



**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Ingrid Rocha Meireles Holanda

**EFICÁCIA DA MELATONINA 5MG ORAL NO TRATAMENTO DO
MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO COM PLACEBO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos.

Botucatu

2024

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Ingrid Rocha Meireles Holanda

**EFICÁCIA DA MELATONINA 5MG ORAL NO TRATAMENTO DO
MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-
CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM PLACEBO**

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Holanda, Ingrid Rocha Meireles.

Eficácia da melatonina 5mg oral no tratamento do melasma facial em mulheres : um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo / Ingrid Rocha Meireles Holanda. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Coorientador: Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

Capes: 40101029

1. Antioxidantes. 2. Melanose. 3. Melatonina. 4. Sono.

Palavras-chave: Antioxidante ; Melasma; Melatonina; Sono.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE INGRID ROCHA MEIRELES HOLANDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 20 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 09:30 horas, no(a) Sala de Aulas do Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de INGRID ROCHA MEIRELES HOLANDA, intitulada **EFICÁCIA DO USO DA MELATONINA 5MG ORAL NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM PLACEBO.** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LUCIANA PATRICIA FERNANDES ABBADE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. PAULA BASSO LIMA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Dermatologia / Universidade de Franca. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT



REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO NAS SOCIEDADES DE DISSERTAÇÕES E TESES:

A abordagem do melasma revela-se crucial na medida em que representa uma condição prevalente, ainda sem cura e com notável repercussão psicológica. O seu impacto transcende os limites dermatológicos, exercendo uma influência substancial na vida social, familiar e profissional dos indivíduos afetados. Os efeitos psicológicos, muitas vezes subestimados, não devem ser negligenciados, pois podem moldar significativamente a experiência de vida dos pacientes.

A relevância deste estudo é evidente na medida em que propõe contribuições substanciais para a compreensão e manejo do melasma. O esclarecimento sobre os mecanismos subjacentes à condição não apenas aprimora a prática clínica, mas também abre portas para intervenções mais eficazes. Ao almejar o clareamento das lesões cutâneas, não atendemos apenas a uma demanda somente estética, mas potencializamos um impacto positivo e tangível na qualidade de vida daqueles que enfrentam os desafios do melasma.

EXPECTED IMPACT RECORD ON SOCIETIES FROM DISSERTATIONS AND THESES

The approach to melasma proves to be crucial as it represents a prevalent condition, still without a cure, and with significant psychological repercussions. Its impact extends beyond dermatological boundaries, exerting substantial influence on the social, familial, and professional lives of affected individuals. Psychological effects, often underestimated, should not be overlooked as they can profoundly shape the life experiences of patients.

The significance of this study is evident as it proposes substantial contributions to understanding and managing melasma. Clarification of the underlying mechanisms not only enhances clinical practice but also opens doors to more effective interventions. By aiming for the clarification of skin lesions, we are not just meeting a purely aesthetic demand, but also amplifying a positive and tangible impact on the quality of life for those grappling with the challenges of melasma.

AGRADECIMENTOS

É com imensa alegria e gratidão que dedico este momento para expressar meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização deste percurso acadêmico desafiador e enriquecedor.

Em primeiro lugar, quero expressar minha profunda gratidão a Deus por guiar meus passos e me sustentar ao longo desta jornada.

Aos meus amados pais, Astrid e Santos, agradeço por serem meus maiores exemplos dentro e fora da medicina. Vocês sempre foram a base sólida que sustentou os meus sonhos e cada conquista é também fruto do amor e encorajamento que recebi de vocês. Esta conquista é tão de vocês quanto é minha.

Ao meu marido, Felipe, agradeço por seu apoio incondicional, amor e compreensão, que foram fundamentais para que eu enfrentasse os desafios dessa jornada com confiança e determinação. Obrigada por ser o melhor companheiro de vida que eu poderia ter, meu parceiro em cada vitória e meu conforto em cada desafio.

Aos meus irmãos, Lucas e Enzo, pelas palavras de carinho e incentivo constante. Me sinto imensamente sortuda por compartilhar a vida com vocês, que vibram a cada conquista como se fosse sua própria e nunca me permitiram sentir sozinha diante de qualquer adversidade.

Aos meus sogros, Wider e Elaine, e aos meus cunhados e cunhadas, pela grande torcida, por cada palavra de encorajamento e por cada gesto carinhoso. Sem o suporte de vocês este caminho teria sido muito mais desafiador.

Aos meus amigos, pelo entusiasmo contagioso de vocês a cada passo da minha jornada, tornando-a ainda mais especial.

Às minhas amigas da residência médica, por toda a conexão que tive com cada uma de vocês e por juntas termos superado todos os desafios e celebrado inúmeras conquistas. Sou extremamente grata por ter tido vocês ao meu lado.

Às participantes deste projeto, cuja participação generosa tornou possível a realização desta pesquisa, minha sincera gratidão. Saibam que a colaboração de vocês foi verdadeiramente significativa e este trabalho é dedicado a vocês.

Ao meu orientador do mestrado, Prof. Dr. Hélio Miot, expresso minha profunda gratidão. Sua orientação sábia, dedicação à pesquisa e incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto.

À minha coorientadora, Prof. Dra. Ana Cláudia Espósito, pela disponibilidade, paciência e auxílio em cada fase da pesquisa, enriquecendo-a de uma maneira única.

À minha companheira de mestrado, Melissa Alfredo, pela parceria e pela troca de ideias e experiências. Ter você ao meu lado, compartilhando todas as etapas, tornou a trajetória mais fácil e leve.

Aos queridos dermatologistas Dra. Paula Basso e Dr. Daniel Cassiano, que tanto contribuíram para minha pesquisa, agradeço imensamente pela dedicação e colaboração valiosa.

A minha banca de qualificação, Prof. Dra. Anna Miola e Prof. Dr. Julianio Schmitt, e de defesa, Prof. Dra. Luciana Abbade e Dra. Paula Basso, pela participação, leitura minuciosa do projeto e pela imensurável contribuição que tiveram no texto final.

Aos docentes, médicos contratados e colaboradores, médicos residentes e funcionários do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço por compartilharem seu conhecimento e expertise, moldando não apenas o meu trabalho, mas também a minha trajetória acadêmica como um todo.

À UNESP, pela infraestrutura, recursos e ambiente propício à pesquisa que proporcionaram as condições ideais para a realização deste estudo. Estou orgulhosa de ser parte desta instituição que valoriza a busca pelo conhecimento e a excelência acadêmica.

Cada um de vocês desempenhou um papel vital nesta conquista e levo cada momento compartilhado no coração.

RESUMO:

Introdução: Melasma é uma desordem pigmentar caracterizada por máculas acastanhadas, adquiridas e simétricas, localizadas em áreas fotoexpostas. Os principais fatores de risco são a predisposição genética, exposição à luz solar, fototipo intermediário da pele (III a V de Fitzpatrick) e fatores hormonais (incluindo gravidez, terapias hormonais e uso de anticoncepcionais orais). Estudos recentes mostram que o estresse oxidativo também pode contribuir para a fisiopatologia da dermatose. As opções terapêuticas disponíveis são tratamentos tópicos — como fotoprotetores e agentes despigmentantes — e orais, dentre eles o picnogenol e o ácido tranexâmico. A melatonina, tendo em vista a descrição da sua ação antioxidante associada ao efeito sobre hormônios envolvidos na patogênese do melasma (como o hormônio estimulador de melanócitos tipo alfa), poderia atuar no tratamento do melasma.

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança da melatonina 5mg oral comparada ao placebo por oito semanas no tratamento do melasma facial em mulheres.

Métodos: Ensaio clínico duplo-cego, paralelo, randomizado, controlado com placebo, realizado entre março e junho de 2022, envolvendo 50 mulheres adultas com melasma facial moderado a grave, sem tratamento há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar. As participantes foram randomizadas e alocadas em dois grupos: um grupo (MELA) fez uso de cápsulas de melatonina 5mg, enquanto o outro grupo (PLAC) fez uso oral de cápsulas com placebo. Os dois grupos foram orientados a tomarem uma vez ao dia, à noite, por oito semanas. As cápsulas de melatonina e placebo eram idênticas quanto ao formato, cor e tamanho. Todas as participantes receberam filtro solar com cor de amplo espectro (FPS 60). O desfecho primário foi a alteração do escore mMASI basal. Os desfechos secundários foram melhorias na avaliação da colorimetria (por meio do Dif*L), na qualidade de vida dos pacientes (MELASQoL), na qualidade de sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh) e na avaliação da Escala de Melhoria Estética Global (GAIS). Todos os participantes que foram incluídos e randomizados no estudo faziam parte do grupo segundo intenção de tratamento. As variações dos escores foram comparadas de acordo os grupos e ajustados pelos valores iniciais, usando modelos lineares generalizados com análise robusta. Considerou-se significativo $p < 0,05$.

Resultados: Quarenta e sete pacientes completaram o ensaio. Houve três *dropouts*, sendo duas do grupo MELA, sem relação com efeitos adversos. A idade média (DP) das participantes foi de 45,6 anos (6,2) e 48% eram do fototipo IV. Após oito semanas, ambos os grupos reduziram o mMASI: houve redução média de 22% (CI 95% 15% a 29%) no grupo MELA e 12% (CI 95% 5% a 21%) no grupo PLAC ($p=0.014$). A redução do MELASQoL ($p=0.813$) e da colorimetria ($p=0.642$) não mostrou diferença entre os grupos. A melhora global do melasma foi percebida em 69.5% (CI 95% 56% a 80%) do grupo MELA, contra 29.1% (CI 95% 18% a 38%) do grupo PLAC ($p=0.019$). Ao avaliar a qualidade do sono, houve uma alta prevalência de má qualidade do sono na amostra pré-tratamento. Ambos os grupos tiveram boa adesão aos tratamentos. Não houve interrupção dos tratamentos devido a efeitos adversos. Não houve diferença quanto à queixa de sonolência entre os grupos ($p=0,608$).

Conclusão: Melatonina oral 5mg, uma vez ao dia, por oito semanas foi bem tolerada e mostrou-se superior ao placebo no tratamento do melasma facial em mulheres.

Palavras-chave: Melasma; Antioxidante; Melatonina; Sono.

ABSTRACT:

Introduction: Melasma is a pigmentary disorder characterized by brownish macules, acquired and symmetrical, located in sun-exposed areas. Major risk factors include genetic predisposition, sunlight exposure, intermediate skin phototype (Fitzpatrick III to V) and hormonal factors (including pregnancy, hormonal therapies, and oral contraceptive use). Recent studies show that oxidative stress may also contribute to the pathophysiology of the dermatosis. Available therapeutic options include topical treatments—such as sunscreens and depigmenting agents—and oral treatments, including pycnogenol and tranexamic acid. Considering its antioxidant action and impact on hormones involved in melasma pathogenesis (such as alpha-melanocyte-stimulating hormone), melatonin could play a role in melasma treatment.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of oral melatonin 5mg compared to placebo for eight weeks in the treatment of facial melasma in women.

Methods: A double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled clinical trial conducted between March and June 2022 involving 50 adult women with facial melasma, untreated for at least 45 days except for sunscreen use. Participants were randomized into two groups: one group (MELA) received melatonin 5mg capsules, while the other group (PLAC) received oral placebo capsules. Both groups were instructed to take them once daily at night for eight weeks. Melatonin and placebo capsules were identical in shape, color, and size. All participants received color-matched broad-spectrum sunscreen (SPF 60). The primary outcome was the change in baseline mMASI score. Secondary outcomes included improvements in colorimetry (assessed by Dif*L), patient quality of life (MELASQoL), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index), and assessment of the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS). All participants included and randomized in the study were part of the intention-to-treat group. Score variations were compared between groups and adjusted for baseline values using generalized linear models with robust analysis. Significance was set at $p < 0.05$.

Results: Forty-seven patients completed the trial. There were three dropouts, two from the MELA group unrelated to adverse effects. The mean age (SD) of participants was 45.6 years (6.2), with 48% having phototype IV. After eight weeks, both groups reduced mMASI: there was a mean reduction of 22% (95% CI 15% to 29%) in the MELA group and 12% (95% CI 5% to 21%) in the PLAC group ($p = 0.014$). Reduction in MELASQoL ($p = 0.813$) and colorimetry ($p = 0.642$) showed no difference between groups. The overall improvement in melasma was perceived in 69.5% (95% CI 56% to 80%) of the MELA group, compared to 29.1% (95% CI 18% to 38%) of the PLAC group ($p = 0.019$). Evaluating sleep quality, there was a high prevalence of poor sleep quality in the pre-treatment sample. Both groups adhered well to treatments, with no treatment discontinuation due to adverse effects. There was no difference in sleepiness complaints between groups ($p = 0.608$).

Conclusion: Oral melatonin 5mg, once daily for eight weeks, was well-tolerated and proved superior to placebo in the treatment of facial melasma in women.

