

Creme despigmentante D4[®] no tratamento do melasma

Depigmentation Cream D4[®] in the Treatment of Melasma

José Mesquita-Guimarães, Maria Teresa Baudrier, Alberto Mota, Maria Rute Barrosa, Maria Rosa Tavares, Maria Antónia Barros e Carlos Resende

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina e Hospital de S. João. Porto. Portugal.

Correspondência:

José Mesquita-Guimarães
Rua de Gondarém, 691
4150-378 Porto, Portugal
Tel/Fax: (+351) 226186733
Email: mllscmg@clix.pt

Resumo

O tratamento do melasma continua a ser um desafio apesar do número elevado de substâncias utilizadas, isoladamente e em associação. Neste trabalho procurou-se verificar a eficácia no tratamento do melasma epidérmico do creme despigmentante D4[®], o qual contém ácido glicólico, ácido kójico, arbutina e factor despigmentante 174J/276-D.

Dezassete doentes do sexo feminino e dois do masculino, caucasóides, aplicaram duas vezes ao dia, durante doze semanas, o creme despigmentante D4[®], em lesões de melasma epidérmico. A pigmentação quantificou-se por avaliação clínica, escala linear analógica, quadrimetria centimétrica, colorimetria e registo fotográfico, às 0, 4, 8 e 12 semanas.

O tratamento motivou marcada diminuição, estatisticamente significativa, na intensidade ($p=0,001$) e na dimensão ($p=0,001$) das lesões, com respostas idênticas dos observadores e dos doentes, às 4, 8 e 12 semanas. Como resultado do progressivo branqueamento das lesões, a colorimetria revelou decréscimo no valor de L (Lightness) nas áreas tratadas, com valores de 58,8, 60,4, 61,2 e 62,0, às 0, 4, 8 e 12 semanas, respectivamente. Os efeitos colaterais, sobretudo irritação local, afectaram 43,8% dos doentes no primeiro mês de tratamento, reduzindo para 25% no fim do tratamento. Uma doente abandonou o estudo por marcada irritação local.

O creme despigmentante D4[®] é eficaz no tratamento do melasma epidérmico.

(Mesquita-Guimarães J, Baudrier MT, Mota A, Rute Barrosa M, Tavares MR, Barros MA e Resende C. Creme despigmentante D4[®] no tratamento do melasma. Med Cutan Iber Lat Am 2005;33:19-24)

Palavras-chave: tratamento do melasma, creme despigmentante D4[®], ácido glicólico, ácido kójico, arbutina, factor despigmentante 174J/276-D.

Summary

The treatment of melasma remains a clinical challenge despite a considerable number of topical agents being tested in monotherapy or in association. The aim of this study is to evaluate the efficacy and the safety of the depigmentation cream D4[®] in the treatment of epidermal melasma, which is mainly an association of glycolic and kojic acids, arbutin and depigmentation factor 174J/276-D.

Seventeen female and two male Caucasians patients applied in a twice daily regimen for 12 weeks the depigmentation cream D4[®] on lesions of epidermal melasma. The response to the treatment was assessed by clinical evaluation, analog linear scale, calculation of the affected area, colorimetry and standard photography at 0, 4, 8 and 12 weeks.

The treatment resulted in a progressive, but significant reduction on the intensity of melasma ($p=0.001$) and on the extension of the lesions ($p=0.01$), with a similar evaluation of the improvement made by both the observers and the subjects at weeks 4, 8 and 12. As a result of the progressive whitening of the lesions, colorimetric measurement revealed a progressive increase of the L (Lightness) parameter in the treated areas with values of 58.8, 60.4, 61.2 and 62.0 at 0, 4, 8 and 12 weeks, respectively. Side-effects, mainly local irritation, affected 43.8% of the patients in the first month of the treatment period, but decreased to 25% by the end of the study. Only one patient discontinued the treatment due to a local adverse effect.

The depigmentation cream D4[®] is an efficacious agent for the treatment of epidermal melasma.

