incluem octocrileno, padimato O, octinoxato e ensulizola.

» Os bloqueadores físicos (ou protetores solares inorgânicos) dióxido de titânio e óxido de zinco oferecem proteção contra os raios UVA e UVB.

» Recomenda-se a aplicação no rosto pelas manhãs, com reaplicação a cada 2 horas durante exposição solar intensa.

## Novidades

### Ácido dioico

Um estudo aberto, pequeno, comparando o ácido dioico e a hidroquinona (2%) no tratamento de melasma, concluiu que ambos os agentes são igualmente eficazes. A terapia combinada não foi melhor que cada tratamento separadamente. No entanto, uma irritação menor foi relatada com o ácido dioico comparado à hidroquinona.[48]

### Rucinol (4-n-butilresorcinol)

Um derivado de resorcinol que inibe a atividade da tirosinase e da proteína 1 relacionada à tirosinase (PRT-1). Ele inibe a produção de melanina a um grau similar ao da hidroquinona e é mais eficaz que o arbutin ou o ácido kójico. A eficácia no melasma tem sido relatada entre 70% e 80%.[49] Um estudo relatou que o creme a 0.1% tem início de efeito rápido em comparação com outros veículos, o que diminui significativamente o índice de melanina após 4 e 8 semanas.[50]

### Procianidina associada às vitaminas A, C, e E

A procianidina é um flavonoide condensado e um componente ativo do extrato de casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster* ssp. *atlantica*), que apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. A eficácia global na melhora do escore do índice de intensidade e de área do melasma (MASI) e na diminuição da intensidade de pigmentação é de 80%.[51] [52]

### Fator de transcrição associado à microftalmia (FTMI)-siRNA

O FTMI regula a melanogênese e também está envolvido no desenvolvimento, função e sobrevivência dos melanócitos. O FTMI-siRNA diminui significativamente os níveis de tirosinase, do receptor de melanocortina-1 (MC1R) e da PRT-1, que suprime os níveis de melanina. Em uma amostra pequena, o creme para FTMI-siRNA resultou em uma resposta boa ou excelente em 90% dos pacientes.[53]

### Peelings com aminoácidos de frutas (AFA)

Os AFAs são aminoácidos carboxilados que agem como um agente antienvhecimento antioxidante e possuem um efeito antifotopigmentação significativo. Em um estudo comparativo pequeno, os peelings com AFAs mostraram uma boa eficácia. Quando comparado aos peelings com ácido glicólico, os peelings com AFA mostraram efeitos adversos menores e foram melhor tolerados.[1] [54]

### Ácido elágico

O ácido elágico é um antioxidante natural que pode ser encontrado em diferentes frutas e plantas. Ele age como substrato para a tirosinase e pode apresentar efeitos na via da melanogênese. A aplicação duas vezes ao dia revelou uma diminuição na quantidade de melanina.[1]

### Ácido tranexâmico

O mecanismo de ação específico deste inibidor competitivo de plasminogênio no melasma permanece desconhecido; acredita-se que ele diminua a melanogênese em melanócitos epidérmicos e produza uma down-regulation da endotelina 1.[55] Em uma metanálise, o ácido tranexâmico mostrou resultados positivos como agente único ou em terapia combinada para o melasma.[56] Os resultados são mais notáveis após 3 meses de tratamento; tratamentos mais curtos são mais propensos a recaídas.[56] Os efeitos adversos mais frequentes observados com o ácido tranexâmico oral são oligomenorreia e desconforto gastrointestinal; outros possíveis efeitos adversos incluem eventos tromboembólicos, tais como trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e embolia pulmonar, que são mais prováveis de ocorrer com doses mais elevadas do que com as utilizadas para o melasma.[57] [58] Dados adicionais sugerem que o ácido tranexâmico intradérmico (inclusive por microinjeção e microagulhamento) é tão eficaz quanto a administração oral e pode ter menos efeitos colaterais.[58] O ácido tranexâmico tópico tem sido estudado em diferentes

concentrações. Geralmente, é bem tolerado, e não há relatos de efeitos colaterais graves.[57]Ao comparar o ácido tranexâmico tópico com a hidroquinona, não se constatou nenhuma diferença significativa no índice MASI; no entanto, pacientes tratados com ácido tranexâmico tópico apresentaram maior satisfação com o tratamento e menos eventos adversos relacionados com a pele, em comparação com os que receberam hidroquinona.[59]Devido à ausência de controles em alguns estudos, a eficácia e a via de administração (oral, tópica ou transdérmica) para o melasma precisam de estudos mais aprofundados.



## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes devem ser observados regularmente (a cada 3 a 6 meses em média) para avaliar quaisquer efeitos adversos medicamentosos e enfatizar a importância da fotoproteção na manutenção dos benefícios do tratamento.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem evitar exposição à luz ultravioleta (UV) e usar diariamente protetor solar com fator de proteção solar (FPS) 30+ que bloqueie os raios UVA e UVB.

