

Fisioter Bras 2018;19(3):342-52

REVISÃO

Parâmetros e efeitos do laser não ablativo no tratamento de melasma facial

Parameters and effects of non-ablative laser in facial melasma

Felipe Soares Macedo, Ft., M.Sc.*, Marthina Santos Rosa, Ft.**, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, D.Sc.***, Hellen Batista de Carvalho, Ft., M.Sc.****, Luisiane de Ávila Santana, Ft., D.Sc.*****

Doutorando em Ciências Médicas, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, **Pós-graduanda em Fisioterapia Dermatofuncional, Curso de Fisioterapia da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, *Engenheira Eletrônica, Pós-doutorado no Media Lab no Massachusetts Institute of Technology (MIT), Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Faculdade de Gama, Universidade de Brasília, ****Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Dermatofuncional, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, *****Curso de Fisioterapia da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília*

Recebido 3 de fevereiro de 2018; aceito 15 de maio de 2018.

Endereço para correspondência: Felipe Soares Macedo, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte 70910-900 Brasília DF, E-mail: macedosfelipe@gmail.com; Marthina Santos Rosa: marthina.unb@hotmail.com; Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa: rodrigues.suelia@gmail.com; Hellen Batista de Carvalho: hellenbcar@gmail.com; Luisiane de Ávila Santana: luisianeas@gmail.com

Resumo

O uso do laser não ablativo no tratamento do melasma tem sido abordado em diversos estudos, porém, não há consenso na literatura quanto aos parâmetros e feitos de intervenções baseadas neste recurso. O objetivo deste estudo foi identificar e descrever parâmetros e efeitos do laser não ablativo no tratamento de hiperpigmentação de pele (melasma). Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca eletrônica compreendeu as seguintes bases de dados: PubMed, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Science Direct e SciELO. Foram identificados inicialmente 641 documentos nas bases de dados eletrônicas, enquanto na busca manual 26 artigos foram encontrados, após leitura e análise 7 artigos foram selecionados. Foram analisados 7 artigos correspondentes as bases de dados PubMed e Science Direct, todos na língua inglesa e publicados a partir do ano de 2010. Apenas um estudo utilizou uma amostra maior que 30 indivíduos, os demais utilizaram em média 16 participantes, com predomínio do sexo feminino e classificação segundo Fitzpatrick entre III-V. O comprimento de onda variou entre 1064 nm a 1550 nm e a energia máxima não ultrapassou 4 J/cm². De acordo com as variáveis avaliadas, os protocolos testados demonstraram que o laser não ablativo foi ineficaz no tratamento de melasma facial, sobretudo após a interrupção da terapia.

Palavras-chave: hiperpigmentação, laser não ablativo, fisioterapia dermatofuncional, revisão sistemática.

Abstract

The use of non-ablative laser in the treatment of melasma has been used in several studies, however, there is no consensus in the literature regarding the parameters and interventions based on this resource. The objective of this study was to identify and describe parameters and effects of nonablative laser in the treatment of skin hyperpigmentation (melasma). This is a systematic review of the literature based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The study included the following databases: PubMed, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Science Direct and SciELO. We initially identified 641 documents in the electronic databases, while in the manual search 26 articles were found, and after reading and analyzing 7 articles were selected. We analyzed these 7 articles corresponding to the PubMed and Science Direct databases, all in the English language and published after the year 2010. Only one study used a sample > 30 individuals, the others used

on average 16 participants, with a predominance of female gender and Fitzpatrick classification according to III-V. The wavelength ranged from 1064 nm to 1550 nm and the maximum energy did not exceed 4 J/cm². According to the variables evaluated, the protocols tested demonstrated that the non-ablative laser was ineffective in the treatment of facial melasma, especially after the end of the therapy.

Key-words: hyperpigmentation, nonablative laser, dermato-functional physiotherapy, systematic review.

