



Cosméticos para tratamento do melasma: estudo da dispensação e produção em farmácia magistral

Cosmetics for the melasma treatment: study of the dispensation and production in manipulation pharmacy

Ana Caroline Martins; Fernanda P. Gullo-Luzente*.

Faculdade de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista - UNIP, São José do Rio Pardo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Melasma é uma hiperpigmentação cutânea com maior prevalência em mulheres. Diversos ativos são utilizados como tratamento para melasma, tendo como mecanismos de ação a despigmentação por remoção das células com grande concentração de melanina ou o bloqueio da formação da melanina. Apesar disso, ainda não há tratamento consistente para esta alteração cutânea. **Objetivo:** Avaliar a manipulação de fórmulas cosméticas que contenham ativos despigmentantes utilizados no tratamento do melasma, em farmácia magistral no município de São José do Rio Pardo, SP no período de julho a dezembro de 2016. **Métodos:** Foi realizado em estudo de prescrições médicas personalizadas e formulações internas produzidas em farmácia magistral. Foram avaliados os seguintes parâmetros: quantidade de medicamentos produzidos por mês e ativos manipulados. **Resultado:** No período de estudo, foram manipuladas 803 formulações cosméticas contendo ativos despigmentantes, sendo eles: ácido fítico, ácido mandélico, antipolon Ht, belides, skin whitening complex, vitamina C e alfa arbutin. Formulações contendo vitamina C e alfa arbutin foram as mais produzidas. O preparo de duas formulações internas (1 e 2) também foi avaliado, sendo que a formulação 1 (ácido retinóico, hidroquinona e clobetasol) apresentou maior dispensação que a formulação 2 (ácido kojico e ácido glicólico). Nos meses de inverno e início de primavera houveram maior produção. **Conclusão:** A maior demanda de cosméticos para tratamento do melasma apresentou tanto agente despigmentante quanto ácidos para descamação epitelial, sendo produzidos em maior número nos meses correspondentes ao inverno.

Palavras-chave: Melasma, tratamento, cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a cutaneous hyperpigmentation with a higher prevalence in women. Several substances are used for the melasma treatment. The main action mechanism of these substances is depigmentation by removal of the cells with high concentration of melanin or the blocking of melanin formation. Nevertheless, there is still no consistent treatment for this cutaneous alteration. **Objective:** Evaluate the manipulation of cosmetics with containing depigmenting agents for the melasma treatment, in a manipulation pharmacy in the São José do Rio Pardo city, São Paulo state, at the period from July to December 2016. **Methods:** It was performed the evaluation of personalized medical prescriptions and internal formulations produced in magisterial pharmacy. The following parameters were evaluated: quantity of medicines produced per month and manipulated substances. **Results:** In the study period, 803 cosmetic formulations containing depigmenting actives were prepared. The substances used were: hytic acid, mandelic acid, antipolon Ht, belides, skin whitening complex, vitamin C and alpha arbutin. The preparation of two internal formulations (1 and 2) was also evaluated, and formulation 1 (retinoic acid, hydroquinone and clobetasol) presented higher dispensation than formulation 2 (kojic acid and glycolic acid). The winter months and early spring showed the larger production of cosmetics for melasma. **Conclusion:** The higher demand of cosmetics for melasma treatment presented both depigmenting agent and acids for epithelial desquamation, being produced in greater numbers in the winter months..

Keywords: Melasma, treatment, cosmetics.

*Autor correspondente (corresponding author): Fernanda P. Gullo-Luzente
Universidade Paulista, São José do Rio Pardo, São paulo, Brasil.
Rua Santa Terezinha, 160, Centro, São José do Rio Pardo, São Paulo, Brasil.
CEP 13720-000
E-mail:fernanda.luzente@docente.unip.br

Recebido (received): 30/10/2018 / Aceito (accepted): 20/11/2018

1. INTRODUÇÃO

Melasma é uma alteração cutânea caracterizada pela formação de manchas com tonalidade acastanhadas, simétricas e localizadas frequentemente na face. Tal alteração pode ocorrer devido à exposição às radiações UV,

disfunção hormonal, envelhecimento, entre outros fatores. Mulheres no período fértil, gestacional, apresentam-se mais susceptíveis ao aparecimento das manchas por apresentarem grandes alterações hormonais. Além disso, peles claras classificadas como fototipo I e II pela escala de FitzPatrick,

estão mais suscetíveis ao desenvolvimento do melasma (IM et al., 2002).