Keywords: Melasma; Antioxidant; Melatonin; Sleep.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α -MSH - hormônio estimulador de melanócitos do tipo alfa
ACTH - hormônio adrenocorticotrófico
AKT - proteína cinase específica de serina/treonina
AMPC - monofosfato cíclico de adenosina
ACO - anticoncepcional oral
bFGF - fator de crescimento dos fibroblastos basais
COX – ciclooxigenase
Dif-L - diferença da luminosidade
GAIS - *Global Aesthetic Improvement Scale*
GPx - enzima glutationala peroxidase
GSH - glutationala
GSK-3 - glicogênio sintase quinase-3
HQ – hidroquinona
iNOS - enzima óxido nítrico sintase induzível
IL – interleucina
ITT - intenção de tratamento
L* - luminosidade
MASI - *Melasma Area and Severity Index*
mMASI – *modified Melasma Area and Severity Index*
MC1-R - receptor de melanocortina 1
MCR - microscopia confocal de refletância
MDA – malondialdeído
MELA - melatonina
MelasQoL - Escala de Qualidade de Vida do melasma
MITF - fator de transcrição associado à microftalmia
MT - receptores de melatonina
Nrf2 - fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2
NO - óxido nítrico
NOS - óxido nítrico sintase
PI3K - enzima fosfatidilinositol-3-cinase
PLAC - placebo
PPAR-gama - receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma
PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
ROS - espécies reativas de oxigênio
RUV - radiação ultravioleta
SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia
SOD - enzima superóxido dismutase
T0 – dia da inclusão
T8 – 8 semanas após a inclusão
TCT – terapia de tripla combinação
UV – ultravioleta

SUMÁRIO

1. REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO NAS SOCIEDADES DE DISSERTAÇÕES E TESES.....	3
2. AGRADECIMENTOS.....	4
3. RESUMO.....	6
4. ABSTRACT.....	7
5. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
6. INTRODUÇÃO.....	10
7. OBJETIVOS.....	24
8. MÉTODOS.....	25
9. RESULTADOS.....	29
10. DISCUSSÃO.....	33
11. CONCLUSÃO.....	35
12. REFERÊNCIAS.....	36
13. APÊNDICES.....	41
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	41
APÊNDICE 2 – RECEITURÁRIO.....	43
APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA.....	44
APÊNDICE 4 – COLORIMETRIA.....	46
APÊNDICE 5 – ANAMNESE T0.....	47
APÊNDICE 6 – AVALIAÇÃO T8.....	48
APÊNDICE 7 – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH.....	49
14. ANEXOS.....	54
ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	54
ANEXO 2 – REGISTRO REBEC.....	59

INTRODUÇÃO

Melasma, cuja palavra originou-se do grego (“*melas*” significa negro), é uma das desordens pigmentares mais comuns na dermatologia clínica. Trata-se de uma hipermelanose adquirida simétrica, caracterizada pela presença de manchas acastanhadas a enegrecidas, com bordas irregulares e localizadas em áreas fotoexpostas (Figura 1). Geralmente, afeta a face e o pescoço e, menos comumente, os braços e a região esternal, poupando as mucosas. (1, 2)



Figura 1 – Melasma facial, padrão centrofacial. Máculas acastanhadas de limites bem definidos localizadas nas regiões malar, zigomática e perioral. (arquivo pessoal dos pesquisadores)

Aspectos epidemiológicos, etiológicos e fisiopatogênicos

Segundo levantamento de diagnósticos de 9.629 consultas dermatológicas no Brasil, desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) no período de 21 a 26 de maio de 2018, o melasma representou a sétima causa mais frequente dos atendimentos dermatológicos no país, correspondendo a 3,7% das queixas. A prevalência variou de 3,2% a 4,4% nas diferentes regiões do país. Ao analisar a distribuição de diagnósticos por gênero, o melasma foi o terceiro diagnóstico mais comum entre o sexo feminino, representando 5,3% dos atendimentos. Em relação à faixa etária, foi o segundo diagnóstico mais presente entre 25 e 69 anos de idade, correspondendo a 6,6% das consultas. (3)

Estima-se que a prevalência do melasma na população geral varie entre 1% e 5%, mas em populações de alto risco (por exemplo, mulheres adultas), esse número pode chegar a 9% a 50%. Essa ampla faixa ocorre devido às variações na composição étnica e etária das populações estudadas, à diferença de prevalência entre os fototipos e aos diferentes níveis de exposição aos raios ultravioleta (UV) em várias localizações geográficas. (4)

Os principais fatores de risco e desencadeadores do melasma (figura 2) são a predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta (RUV), fototipos intermediários de Fitzpatrick (especialmente entre os fototipos III a V) e fatores hormonais (incluindo gravidez, terapias hormonais e uso de anticoncepcionais orais). (5, 6) Outros fatores associados ao desenvolvimento de melasma incluem o uso de cosméticos, medicamentos como drogas fotossensibilizantes e anticonvulsivantes, e estresse. (6, 7)

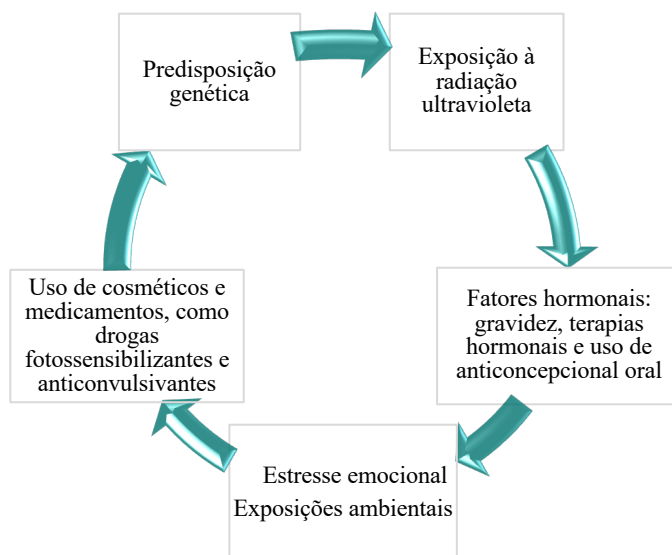


Figura 2 – Esquema demonstrando os principais fatores de risco no melasma
(arquivo pessoal dos pesquisadores)

O melasma pode afetar mulheres e homens de todas as etnias e tipos de pele, mas é especialmente prevalente em mulheres com fototipos intermediário de Fitzpatrick (III a V) e que são expostas à luz ultravioleta. (8) Um estudo multicêntrico envolvendo 953 pacientes de três diferentes regiões brasileiras identificou que a maioria dos pacientes apresentava fototipos II, III e IV da pele, correspondendo a 12,8%, 36,3% e 39,7%, respectivamente, sendo a maioria das pacientes mulheres (97,5%). (9) Teoriza-se que indivíduos com pele fototipo I não conseguem produzir pigmentação adicional, enquanto indivíduos com pele fototipo VI já a produzem com eficiência máxima. Assim, os fototipos de pele I e VI caracterizam fenótipos polares de pigmentação estável e são menos propensos a desenvolver o melasma. (10)

A exposição ao sol é o fator desencadeante mais importante do melasma. A RUV, especialmente a UVA e UVB, induzem diretamente ao aumento da atividade melanogênica, promovendo o aumento da pigmentação epidérmica, que ocorre de forma mais intensa nas regiões com melasma do que na pele sadia adjacente. A radiação infravermelha e a luz visível também possuem potencial melanogênico, porém significativamente inferior. Devido à exposição solar, a pigmentação do melasma geralmente melhora no inverno e piora no verão (ou imediatamente após intensa exposição ao sol). Além disso, em regiões intertropicais, a incidência populacional da dermatose é aumentada. O uso de filtro solar com alto fator de proteção reduz a intensidade das manchas em até 50% e diminui sua incidência durante a gravidez em mais de 90%. (10)

A ancestralidade genética em pacientes brasileiros com melasma facial foi avaliada em um estudo brasileiro, evidenciando que a ancestralidade genética africana, bem como a educação e a história familiar, estão associadas ao desenvolvimento de melasma facial feminino em uma população altamente miscigenada, independentemente do fototipo da pele e outros fatores de risco. (11)

Dentre as populações em que o melasma é mais comum, destacam-se os hispânicos, asiáticos e latino-americanos que vivem em locais que recebem alta intensidade de RUV. Além disso, essas populações têm uma origem filogenética comum em migrações humanas da África. (11, 12)

A história familiar também representa um fator de risco importante, sendo que 49,02% a 56,3% das mulheres com melasma apresentam antecedente familiar de primeiro grau. Tal predisposição genética apresenta padrão de segregação dominante. (6, 12, 13) No Brasil, identificou-se 56% de história familiar entre 302 pacientes estudados. (6)

Em um estudo com 324 mulheres de nove países diferentes, observou-se que 48% dos indivíduos com melasma referiam história familiar de pelo menos um parente com esta dermatose e, dentre os com história positiva, 97% eram familiares de primeiro grau. (14)

Alterações hormonais podem contribuir para o desencadeamento do melasma. Pesquisas indicam que 42% e 26% dos casos ocorreram após ou durante a gravidez, respectivamente, sendo a exposição aos raios UV um fator contribuinte. Além disso, 25% das mulheres que usaram anticoncepcionais orais (ACO) referiram que o melasma apareceu depois de usarem a pílula. (14)

Outro fator que pode influenciar na gravidade do melasma é o sono. Sugere-se que a própria dermatose e o estresse dela decorrente podem afetar o sono e piorar a doença, ao mesmo tempo em que a restrição de sono possa contribuir diretamente para o desencadeamento do melasma. (15)

A possível relação entre o melasma e o sono é pouco explorada. No entanto, foi demonstrado que o sono tem impacto nos processos inflamatórios, nos níveis hormonais e no fluxo sanguíneo em doenças cutâneas. (16) É descrito que o estresse psicossocial e o estresse relacionado à privação de sono podem levar à redução da barreira cutânea, com consequente desequilíbrio da homeostase, liberação de citocinas e diminuição da defesa imunológica cutânea. (16)

Na via inflamatória do melasma os níveis de células T CD4, mastócitos, macrófagos, interleucina (IL)-17 e mediador pró-inflamatório ciclooxigenase (COX)-2 estão significativamente aumentados nas lesões cutâneas em comparação com a pele saudável, fornecendo evidências de que o melasma pode ser modulado por uma ação de longa data de substratos inflamatórios. (17) Há evidências de que o estresse causado pela privação de sono influencia os processos inflamatórios e os níveis séricos de hormônios. (16) No entanto, ainda faltam estudos que investiguem os mecanismos pelos quais o melasma possa ser influenciado pelos distúrbios do sono.

Alguns pacientes também relatam o desenvolvimento ou piora da lesão após eventos estressantes que geram ansiedade. Estresse e depressão elevam os níveis de cortisol e pró-opiomelanocortina, como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio estimulador de melanócitos do tipo alfa (α -MSH), que são indutores da pigmentação melânica. (18)

Conforme já discutido, a exposição aos raios UV, fatores genéticos e hormônios sexuais geralmente estão envolvidos na ocorrência de melasma; no entanto, a sua patogênese ainda não foi totalmente elucidada. (19) Na pele com melasma, em comparação com a pele sã adjacente, há aumento da melanina em todas as camadas da epiderme e os melanossomas

são mais proeminentes. (20) Porém, o número de melanócitos não está aumentado; eles estão, na realidade, hipertrofiados e exibem um maior número de dendritos e organelas citoplasmáticas, que indicam maior atividade metabólica. Na zona da membrana basal há um maior número de falhas à sua integridade e aumento no número de melanócitos da epiderme que se projetam em direção à derme (melanócitos em pêndulo). (21) Já na derme, a elastose solar é mais proeminente, associada a um aumento na quantidade de estruturas vasculares. (22) Diversos fatores ambientais, hormonais, citocinas e mediadores inflamatórios são capazes de induzir o aumento da pigmentação melânica no melasma, dentre eles o receptor de melanocortina 1 (MC1-R), α -MSH, fator de crescimento dos fibroblastos basais (bFGF), endotelina-1 e a própria RUV. (23, 24)

O α -MSH é produzido pelos queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans. Seus efeitos parecem ser mediados pelo MC1-R, que é um receptor acoplado à proteína-G presente em diversas células da pele (desde células endoteliais a fibroblastos), porém a sua maior densidade é nos melanócitos. (24) Quando o α -MSH se liga ao MC1-R, há aumento na produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) no melanócito e, conseqüentemente, aumento na atividade da tirosinase e, em via final, aumento da produção de eumelanina (figura 3). (24)

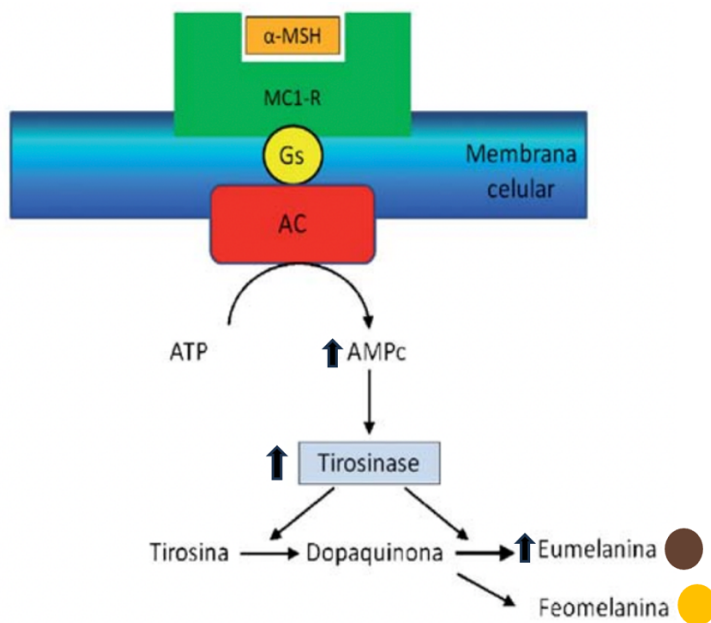


Figura 3 - Esquema da sinalização do α -MSH via MC1-R, resultando na formação de eumelanina e feomelanina. (adaptado da referência 24)

Os efeitos do α -MSH e MC1-R são considerados o ponto chave para a pigmentação. No epitélio com melasma, há maior secreção de α -MSH e indícios de maior expressão de MC1-R. (24)

A radiação UV é o principal fator ambiental que interfere na pigmentação do melasma. Ela induz a melanogênese tanto de forma indireta – através do estímulo à liberação de fatores melanogênicos pelos queratinócitos – quanto por estímulo direto aos melanócitos. (25) Ao atuar de forma direta, aumenta o tamanho e a atividade dos melanócitos, intensifica o número de melanossomas em estágio IV que são transferidos aos queratinócitos e estimula a atividade da tirosinase.