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e representa 7% do peso corporal em adultos, com funções que começam no revestimento corporal total à proteção contra agentes externos e perda excessiva de água e calor. É constituída basicamente por duas camadas, epiderme e derme, que são distintas em função e estrutura histológica [1]. Na camada mais superficial, a epiderme, podem ocorrer e/ou repercutir diversas disfunções dermatológicas, que influenciadas por fatores intrínsecos e extrínsecos, cursam principalmente com alteração da coloração da pele [2]. O conhecimento de anatomia e fisiologia da pele em consonância com a literatura especializada denunciam que alterações epidérmicas, dérmicas ou mistas podem culminar na hiperpigmentação da epiderme, onde se destaca o melasma [3].

O melasma caracteriza-se, clinicamente, por máculas simétricas com contornos irregulares, de caráter crônico, em episódios recidivos influenciados por multifatores, com influência considerável na qualidade de vida das pessoas acometidas [4]. Afeta ambos os sexos, com maior incidência em mulheres, principalmente as gestantes, e pessoas com fototipos altos (IV/V) [5].

A fisiopatologia do melasma é decorrente de uma alteração no processo de melanogênese, que influenciado por fatores externos, como a radiação ultravioleta e fatores intrínsecos como alteração hormonal, desencadeiam a produção do hormônio estimulante de melanócito do tipo α (α -MSH), produzindo melanócitos locais hiperfuncionantes, células sintetizadoras do pigmento melanina, que culminam em desordem na pigmentação da pele ou hiperpigmentação, principal característica do melasma [6-8].

Apesar da gama de intervenções e recursos terapêuticos utilizados para as repercussões do melasma, os tratamentos ainda são questionáveis quanto a efetividade [9] e persiste desafiando permanentemente a comunidade científica e profissionais da prática clínica em busca de intervenções de avaliação e tratamento eficientes e seguras.

Alternativamente aos tratamentos convencionais, como tópicos de bloqueadores da neoformação de melanócitos e recursos invasivos, o LASER (do inglês *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) é um recurso terapêutico mais barato e menos doloroso, além de estar inserido nas competências legais de profissionais não médicos [10]. Sendo indicado para tratamento de disfunções de pele, tanto nos casos de hipopigmentação, como em hiperpigmentação, conforme o Acórdão nº. 293 de 16 de junho de 2012, publicado pelo Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (Coffito) [11]. Entretanto, ainda existem lacunas quanto ao conhecimento dos parâmetros e efeitos desse recurso no tratamento de disfunções de pele, como o melasma, além das repercussões em médio e longo prazo, fatores fundamentais para tomada de decisão clínica.

Diante do cenário exposto, o objetivo da presente revisão sistemática da literatura é descrever parâmetros e efeitos do LASER não ablativo no tratamento de melasma e identificar seus respectivos desfechos clínicos, além de esclarecer conceitos relacionados ao recurso.

Material e métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [12].

Para buscas eletrônicas foram, inicialmente, propostos descritores em espanhol, inglês e português por meio de estudo conceitual nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), os descritores estabelecidos foram traduzidos e revisados para cada idioma em todas as buscas. Sendo utilizadas as seguintes palavras-chave: "melasma", "cloasma", "laser", "laser não-ablativo", "não-ablativo laser". A busca eletrônica abrangeu as bases de dados *PubMed*, *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)*, *Science Direct* e *SciELO*.

Quanto a estratégia e equações utilizadas para busca de evidências, estas seguiram o modelo [14], que nas bases *Pubmed* e *Science Direct* foi semelhante, através do campo de “pesquisa avançada” (*advanced search*) em que é possível agrupar as palavras sinônimas por meio do operador OR e combinar com outros descritores por meio do operador AND.

Entretanto, as outras bases de dados, como PEDro e SciELO não obedeceram ao mesmo método em virtude das características dos campos de busca. Neste caso, na PEDro a pesquisa foi realizada no campo de “busca simples” (*simple search*), combinando palavras-chave apenas com o operador AND. Na biblioteca SciELO foi realizada a busca pela “forma básica” (*basic form*) pelo título, com a combinação de palavras-chave com o operador AND, como feita na PEDro. Essa fase ocorreu no período de janeiro à março de 2017 e atualizada em 10 de janeiro de 2018.