[American Academy of Dermatology: prevent skin cancer]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>dermatite irritante relacionada ao tratamento tópico</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Pode ocorrer após o uso de medicamentos tópicos.</p> <p>O diagnóstico é baseado no exame clínico.</p> <p>O tratamento é a descontinuação ou diminuição da frequência de uso de medicamentos tópicos, especialmente a tretinoína e a hidroquinona.</p>		
<b>hiperpigmentação inflamatória relacionada a laser ou peeling químico</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Pode ocorrer após tratamentos com laser ou peelings químicos.</p> <p>A hiperpigmentação após tratamentos com laser pode ser tratada com hidroquinona tópica por até 8 semanas.</p>		
<b>alterações de pele induzidas por corticosteroides</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Exemplos incluem: acne, rosácea, atrofia ou telangiectasias.</p> <p>Esses efeitos são tipicamente observados após várias semanas a meses de exposição a corticosteroides, e são a razão pela qual as formulações comerciais contendo corticosteroides não são recomendadas para uso contínuo &gt;6 semanas.</p> <p>Se esses efeitos ocorrerem, os corticosteroides devem ser descontinuados.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>o cronose exógena associada à hidroquinona</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A hidroquinona inibe a atividade da enzima ácido homogentísico oxidase e pode causar polimerização do ácido homogentísico, que é, então, depositado na pele. O resultado é uma descoloração preta-azulada da pele em áreas tratadas com hidroquinona.</p> <p>Essa afecção é observada principalmente em pessoas com a pele mais escura que usam preparados contendo hidroquinona (geralmente <math>\geq 3\%</math>) por um período de meses a anos, e acredita-se que ocorra mais frequentemente em indivíduos que não usam fotoproteção adequada.</p> <p>Essa complicação é observada mais comumente em países africanos, onde produtos contendo altas concentrações de hidroquinona são facilmente disponibilizados. Se o médico responsável pelo tratamento se deparar com essa reação, os medicamentos contendo hidroquinona devem ser interrompidos imediatamente.</p> <p>Essa afecção pode desaparecer lentamente, mas em alguns casos é permanente.<sup>[60]</sup></p>		

## Prognóstico

Uma vez tratado, o melasma deve provavelmente voltar na ausência de proteção solar; desta forma, os pacientes devem manter os efeitos do tratamento através do uso regular de protetores solares.



## Recursos online

---

1. [American Academy of Dermatology: prevent skin cancer](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Terapia tópica combinada em comparação à terapia tópica com agente único e remoção do melasma: há evidências de alta qualidade mostrando que um número significativamente maior de pessoas removeu o melasma com uma terapia combinada de hidroquinona a 4%, tretinoína a 0.05% e fluocinolona acetônida a 0.01% quando comparada a qualquer um dos 2 componentes individuais combinados.[1] [22] [21]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Ácido azelaico e remoção do melasma: há evidências de alta qualidade de que o ácido azelaico em gel a 20% é superior à hidroquinona a 2% e equivalente à hidroquinona a 4% no tratamento do melasma.[25] [26]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

3. Ácido glicólico e remoção do melasma: há evidências de qualidade moderada que sugerem que efetuar peelings químicos com ácido glicólico, ácido salicílico ou ácido tricloroacético em série, é moderadamente eficaz no tratamento de melasma. A eficácia dos peelings com ácido glicólico em combinação com a fórmula de Kligman modificada é superior à eficácia da fórmula de Kligman modificada sozinha. Em um estudo pequeno, a combinação de peelings com ácido glicólico e hidroquinona a 4% não se mostraram mais eficazes que a hidroquinona a 4% apenas.[34] [35] [36] [37]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Uma combinação de laser CO2 pulsado e laser Q-switched alexandrite é eficaz no tratamento de pacientes com melasma dérmico: há evidências de baixa (limitada) qualidade que mostram que a combinação desses 2 lasers é mais eficaz que a do laser Q-switched alexandrite isoladamente.[38] [39]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

5. Tratamento eficaz com fototermólise: há evidências de baixa (limitada) qualidade, usando a fototermólise fracionada, que mostram que 60% dos pacientes atingiram 75% a 100% de desaparecimento, e que 30% apresentaram uma melhora <25%.[40]

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* 2012 Jul;38(7 Pt 1):971-84.
- Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg.* 2004 Mar-Apr;8(2):97-102.
- Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, et al. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD003583.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-1457.
- Kang HY, Ortonne JP. What should be considered in treatment of melasma. *Ann Dermatol.* 2010 Nov;22(4):373-8. [Texto completo](#)
- Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Dec;55(6):1048-65.

## Referências

1. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* 2012 Jul;38(7 Pt 1):971-84.
2. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg.* 2004 Mar-Apr;8(2):97-102.
3. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. *Dermatol Clin.* 2007 Jul;25(3):321-6, viii.
4. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2.
5. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol.* 2007 Mar;143(3):424-5.
6. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, et al. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD003583.
7. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Sep;24(9):1060-9.
8. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1254-1262.
9. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-1457.