A hiperpigmentação é avaliada por meio do método da lâmpada de Wood, o qual baseia-se na capacidade de absorção da luz pela melanina e classifica o melasma em: a) melasma epidérmico quando a cor é mais acentuada à luz de Wood, apresentando-se como o mais frequente (70%) e que tem melhor prognóstico; b) melasma dérmico quando há atenuação ou nenhuma mudança na cor, sendo que na luz de Wood a coloração varia entre o castanho ao azul, c) melasma misto quando há áreas de atenuação e de acentuação da cor (MAIO, 2011; FIGUEIRÓ, 2008).

Embora não haja patogênese exata para o melasma, entre todas as teorias sobre o seu desenvolvimento, a mais aceita é em relação ao fator de radiação UV (ultravioletas). As radiações UV causam a degradação dos lipídeos da membrana celular, formando radicais livres, os quais estimulam a produção de melanina pelos melanócitos. Ainda há o fator herança genética que influencia o aparecimento do melasma, pois a maioria dos pacientes portadores de melasma relata a existência de familiares com a mesma hiperpigmentação (COSTA et al., 2010; STEINER et al., 2009; GONCHOROSKI e CORREA, 2005). Além da alteração na produção da melanina, autores mostram que o aumento da vascularização da pele afetada e a expressão de fatores angiogênicos também são fatores importantes (KIM et al., 2017).

Os tratamentos por meio do uso de ácidos, os denominados peelings químicos, e o uso de lasers, como luz intensa pulsada, apresentam resultados conflitantes, uma vez que reduzem a pigmentação do local das manchas, porém promovem efeitos colaterais como hipopigmentação e escurecimento paradoxal (KIM et al., 2017). A grande maioria desses ativos despigmentantes causam irritações na pele e podem gerar vermelhidão, desconforto e prurido, e ainda, os resultados são satisfatórios a curto prazo.

Um dos mecanismos de ação dos agentes despigmentantes como hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico, ácido kójico consiste na inibição da enzima tirosinase que por consequência inibe a produção de melanina (Figura 1). Há também ativos que apresentam mecanismo de ação por inibição de espécies reativas ao oxigênio, como é o caso do ácido azelaico e outras substâncias antioxidante. A hiperpigmentação pode, ainda, ser tratada por meio de peelings físicos, os quais atuam na remoção da melanina presentes nos queratinócitos por meio de remoção superficial destas células (Steiner et al., 2009).

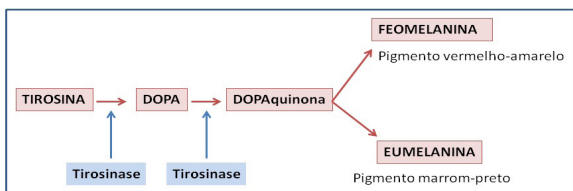


Figura 1. Fluxograma representativo da biossíntese da melanina. O aminoácido tirosina é oxidado pela enzima tirosinase transformando-o em DOPA e DOPAquinona, a partir da qual forma-se a melanina (feomelanina e eumelanina).

Tendo em vista a intensa exposição ao sol associada à falta de proteção da pele e as alterações hormonais, principalmente em mulheres, o aparecimento do melasma tem sido frequente e torna um problema não somente estético, mas também psíquico. Diante disso, este trabalho

apresenta o objetivo de avaliar a manipulação e dispensação de produtos cosméticos, produzidos em farmácia magistral do município de São José do Rio Pardo, São Paulo, que apresentem ativos destinados ao tratamento do melasma, avaliando os ativos mais utilizados, concentrações e formas cosméticas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Levantamentos de dados

As informações foram coletadas em farmácia magistral pertencente ao município de São José do Rio Pardo, São Paulo. Foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo os meses de julho a dezembro de 2016. Foram selecionadas ordens de manipulação do setor de semi-sólidos que continham agentes despigmentantes em sua formulação.