A busca manual foi realizada por meio de uma pesquisa nas referências de artigos científicos incluídos para extração de dados, cujo objetivo foi encontrar evidências que eventualmente não foram contempladas pela busca eletrônica. Em seguida, esses achados foram confrontados com os resultados da busca eletrônica para identificar possíveis duplicidades entre as bases de dados.

A princípio a seleção dos artigos foi feita por meio do título e resumo, em seguida foram selecionados os artigos que atenderam aos critérios de inclusão para a leitura na íntegra, enquanto os documentos que não estavam em consonância plena, compuseram a lista de evidências eliminadas. Os dados pertinentes às evidências incluídas foram sumarizadas em uma tabela estruturada.

Critérios de inclusão: foram incluídos estudos com amostra composta por seres humanos; estudos que utilizaram e descreveram parâmetros de LASER não ablativo no tratamento de melasma; estudos cuja variável de desfecho clínico contemplaram uma variável de avaliação tegumentar, com respectiva descrição dos efeitos de tratamentos.

Critérios de exclusão: foram excluídos artigos de revisão sistemática, revisão narrativa, carta ao autor, resumos publicados e semelhantes. Também não fazem parte desta revisão, estudos com intervenção realizada por LASER ablativo/cirúrgico, além de intervenção que associe o LASER não ablativo com algum outro recurso tecnológico ou cosmético na mesma amostra.

A avaliação metodológica foi realizada por meio de duas ferramentas distintas, conforme o desenho de casa estudo. A escala PEDro [15] e o *checklist Strobe* [16], o primeiro em ensaios clínicos aleatórios, enquanto o segundo em estudos observacionais. Todas as etapas pertinentes a seleção, avaliação e extração dos dados foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores.

Resultados

Conforme o diagrama da figura 1 foram identificados inicialmente 641 documentos nas bases de dados eletrônicas, enquanto na busca manual 26 artigos foram encontrados. Esses resultados foram confrontados, mas não foram encontradas duplicidades, entretanto 12 duplicidades foram evidenciadas entre as bases da busca eletrônica. Após uma primeira análise, restaram 263 artigos para avaliação dos critérios de inclusão pela leitura do título e resumo, sendo desses, 18 artigos selecionados para leitura na íntegra e análise dos critérios de exclusão. Por fim, 7 artigos atenderam plenamente aos critérios estabelecidos e compuseram esta revisão sistemática [17-23].

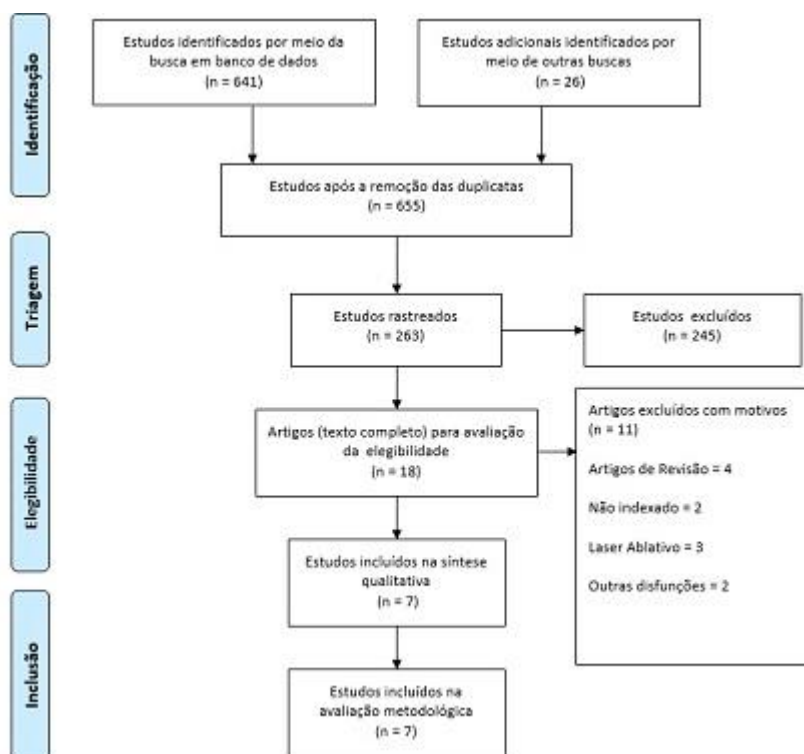


Figura 1 - Fluxograma da trajetória metodológica da evidências científicas incluídas nesta revisão sistemática.