10. Kang HY, Ortonne JP. What should be considered in treatment of melasma. *Ann Dermatol*. 2010 Nov;22(4):373-8. [Texto completo](#)
11. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:291-295.
12. Miot LD, Miot HA, Poletti J, et al. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:676-682.
13. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jul;21(6):738-42.
14. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg*. 2003 Feb;29(2):204.
15. Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, et al. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1296-303.
16. Serrano G, Pujol C, Cuadra J, et al. Riehl's melanosis: pigmented contact dermatitis caused by fragrances. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:1057-1060.
17. Meffert JJ. Erythema dyschromicum perstans: a case report and review. *Cutis*. 2002;70:62.
18. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993 Oct;129(4):415-21.
19. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994 Jun;130(6):727-33.
20. Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, et al. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(4):251-60.
21. Chan R, Park KC, Lee MH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):697-703.
22. Taylor SC, Torok H, Jones T, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003 Jul;72(1):67-72.
23. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26(5):611-8.
24. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, et al. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin*. 2007 Jul;25(3):337-42, viii.

25. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:58-61.
26. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*. 1991 Dec;30(12):893-5.
27. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, et al. Kojic acid vis-a-vis its combinations with hydroquinone and betamethasone valerate in melasma: a randomized, single blind, comparative study of efficacy and safety. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul;58(4):281-5. [Texto completo](#)
28. Leyden JJ, Shergill B, Micali G, et al. Natural options for the management of hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Oct;25(10):1140-5.
29. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of Kojic acid as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2010 Nov-Dec;29(suppl 6):244S-73.
30. Espinal Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*. 2004 Aug;43(8):604-7.
31. Sobhi RM, Sobhi AM. A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Mar;11(1):65-71.
32. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*. 2007 Sep-Oct;20(5):308-13.
33. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):1048-65.
34. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg*. 2004 Apr;30(4 Pt 1):512-6.
35. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*. 1999 Jan;25(1):18-22.
36. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, et al. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol*. 2001 May;40(5):354-7.
37. Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA, et al. 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 Jun;6(2):89-94.
38. Nouri K, Bowes L, Chartier T, et al. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg*. 1999 Jun;25(6):494-7.
39. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. *Dermatol Surg*. 2003 Jan;29(1):59-64.



40. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2005 Dec;31(12):1645-50.
41. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg.* 2001 Mar-Apr;25(2):114-7.
42. Tierney EP, Hanke CW. Review of the literature: Treatment of dyspigmentation with fractionated resurfacing. *Dermatol Surg.* 2010 Oct;36(10):1499-508.
43. Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, et al. Treatment of melasma using variable square pulse Er:YAG laser resurfacing. *Dermatol Surg.* 2009 Mar;35(3):475-81.
44. Tannous Z. Fractional resurfacing. *Clin Dermatol.* 2007 Sep-Oct;25(5):480-6.
45. Tehrani S, Tehrani S, Esmaili-Azad M, et al. Efficacy and safety of azelaic acid 20% plus hydroquinone 5% in the management of melasma. *Iran J Dermatol.* 2012;15:11-14. [Texto completo](#)
46. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):1030-5.
47. Figueiredo Souza L, Trancoso Souza S. Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. *Dermatol Ther.* 2012 Sep-Oct;25(5):477-80.
48. Tirado-Sanchez A, Santamaría-Roman A, Ponce-Olivera RM. Efficacy of dioic acid compared with hydroquinone in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2009 Aug;48(8):893-5.
49. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, et al. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007 May;156(5):997-1004.
50. Huh SY, Shin JW, Na JI, et al. The efficacy and safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial. *Ann Dermatol.* 2010 Feb;22(1):21-5.
51. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res.* 2002 Sep;16(6):567-71.
52. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol.* 2009 Aug;48(8):896-901.
53. Yi X, Zhao G, Zhang H, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther.* 2011 Feb;19(2):362-71.
54. Ilknur T, Biçak MU, Demirtaşoğlu M, et al. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma. *Dermatol Surg.* 2010 Apr;36(4):490-5.
55. Kim SJ, Park JY, Shibata T, et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016 Jul;41(5):480-5.

56. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jul 6;97(7):776-81. [Texto completo](#)
57. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: a comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017 May;30(3).
58. Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Oct;42(7):728-34.
59. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, et al. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):417-24. [Texto completo](#)
60. Olumide YM, Odunowo BD, Odiase AO. Regional dermatoses in the African. Part I. Facial hypermelanosis. *Int J Dermatol*. 1991;30:186-189.

## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Melasma*

*Do acervo de Dr. Laura Ferris*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Laura Korb Ferris, MD, PhD, FAAD**

Assistant Professor of Dermatology

University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: LKF declares that she has no competing interests.

---

**Maria Liliana Marino, MD**

Fellow

Department of Dermatology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: MLM declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Chad M. Hivnor, Major, USAF, MC, FS**

Chief

Outpatient & Pediatric Dermatology, 59th Medical Wing/ SGOMD, Lackland Air Force Base, San Antonio, TX

DIVULGAÇÕES: CMH declares that he has no competing interests.

---

**Jashin Wu, MD**

Chief Dermatology Resident

University of California, Irvine, CA

DIVULGAÇÕES: JW declares that he has no competing interests.