2.2. Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por meio do programa GraphPad Prisma v.5. Foram realizadas análises comparativas dos ativos despigmentantes utilizados para formulação entre os meses de julho a dezembro de 2016. Desta forma os dados foram expressos em tabelas e gráficos levando em consideração a média e significância de $p < 0,05$, quando aplicável.

3. RESULTADOS

No período de julho a dezembro de 2016 foram manipuladas 803 formulações cosméticas em farmácia magistral contendo ativos despigmentantes utilizados no tratamento do melasma. Entre os ativos utilizados nas formulações estão: ácido retinóico, hidroquinona (HQ), clobetasol, ácido kójico, ácido glicólico, ácido fítico, ácido mandélico, antipolon Ht, belides, Skin Whitening Complex® (SWC), vitamina C e alfa arbutin. Os ativos foram utilizados isoladamente em formulações ou em combinação entre dois ou mais ativos, como mostrado nas formulações 1 e 2 (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição da composição das formulações internas identificadas como fórmula 1 e fórmula 2.

Fórmula 1	Ácido retinóico0,05%
	Hidroquinona 4%
	Clobetasol 0,05%
Fórmula 2	Ácido Kojico 2%
	Ácido glicólico 5 a 10%

Os dados descritos na Tabela 2 mostra o número de formulações produzidas por mês utilizando cada componente, assim como quantas formulações 1 e 2 foram preparadas no período de estudo. Por meio destes dados, foi possível observar que foram preparadas e dispensadas 294 fórmulas correspondente à formulação 1, sendo este o produto mais produzido nos seis meses avaliados. Observamos também que produtos cosméticos contendo vitamina C e alfa arbutin destacaram-se por serem utilizados em 150 produtos cosméticos, sendo estes ativos manipulados em formulações distintas. Já na dispensação

do ácido fítico durante o ano foram dispensados 23 fórmulas e 32 do ácido mandélico. Observamos também que o uso de antipolon Ht, belides, SWC, foram os ativos menos produzidos e manipulados no ano de 2016. Antipolon com 9 manipulados sendo o menos manipulado durante o ano, visto que belides, SWC foram dispensados exatamente a mesma quantidade, 13 visto que no mês de julho o belides dispensou maior quantidade comparado ao SWC, sendo 9 manipulados.

Foi possível analisar o quanto de produtos cosméticos com ativos despigmentantes foi produzido por mês. Neste sentido, observamos que o mês de julho mostrou maior produção, com 165 formulações, sendo que, entre os cosméticos produzidos, a formulação 1 destacou-se pela dispensação de 96 fórmulas, enquanto que a fórmula 2 foi produzida 13 vezes. A fórmula 1 foi manipulada 294 vezes e a fórmula 2, 121 vezes no período estudado. Quando avaliamos os ativos despigmentantes, observamos que o ácido fítico foi utilizado em maior número de formulações no mês de outubro, totalizando 9 cosméticos manipulados, no entanto, quando analisado o período de estudo, observamos a dispensação de 32 fórmulas contendo ácido fítico como ativo. Já para o ácido mandélico, o mês de novembro foi

o que produziu maior número de formulações cosméticas com o ativo em questão (8 formulações), no entanto, quando analisado o período de estudo, constatamos 21 formulações contendo ácido mandélico. Observamos também que o ácido belides e SWC foram utilizados na manipulação da mesma quantidade de formulações. Sendo assim o ácido belides obteve destaque no mês de julho com 5 formulações, dispensado 13 vezes, e o SWC obteve destaque no mês de outubro com 4 formulações, manipulando 13 vezes até dezembro de 2016.