Key-words: treatment of melasma, depigmentation cream D4[®], glycolic acid, kojic acid, arbutin, depigmentation factor 174J/276-D.

O creme despigmentante D4[®] compõe-se de ácido glicólico a 10%, ácido kójico a 3%, arbutina a 2%, factor despigmentante 174J/276-D a 2%, octilmetoxicinamato a 2%, butilmetoxidibenzoilmetano a 1%, dióxido de titânio a 0,3%, EDTA dissódico a 0,5%, vitamina E a 0,15% e alfa

bisabolol a 0,2%. O factor despigmentante 174J/276-D é um flavonóide de origem vegetal. O ácido glicólico reduz e normaliza a espessura do estrato córneo, o ácido kójico, a arbutina e o factor despigmentante interferem com a actividade da tirosinase, o octilmetoxicinamato, o butilmetoxidi-

benzoilmetano e o dióxido de titânio são fotoprotectores, o EDTA dissódico é um sequestrador do cobre, a vitamina E é antioxidante e o alfa bisabolol tem propriedades suavizantes e antiirritantes[1-4].

Outros agentes tópicos comumente utilizados no tratamento do melasma têm sido a hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico, ácido tricloroacético, resorcina, corticóides, vitamina C, dermabrasão, laserterapia e fotoprotectores[5-11]. Combinações de hidroquinona, tretinoína e corticóides tópicos[12-15] e, em menor grau, de hidroquinona e ácido glicólico[16-18] e de hidroquinona, tretinoína e ácido glicólico[19,20] foram já utilizadas por um número significativo de doentes.

A etiopatogenia do melasma é mal conhecida, mas factores genéticos, radiação ultravioleta, gravidez, contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição, disfunção tiroideia, deficiência nutricional, medicamentos fototóxicos e os cosméticos têm sido frequentemente implicados[21-23].

Recentemente foi referido aumento da expressão do α -hormona melanoestimulante nos queratinócitos da pele com melasma, sugerindo um papel chave na hiperpigmentação[24].

Neste trabalho estudamos a eficácia e os efeitos colaterais do creme despigmentante D4® no tratamento de doentes com melasma epidérmico.

Doentes e métodos

Incluíram-se 19 doentes em estudo aberto, 17 do sexo feminino e 2 do masculino, com idades variáveis entre os 23 e os 50 anos e com a média de 35,5 anos. Seis doentes eram do fototipo IV de Fitzpatrick (31,6%), dez do III (52,6%) e três do II (15,8%). Quatro doentes referiram exposição solar habitualmente intensa, 6 moderada e 9 discreta. No primeiro caso relacionaram-na com actividades profissionais fotoexpostas, no segundo com exposições solares pouco duradouras, salvo em tempos de laser e, no último, na ausência de exposições significativas.

Foram critérios de exclusão mulheres grávidas, em aleitamento ou que se propusessem engravidar durante o período do estudo, hipersensibilidade aos componentes do creme despigmentante D4® e doentes que tivessem, há pelo menos três meses, usado corticóides sistémicos ou aplicado qualquer tipo de tópicos antimelasma, em particular hidroquinona, tretinoína, corticóides e fotoprotectores tópicos.

Todos os doentes deram consentimento por escrito antes de iniciarem o estudo, o qual incluiu informação sobre possíveis reacções adversas locais. Os doentes foram instruídos a aplicar o creme despigmentante D4® (Melora Portuguesa, Lda., Portugal), de manhã e à noite, durante 12 semanas, antes da aplicação de qualquer cosmético não incluído nos critérios de exclusão.

Na primeira consulta todos os doentes foram examinados com luz de Wood e apenas foram recrutados os que apresentavam melasma epidérmico. Na primeira consulta e nas três seguintes, às 4, 8 e 12 semanas de tratamento, as lesões de melasma classificaram-se por dermatologistas seniores e pelos doentes, em discretas (poucas lesões, pouco extensas e pouco hipercrómicas), moderadas (lesões com significado no número, na extensão e na cor), acentuadas (lesões importantes no número, na extensão e na cor) e severas (lesões por demais assinaláveis) e a sua extensão mediou-se usando papel de acetato com quadrícula centimétrica, em cinco grupos: 5-10, 10-15, 15-20, 20-50 e > 50 cm². Avaliação clínica global fez-se, também, às 4, 8 e 12 semanas de tratamento, pelos observadores e pelos doentes, usando escala analógica de 0 a 10 (melhor-pior).