Tabela I – Descrição dos parâmetros e efeitos do LASER não ablativo no tratamento de melasma facial. (ver PDF em anexo)

A avaliação do rigor metodológico consistiu na utilização da escala *PEDro* (Tabela II). Nesse sentido, 3 artigos foram avaliados e todos apresentaram mais de 50% dos itens preconizados, evidenciando razoável condução na pesquisa. O *checklist STROBE* (Tabela III) foi utilizado como norteador de boa escrita científica, dessa forma, foi aplicado para artigos científicos de estudos observacionais. Foram analisados 4 artigos e apenas 1 cumpriu com índice superior a 50%, indicando frágil desenvolvimento metodológico das evidências em torno do tema a pesquisa.

Tabela II - Desempenho dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.

Artigos	Itens PEDro											Escore final (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Wind <i>et al.</i> 2010 [17]	*	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	8
Kroon <i>et al.</i> 2011 [21]	*	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	7
Karsai <i>et al.</i> 2011 [22]	*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10

S = Sim: Apresenta o item preconizado e N = Não: Não apresenta o item preconizado. Observação: *A pontuação do primeiro item (critério de inclusão especificados), por ser referente a validade externa, não é considerado no score final.

Tabela III - Desempenho dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

Artigos	Itens STROBE																						Escore final (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Chan <i>et al.</i> 2010 [19]	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	36
Choi <i>et al.</i> 2010 [18]	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	S	N	S	N	N	S	N	S	S	N	31
Brown <i>et al.</i> 2011 [20]	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	13
Barysch <i>et al.</i> 2012 [23]	N	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	68

S = Sim: o artigo apresenta o item preconizado; N = Não: o artigo não apresenta o item preconizado; O percentual de conformidade refere-se ao valor total obtido nos itens avaliados no checklist STROBE, considerando que o número total de itens (22) corresponde a 100%.

Discussão

Nos estudos avaliados foi observado que apenas um estudo realizou intervenção em uma amostra superior a 30 indivíduos, enquanto os demais utilizaram em média 16 voluntários, com predominância de participantes do gênero feminino. Em relação a classificação de fototipos de acordo com Fitzpatrick, estudos que avaliaram essa variável revelam maior frequência de pessoas submetidas a tratamento de melasma nos fototipos III-V. Além disso, fatores como idade e tempo de acometimento do melasma apresentaram ampla heterogeneidade, não sendo possível neste primeiro momento estabelecer uma relação entre a idade e o acometimento dessa hiperpigmentação, como explicitado nos dados da tabela 1 [17-23].

Acrescentado a isso, os parâmetros de LASER não ablativo identificados no tratamento de melasma revelam que o comprimento de onda variou entre 1064 nm a 1550 nm e a energia máxima utilizada não ultrapassou 4 J/cm², porém o tempo de aplicação, frequência do tratamento e dimensão da área tratada foram variáveis. Da mesma forma que os recursos de para avaliação, classificação e acompanhamento dos efeitos terapêuticos do LASER no melasma permeou pela Lâmpada de Wood, incluindo PGA (*Physician Global Assessment*), Espectroscopia de Reflectância (*L-value*), Índice de Melanina, Registro Fotográfico (PhGA), Mensuração da Pigmentação e sua Distribuição (SIAScope) até o Índice de Área e Gravidade do Melasma (MASI).

Para análise clara, objetiva e imparcial das evidências, foi imprescindível esclarecer conceitos e aplicabilidade do LASER não ablativo. Evidências descrevem que os efeitos do LASER não ablativo são restritos as camadas mais superficiais da pele. O seu mecanismo de ação baseia-se na fototermólise seletiva já que o aquecimento e a lesão decorrentes do seu efeito térmico é restrita ao tecido alvo, não interferindo nas áreas adjacentes. O espectro de melanina é amplo, dessa forma, existem no mercado diversos tipos de LASERS disponíveis para a remoção de manchas hiperpigmentadas incluindo o Q-switched Yag - Neodímio (QS Nd : YAG) de 532 nm e 1064 nm, Q-switched Ruby Laser (QSRL) de 694 nm, e o Q-switched Laser de Alexandrita que utiliza o comprimento de onda de 755 nm [24].