A figura 2 corresponde a uma representação gráfica da média de formulações preparadas com os ativos despigmentantes no período de 6 meses. Entre as preparações, a fórmula 1 foi a que apresentou maior média (49), seguida das preparações com alfa-arbutin e vitamina C (25), seguida pela fórmula 2 (20), ácido fítico (6), ácido mandélico (4), belides, SWC e antipolon Ht (2).

Quando analisamos a produção e dispensação dos cosméticos para tratamento do melasma no período dos seis meses estudado, podemos observar que no mês de julho e agosto houveram maior manipulação (Tabela 2). Podemos associar esse período ao período de inverno.

Tabela 2. Descrição do número de preparações cosméticas manipuladas entre os meses de julho a dezembro de 2016, contendo ativos para tratamento de melasma.

	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	TOTAL
Fórmula 1	96	76	52	30	21	19	294
Fórmula 2	13	27	20	26	19	16	121
Ácido fítico	3	1	6	9	5	8	32
Ácido mandélico	2	1	4	4	8	2	21
Antipolon ht	3	2	1	1	1	1	9
Belides	5	2	1	3	0	2	13
Skin whitening complex	2	2	3	4	1	1	13
Vitamina C	24	23	26	36	19	22	150
Alfa arbutin	17	21	25	30	28	29	150
Total	165	155	138	143	102	100	803

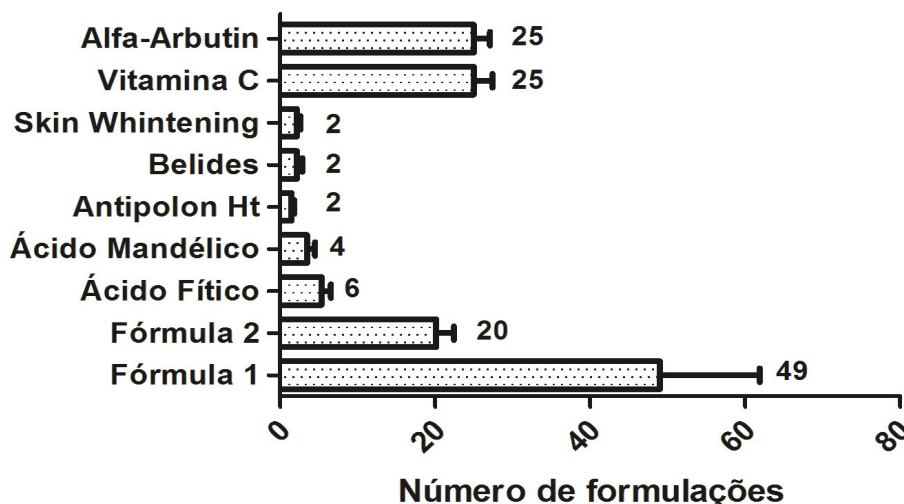


Figura 2. Representação gráfica da média de formulações para tratamento de melasma, produzidas em farmácia magistral no período de julho a dezembro de 2016, sendo apresentados valores da média e erro do uso dos ativos.

4. DISCUSSÃO

O melasma apresenta alta prevalência em mulheres, acometendo especialmente a região da face, fronte e têmporas. Este fato, afeta gradativamente a vida do ser humano, em relação a sua autoestima (KANG et al., 2002). Sabe-se que a exposição solar é um importante fator de desenvolvimento da alteração na produção de melanina, juntamente com o fator herança genética, ou seja, mesmo com a proteção da pele contra os raios UV, pode haver predisposição genética para o aparecimento de manchas (COSTA et al., 2010; STEINER et al., 2009; GONCHOROSKI e CORREA, 2005). Outro fator estimulante do aparecimento do melasma é a alteração hormonal. Tal fato torna as mulheres na fase gestacional ou que fazem uso de hormônios contraceptivos os grupos de maior incidência para a alteração cutânea (LOCCI-MONILA et al., 2015)

Apesar os diversos tipos de ativos disponíveis em formulações para o tratamento do melasma, a eficiência ainda é questionada, sendo que o efeito do tratamento é eficaz momentaneamente com recorrências dos sinais (KIM et al., 2017). A busca por combinações de ativos e/ou novos ativos despigmentantes tem se destacado nos últimos tempos devido aos efeitos psicológicos que o melasma pode trazer ao paciente, como a interferência na autoestima, ansiedade, infelicidade e até mesmo transtornos depressivos (POLLO et al., 2018).