Em todas as consultas mediou-se com um colorímetro Chroma Meter CR-200 (Minolta CO LTD, Japão) a cor das lesões e da pele não afectada mas fotoexposta do mesmo lado, sempre nos mesmos locais. Os valores registaram-se segundo o sistema L*a*b* (L* para lightness factor, a* e b* para cromaticidade; padrão branco usado: L* = 97,02, a* = 0,21 e b* = 1,87). Após a primeira consulta a variação do factor L* calculou-se segundo a fórmula $(\Delta L_1 - \Delta L) / \Delta L_1 \times 100$, sendo todos os valores de L* corrigidos para o padrão 97,02 (ΔL_1 = diferença entre o valor de L da área afectada e o respectivo controlo na primeira consulta). Nas mesmas ocasiões fizeram-se fotografias com luz standard (ASA 400, Tri-X), com e sem filtro ultravioleta e com os doentes em posições sempre as mesmas.

Todos os efeitos adversos observados pelos dermatologistas e mencionados pelos doentes foram registados na segunda, terceira e última consultas.

Três doentes do sexo feminino referiram tendência familiar para melasma, 7 relação com a gravidez e 14 utilizavam habitualmente cremes tópicos entre 3 meses e 30 anos, com média de 9 anos. A maioria das doentes tomava pílula contraceptiva (70,6%), desde há 1 a 20 anos, com tempo médio de duração de 7,9 anos. Concomitantemente ao melasma, 12 (63,2%) doentes referiram outras afecções, tais como discinésia biliar, quisto hepático, litíase hepática, hepatite B, obstipação, asma alérgica, psoríase, urticária, líquen plano, esclerose múltipla, estenose valvular e prolapso da válvula mitral.

A metodologia estatística incluiu o cálculo da frequência das observações, o teste-t de Student para amostras emparelhadas, o teste não paramétrico de Wilcoxon, o teste de Shapiro-Wilk para a normalidade das variáveis e o coeficiente de correlação de Spearman. Todos os testes estatísticos foram efectuados para duas caudas, considerando-se o nível de significância de 5%.

O estudo decorreu durante sete meses, entre Dezembro de 2001 e Junho de 2002.

Resultados

Todos os 19 doentes apresentavam as regiões zigomáticas afectadas por melasma. Outras áreas envolvidas eram a fronte em 8 doentes, o nariz e o lábio superior em 5 e as regiões temporais em 2.

A duração das lesões era de 9 meses a 16 anos, com média de 4,3 anos.

Na primeira consulta os observadores classificaram a intensidade do melasma como severo em 1 caso (5,3%), acentuado em 7 (36,8%), moderado em 9 (47,4%) e discreto em 2 (10,5%). Por sua vez os doentes classificaram as suas lesões como severas em 1 caso (5,3%), acentuadas em 9 (47,4%), moderadas em 7 (36,8%) e discretas em 2 (10,5%).

A área de melasma era num doente de 5 a 10 cm², em 2 de 10 a 15 cm², em 3 de 15 a 20 cm², em 9 de 20 a 50 cm² e em 4 de mais de 50 cm². Em aproximadamente metade dos doentes (47,4%) a área afectada situava-se entre os 20 e os 50 cm².

Só concluíram o estudo 16 doentes, porque duas não cumpriram adequadamente o protocolo e outra teve dermatite de contacto irritativa marcada da face que a levou a abandonar o tratamento.

Tabela 1. Classificação da intensidade das lesões pelos observadores.