Além disso, a exposição crônica aos raios UV reduz a síntese de ácidos graxos livres epidérmicos e triglicerídeos, que são importantes na manutenção da função de barreira da pele. (26) Estudos sugerem que a pele com melasma apresenta regulação negativa de vários genes ligados ao metabolismo lipídico, o que corrobora o prejuízo à função de barreira, que é característica do melasma. (23) Em um estudo coreano que envolveu 16 participantes com melasma, a imunorreatividade do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-gama), que regula o catabolismo lipídico, foi menor nas lesões de 6 de 11 participantes com melasma. (26) PPAR-gama parece modular o envelhecimento da pele, melanogênese e equilíbrio antioxidante. (27)

Estudos recentes mostram que o estresse oxidativo pode contribuir para a fisiopatologia do melasma. Foi demonstrado que as radiações UVB e UVA induzem a síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas células, causando danos ao DNA, mutação gênica e proliferação celular anormal. Particularmente o radical hidroxila pode causar danos ao reagir com biomoléculas (como lipídios, proteínas e ácido nucléico), bem como esgotar o sistema antioxidante não enzimático. (28) Ao avaliarem o papel do estresse oxidativo na patogênese do melasma, evidenciaram que os níveis do metabólito oxidativo - proteína carbonil - foram significativamente mais baixos nos pacientes acometidos com a doença, embora outro oxidante - óxido nítrico (NO) - tenha sido encontrado aumentado. Nesse estudo, foi identificado que os pacientes com melasma apresentaram maior estresse oxidativo em comparação aos controles. (29)

As células têm, como defesa antioxidante natural, diferentes enzimas, incluindo superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione redutase. (30) A exposição da pele humana à radiação UVB leva à depleção desses antioxidantes cutâneos, à desregulação da expressão gênica e, por fim, pode resultar no desenvolvimento de doenças cutâneas. À medida que a capacidade antioxidante da pele diminui, ela se torna mais suscetível aos efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio. (28)

A enzima superóxido dismutase (SOD) e a enzima glutathiona peroxidase (GPx) são antioxidantes enzimáticos intracelulares e seus níveis são utilizados como principais indicadores do dano oxidativo. A SOD desempenha um papel essencial na eliminação dos radicais livres derivados do oxigênio, convertendo ânions superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio. Por sua vez, a GPx é responsável pela neutralização do peróxido de hidrogênio, convertendo-o em oxigênio e água. (31) A peroxidação lipídica nas membranas celulares é um dos principais mecanismos de dano tecidual causado pelo estresse oxidativo. O malondialdeído (MDA) é um dos produtos finais dessa peroxidação e os níveis de MDA em eritrócitos e no soro têm sido utilizados como marcadores de dano tecidual decorrente de processos oxidativos. (31)

Estudo indiano realizado com 50 homens e mulheres com melasma em comparação a um grupo controle, com o mesmo número de participantes, revelou uma associação significativa entre melasma e estresse oxidativo. Os níveis séricos de MDA, SOD e GPx foram significativamente mais elevados nos pacientes com melasma em comparação aos controles. Esses níveis elevados indicam um aumento do estresse oxidativo no organismo. Além disso, os marcadores de estresse oxidativo testados também se correlacionaram com a gravidade do melasma, avaliado pelo MASI, sendo essa associação estatisticamente significativa apenas para o MDA sérico. (31)

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas do melasma caracterizam-se por máculas acastanhadas a enegrecidas, de distribuição simétrica, formato irregular e limites nítidos. (32) A face é a localização mais prevalente, mas podem ocorrer lesões extrafaciais. (33)

O melasma facial acomete classicamente três regiões e pode ser classificado clinicamente de acordo com sua distribuição em padrão centrofacial, padrão malar e padrão mandibular. (34) O padrão centrofacial (Figura 4) é o mais comum e consiste em lesões na fronte, bochechas, nariz, região supra-labial e/ou queixo. O padrão malar descreve lesões localizadas principalmente nas bochechas e nariz. O padrão mandibular consiste em lesões no ramo da mandíbula (figura 5). (35)

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico. (36) Dados da história que corroboram são o início das manchas relacionado à gravidez ou uso de ACO, história familiar de melasma, exposição solar ou uso de drogas fototóxicas.



Figura 4 – Melasma padrão centrofacial. (37)



Figura 5 – Melasma padrão mandibular. (37)

O exame à lâmpada de Wood pode ser utilizado para auxílio na identificação das manchas. (37) Anteriormente, era utilizada na tentativa de correlacionar o realce das lesões com a profundidade do pigmento melânico. (38) Entretanto, essa classificação está em desuso, visto que não há forte correlação entre o exame clínico utilizando luz de Wood e os achados histopatológicos da profundidade do pigmento. (39, 40) A lâmpada de Wood pode, porém, predizer a resposta terapêutica do melasma, mais favorável aos casos avaliados como pigmento superficial. (34)

A dermatoscopia e a microscopia confocal de reflectância (MCR) também podem auxiliar no diagnóstico do melasma (Figura 6). À dermatoscopia, as lesões do melasma mostram pigmentação reticular difusa em vários tons de marrom, com preservação das aberturas foliculares, múltiplos pontos marrons, glóbulos, estruturas arciformes perifoliculares, hipocromia ao redor dos folículos, áreas vermelhas homogêneas e telangiectasias. (41, 42)

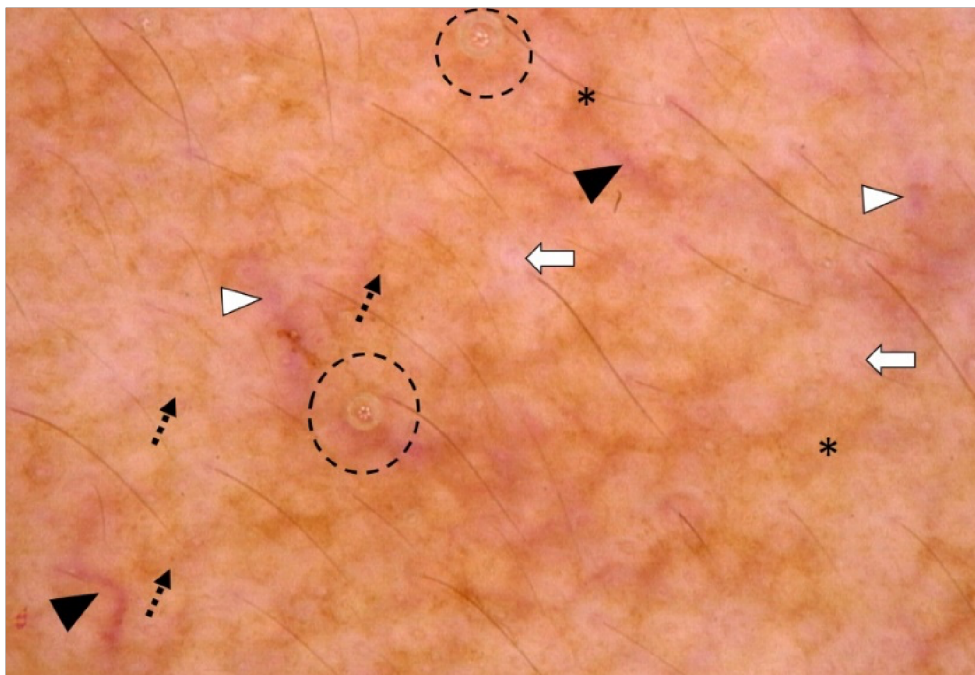


Figura 6 – Dermatoscopia do melasma. Presença de pseudorrede pigmentar difusa marrom (asterisco), áreas vermelhas homogêneas (triângulo branco), telangiectasias (triângulo preto), hipopigmentação perifolicular (seta branca), pontos marrons (seta preta tracejada), *plugs* foliculares (circunferência tracejada). (42)

À MCR, que é uma ferramenta não invasiva para a avaliação da pele até a derme papilar, pode-se visualizar elastose solar significativa e aumento dos vasos sanguíneos na derme, além de evidenciar distribuição heterogênea dos melanóforos entre diferentes regiões. A MCR oferece uma maneira inovadora de classificar o melasma por mudanças de pigmento, podendo auxiliar a refinar o seu prognóstico e a ajudar no monitoramento da resposta à terapia. (43, 44)

O diagnóstico diferencial para melasma inclui hiperpigmentação pósinflamatória, lentigos, efélides, dermatite fototóxica, fitofotodermatose, dermatite de contato pigmentada, pigmentação induzida por drogas, amiloidoses maculares, líquen plano pigmentoso, lúpus eritematoso discoide, hiperpigmentação maturacional, eritema discrômico persistente, poiquilodermia de Civatte e eritromelânose. (45)

Parâmetros clinimétricos

Dada a variabilidade da apresentação, avaliar a gravidade do melasma pode ser um desafio. Várias ferramentas validadas foram criadas para avaliar a aparência clínica e o impacto psicossocial da despigmentação do melasma. Além disso, essas ferramentas padronizadas aumentaram a capacidade de avaliar a eficácia terapêutica de vários tratamentos do melasma em ensaios clínicos. (5)

O escore “*Melasma Area and Severity Index*” (MASI), uma escala desenvolvida em 1994 para fornecer uma quantificação mais precisa da gravidade do melasma e da resposta terapêutica, é baseado em um sistema de pontuação semelhante ao desenvolvido para psoríase. (46)

A pontuação MASI é baseada em avaliações subjetivas de três fatores: área de envolvimento (A), pigmentação (D) e homogeneidade (H), em quatro regiões da face: região frontal (f), malar direita (rm), malar esquerda (lm) e mento (c), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% da área facial, respectivamente. Cada uma das quatro regiões é classificada de 0 a 6 (0, sem envolvimento; 1, <10%; 2, 10–29%; 3, 30–49%; 4, 50–69%; 5, 70–89%; 6, 90–100%). Pigmentação e homogeneidade são avaliadas em uma escala de 0 a 4 (0, ausente; 1, leve; 2, moderado; 3, importante; 4, máximo). (47)

O MASI foi submetido a um processo de validação, tendo sido eliminado o critério de homogeneidade, sendo criado o MASI modificado (mMASI). (46, 48) Para o cálculo do mMASI, utilizam-se apenas a avaliação da pigmentação e a área de envolvimento das quatro regiões da face. O mMASI é confiável, válido, responsivo a mudanças na gravidade do melasma e mais fácil de calcular. (49) O escore total do mMASI varia de 0 a 24 (figura 7). (50)