Os ativos mais utilizados para o tratamento da hiperpigmentação cutânea são: ácido kójico, ácido glicólico, ácido retinóico e a hidroquinona, visto que eles são os que mais promovem alteração na pigmentação e esfoliação da pele, promovendo bons resultados de acordo com o tipo de discromia.

A fórmula 1 descrita no presente trabalho, apresentou maior produção no período de tempo avaliado em nosso estudo e tem como composição a combinações dos ativos: ácido retinóico, hidroquinona e clobetasol, sendo esta combinação dita como padrão ouro para o tratamento do melasma (SARKAR et al., 2012). Estudos anteriores mostram que a hidroquinona é o ativo mais utilizado no tratamento do melasma, tendo o seu mecanismo de ação envolvendo a presença de um derivado fenólico que, na presença de DOPA, compete com a tirosina, substrato natural da tirosinase, inativando sua atividade, portanto, a síntese da melanina. As reações adversas observadas são medianas e passageiras, caracterizando-se por irritação, prurido, queimação e descamação. Tais reações ocorrem devido ao uso de quantidades elevadas ou o uso crônico de concentrações superiores a 4% (American Society of Health-System Pharmacists INCC, 2004).

O ácido retinóico, também denominado tretinoína, é um derivado da vitamina A que foi utilizado como componente na formulação 1, em combinação com a hidroquinona apresenta dois efeitos na redução da hiperpigmentação, primeiramente a remoção de queratinócitos contendo a elevada concentração do pigmento, uma vez que é considerado como um peeling químico, promovendo a dispersão dos grânulos de pigmentos interferindo na transferência dos melanossomos acelerando o aumento da perda do pigmento, e ainda apresenta um efeito secundário que consiste em aumentar a permeabilidade cutânea dos demais ativos presentes na formulação (SUMITA et al., 2017; HALDER e NORDLUND, 2006; KLIGMAN e WILLIS, 1975).

Clobetasol, o terceiro componente da fórmula 1, é um corticosteroide utilizado no tratamento do melasma, que apresenta o potencial de redução das manchas por suprimir os produtos secretados pelos melanocitos (KANWAR et al., 1994). É utilizado não só no tratamento do melasma, como também de outras dermatoses, como por exemplo, a psoríase. Kligman e Willis em 1975 propuseram uma fórmula para despigmentação da pele, a qual tem sido utilizada como parâmetro para novas formulação até hoje. Os autores indicaram a combinação de tretinoína (0,1%), hidroquinona (5%) e dexametasona (0,1%) indicando que a presença do corticoide favorece a eficiência do tratamento (KLIGMAN e WILLIS, 1975). A partir desta publicação, outros autores mostraram que o uso de corticoides no tratamento do melasma pode ser muito eficiente. Como no trabalho de Kanmwar e colaboradores (1994) onde mostraram que o uso tópico de clobetasol (0,05%), associado ao uso de filtro solar, promove o clareamento da pele devido a inibição do carreamento da melanina pelos melanossomos. Apesar da eficiência do uso do corticoide, sua ação pode causar efeitos colaterais como acne (devido à obstrução dos poros) e atrofia (a pele fica mais fina). Diante disso, a combinação de clobetasol e ácido retinóico é realizada com a finalidade de neutralizar esses efeitos colaterais do clobetasol (CORDORO, 2008).

Em relação à fórmula 1 a produção foi significativa maior nos meses de julho a setembro, que corresponde às estações do ano inverno e início de primavera. Tendo em vista que o tratamento necessita ser associado à proteção contra a radiação solar, nestes meses há menor incidência solar é menor que nos meses de outubro a dezembro quando corresponde à primavera e verão e, portanto, pode ser um dos fatores para maior procura pelo tratamento do melasma.