O laser Q-switched Nd:YAG quando utilizado em baixas doses, causa a fragmentação e a ruptura dos grânulos de melanina contidas no citoplasma, demonstrando ser o mais indicado para o tratamento do melasma [25]. O uso do LASER não ablativo, com energia de 5 J/cm² em uma área de 6 mm a uma frequência de 10 Hz, associado a princípios ativos aplicados na pele promoveu o clareamento da mancha, com o número de sessões variando de 5 a 10 e uma semana de intervalo entre elas [26].

Outros resultados também suplementares ao uso restrito do LASER não ablativo descreve que a combinação do LASER Pulsado de Dióxido de Carbono (CO₂) que consiste em um LASER ablativo e o Q-switched LASER de Alexandrita fornecem um melhor resultado, pois o LASER de CO₂ destrói os melanócitos hiperfuncionantes enquanto o Q-switched LASER de Alexandrita promove a eliminação do pigmento [27].

No entanto, a elegibilidade do tipo de LASER, dos parâmetros a serem utilizados são fatores primordiais para eficiência de intervenções que utilizam estimulação da emissão de radiação, onde se destacam os LASERS Q-switched, que correspondem ao Q-switched Nd:YAG, Q-switched Ruby e Q-switched Alexandrite, promovem a difusão dos melanossomas por ação térmica sendo altamente seletivos no tecido [17-23].

A avaliação dos efeitos do LASER Fracionado FP Lux na região da face em 14 pacientes avaliados por meio do Registro Fotográfico (*Standardized Digital*), Mensuração da Pigmentação e Distribuição (Imaging Technology Tool SIAscope) prévia e pós-tratamento demonstrou uma melhora do melasma na semana (26-28) em 50% e 58% das variáveis, respectivamente, obtidos pelo menor percentual amostral [23]. Demonstrando que o LASER não ablativo FP pode ser considerado uma opção de tratamento. No entanto, os efeitos a curto prazo sugerem melhores resultados em indivíduos de fototipo I-II, não sendo observado melhora do quadro clínico em pacientes de fototipo III-IV.

Quando os efeitos do LASER não ablativo foram avaliados pelo Índice de Severidade do Melasma (MASI) e pela escala PGA, foi observado que a amostra submetida ao tratamento apresentou recidiva das manchas decorrentes do melasma em 100% dos casos após conclusão do tratamento [21,22]. É importante esclarecer que recursos e métodos de avaliação de tratamento variaram entre os estudos, o que pode também justificar os diferentes desfechos encontrados.

O desempenho do LASER Fracionado Er: Glass nos sintomas de melasma avaliado por diferentes instrumentos, como: PGA, Espectroscopia de Reflectância (L-value), Índice de Melanina e Registro fotográfico (PhGA), demonstrou uma variação positiva das manchas nas primeiras semanas. Entretanto, após seis meses, na última avaliação de acompanhamento foi observada recidiva das hiperpigmentações [17].

A aplicação de recursos eletrofototerapêuticos depende do adequado planejamento e definição dos parâmetros de aplicação, nesse sentido alguns parâmetros de LASER não ablativo aplicados no tratamento de melasma foram subnotificados, como o tempo de aplicação, variável imprescindível para controle de efeitos terapêuticos e colaterais. Para Prentice [13] o tempo de tratamento por cm^2 deve ser calculado através da fórmula: $T_a = (E/P_{av}) \times A$, onde T_a corresponde ao tempo de tratamento para uma área determinada, E (mJ de energia por cm^2), P_{av} (potência média do laser em mW) e A (área do feixe em cm^2).

No que diz respeito a frequência de sessões, no estudo conduzido por Choi [18] foi observado predominância de cinco sessões, com intervalo de uma semana. De outra forma, Brown [7] realizou uma sessão por semana totalizando oito semanas.