Melasma	Consulta 1 ^a		Consulta 2 ^b		Consulta 3 ^c		Consulta 4 ^d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Discreto	1	6,3	1	6,7	6	37,5	8	50,0
Moderado	8	50,0	9	60,0	7	43,8	7	43,8
Acentuado	6	37,5	5	33,3	3	18,7	1	6,3
Severo	1	6,3						
Total	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0

n=número de doentes, ^{a,d} p= 0,001, ^{b,c} p= 0,001.

Relativamente à intensidade das lesões, a proporção de casos classificados pelos observadores como discretos aumentou nas consultas seguintes (Tabela 1), com valores de 6,3, 6,7, 37,5 e 50% na primeira consulta e às 4, 8 e 12 semanas, respectivamente. Do mesmo modo a percentagem de casos acentuados diminuiu entre a primeira e a última consultas e os moderados da segunda para a terceira, com valores de 37,5, 33,3, 18,7 e 6,3% e 60,0 e 43,8%, respectivamente (Tabela 1). De notar que após a segunda consulta nenhum doente foi considerado como severo pelos observadores. As diferenças entre a última e a primeira consultas e entre a terceira e a segunda foram estatisticamente significativas (p=0,001 e 0,01, respectivamente; Tabela 1). Na avaliação clínica global ao tratamento com a escala analógica entre 0 e 10 (melhor-pior) observou-se aumento para melhor nas consultas seguintes, com diferença muito significativa entre a primeira e a última (p=0,001; Tabela 2).

Tabela 2. Classificação dos observadores na escala de 0-10 (melhor-pior).

Consulta	Classificação	Varição
1	5,7 ± 0,45 ^a	2,0 - 9,0
2	5,1 ± 0,43 ^b	2,0 - 8,0
3	4,3 ± 0,43 ^c	2,0 - 8,0
4	3,4 ± 0,4 ^d	1,0 - 6,0

Valores expressos como média ± padrão do erro da média.

^{a,b} p= 0,003, ^{b,c} p= 0,005, ^{c,d} p= 0,005, ^{a,d} p= 0,001.

Semelhantes resultados observaram-se na classificação dos doentes, com aumento da proporção de casos considerados discretos (6,3, 6,3, 31,3 e 40% à partida e às 4, 8 e 12 semanas, respectivamente). Nos mesmos períodos a proporção de casos classificados como moderados e severos foi de 37,5%, 73,3%, 43,8%, 46,7% e 50,0, 20,0, 18,8 e 13,3%, respectivamente. A diferença foi significativa entre a primeira e a segunda consultas (p=0,03), a terceira e a quarta (p=0,02) e entre a primeira e a última (p=0,001). Melhoria significativa (p=0,001) na resposta clínica global ao tratamento também foi constatada pelos doentes, com decréscimo dos valores da escala analógica de 6,1 na primeira consulta para 3,4 na última.

Tabela 3. Extensão do melasma calculado em cada doente.

Área	Consulta 1 ^a		Consulta 2 ^b		Consulta 3 ^c		Consulta 4 ^d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
5 a 10 cm ²	1	6,3	1	6,3	2	12,5	5	31,3
10 a 15 cm ²	2	12,5	2	12,5	5	31,3	6	37,5
15 a 20 cm ²	2	12,5	3	18,8	5	31,3	1	6,3
20 a 50 cm ²	8	50,0	8	50,0	3	18,8	4	25,0
>50 cm ²	3	18,8	2	12,5	1	6,3		
Total	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0

^{b,c} p= 0,001, ^{c,d} p= 0,003, ^{a,b} p= 0,001.

Observou-se considerável e significativa redução na extensão das lesões da primeira para a última consultas (p=0,001), com 68,8% de doentes com áreas afectadas iguais ou superiores a 20 cm² na primeira consulta em contraste com apenas 25% na última (Tabela 3). Também se notou um decréscimo significativo (p=0,001) na área total de melasma entre a segunda e a terceira consultas e entre a terceira e a quarta (p=0,03). Redução significativa foi especialmente verificada pelos doentes com área inicial superior a 50 cm². Na semana 12 apenas três doentes (18,7%) mantinham a mesma área da primeira consulta.