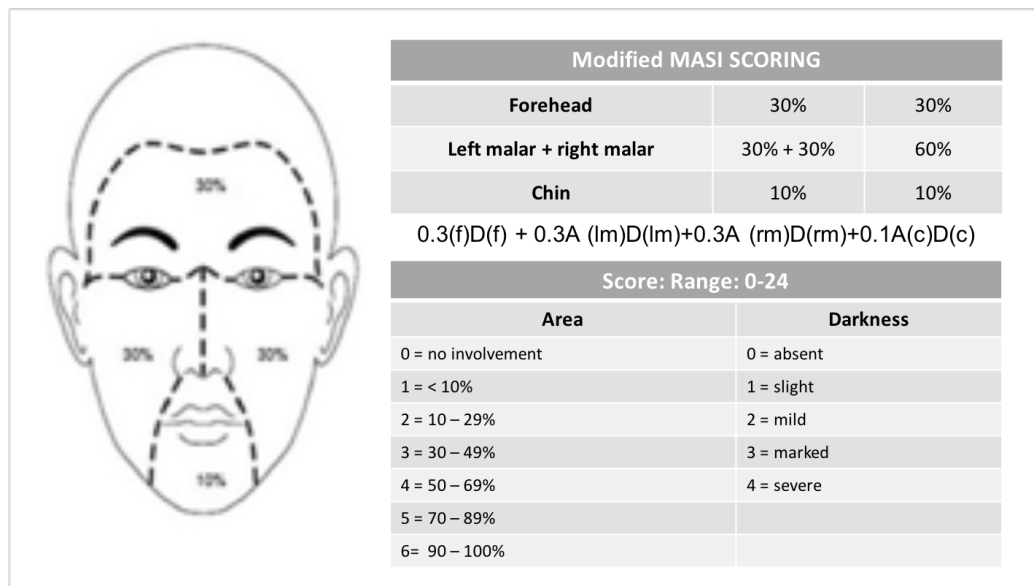


Figura 7 – Cálculo do mMASI e representação das áreas faciais. (50)

O melasma pode promover grande sofrimento psíquico nos pacientes, especialmente pela localização em área exposta. A avaliação clínica por si só não é suficiente para descrever os sentimentos vivenciados pelo paciente, sendo os questionários úteis para compreender melhor os sentimentos do paciente e os impactos da doença em diferentes

aspectos da vida. (51) Em 2003, um novo questionário de qualidade de vida foi desenvolvido e validado, a escala de qualidade de vida do melasma (MelasQoL), composta por 10 questões, pontuadas de 1 a 7, com escores de índice mais altos indicando pior qualidade de vida. (52) MelasQoL é o instrumento específico para avaliação da qualidade de vida, e tem potencial de estimar com maior sensibilidade a o impacto da doença, que os instrumentos genéricos (p.ex. DLQI, Skindex-16).

No melasma, a gravidade clínica das lesões dermatológicas (avaliada pelo MASI ou mMASI) não apresenta alta correlação com as medidas psicométricas de sofrimento psíquico (como o MELASQoL), o que reitera o caráter subjetivo da percepção da doença. (53, 54) Logo, as decisões terapêuticas não devem ser baseadas apenas em aspectos clínicos, mas também devem valorizar o envolvimento psicológico subjacente. (55)

Aspectos do tratamento

Devido à sua natureza refratária e recorrente, o melasma costuma ser de difícil tratamento. Os objetivos do tratamento geralmente incluem a prevenção ou redução da gravidade de sua recorrência, redução da área afetada, melhora do defeito cosmético e tempo reduzido para sua remissão, todos com o mínimo de efeitos colaterais possíveis. (56)

O tratamento de pacientes com melasma envolve abordagens conjuntas, que incluem orientações quanto à proteção solar ultravioleta estrita, uso de medicações tópicas e sistêmicas, além de procedimentos (figura 8). Os princípios do tratamento incluem a inibição das vias que induzem síntese de melanina, a diminuição da transferência de melanócitos para os queratinócitos e a aceleração das vias para a eliminação da melanina. (57)

A terapia de primeira linha consiste em despigmentantes tópicos, fotoproteção de amplo espectro e camuflagem. Os *peelings* químicos são frequentemente adicionados na terapia de segunda linha. As terapias com laser e luz representam opções potencialmente promissoras para pacientes refratários a outras modalidades, mas também apresentam um risco significativo de agravamento da doença. Uma compreensão completa dos riscos e benefícios das várias opções terapêuticas é crucial na seleção do melhor tratamento. (38)

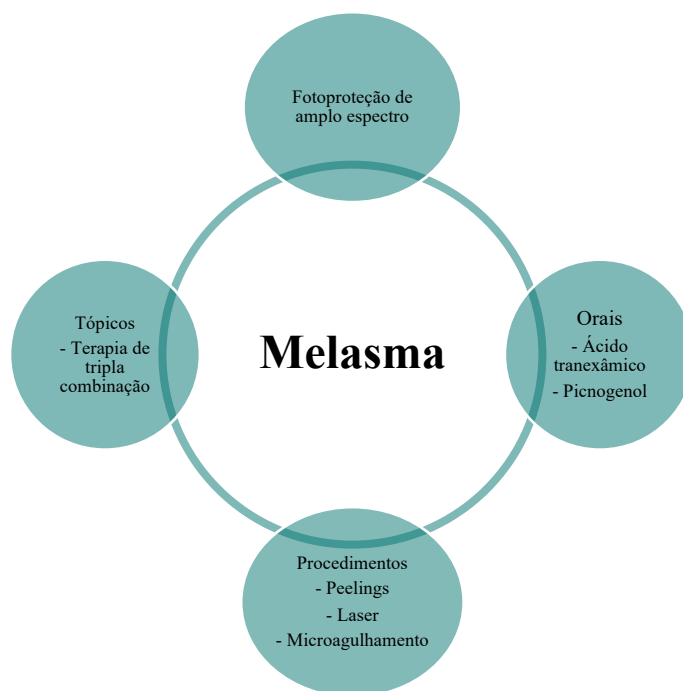


Figura 8 – Esquema dos pilares do tratamento do melasma
(arquivo pessoal dos pesquisadores)

Dentre os agentes tópicos, os fotoprotetores são fundamentais durante o tratamento com despigmentantes e pós-tratamento, para prevenir recidiva. (38,58) Os mais indicados são aqueles com fator de proteção solar maior de 30, com amplo espectro de proteção UVA e UVB e com bloqueio físico (como óxido de zinco). (38,58) Se possível, deve-se dar preferência aos fotoprotetores com cor, pois garantem cobertura mais homogênea e apresentam íons de ferro com ação antioxidante. (58)

Outras medidas que envolvem fotoproteção são: uso de guarda-sol, blusas de mangas longas, chapéus, filme opaco veicular, óculos de sol e roupas com proteção à RUV. (58)

A hidroquinona (HQ) tem sido, historicamente, o agente tópico mais estudado no tratamento do melasma, sendo considerado um tratamento de primeira linha e com forte base de evidências para seu uso. Este composto atua inibindo a tirosinase, que impede a conversão de DOPA em melanina. (59, 56) Postula-se que também pode levar diretamente à destruição dos melanócitos e à degradação dos melanossomas. Em vários estudos, o uso de HQ 4% levou a uma melhora estatisticamente significativa da despigmentação do melasma. (38, 60) Embora seja muito eficaz e possa ser dosado em diferentes concentrações, pode causar dermatite de contato em alguns indivíduos e o uso crônico pode levar à ocronose exógena. (61)

Uma variedade de outros agentes tópicos tem sido usada para o melasma, incluindo ácido azelaico, ácido kójico, retinoides, niacinamida, corticosteróides, ácido salicílico e glicólico, cisteamina, arbutina, resveratrol, resorcinol e thiamidol. (62) Estudos sugeriram que produtos combinados, contendo HQ 4%, tretinoína e um esteroide (chamados de terapia de tripla combinação - TCT), são o tratamento padrão-ouro no clareamento do melasma, quando associado ao uso de filtro solar. (63, 64, 65, 66) Em um estudo randomizado com investigador cego envolvendo 260 participantes asiáticos, TCT (com HQ 4%, tretinoína 0,05% e acetona de fluocinolona 0,01%) foi superior à monoterapia com HQ 4% na melhora do melasma. (67)

Além das terapias tópicas, as terapias orais têm sido progressivamente mais estudadas como opções de tratamento adicionais para o melasma. Recentemente, foi demonstrado que a geração de radicais livres de oxigênio em resposta à exposição da pele à luz solar está envolvida na patogênese do melasma e a administração de antioxidantes pode diminuir os efeitos do dano oxidativo induzido pela RUV na pigmentação da pele. (68)

Há estudos demonstrando o sucesso variável de alguns antioxidantes no tratamento do melasma (68-75), como evidenciado no estudo de Lima PB. et al., que mostrou uma eficácia adicional de 15% do picnogenol oral, um potente antioxidante com propriedades anti-inflamatórias, no tratamento de melasma facial em uma amostra brasileira quando associado a protetor solar com cor de amplo espectro e um agente clareador tópico de alta potência. (75)

A melatonina, hormônio secretado pela glândula pineal, é um regulador chave do ritmo circadiano usado nas últimas décadas para o tratamento de distúrbios do sono em humanos. Em estudos recentes, foi descrita como uma potente eliminadora de radicais livres e um antioxidante indireto que estabiliza as membranas celulares, e, portanto, torna as células mais resistentes ao dano oxidativo. (69, 76)

A melatonina parece afetar diretamente a melanogênese ao inibir a indução de tirosinase mediada por AMP-cíclico, além de ter um efeito inibitório direto na expressão de receptores α -MSH. (77, 78) Também é um potente eliminador de radicais livres e atua indiretamente como um antioxidante, estimulando outras enzimas antioxidantes, como SOD, GPx e glutatona redutase. (76) Além disso, a melatonina é conhecida por inibir a síntese mediada por luz ultravioleta de óxido nítrico sintase (NOS) dos queratinócitos que, por sua vez, regula positivamente a secreção de NO que atua de forma parácrina e ativa os melanócitos, já que a melatonina é um eliminador de NO e inibe NOS. (76)

Assim, teoriza-se que a melatonina poderia atuar no tratamento do melasma, tendo em vista sua intensa ação antioxidante, reduzindo os radicais livres induzidos por UV, mas também por seu efeito sobre os hormônios envolvidos na patogênese do melasma, como o α -MSH, além do estrogênio e da progesterona. (79)

Um relatório preliminar avaliou a melatonina oral e tópica em um grupo de 36 participantes com melasma, juntamente com um grupo controle composto por 10 indivíduos saudáveis. Os participantes foram randomizados e alocados em 4 grupos, tratados com melatonina 5% tópica apenas, melatonina tópica mais filtro solar, melatonina tópica em combinação com melatonina oral 3mg/dia e, por último, hidroquinona 4% por 90 dias, seguido de 30 dias de tratamento com placebo. Após 90 dias, período final de tratamento, todos os participantes com melasma apresentaram uma redução significativa no escore MASI em diferentes níveis. Além disso, para avaliar o estado de estresse oxidativo, os níveis MDA e glutathione (GSH) no plasma foram medidos antes do início do tratamento e após 45, 90 e 120 dias. Após 90 dias, os níveis plasmáticos de MDA diminuíram e os níveis plasmáticos de GSH aumentaram em diferentes escalas, sugerindo melhora significativa no estresse oxidativo. (79) O grande percentual de melhora do melasma no grupo tratado com a combinação de melatonina tópica e oral sugeriu que a ação sistêmica seja predominante, especialmente quando comparada ao efeito apenas da melatonina tópica ao regime combinado tópico-oral. (79) Essa explicação é apoiada pela descoberta de que o uso de altas doses de melatonina pode aumentar seu efeito inibitório no α -MSH e, portanto, atuar na melanogênese. (78)

Em um estudo de metanálise para avaliar a eficácia e a segurança no uso de melatonina exógena para distúrbios primários do sono, em que a duração da administração de melatonina foi de 3 meses ou menos, houve poucos relatos de eventos adversos. Os relatos mais comuns foram dores de cabeça, tonturas, náuseas e sonolência. Em todos os casos, não houve diferença significativa nos efeitos adversos entre a melatonina e o placebo. (80)

Até o momento, não há estudos controlados que tenham investigado o uso da melatonina oral em regime isolado para tratamento do melasma.

Ademais, considerando as evidências de uma possível associação do melasma com o sono e a ausência de estudos clínicos para sua avaliação, sugere-se que questionários de sono, como o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), sejam aplicados nessa população. Isso pode ajudar a aumentar o conhecimento sobre o papel do sono nesta doença e incentivar mais pesquisas nessa área.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Avaliar a eficácia e a segurança da melatonina 5mg oral comparada ao placebo por oito semanas no tratamento do melasma facial em mulheres.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar a redução do escore mMASI no grupo intervenção, comparado com o grupo que receberá placebo oral (grupo controle);
2. Avaliar a melhora da qualidade de vida através da redução do escore MELASQoL no grupo intervenção, comparado com o grupo controle;
3. Avaliar a melhora do aspecto colorimétrico do grupo intervenção comparado com o grupo controle;
4. Avaliar a melhora subjetiva através da escala GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) no grupo intervenção, comparado com o grupo controle;
5. Avaliar a relação do melasma com o sono, este último avaliado através do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).

HIPÓTESE:

A Melatonina 5mg oral, uma vez ao dia, à noite, por oito semanas, apresenta redução do escore de gravidade mMASI superior ao placebo no tratamento do melasma facial em mulheres.