A energia máxima não ultrapassou 4 J/cm^2 , enquanto o comprimento de onda, de acordo com o tipo de LASER utilizado, variou entre 1540 e 1640 nm. Por não ter sido mencionado, não foi possível perceber se o tempo de aplicação do recurso interferiu no tratamento.

Assim como as variáveis de tratamento, a avaliação longitudinal variou nas evidências analisadas, sendo o mais frequente, a avaliação acontecer na primeira e última sessão de tratamento [17-23]. Enquanto o acompanhamento dos efeitos dos protocolos de LASER aconteceu em até seis meses após a conclusão do tratamento [17,21]. No entanto, foi observado nas referências incluídas que, independentemente do protocolo de acompanhamento, em todos os estudos a amostra com melasma submetida ao LASER não ablativo apresentou recidiva após conclusão do tratamento.

No que concerne aos efeitos colaterais e/ou indesejáveis, as evidências incluídas não relataram isso como fator de insucesso na avaliação do desempenho do recurso. No entanto, os efeitos adversos após a utilização do LASER como eritema, sensação de queimação e principalmente inflamação pós-inflamatória (PIH) são descritos nas evidências como recorrentes e devem ser necessariamente acompanhados [28]. A incidência de PIH pode variar em decorrência do protocolo aplicado, sendo relatado na literatura ocorrência entre 17% até 31% dos casos quando se trata da aplicação do LASER não ablativo, sendo menos frequentes em indivíduos com fototipo III-IV [17-29].

Ainda em relação aos efeitos colaterais, cuidados pós-intervenção são imprescindíveis para minimizar sintomas, sendo recomendado o uso sistemático de proteção solar por meio de creme ou gel, pois a exposição solar além de ser fator de risco para o desenvolvimento de melasma, também pode limitar a ação do LASER e contribuir com efeitos indesejáveis [30].

Os achados desta revisão podem auxiliar o profissional na tomada de decisão clínica e contribuir para prática baseada em evidências. Entretanto, as evidências incluídas apresentaram desenho metodológico heterogêneo e número amostral predominantemente inferior a 30 voluntários, número ainda pouco representativo para o contingente ainda desconhecido da população com melasma.

Apesar de estudos bem conduzidos relacionados ao tema, os estudos incluídos não referiram variáveis importantes, como o tempo de aplicação do recurso, assim como, em todos os estudos o número amostral e as características da amostra podem ser potenciais vieses.

Além disso, a ausência de análise do recurso por subgrupos e características, como fototipos, idade e tempo de melasma, fragilizam a avaliação dos efeitos do LASER não ablativo.

Conclusão

As evidências atualizadas a respeito dos parâmetros do LASER não ablativo demonstram que a aplicação de comprimento de onda entre 1064 nm e 1550 nm e energia de 10 mJ/cm² a 4 J/cm² no tratamento de melasma facial podem minimizar as manchas hipercrômicas em curto prazo, no entanto, após o período de tratamento ocorre recidiva das hiperpigmentações. Também foi observado que a aplicação do LASER não ablativo em indivíduos com fototipos intermediários (III-V) não apresentou melhora em longo prazo dos sintomas decorrentes do melasma. Além disso, ocasionalmente podem aparecer efeitos indesejáveis na pele como prurido, eritema, hiperpigmentação pós-inflamatória e manchas hipocrômicas.

Diante disso, os autores recomendam que profissionais de Fisioterapia Dermatofuncional que utilizam o LASER não ablativo no tratamento de melasma facial investiguem com cautela critérios de elegibilidade e protocolos de tratamento por meio da avaliação crítica e individualizada do paciente. Nesse sentido, é importante determinar o tempo de aplicação do recurso no tecido, diferenciando a quantidade de energia e o comprimento de onda a ser utilizado através da classificação do fototipo de pele. A definição do tipo de melasma e dos fatores intrínsecos e/ou extrínsecos ao qual a amostra está sendo submetida, como no período de gestação, também são fundamentais para se traçar uma boa intervenção.

Por fim, os autores encorajam a realização de novas pesquisas, com rigoroso desenho metodológico para aquisição de novos protocolos, seguros e eficazes, avaliando os efeitos do LASER não ablativo no tratamento de melasma facial.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de fomento à pesquisa científica.