A fórmula 2 produzida 121 vezes no período estudado, consiste na combinação de ácido kójico e ácido glicólico. O ácido kójico é considerado um potente despigmentante natural, que atua inibindo a ação da tirosinase como quelante de íons, assim diminuindo a formação de melanina, acabando com as manchas. O efeito promovido pelo ácido kójico ocorre em torno de duas a quatro semanas de uso contínuo, pois este efeito sofre interferência da oleosidade e espessura da pele. Como o ácido kójico é menos irritante, mais suave e não causa fotossensibilização no usuário possibilitando seu uso até mesmo durante o dia, além disso, o ácido kójico não oxida, podendo ser associados com outros agentes despigmentantes como o ácido glicólico (GARCIA e FULTON, 1996). O ácido glicólico está presente na formulação 2 como um promotor de redução da espessura da pele, ou seja, apresenta um efeito de descamação da pele. Este efeito contribui para o clareamento e estimulando síntese de colágeno na derme, assim dificultando o envelhecimento cutâneo, proporcionando melhora nas manchas, cicatrizes, acne, estrias e fechando os poros e ainda, na formulação 2, o ácido glicólico aumenta a ação de ativos por aumentar a permeabilidade cutânea dos mesmos (BORGES, 2010).

O Alfa-Arbutin foi produzido 150 vezes, está presente em diversas plantas, principalmente na de folhas de uva-ursi, que obtém a ação de clareamento e uniformidade do tom da pele, sendo um β -glicosídeo da hidroquinona, que atua diretamente no bloqueio da biossíntese da melanina, inibindo a oxidação enzimática da tirosina. De acordo com CUI e colaboradores (2005), o Arbutin possui alta estabilidade, podendo diminuir a incidências de efeitos

indesejados da Hidroquinona, sendo totalmente eficazes as manchas já existentes, assim se destacando nas fórmulas de manipulação. Observamos também que a vitamina C foi produzida 150 vezes, possuindo destaque entre as outras formulações, pois atua inibindo a ação da tirosinase, mantendo a melanina com a forma reduzida, contendo ação tonificante e proporcionando melhora na estrutura da pele, por conter radicais livres e ajudar na produção de colágeno (CHARLET, 1996).

O Ácido-Fítico foi manipulado em média 32 vezes, contendo propriedades que inibem a tirosinase, assim trabalhando no clareamento das manchas, é utilizado em peles sensíveis com eritema, podendo ser associado ao ácido glicólico para hidratar e suavizar as marcas de expressões da pele. Pode ser encontrado nos alimentos ricos em cereais, legumes e sementes oleaginosas (MIDORIKAWA et al., 2001; RAVINDRAN et al., 1994). Assim como, o Ácido-Mandélico foi produzido 21 vezes, o qual é mais utilizado para o tratamento de acne e pode atuar como substituinte de outros hidroxiácidos, tendo preferência em formulações para peles sensíveis e cremes para marcas de expressões (PIMENTEL, 2008). Como observamos o Skin Whitening complex foi produzido 13 vezes, atua de forma clareadora e suavizante na pele, sua ação é sobre o mecanismo da síntese da melanina, adsorvendo o pigmento que já está formado na pele, possuindo eficácia assim como a hidroquinona, porém com menos efeitos colaterais (STEINER et al., 2009). O Belides foi produzido 13 vezes, talvez por ser um produto novo no mundo dos cosméticos, é obtido através das flores *Bellis perennis* (margarida), possuindo diversas propriedades bioativas, como: saponinas, polifenóis, polissacarídeos, atua antes, durante e depois da síntese da melanina. Podendo atuar na redução do hormônio melanotrófico- α aos seus receptores, assim evitando a produção de eumelanina, possuindo também antioxidantes inibindo os radicais livres (SILVÉRIO et al., 2013; COSTA et al., 2010).