MÉTODOS:

Pacientes

O estudo foi conduzido com a inclusão de 50 mulheres adultas, entre 18 e 60 anos, com melasma facial moderado a grave (mMASI >5), comprovado clinicamente por dermatologista titulado durante a consulta médica. As participantes foram atendidas em três centros dermatológicos brasileiros: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Botucatu-SP), UNIFESP (São Paulo-SP) e Clínica Corium (Presidente Prudente-SP), entre os meses de março a junho de 2022 (outono e inverno no hemisfério sul).

Critérios de inclusão: Idade entre 18 e 60 anos, diagnóstico de melasma facial moderado a grave (mMASI >5) por um dermatologista experiente de um dos três centros de dermatologia, sem tratamento há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar.

Critérios de não inclusão: portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, portadoras de dermatoses com fotossensibilidade, melasma com mMASI inferior a 5, história de hipersensibilidade à substância ativa melatonina oral ou a qualquer outro componente da formulação descrita; gestantes ou lactantes.

Critérios de exclusão: retirada do consentimento, perda de seguimento, utilização de outros métodos de tratamento do melasma diferentes do proposto, evento adverso sério, a critério do investigador, e gravidez durante o seguimento.

Desenho do estudo

Ensaio clínico de oito semanas de duração, prospectivo, randomizado, duplo-cego, de dois braços e grupos paralelos, conduzido em três centros dermatológicos brasileiros: Hospital das Clínicas da FMB-UNESP (Botucatu-SP), UNIFESP (São Paulo-SP) e Clínica Corium (Presidente Prudente-SP), de março a junho de 2022 (outono e inverno no hemisfério sul), para avaliar a eficácia do uso da melatonina oral *versus* placebo no tratamento do melasma facial em mulheres, em conjunto com protetor solar com cor de amplo espectro (figura 9).

As participantes elegíveis foram avaliadas cegamente, quanto ao grupo de tratamento, por profissional dermatologista experiente. Na avaliação inicial (T0), foram realizadas uma anamnese detalhada (apêndice 5), fotografia padronizada da face, colorimetria da região com melasma e da região com pele sã, com distância máxima de 2 cm do limite da lesão (apêndice 4), utilizando o Chromatometer (Minolta CR400, Konica Minolta Sensing Inc, Japão) que realiza medições em sistema de cor em três dimensões: L

* (luminosidade), a * (eritema) e b (pigmentação), além da aplicação do mMASI (Escore de gravidade do melasma modificado), do MELASQoL-BP (apêndice 3) - Escore de qualidade de vida em melasma, e do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) (apêndice 7).

Ao final do seguimento, após as oito semanas, as mesmas variáveis descritas na avaliação inicial foram reavaliadas (T8), acrescentando-se: descrição de efeitos adversos e aderência ao tratamento (apêndice 6), avaliação subjetiva do participante e por meio da comparação de fotos pelo GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) realizado por terceiro avaliador.

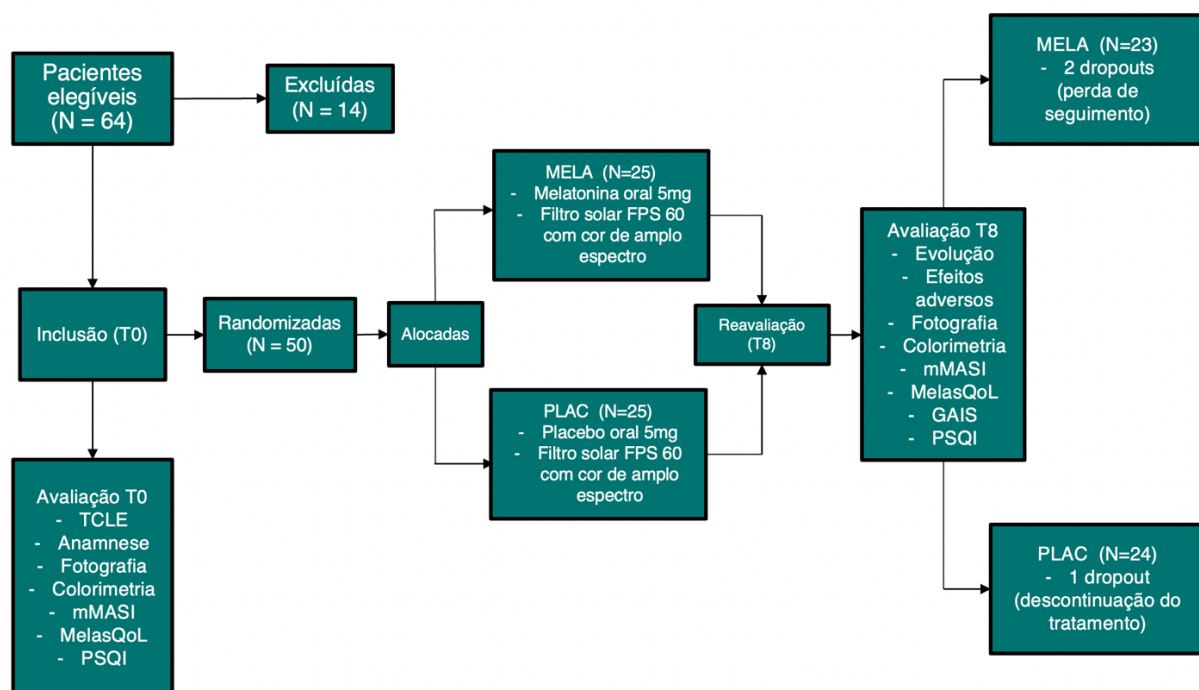


Figura 9 - Fluxograma do estudo

Randomização e cegamento

As participantes elegíveis foram designadas aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para um dos dois grupos: MELA ou PLAC. A geração e a ocultação da sequência aleatória foram realizadas (por H.A.M) usando um gerador de números aleatórios baseado em computador. A sequência de alocação foi ocultada dos pesquisadores, inscrevendo os participantes em envelopes opacos e lacrados numerados sequencialmente (randomização central). Os avaliadores de dados desconheciam os grupos de intervenção.

Intervenção

As participantes alocadas no grupo MELA foram instruídas a fazer uso de uma cápsula de melatonina 5 mg oral uma vez ao dia, à noite, antes de dormir, por oito semanas. Aqueles alocadas no grupo PLAC foram instruídas a fazer uso de uma cápsula de placebo oral uma vez ao dia, à noite, antes de dormir, por oito semanas.

As cápsulas de melatonina e placebo foram confeccionadas de forma idêntica por farmácia de manipulação, acondicionadas em frascos iguais. A cápsula de placebo foi composta por amido. Houve cegamento tanto para as participantes, quanto para os pesquisadores: as participantes receberam as medicações em envelopes pardos previamente enumerados e lacrados por terceira pessoa não relacionada ao estudo e instruído o uso de forma igual para ambos os grupos (apêndice 2).

Todos as participantes foram instruídas a usar protetor solar com cor de amplo espectro (Vichy idéal soleil clarify FPS 60) fornecido, uma vez a cada três horas, durante o dia, durante as oito semanas do estudo (apêndice 2).

Desfechos primários e secundários:

As participantes foram avaliadas quanto aos desfechos nos momentos T0 e T8.

O desfecho primário foi a redução do escore mMASI. A avaliação do mMASI foi realizada presencialmente por pesquisador cego quanto aos grupos alocados nos dois momentos (T0 e T8).

Os desfechos secundários foram avaliados por meio da redução do MELASQoL, da colorimetria (redução do diferencial de luminosidade entre pele sã e melasma), da melhora da escala de sono de Pittsburgh, do GAIS e da avaliação clínica pelo pesquisador, incluindo avaliação de efeitos adversos do tratamento.

Análise estatística:

Todos as participantes que foram incluídas e randomizadas no estudo faziam parte do grupo segundo intenção de tratamento (ITT). As análises de dados foram realizadas para a população com intenção de tratar e as desistências foram imputadas pelo modelo misto. As variáveis categóricas, representadas por suas porcentagens, foram comparadas entre os grupos usando o teste qui-quadrado de Pearson e o teste qui-quadrado para tendência. (81) As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk e representadas por médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25–p75), se indicado. (82)

As variações dos escores foram comparadas de acordo os grupos e ajustados pelos valores iniciais, usando modelos lineares generalizados com análise robusta. (83)

As frequências de aplicação diária de filtro solar e uso semanais dos produtos pelos participantes, bem como o GAIS e o grau de efeitos adversos, foram comparados entre os grupos por meio do teste de Mann-Whitney.

A correlação entre os escores PSQI e mMASI foram estimadas pelo coeficiente de correlação dos postos de Spearman. (84)

Os intervalos de confiança foram estimados usando um método *bootstrap*, com 1.000 reamostragens (corrigidas e aceleradas).

Os dados foram analisados no IBM SPSS v25 e a significância foi definida como $p < 0,05$ em uma análise bicaudal. (85)

Estimativa do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença maior que 10% na mudança no escore mMASI entre os grupos no T8, com coeficiente de correlação de 0,75 e desvio padrão de 18%, considerando um poder de 80% e um nível alfa de 0,05, resultando em 25 participantes em cada grupo ($n = 50$).

Ética e registro do estudo

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número 4.767.182) (anexo 1). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento para participação no estudo (apêndice 1). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; número RBR-10gx2qhj) (anexo 2).

RESULTADOS

Das 50 mulheres incluídas, quarenta e sete concluíram o estudo, havendo dois *dropouts* no grupo MELA e um no grupo PLAC por razões não dependentes do tratamento.

Os principais dados clínicos e demográficos da amostra estão dispostos na tabela 1 e não diferiram entre os grupos ($p>0.1$). Destaca-se a elevada prevalência do comprometimento da qualidade do sono; entretanto, não houve correlação entre os escores PSQI e mMASI ($\rho = 0,067$; $p = 0,643$).

Os principais desfechos estão demonstrados na figura 10 e exemplificados nas figuras 11 e 12. Após oito semanas, ambos os grupos reduziram o escore de gravidade (mMASI): houve redução de 22% (CI 95% 15% a 29%) no grupo MELA e 12% (CI 95% 5% a 21%) no grupo PLAC, com superioridade para o grupo MELA ($p=0,014$).

A redução do MELASQoL ($p=0,813$) e da colorimetria ($p = 0,642$) não mostraram diferença entre os grupos. De acordo com a análise de fotografias, o grupo MELA resultou em 69.5% (CI 95% 56% a 80%) de melhora global (GAIS), contra 29.1% (CI 95% 18% a 38%) do grupo PLAC ($p=0,019$).

Ao final do estudo, o grupo MELA apresentou 70% de participantes com PSQI >5 e o grupo PLAC 83%. Apesar da melhora do escore PSQI em ambos os grupos, a modificação não diferiu entre os grupos ($p=0,965$). Houve redução média dos escores de PSQI para ambos os grupos, com -5,0 vs -5,7 para MELA e PLAC, respectivamente, sem diferença entre eles ($p=0,915$).

Ambos os grupos tiveram boa adesão aos tratamentos. Sonolência foi reportada por uma participante do grupo MELA e por três participantes do grupo PLAC ($p=0,608$). Não houve interrupção dos tratamentos devido a efeitos adversos.

Tabela 1. Principais dados clínicos e demográficos da população na inclusão ($n = 50$).

	MELATONINA	PLACEBO	TOTAL
n	25	25	50
Idade (anos), média (dp)	45,6 (6,2)	45,1 (7,4)	45,3 (6,8)
Fototipo, n (%)			
II-III	4 (14%)	7 (28%)	11 (22%)
IV	13 (52%)	11 (44%)	24 (48%)
V	8 (32%)	7 (28%)	15 (30%)
História familiar, n (%)	12 (48%)	15 (60%)	27 (54%)
ACO, n (%)	6 (24%)	6 (24%)	12 (24%)
Exposição solar diária (min/d), mediana (p25-p75)	30 (10-35)	20 (0-60)	30 (0-60)
Gestações, mediana (p25-p75)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Idade de início (anos), média (dp)	32,3 (6,1)	30,5 (9,2)	31,4 (7,8)
mMASI, média (dp)	9,2 (3,2)	10,1 (3,9)	9,6 (3,5)
MELASQoL, média (dp)	52,5 (12,3)	53,2 (13,7)	52,8 (12,9)
Dif-L, média (dp)	5,0 (2,2)	5,9 (1,7)	5,5 (2,0)
PSQI>5, n (%)	20 (80%)	24 (96%)	44 (88%)

ACO: Anticoncepcional oral; mMASI: *Melasma Area and Severity Index* modificado; MELASQoL: *Melasma Quality of Life Scale*; Dif-L: diferença da luminosidade (*L) entre o melasma e a pele sã; PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; dp: desvio padrão.