O branqueamento progressivo das lesões confirmou-se por avaliação colorimétrica (Tabela 4), com valores de L [(Lightness nas áreas afectadas (L_M)] aumentando de 58,8, para 60,4, 61,2 e 62,0, às 0, 4, 8 e 12 semanas, respectivamente e com diferença significativa (p=0,03) entre a última e a primeira consultas. Pelo contrário, não se observaram



Figura 1A. Doente com forma acentuada de melasma.



Figura 1B. A mesma doente três meses após o início do tratamento.

diferenças nas respectivas áreas controlo, com valores obtidos nos mesmos períodos (L_c) de 66,1, 65,8, 65,7 e 65,6 (Tabela 4). Consequentemente, a percentagem na variação do factor L (% var; Tabela 4) calculada nas sucessivas consultas, expressando a melhoria em relação com a primeira, aumentou 26,6, 35,1 e 44,0% na segunda, terceira e quarta consultas, respectivamente. A maior variação foi de 94,3% no doente com melasma mais severo. Não se constatou diferença significativa na cromaticidade entre as áreas envolvidas e de controlo.

A comparação das fotografias dos doentes nas quatro consultas foi útil sobretudo nos casos severos e acentuados em que o benefício foi mais manifesto (Figura 1 A,B).

Uma doente abandonou o tratamento na terceira consulta por dermatite de contacto irritativa marcada da face. Os efeitos secundários foram mais frequentes nas oito primeiras semanas de tratamento, tendo diminuído após este período.

Na segunda avaliação registaram-se 7 doentes (43,8%) com efeitos indesejáveis, números que diminuíram para 6 (37,5%) na terceira e 4 (25%) na última. Os efeitos secundários foram dermatite de contacto irritativa (6 casos), prurido (3), eritema (2), xerose (2), descamação (1) e exulcerações (1). O número de casos de prurido, eritema e xerose manteve-se no decurso das avaliações e, no final do estudo, duas doentes mantinham eritema e xerose acentuados. Não se registaram casos de eczema nem de hipomelanose.

Tabela 4. Colorimetria das lesões de melasma (L_M) e das áreas controlo (L_c).

Parâmetro	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4
L_M	58,8 ± 1,1 ^a	60,4 ± 1,1	61,2 ± 0,9	62,0 ± 0,8 ^b
L_c	66,1 ± 0,8	65,8 ± 0,8	65,7 ± 0,6	65,6 ± 0,7
ΔL	7,3 ± 1,0	5,4 ± 1,1	4,4 ± 0,7	3,6 ± 0,6
% da variação de L		26,6 ± 9,0	35,1 ± 8,6	44,0 ± 8,2

Valores expressos como média ± padrão do erro da média.

^{a,b} p=0,03 ; ver texto para definições e fórmulas.

Comentário

Verificámos que a aplicação, durante doze semanas consecutivas, do creme despigmentante D4® melhorou marcadamente, de modo estatisticamente significativo, doentes com melasma epidérmico. A melhoria foi comprovada clinicamente pelos observadores e pelos doentes e, quantitativamente, medindo as áreas afectadas e utilizando colorimetria e fotografia standardizadas. De salientar que os casos tratados apresentavam características que comumente se observam na Europa em doentes que procuram tratamento do melasma. De facto, dois terços eram dos fototipos II e III de Fitzpatrick, cerca de 85% apresentavam lesões consideradas acentuadas ou moderadas, em metade a área afectada variava entre 20 a 50 cm² e a duração da afecção era de 9 meses a 16 anos.

A melhoria decorreu ao longo das 12 semanas de tratamento, sendo mais evidente no segundo mês, com diminuição manifesta das áreas afectadas e da intensidade da cor. A melhoria foi progressiva o que, de resto, é um dado habitual nos tratamentos tópicos do melasma[5,14,17]. Curiosamente os doentes que melhoraram mais foram os três casos mais graves, com áreas superiores a 50 cm².