Nossos dados mostraram que nos meses referente ao inverso brasileiro (julho e agosto) onde há menor incidência solar direta, há maior busca por produtos destinados ao tratamento do melasma quando comparado com os meses de maior incidência solar. Podemos associar esta diferença de procura por tratamento, justamente porque há uma relação direta do melasma com a exposição solar. O trabalho de Steiner e colaboradores (2009) relata uma revisão sistemática sobre o tratamento do melasma e, entre todas as alternativas de tratamento estão hidroquinona e a educação dos pacientes aos cuidados com exposição solar. Além disso, os autores informam que para a eficiência no tratamento do melasma, um dos pilares continua sendo o uso de filtros solares (Steiner et al., 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a qualidade de vida de acordo com a percepção do indivíduo e sua cultura e padrão social. Sendo muito importante também para a dermatologia, uma vez que as patologias que acometem a pele têm impacto relevante na aparência física e no estado emocional do paciente (WHOQOL, 1998). Estudos avaliam a qualidade de vida de pacientes portadores de melasma, por meio do MelasQol, um método de qualidade de vida relacionado à saúde para as mulheres que contêm melasma através de um questionário composto de 10 perguntas, as quais avaliam o efeito do melasma no estado emocional, relações sociais e atividades diárias

(BALKRISHNAN et al., 2003).

De acordo FREITAG e colaboradores (2008) foi publicado um estudo que avaliou o efeito do melasma na qualidade de vida de 84 mulheres brasileiras, sendo o valor médio do MelasQol foi de 7,5 com desvio padrão de $\pm 15,2$ sendo relacionados aos distúrbios emocionais, bem-estar, aparência, constrangimento. As notas mais citadas foram aparência e constrangimento. Neste estudo de 2016 foram evidenciados de acordo com a dispensação de cosméticos para tratamento do melasma em farmácia magistral melhoras em todos os aspectos do MelasQol de acordo com aparência e bem-estar. Quanto ao tratamento utilizado no estudo, a maioria das pacientes tolerou o uso diário dos tópicos, sem a necessidade de interrupção por efeitos colaterais (CESTARI et al., 2006).

5. CONCLUSÃO

Os dados deste trabalho mostraram que os ativos despigmentantes ácido retinóico, hidroquinona e clobetasol são os mais utilizados para o tratamento do melasma. Ainda, concluímos que os meses correspondentes ao inverno e início de primavera representam os meses de maior procura pelo tratamento, o que pode estar associado ao fato do tratamento restringir a exposição à radiação solar. Nesse contexto, a busca de tratamentos eficazes e alternativos à hidroquinona deve ser considerada, assim como deve ser incentivada melhora a qualidade de vida dos portadores do melasma.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Paulista – UNIP, Câmpus de São José do Rio Pardo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS / REFERÊNCIAS

- American Society of Health-System Pharmacists INCC, 2004.
- Balkrishnan, R.; McMichael, A.J.; Camacho, F.T.; Saltzberg, F.; Housman, T.S.; Grummer, S.; Feldman, S.R.; Chren, M.M. Development and validation of health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*, v. 149, 572-577, 2003.
- Borges, F. *Dermato-funcional: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*. São Paulo, Phorte, 2ª edição, 2010.
- Cestari, T.F.; Hexsel, D.; Viegas, M.L.; Azulay, L.; Hassun, K.; Almeida, A.R.; Rêgo, V.R.; Mendes, A.M.; Filho, J.W.; Junqueira, H. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: The MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol.*, v. 1, 13-20, 2006.
- Charlet, E. *Cosmética para farmacêuticos*. Zaragoza, Acribia, 1996.
- Cordoro, K.M. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett.*, v. 13, 1-8, 2008.
- Costa, A.; Moisés, T.A.; Cordero, T.; Alves, C.R.T.; Marmirori, J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An. Bras. Dermatol.*, v. 85, 613-620, 2010.
- Cui, T.; Nakamura, K.; Li, J.Z.; Kayahara, H. Analyses of aurtin and cholorgenic acid, the major phenolic in oriental