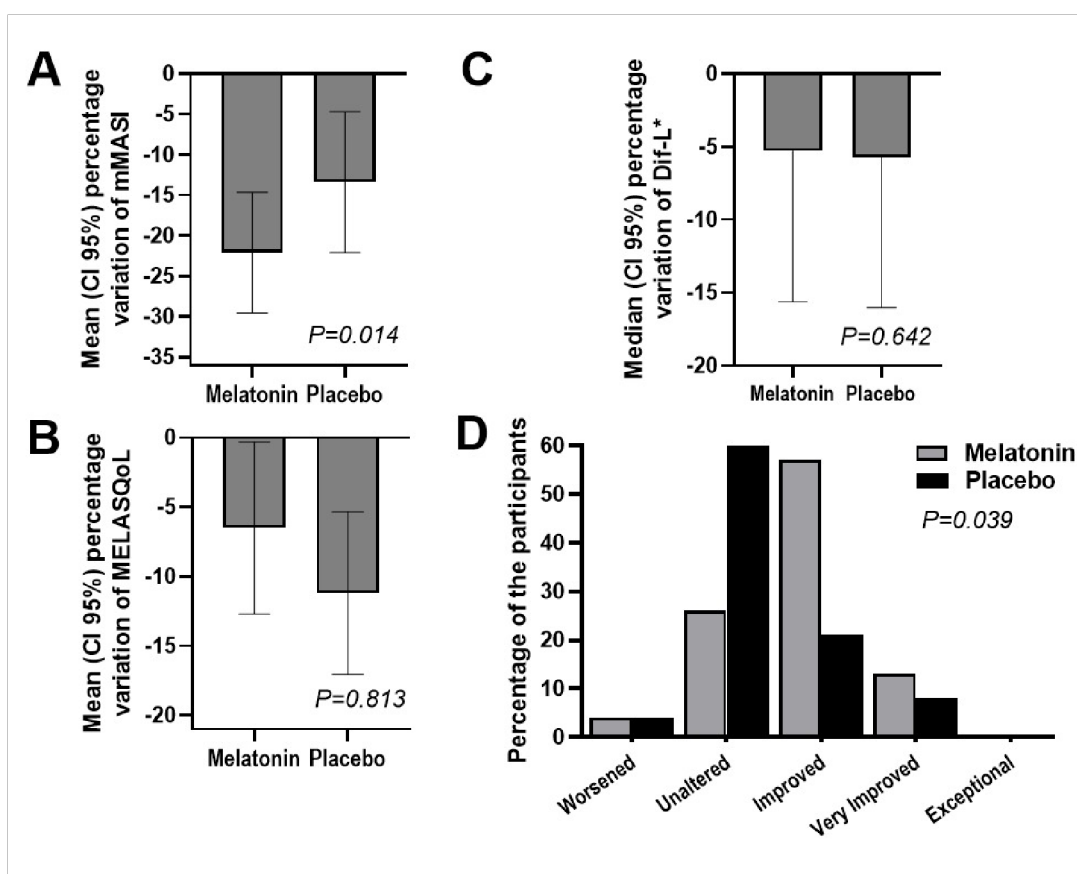


Figura 10. Principais desfechos do estudo ($n = 47$). (A) variação percentual do mMASI; (B) variação percentual do MELASQoL; (C) variação percentual da diferença da luminosidade (*L) entre o melasma e a pele sã; (D) *Global Aesthetic Improvement Score* no T8.

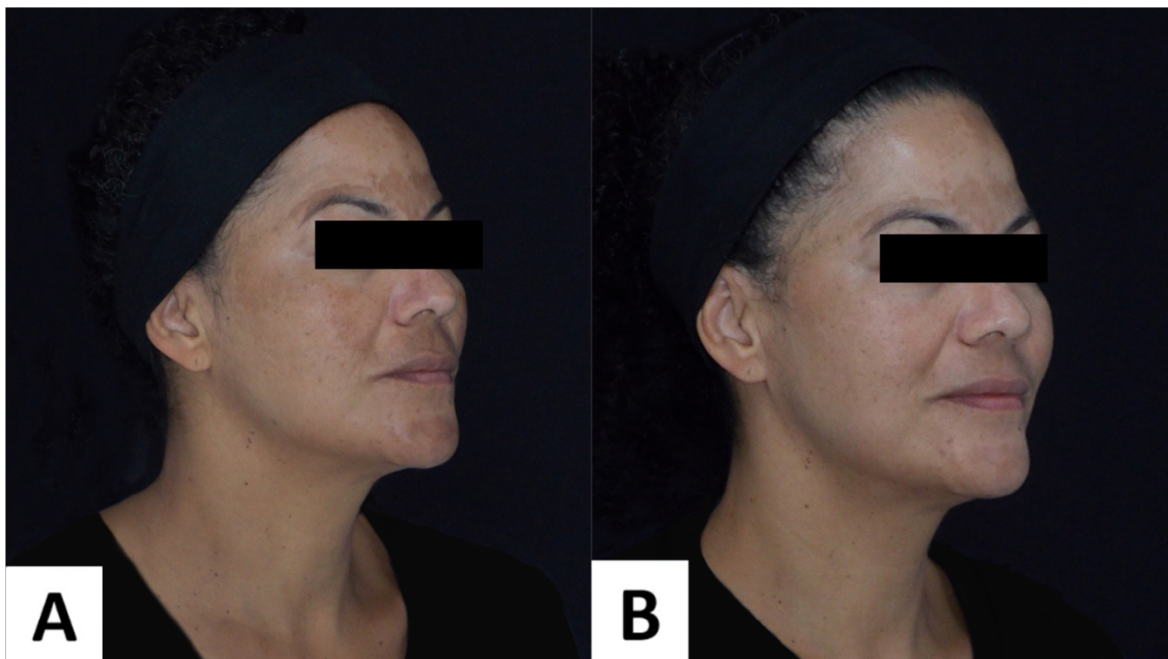


Figura 11. Melhora clínica do melasma facial. (A) Antes do tratamento. (B) Após 8 semanas de tratamento com Melatonina 5mg oral, uma vez ao dia, à noite, antes de dormir, em associação com protetor solar com cor de amplo espectro (FPS 60).



Figura 12. Melhora clínica do melasma facial. (A) Antes do tratamento. (B) Após 8 semanas de tratamento com placebo oral uma vez ao dia, à noite, antes de dormir, em associação com protetor solar com cor de amplo espectro (FPS 60).

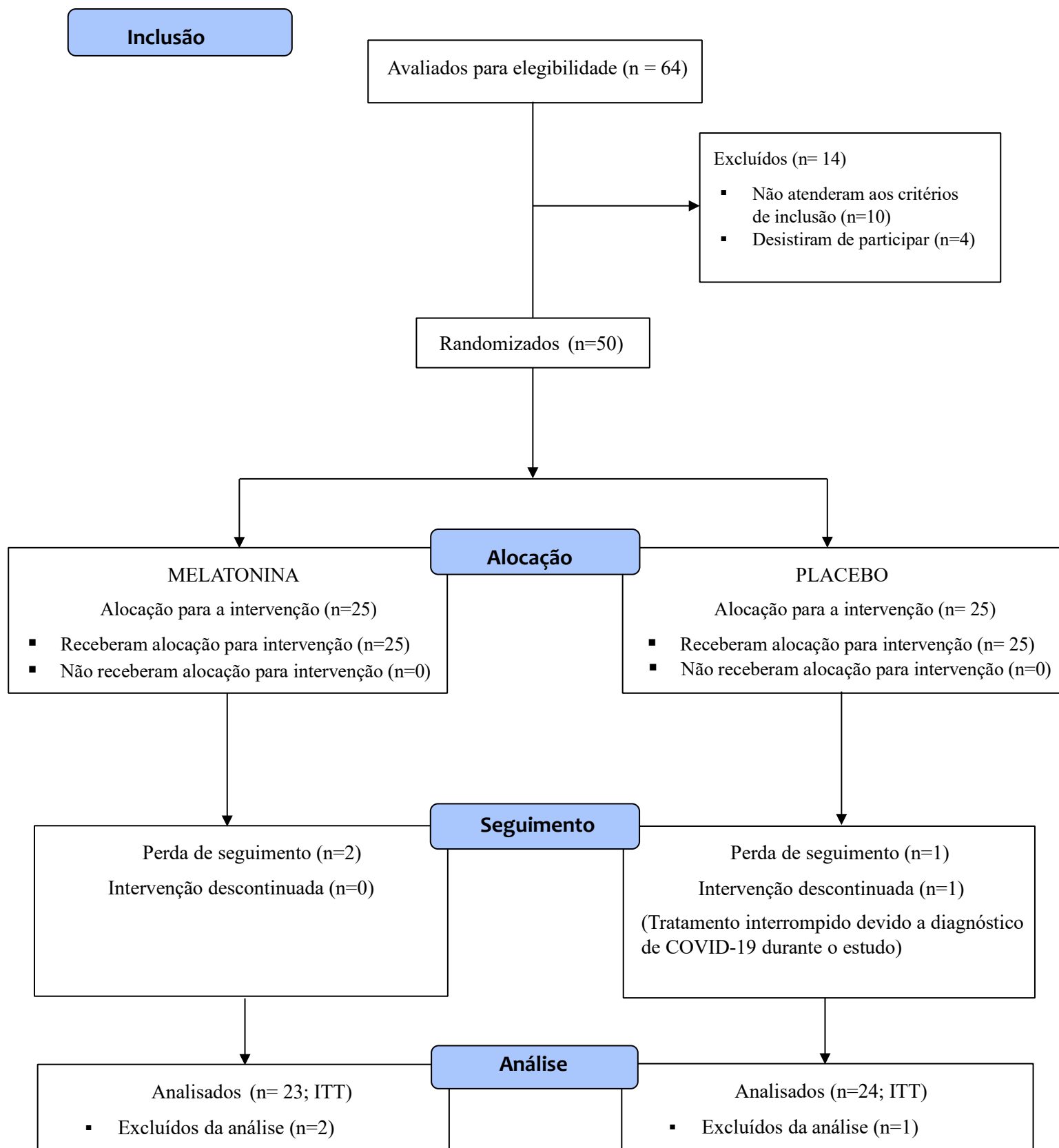


Figura 13. Fluxograma (CONSORT) do estudo.

DISCUSSÃO

O melasma é um distúrbio pigmentar de etiologia multifatorial e base genética, no qual o estresse oxidativo local ou sistêmico tem sido identificado e associado à gravidade da doença. (86) Diversos antioxidantes têm sido descritos como tratamentos eficazes para o tratamento do melasma com resultados e benefícios variáveis entre si, tais como vitamina C tópica, niacinamida, cisteamina, ácido kójico, ácido fítico e picnogenol. (87)

A melatonina, além de desempenhar um papel fundamental como regulador chave do ciclo circadiano, apresenta propriedades como um potente eliminador de radicais livres, tornando-a um antioxidante indireto de destaque. Seus efeitos antioxidantes incluem a estabilização das membranas celulares, conferindo-lhes maior resistência ao dano oxidativo, bem como o estímulo de outras enzimas antioxidantes, como a SOD, GPx e glutathione redutase. Ademais, a melatonina demonstra capacidade de inibir a síntese de iNOS, enzima responsável pela síntese de NO mediada por luz UV, e também exerce influência sobre o metabolismo do MSH, estrogênio e progesterona. (88)

A melatonina pode inibir a melanogênese não apenas pela estimulação dos receptores de melatonina MT1 e MT2 expressos pelos melanócitos, mas também pela ativação de Nrf2 (fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2) e subsequente ativação da via PI3K/AK. Em melanócitos epidérmicos humanos normais, o regulador central das respostas ao dano oxidativo, o Nrf2, é direcionado pela melatonina para regular positivamente as defesas antioxidantes, mas diminui a melanogênese através de uma via que envolve a ativação de PI3K/AKT. A sinalização PI3K/AKT ativada leva à inativação da glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) e do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), que inibe a transcrição de tirosinase e diminui a síntese de melanina. (89)

Esses mecanismos combinados evidenciam a abrangência dos benefícios terapêuticos potenciais da melatonina no contexto do melasma, tornando-a uma opção promissora para o tratamento dessa condição.

Um pequeno estudo prospectivo que avaliou o uso da melatonina em um grupo de participantes com melasma indicou o potencial da combinação de melatonina oral (3mg/dia) e tópica (5% em creme) no tratamento do melasma, com efeito potencializado pela administração oral da medicação. (79) A evidência da redução significativa do escore MASI no grupo com melatonina tópica isolada, apesar de menor quando comparado ao grupo que associou a melatonina tópica e oral, demonstra que seu resultado ocorreu devido ao efeito local da medicação, sem relação com a ação do estresse oxidativo sistêmico.

Este estudo demonstrou evidências de superioridade de 10% da Melatonina 5mg oral, em relação ao placebo, em 8 semanas de tratamento do melasma facial em mulheres de uma amostra brasileira, quando associado a protetor solar com cor de amplo espectro (FPS 60). A ausência de diferença na redução do MELASQoL entre os grupos pode ser justificada pelo caráter subjetivo da percepção da doença, em que a gravidade clínica das lesões cutâneas não apresenta alta correlação com as medidas psicométricas. Na verdade, intervenções com efeito clínico discreto podem não promover reduções diferenciais importantes na percepção da qualidade de vida.