Os bons resultados obtidos com o creme despigmentante D4® devem atribuir-se à acção sinérgica dos ácidos glicólico e kójico, da arbutina e do factor despigmentante 174J/276-D. O ácido glicólico, na concentração de 10%, exerce actividade descamativa, sem acção cáustica, diminuindo a adesão das células córneas ao nível da junção com a camada granulosa[1]. A remoção das camadas celulares superficiais da epiderme pelo ácido glicólico melhoraria a acção da tretinoína e da hidroquinona no melasma e na hiperpigmentação pós-inflamatória[18,19]. O ácido kójico é um antibiótico derivado de fungos *Aspergillus* e *Penicillium*[26]. Estudo comparativo em doentes com melasma, utilizando geles de ácido kójico a 2% e de hidroquinona na mesma concentração, não revelou diferenças estatisticamente significativas[15]. A arbutina é um glicosídeo da hidroquinona, o qual se encontra nas folhas das pereiras e em certas ervas[27,28]. Estudo japonês mostrou boa a excelente resposta clínica em 71,4% de 28 doentes com melasma, as quais utilizaram loção, loção leitosa e creme a 3%, duas vezes ao dia, durante três meses[29]. A arbutina seria muito menos citotóxica do que a hidroquinona em melanócitos humanos em cultura[25]. Finalmente, o factor despigmentante 174J/276-D é um produto do Laboratório DermScan (Lyon, França), composto de um citroflavonóide de origem vegetal, nanoencapsulado, com actividade redutora e radicular nos melanócitos[4]. Na pele humana *in vitro*, um creme com 1% deste factor exerceu propriedade antitiroxinásica próxima da de um creme de hidroquinona a 1,1%[15].

Neste trabalho não se procurou valorizar a participação do factor despigmentante 174J/276-D no tratamento do

melasma. Se fosse o caso, o desenho do estudo teria três braços, um considerando o factor sozinho, outro o factor mais o ácido glicólico, o ácido kójico e a arbutina e, um outro, a combinação do ácido glicólico, ácido kójico e arbutina, na ausência do factor.

Também não se estudou a eficácia isolada do excipiente do creme despigmentante D4® em doentes com melasma, porque tal não seria clinicamente ético. Acresce, ainda, que não sabemos em que medida intervieram nos bons resultados os outros componentes do creme, isto é, o octilmetoxicinamato, o butilmetoxidibenzoilmetano, o dióxido de titânio, o EDTA dissódico e a vitamina E.

Houve coincidência quer pelos observadores quer pelos doentes na classificação da intensidade das lesões e nos resultados terapêuticos, com correlação muito significativa entre ambos (coeficiente de correlação de Spearman = 0,89, $p < 0,001$), ou seja, quanto melhor a opinião dos primeiros melhor a dos segundos e vice-versa. Contudo antes do início do tratamento a opinião dos observadores foi estatisticamente diferente da dos doentes, tendo sido a destes menos favoráveis.

Devido aos fototipos dos doentes e à severidade das lesões que apresentavam, a colorimetria pareceu ser um método mais valioso do que o exame fotográfico de tal modo que se perfila, a nosso ver, como um método indispensável neste tipo de trabalhos.

Os efeitos secundários, tais como dermatite de contacto irritativa, prurido, eritema, xerose, descamação e exulcerações, observaram-se em cerca de 40% dos doentes, no fim do primeiro mês de tratamento, o que se pode considerar um valor elevado[5,14,17]. Mas reduziu para 25% às doze semanas, isto é, no fim do tratamento. Uma doente chegou mesmo a abandonar o tratamento por dermatite de contacto irritativa acentuada. Em nenhum caso foram efectuadas provas epicutâneas para descartar uma dermatite de contacto alérgica. A composição do creme despigmentante D4® é complexa pelo que os efeitos adversos podem atribuir-se aos seus componentes isoladamente ou no seu conjunto. De concreto, as propriedades suavizantes e antiirritantes do seu componente alfa bisabolol não parecem ser suficientes.