- pear. *J. Agric. Food Chem.*, v. 53, 3882-3887, 2005.
- Figueiró, T.L. Pele e gestação: aspectos atuais dos tratamentos e drogas comumente utilizados. *Rev. Feminina*, v. 6, 511-521, 2008.
- Freitag, F.M.; Cestari, T.F.; Leopoldo, L.R.; Paludo, P.; Boza, J.C. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v. 22, 655-662, 2008.
- Garcia, A.; Fulton, J.E.J. The Combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg.*, v. 22, 443-447, 1996.
- Gonchrosk, D.D.; Correa, G. Tratamento de hiperpigmentações pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. *Infarma*, v. 17, 84-88, 2005.
- Halder, R.; Nordlund, J. Topical treatment of pigmentary disorders. In: Nordlund, J.J.; Boissy, R.E.; Hearing, V.J.; King, R.A.; Oetting, W.S.; Ortonne, J.P. *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*. 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd; Oxford, UK, 1165-1174, 2006.
- Im, S.; Hann, S.K.; Kang, W.H. Melasma. In: Im, Hann Sk, Kong WH, editors. *New concept of melasma and postinflammatory hyperpigmentation*; 1ª ed. p. 29-176, 2002.
- Kang, W.H.; Yoon, K.H.; Kim, J.; Lee, K.B.; Yim, H.; Sohn, S.; Im, S. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.*, v. 146, 228-237, 2002.
- Kanwar, A.J.; Dhar, S.; Kaur, S. Treatment of Melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology*, v. 188, 170, 1994.
- Kim, H.J.; Moon, S.H.; Cho, S.H.; Lee, J.D.; Kim, H.S. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm Venereol.*, v. 97, 776-781, 2017.
- Kligman, A.M.; Willis, I. A new formula for despigmenting human skin. *Arch Dermatol.*, v. 111, 40-48, 1975.
- Leonardi, G.R. *Cosmetologia Aplicada*. São Paulo, MedFarma, 2008.
- Locci-Monila, N.; Wang, A.; Kroumpouzou, G. Melasma improving spontaneously upon switching from a combined oral contraceptive to a hormone-releasing intrauterine device: A report of four cases. *Acta Derm Venereol.*, v. 95, 624-625, 2015.
- Maio, M. *Tratado de Medicina Estética*. Brasil, Roca, 2011.
- Midorikawa, K.; Murata, M.; Oikawa, S.; Hiraku, Y.; Kawanishi, S. Protective effect of phytic acid on oxidative DNA damage with reference to cancer chemoprevention. *Biochem Biophys Res Commun.*, v. 288, 552-557, 2001.
- Pimentel, A.S. *Peeling, mascararas e acne: seus tipos e passo a passo do tratamento estético*. São Paulo, Livraria Medica Paulista, 2008.
- Pollo, C.F.; Miot, L.D.B.; Meneguim, S.; Miot, H.A. Development and validation of a multidimensional questionnaire for evaluating quality of life in melasma (HRQ-melasma). *An Bras Dermatol.*, v. 93, 391-396, 2018.
- Ravindran, V.; Ravindran, G.; Silvalogan, S. Total and phytate phosphorus contents of various foods and feedstuffs of plant origin. *Food Chemistry*, v. 50, 133-136, 1994.
- Sarkar, R.; Chugh, S.; Garg, V.K. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, v. 78, 417-28, 2012.
- Silvério, M.D.O.; Castro, C.M.S.; Miranda, A.R. Avaliação da atividade antioxidante e inibitória das folhas de *Dipterys alata* Vogel (Baru). *Rev Bras Plantas Med.*, v. 15, 59-65, 2013.
- Steiner, D.; Feola, C.; Bialeski, N.; Silva, F.A.M. *Tratamento do Melasma: Revisão Sistemática*. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v.1, 87-94, 2009.
- Sumita, J.M.; Leonardi, G.R.; Bagatin, E. Tretinoin peel: a critical view. *An. Bras. Dermatol.*, v. 92, 363-366, 2017.
- WHOQOL Group. *The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)*. Development and psychometric properties. *Soc Sci Med*, 1998.
- bibliográfica. Texto referente as referencias bibliográfica.