Da mesma forma, não se observou redução diferencial na colorimetria. Isso pode se dever por diferentes razões. Inicialmente, a colorimetria faz uma estimativa de ponto, enquanto o mMASI e o GAIS realizam uma leitura global da face. Em situações em que tanto a pele afetada como a pele com melasma apresentam melhora, a leitura colorimétrica diferencial pode não ser tão sensível. Por fim a colorimetria é aferida a partir da borda visível da mancha, e, se ela regrediu em área, pode não ser percebido o mesmo local da primeira medida, mas um ponto mais central.

Apesar do uso da melatonina, hormônio regulador do ritmo circadiano, comumente utilizada para o tratamento de distúrbios do sono, não houve melhora da qualidade do sono entre as participantes. Isso pode estar associado à sua dificuldade de avaliação, visto que o instrumento de análise, o questionário do sono (PSQI), parece ser pouco sensível devido a sua dificuldade de aplicação e compreensão pelas participantes, além da qualidade do sono ser uma variável subjetiva, que pode variar com a dose, tempo de tratamento e outros fatores externos.

Este estudo oferece evidências de prova de conceito para a melatonina como uma intervenção potencial para o melasma, sendo o primeiro ensaio clínico a investigar o uso da melatonina oral em regime isolado para o tratamento do melasma. Os resultados promissores devem estimular novos estudos, avaliando diferentes dosagens e tempos de tratamentos, além da avaliação da redução do estresse oxidativo por meio de medidas plasmáticas dos seus marcadores.

Suas principais limitações incluem a ausência de um comparador ativo, o período de acompanhamento relativamente curto e a ausência de seguimento após interrupção do tratamento para avaliar recorrência do quadro. Exploração adicional, em combinação com outras estratégias, é justificada para maximizar seus benefícios e prevenir recaídas após o clareamento.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o uso da melatonina 5mg oral, uma vez ao dia, à noite, por oito semanas, foi bem tolerado e apresentou superioridade na redução do escore mMASI e na melhora estética global em comparação com o grupo placebo no tratamento do melasma facial. Não houve diferença na melhora da qualidade de vida, por meio da redução do escore MELASQoL, e no aspecto colorimétrico entre os grupos. O estudo mostrou alta prevalência de má qualidade do sono, avaliado por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, em ambos os grupos e sem diferença entre si, apesar da gravidade do melasma ou a resposta terapêutica não se associar com a qualidade do sono.

REFERÊNCIAS

- (1) Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):11–25.
- (2) Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. *Indian J Dermatol*. 2015 Sep-Oct;60(5):519.
- (3) Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-28.
- (4) Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and therapy*. 2017;7(3):305-318.
- (5) Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27:5-6.
- (6) Tamega A de A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):151–6.
- (7) Duarte I, Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2007 Apr;56(4):211-3.
- (8) Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Dec 8;4(1):38-42.
- (9) Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2013;53:440-4.
- (10) Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-782.
- (11) D'Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LD, Dos Santos SE, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. 2017 Feb 17;18(1):17.
- (12) Ikino JK, Nunes DH, Silva VPM, Fröde TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An. Bras. Dermatol*. 2015; 90(2): 196-200.
- (13) Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, Werneck RI, Mira MT, Miot LDB, et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res*. 2018 Dec;310(10):827-831.
- (14) Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, 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 Nov;23(11):1254-62.
- (15) Sampaio Xerfan EM, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S, da Silva Facina A. Melasma and the Possible Interaction with Sleep Quality. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Nov;13(11):12.
- (16) Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol*. 2001 Aug;117(2):309-17.
- (17) Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, Fuentes-Ahumada C, Castanedo-Cázares JP. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol*. 2015 Oct;37(10):761-6.
- (18) Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):588–594.
- (19) Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2016 May 26;17(6):824.

- (20). Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Morphological and functional comparative study of melanocytes in melasma lesions. *An Bras Dermatol*. 2007;82(6):529–34.
- (21). Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *British Journal of Dermatology*. 2012 Mar;166(3):684-6.
- (22). Kim EH, Kim YC, Lee E-S, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111–6.
- (23). Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011 Aug;131(8):1692-700.
- (24). Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623–35.
- (25). Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Nov;28(6):648-60.
- (26). Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Dec;26(12):1533-7.
- (27). Briganti S, Flori E, Bellei B, Picardo M. Modulation of PPAR γ provides new insights in a stress induced premature senescence model. *PLoS One*. 2014 Aug 7;9(8):e104045.
- (28). Ryoo YW, Suh SI, Mun KC, Kim BC, Lee KS. The effects of the melatonin on ultraviolet-B irradiated cultured dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2001 Nov;27(3):162-9.
- (29). Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y, Akbaş A, Önder Y, Özyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):212-7.
- (30). Moysan A, Clement-Lacroix P, Michel L, Dubertret L, Morliere P. Effects of ultraviolet A and antioxidant defense in cultured fibroblast and keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995;11:192–7.
- (31). Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S, Sonthalia S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. *Int J Dermatol*. 2017 Sep;56(9):939-943.
- (32). Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg*. 2004 MarApr;8(2):97-102.
- (33). Handog EB, Enriquez-Macarayo MJ. Melasma and vitiligo in brown skin. 1st ed. India: Springer; 2017. 390 p.
- (34). Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981 Jun;4(6):698-710.
- (35). Mandry-Pagan R, Sanchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J* 2000;19:231-4.
- (36). Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7; (7):CD003583.
- (37). Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014 Dec;4(2):165-86.
- (38). Sheth, VM, Pandya, AG. Melasma: A comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4), 689–697.
- (39). Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:96– 101.

- (40) Sarvjot V, Sharma S, Mishra S, Singh A. Melasma: A clinicopathological study of 43 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52:357–9 .
- (41) Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):426-435.
- (42) Lemos, ACCE. Avaliação da autofagia, senescência celular e expressão de OPN3 na pele com melasma em comparação com a pele sã adjacente. [dissertation]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2020. 90 p.
- (43) Rito C, Pineiro-Maceira J. Microscopia confocal reflectante aplicada ao diagnóstico do melanoma cutâneo [Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of cutaneous melanoma]. *An Bras Dermatol.* 2009 Nov-Dec;84(6):636-42.
- (44) Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol.* 2010 Aug;19(8):e228-33.
- (45) Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller BR. An overview on melasma. *J Pigment Disord.* 2015;2(10):218.
- (46) Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, 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.
- (47) Silpa-Archa N, Kohli I, Al-Jamal M, Hamzavi I. Automated Melasma Area and Severity Index scoring. *Br J Dermatol.* 2015 Jun;172(6):1476.
- (48) Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol.* 2016;152(9):1051–2.
- (49) Abou-Taleb DAE, Ibrahim AK, Youssef EMK, Moubasher AEA. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg.* 2017;43(2):210–7.
- (50) Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2013;6(3):139–43.
- (51) Jusuf NK, Putra IB, Mahdalena M. Is There a Correlation between Severity of Melasma and Quality of Life? Open Access Maced J Med Sci. 2019 Aug 25;7(16):2615-2618.
- (52) Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *British Journal of Dermatology.* 2003 Sep;149(3):572-7.
- (53) Harumi O, Leok Goh C. The Effect of Melasma on the quality of life in a sample of women living in Singapore. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016;9(1):21–4.
- (54) Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguín S. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):422–8.
- (55) Renzi C, Abeni D, Picardi A, Agostini E, Melchi CF, Pasquini P, et al. Factors associated with patient satisfaction with care among dermatological outpatients. *Br J Dermatol.* 2001 Oct; 145(4):617-23.
- (56) Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Dec;55(6):1048-65.
- (57) Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):11-20.
- (58) Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *An Bras Dermatol.* 2014;89(6 Suppl 1):1–74.

- (59) Spierings NMK. Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jun;19(6):1284-1289.
- (60) Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma. *Indian J Dermatol*. 2013;58(2):157.
- (61) Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):413–417.
- (62) Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5(1):30-36.
- (63) Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):369–373.
- (64) Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):359–376.
- (65) Sarkar R. Chemical peels for melasma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26(3):451.
- (66) Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Rath S, Kumaran S, Nirmal B. Evidence based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):406–442.
- (67) Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, 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.
- (68) Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology*. 2003;206(4):316-20.
- (69) Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma – an unexplored territory; a prospective study. *Int J Dermatol*. 2020;59:572-575.
- (70) Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 2003;42:966–972.
- (71) Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC Dermatol* 2012; 12: 18.
- (72) Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol*. 2009;48:896–901.
- (73) Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effectiveness of polypodium leucotomos extract in the treatment of melasma in Asian skin: a pilot study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11:14–19.
- (74) Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:981–983.
- (75) Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC, Miot LDB, Miot HA. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb;35(2):502-508.
- (76) Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.

- (77) Kim TK, Lin Z, Tidwell WJ, Li W, Slominski AT. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;404:1–8.
- (78) Valverde P, Benedito E, Solano F, Oaknin S, Lozano JA, García-Borrón JC. Melatonin antagonizes alpha-melanocyte-stimulating hormone enhancement of melanogenesis in mouse melanoma cells by blocking the hormone-induced accumulation of the c locus tyrosinase. *Eur J Biochem*. 1995;232:257–263.
- (79) Hamadi SA, Mohammed MM, Aljaf AN, Abdulrazak A. The Role of Topical and Oral Melatonin in Management of Melasma Patients. *J Arab Univ Basic Appl Sci*. 2009 Jan; 8:30-42.
- (80) Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005;20(12):1151-1158.
- (81) Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2020 Nov 11;19:e20200185.
- (82) Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2017 Apr-Jun;16(2):88-91.
- (83) Miot HA. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2023;22:e20220150.
- (84) Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2018 Oct-Dec;17(4):275-279.
- (85) Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021 Jul 5;20:e20210038.
- (86) Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Sep;12(9):1967-1988.
- (87) Babbush KM, Babbush RA, Khachemoune A. Treatment of melasma: a review of less commonly used antioxidants. *Int J Dermatol*. 2021;60(2):166–73.
- (88) Snell RS, Bischitz PG. The effect of large doses of estrogen and estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol*. 1960;35:73–82.
- (89) Sevilla A, Chéret J, Slominski RM, Slominski AT, Paus R. Revisiting the role of melatonin in human melanocyte physiology: A skin context perspective. *J Pineal Res*. 2022;72(3):e12790.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado **“EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA MELATONINA ORAL NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM PLACEBO.”**, que pretende estudar a eficácia do tratamento oral do melasma com Melatonina.

A pesquisa constará da realização de duas consultas médicas. No primeiro dia, seu rosto será avaliado e fotografado, serão realizadas perguntas sobre sua qualidade de vida, será orientado o uso do filtro solar.

Casa participante receberá um frasco com comprimidos, que pode ser de Melatonina ou apenas comprimidos sem ativos, que devem ser tomados: 1 comprimido uma vez ao dia, à noite.

São benefícios possíveis do tratamento oral: melhora das manchas acastanhadas da pele, melhora do aspecto global da pele e melhora da autoestima.

São complicações possíveis do tratamento oral: dores de cabeça, tonturas, náuseas e sonolência. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato imediatamente com o pesquisador.

Após 60 dias do início do estudo, todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas. Até o momento, o que existe evidência de melhorar efetivamente o melasma é o uso de protetor solar associado a creme clareador de uso domiciliar.

As fotos serão tiradas com finalidade científica ou de educação médica. Dessa maneira, podem ser publicadas em artigo científico de livre acesso na internet ou livro texto. Além disso, podem ser apresentadas, isoladas ou acompanhadas por assuntos escritos, impressos, gráficos ou áudios, aos profissionais de saúde. Os seus dados pessoais serão totalmente preservados e as fotos anônimas, com tarja sobre os olhos.

Caso você queira participar da pesquisa, não haverá qualquer custo em relação aos tratamentos que serão utilizados e estará contribuindo para o melhor conhecimento do melasma e dos seus tratamentos. Há o potencial benefício de melhora da qualidade da sua pele com o tratamento.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento nas Instituições ou preferência de agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo do seu nome em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, a Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Se desejar conhecer o resultado da pesquisa, ou o seu resultado em específico, deve entrar em contato com os pesquisadores, pelos telefones abaixo.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

“Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Eficácia e segurança do uso da Melatonina oral no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo”**. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.”

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

“Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido desta participante da pesquisa (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.”

Pesquisador: _____

Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Hélio Amante Miot, Rua Magnólia, 400, Botucatu. Fone: (14) 3882-4922. E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Pesquisadora: Ingrid Rocha Meireles Holanda, Rua Cardoso de Almeida, 2581 - Botucatu. Fone: (85) 8529-0089. E-mail ingmeireles@hotmail.com

Pesquisadora: Melissa de Almeida Corrêa Alfredo, Rua Antonio Amando de Barros, 241 - Botucatu. Fone: (12) 99105-4648. E-mail: melissa.alfredo@gmail.com

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-100



APÊNDICE 2

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Paciente: _____

USO ORAL

1) Comprimido fornecido no estudo -----60 comprimidos

Tomar 1 comprimido, à noite, antes de dormir, durante 60 dias.