A todos os doentes foi dito para manterem os cuidados de higiene e a aplicação de cremes na face como de costume, desconhecendo-se em que medida tal decisão possa ter influenciado os efeitos secundários[5]. Estes, contudo, poderão ser minimizados com a aplicação inicial uma só vez por dia do creme despigmentante D4®, com o aumento progressivo e controlado das aplicações, ou com a associação transitória de corticoterapia tópica ou sistémica[5,8]. De qualquer modo é fundamental que o tratamento seja sujeito a uma adaptação personalizada.

No caso dos nossos doentes o tempo de utilização de cremes cosméticos na face, antes da realização do estudo,

não se mostrou significativamente correlacionado com a duração das lesões de melasma, embora pareça haver tendência positiva, dado o coeficiente de correlação de Spearman ser de 0,54, $p = 0,07$. Acresce que, três quartos tomavam pílula contraceptiva, metade relacionaram o melasma com a gravidez e três referiram tendência genética para melasma, números que são frequentes neste tipo de afecção[20-22]. Mas não mudámos as pílulas contraceptivas nem tratámos

as afecções que os doentes concomitantemente apresentavam, embora numerosas, para não falsearmos os resultados terapêuticos.

Finalmente, o creme despigmentante D4® apresenta-se como alternativa válida no tratamento do melasma epidérmico e, sendo este trabalho aberto, seria interessante compará-lo com fórmulas padrão da hidroquinona em estudos duplamente cegos.

Referências

1. Yu. RJ, Van Scott EJ. Alpha-hidroxy acids: science and therapeutic use. *Cosm Dermatol* 1994;(Supl)1-6.
2. Cabanes J, Chazarra S, Garcia-Carmona F. Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow-binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:982-5.
3. Akiu S, Suzuki Y, Asahara T, Fujinuma Y, Fukuda M. Inhibitory effect of arbutin on melanogenesis: biochemical study using cultured B16 melanoma cells (in Japanese). *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991;101:609-13.
4. Pinnel SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:1-18.
5. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology* 2002;205:249-54.
6. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology* 2003;206:316-20.
7. Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin, and a fluorinated steroid. *Int J Dermatol* 2001;40:212-5.
8. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology* 1994;188:170.
9. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:114-7.
10. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 1999;25:494-7.
11. 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;29:59-64.
12. Kligman AM, Willis I. A new formule for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975;111:40-8.
13. Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin, and a fluorinated steroid. *Int J Dermatol* 2001;40:210-5.
14. Kang WH, Chun SC, Lee S. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies. *J Dermatol* 1998;25:587-96.
15. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996;22:443-7.
16. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002;138:1578-82.
17. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002;28:828-32.
18. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:589-93.
19. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawvry MA, Lawry TB, Faria DT, Fivenson DP. Glycolic acid peels for post-inflammatory hyperpigmentation in black patients. *Dermatol Surg* 1997;23:171-5.
20. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses; in Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TD (eds): *Dermatology in General Medicine*, ed 5. New York, Mc Graw-Hill. 1999, pp 996-7.
21. Newcomer VD, Lindbert MC, Stenbert TH. A melanosis of the face (chloasma). *Arch Dermatol* 1961;83:284-97.
22. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-7.
23. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37:897-903.
24. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002;146:165-7.
25. Maeda K, Fucuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:765-9.
26. Parrish FW, Wiley BJ, Simmons EG, Long L Jr. Production of aflatoxins and kojic acid by species of *Aspergillus* and *Penicillium*. *Appl Microbiol* 1966;14:139.
27. Fried R. Vereinfachte Methode zur Bestimmung von Arbutin im Barentraubenb latterextrakt. *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges* 1957;290/62:73-4.
28. Friedrich H. Untersuchungen über die phenolischen Inhaltsstoffe von *Pyrus communis* L. IV. Verhalten des Arbutins beim Keimen von Birnensamen und Verteilung in jungen Pflanzen. *Pharmazie* 1958;13:153-5.
29. Sugai T. [Clinical effects of arbutin in patients with chloasma] (in Japanese). *Hifu (Skin Res)* 1992;34:522-9.