Referências

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. 2792 p.
2. Marieb ENHK. *Anatomia e fisiologia*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
3. Tzouveka E. Epidemiology and risk factors of melasma. *J Pigment Disord* 2014;1-3.
4. Gupta A, Gover M, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review. *clinical trials*. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1048-65.
5. Dessinioti C, Pavlidis, A. Katsambas AD. Pigmentary disorders melasma. *J Pigment Disord* 2014;1(1):1-4.
6. Antunes AHK, Duarte MS. Melasma: uma revisão bibliográfica. FRASCE – Faculdade de Reabilitação da ASCE. São Paulo; 2010.
7. Guarneri F. Etiopathogenesis of melasma. *J Pigment Disord* 2014;1(6):1-5.
8. Miot LDB, Silva MG, Miot HA, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol* 2009;84(6):623-35.
9. Abdallah M. Melasma, novel treatment modalities. *J Pigment Disord* 2014;1(4):1-9.
10. Catorze MG. Laser: fundamentos e indicações em dermatologia. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2009;37(1):5-27.
11. Coffito. Acórdão no. 293 de 16 de junho de 2012. 2012 p. 127–8.
12. Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, Costa LCM, Cabral CMN, Costa LOP. Tutorial for writing systematic reviews for the Brazilian Journal of Physical Therapy. *Brazilian J Phys Ther* 2014;18(6):471-80.
13. Prentice WE. *Modalidades terapêuticas para fisioterapeutas*. 4 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; 2014. 624 p.
14. Macedo FS. Descrição das variáveis eletromiográficas e parâmetros de estimulação elétrica funcional da tosse em indivíduos com lesão medular - uma revisão sistemática. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2014. 118 f.
15. Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter Mov*. 2011 jul/set;24(3):523-33.

16. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMFC, da Silva MFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública* 2010;44(3):559-65.
17. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, Beek JF, van der Veen JPW, Nieuweboer-Krobotová L et al. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study. *Lasers Surg Med* 2010;42(7):607-12. doi: 10.1002/lsm.20937
18. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC et al. Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *J Dermatol Treat* 2010 ;21(4):224-8. doi:10.3109/09546630903401462.
19. Chan NPY, Ho SGY, Shek SYN, Yeung CK, Chan HH. A case series of facial depigmentation associated with low fluence q-switched 1,064 nm Nd:YAG laser for skin rejuvenation and melasma. *Lasers Surg Med* 2010;42(8):712-9. doi:10.1002/lsm.20956
20. Brown AS, Hussain M, Goldberg DJ. Treatment of melasma with low fluence, large spot size, 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser for the treatment of melasma in Fitzpatrick skin types II–IV. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13(6):280-2. doi:10.3109/14764172.2011.630084
21. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, Wietze van der Veen JP, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD et al. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: A randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(3):516-23.
22. Karsai S, Fischer T, Pohl L, Schmitt L, Buhck H, Jünger M et al. Is non-ablative 1550-nm fractional photothermolysis an effective modality to treat melasma? Results from a prospective controlled single-blinded trial in 51 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26(4):470-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04100.x
23. Barysch MJ, Rümmelein B, Kolm I, Karpova MB, Schönewolf N, Bogdan Allemann I et al. Split-face study of melasma patients treated with non-ablative fractionated photothermolysis (1540 nm). *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26(4):423-30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04086.x
24. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007;25(3):353-62.
25. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5(2):93.
26. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatologic Surg* 2010;36(1):76-87.
27. 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(1):59-64.
28. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M, Raton B. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5):272-81.
29. Rokhsar C, Fitzpatrick R. The treatment of melasma with tractional photothermolysis?: *Dermatol Surg* 2005;31(12):1645-50.
30. Jeong SY, Shin JB, Yeo UC, Kim WS, Kim IH. Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. *Dermatologic Surg* 2010;36(6):909-18.
31. Naito SK. Fractional photothermolysis treatment for resistant melasma in Chinese females. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9(3):161-3. doi: 10.1080/14764170701418814.