USO TÓPICO

1) Filtro solar com cor de amplo espectro FPS 60 ----- contínuo

Aplicar no rosto pela manhã e reaplicar a cada 3 horas.

APÊNDICE 3

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Nome: _____

Questionário de qualidade de vida

Considerando a sua doença, **melasma**, e a **última semana** antes dessa consulta, como você se sente em relação:

1) A aparência da sua pele:

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

2) Frustração pela condição da sua pele:

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

3) Constrangimento pela condição da sua pele

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

4) Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro

- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

5) Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por exemplo: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos)

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

6) Os efeitos da condição da sua pele sobre o desejo de estar com as pessoas

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

7) A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto

- ☐ () Nem um pouco incomodado
- ☐ () Não incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Não incomodado algumas vezes
- ☐ () Neutro
- ☐ () Incomodado algumas vezes
- ☐ () Incomodado na maioria das vezes
- ☐ () Incomodado todo tempo

**8) As manchas na pele fazem você
não se sentir atraente para os
outros**

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria da vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

**9) As manchas na pele fazem você se
sentir menos importante ou
produtivo**

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria da vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

**10) As manchas na pele afetam o seu
senso de liberdade**

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria da vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

APÊNDICE 4 – COLORIMETRIA

Nome _____ da _____ participante: _____

	L*	A*	B*
T0 melasma – medida 1			
T0 melasma – medida 2			
T0 melasma – medida 3			
T0 pele adjacente – medida 1			
T0 pele adjacente – medida 2			
T0 pele adjacente – medida 3			
T8 melasma – medida 1			
T8 melasma – medida 2			
T8 melasma – medida 3			
T8 pele adjacente – medida 1			
T8 pele adjacente – medida 2			
T8 pele adjacente – medida 3			

APÊNDICE 5 – ANAMNESE T0



Data: / / Grupo_____

Nome:_____

Telefone de contato:_____

Data de Nascimento: _____

Profissão/Ocupação:_____

Fototipo:_____

Exposição solar diária () Não () Sim – Quanto?_____

Comorbidades:_____

Medicamentos em uso:_____

Uso de ACO:_____Tempo uso:_____

Tabagista () Não () Sim:_____Anos.Maço

G__P__A__C__

Antecedente familiar de melasma () Não () Sim – Quem? _____

Idade do surgimento do melasma:_____

Primeiro local acometido:_____

Fator desencadeante:_____

Tratamentos já empregados

() Clareador de manutenção () Hidroquinona / Formula tripla

() Acido tranexâmico () Antioxidantes (picnogenol, luteína...)

() Peeling () LIP () Laser () Microagulhamento

() Outros:_____

Obs:

APÊNDICE 6 – AVALIAÇÃO T8



Avaliação T8

Nome: _____

Data ____/____/____

1) Uso regular do comprimido? () Sim () Não

Se uso irregular, quantos cps sobraram no frasco? _____

2) Efeitos Colaterais do comprimido () Não () Sim

Se sim, quais? _____

3) Fez uso regular (a cada 3 horas) do filtro solar? () Sim () Não Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? _____

APÊNDICE 7

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH - PSQI PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Nome: _____ Coleta: ____/
_____/____ Idade: _____ Sexo: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes?
Hora usual de deitar _____
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono na maioria das vezes?
Número de minutos _____
3. Durante o mês passado, a que horas você geralmente levantou de manhã. Hora usual de levantas _____
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama) Horas de sono por noite

Para cada uma das questões seguintes, escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda todas as questões.

5. Durante o mês passado, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...
 - a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana

- b) Acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana
- c) Precisou levantar para ir ao banheiro
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana
- d) Teve dificuldade para respirar
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana
- e) Tossiu ou roncou alto
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana
- f) Sentiu muito frio
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana
- g) Sentiu muito calor
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

- h) Teve sonhos ruins ou pesadelos
☐ Nenhuma no último mês
☐ Menos de 1 vez por semana
☐ 1 ou 2 vezes por semana
☐ 3 ou mais vezes por semana

- i) Sentiu dores
☐ Nenhuma no último mês
☐ Menos de 1 vez por semana
☐ 1 ou 2 vezes por semana
☐ 3 ou mais vezes por semana

j) Outra(s) _____ razão(ões), _____ por _____ favor
descreva: _____

_____ Com que frequência você teve dificuldade para dormir devido a esta razão:

- ☐ Nenhuma no último mês
☐ Menos de 1 vez por semana
☐ 1 ou 2 vezes por semana
☐ 3 ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral? ☐ Muito boa
☐ Boa
☐ Ruim
☐ Muito ruim
7. Durante o mês passado com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
☐ Nenhuma no último mês
☐ Menos de 1 vez por semana

- ☐ 1 ou 2 vezes por semana
- ☐ 3 ou mais vezes por semana
8. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho ou estudo)
- ☐ Nenhuma no último mês
- ☐ Menos de 1 vez por semana
- ☐ 1 ou 2 vezes por semana
- ☐ 3 ou mais vezes por semana
9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de ânimo para realizar suas atividades diárias?
- ☐ Nenhuma indisposição nem falta de ânimo
- ☐ Pequena indisposição e falta de ânimo
- ☐ Moderada indisposição e falta de ânimo
- ☐ Muita indisposição e falta de ânimo
10. Você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto?
- ☐ Não
- ☐ Parceiro ou colega, mas em outro quarto
- ☐ Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- ☐ Parceiro na mesma cama

Se você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto, pergunte a ele(a) com que frequência no último mês você teve...

- a) Ronco alto:
- ☐ Nenhuma no último mês
- ☐ Menos de 1 vez por semana
- ☐ 1 ou 2 vezes por semana
- ☐ 3 ou mais vezes por semana
- b) Longas paradas na respiração enquanto dormia: ()
- Nenhuma no último mês
- ☐ Menos de 1 vez por semana
- ☐ 1 ou 2 vezes por semana
- ☐ 3 ou mais vezes por semana

c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia: ()
Nenhuma no último mês

() Menos de 1 vez por semana

() 1 ou 2 vezes por semana

() 3 ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou de confusão durante o sono: ()
Nenhuma no último mês

() Menos de 1 vez por semana

() 1 ou 2 vezes por semana

() 3 ou mais vezes por semana

e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva: _____

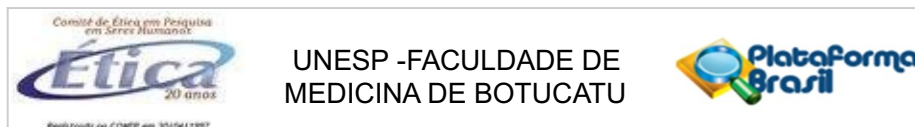
() Nenhuma no último mês

() Menos de 1 vez por semana

() 1 ou 2 vezes por semana

() 3 ou mais vezes por semana

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA DO USO DA MELATONINA ORAL NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM PLACEBO.

Pesquisador: Ingrid Rocha Meireles Holanda **Área**

Temática:

Versão: 1

CAAE: 46715721.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.767.182

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Introdução breve

Melasma, cuja palavra originada do grego ("melas" significa negro), é uma das desordens pigmentares mais comuns na dermatologia clínica. Trata-se de uma hipermelanose adquirida simétrica, caracterizada pela presença de manchas acastanhadas a enegrecidas, com bordas irregulares e localizadas em áreas fotoexpostas. Segundo levantamento de diagnósticos de consultas dermatológicas no Brasil, o melasma representou a sétima causa mais frequente dos atendimentos dermatológicos no país, correspondendo a 3,7% das queixas, variando de 4,4% a 3,2% nas diferentes regiões do país. Pesquisas indicam que 42% e 26% dos casos ocorreram após ou durante a gravidez, respectivamente, sendo a exposição aos raios ultravioleta um fator contribuinte. Além disso, 25% das mulheres que usaram anticoncepcionais orais referiram que o melasma apareceu depois de usarem a pílula. Outro fator que pode influenciar no melasma é o sono. Sugere-se que a própria dermatose e o estresse dela decorrente podem afetar o sono e piorar a doença, ao mesmo tempo em que a restrição de sono possa contribuir diretamente para o desencadeamento do melasma. A possível relação entre o melasma e o sono tem sido pouco

Endereço:	Chácara Butignolli, s/n		
Bairro:	Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	CEP: 18.618-970	
Telefone:	(14)3880-1609		E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.767.182

explorada. No entanto, foi demonstrado que o sono tem impacto nos processos inflamatórios, nos níveis hormonais e no fluxo sanguíneo em doenças cutâneas. É descrito que o estresse psicossocial e o estresse relacionado à privação de sono podem levar à ruptura da barreira da pele e consequente desequilíbrio da homeostase da mesma.

O melasma pode promover grande sofrimento psíquico nos pacientes, especialmente pela localização em área exposta. A avaliação clínica por si só não é suficiente para descrever os sentimentos vivenciados pelo paciente, sendo os questionários úteis para compreender melhor os sentimentos do paciente e os impactos da doença em diferentes aspectos da vida. O tratamento de pacientes com melasma envolve abordagens conjuntas, que incluem orientações quanto à proteção solar ultravioleta estrita, uso de medicações tópicas e sistêmicas, além de procedimentos. Os princípios do tratamento incluem a inibição das vias que induzem síntese de melanina, a diminuição da transferência de melanócitos para os queratinócitos e a aceleração das vias para a eliminação da melanina. A terapia de primeira linha consiste em despigmentantes tópicos, fotoproteção de amplo espectro e camuflagem. Os peelings químicos são frequentemente adicionados na terapia de segunda linha. As terapias com laser e luz representam opções potencialmente promissoras para pacientes refratários a outras modalidades, mas também apresentam um risco significativo de agravamento da doença. Uma compreensão completa dos riscos e benefícios das várias opções terapêuticas é crucial na seleção do melhor tratamento. Dentre os agentes tópicos, os fotoprotetores são fundamentais durante o tratamento com despigmentantes e pos-tratamento, para prevenir recidiva. Os mais indicados são aqueles com fator de proteção solar maior de 30, com amplo espectro de proteção UVA e UVB e com bloqueio físico (como óxido de zinco). Além das terapias tópicas, as terapias orais têm sido progressivamente mais estudadas como opções de tratamento adicionais para o melasma. Recentemente, foi demonstrado que a geração de radicais livres de oxigênio em resposta à exposição da pele à luz solar está envolvida na patogênese do melasma e a administração de antioxidantes pode diminuir os efeitos do dano oxidativo induzido pela radiação UV na pigmentação da pele.

A melatonina, hormônio secretado pela glândula pineal, é um regulador chave do ritmo circadiano usado nas últimas décadas para o tratamento de distúrbios do sono em humanos. Em estudos recentes, foi descrita sua ação anti-oxidante e além disso, a melatonina é conhecida por inibir a síntese mediada por luz ultravioleta de óxido nítrico sintase (NOS) dos queratinócitos. Assim, teoriza-se que a melatonina poderia atuar no tratamento do melasma, tendo em vista sua intensa ação antioxidante, reduzindo os radicais livres induzidos por UV, mas também por seu efeito

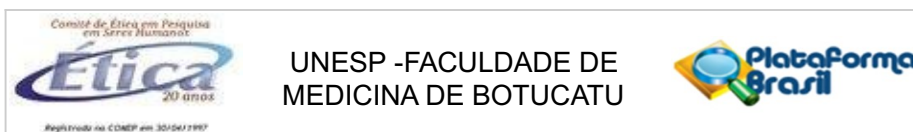
Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP:
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	18.618-970
	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 05

Continuação do Parecer: 4.767.182

sobre os hormônios envolvidos na patogênese do melasma, como o hormônio estimulador dos melanócitos (MSH), além do estrogênio e da progesterona.

Em um estudo de metanálise para avaliar a eficácia e a segurança no uso de melatonina exógena para distúrbios primários do sono, em que a duração da administração de melatonina foi de 3 meses ou menos, houve poucos



relatos de eventos adversos. Os relatos mais comuns foram dores de cabeça, tonturas, náuseas e sonolência. Em todos os casos, não houve diferença significativa nos efeitos adversos entre a melatonina e o placebo. Até o momento não há estudos controlados que tenham investigado o uso da melatonina oral em regime isolado para tratamento do melasma. Ademais, dadas as evidências de uma possível associação do melasma com o sono e a ausência de estudos clínicos para sua avaliação, sugere-se que questionários de sono, através do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), sejam aplicados nessa população. Isso pode ajudar a aumentar o conhecimento sobre o papel do sono nesta doença e incentivar mais pesquisas nessa área. tamanho da amostra: 50 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia do uso da melatonina oral no tratamento do melasma facial, em mulheres. Avaliar a redução do escore mMASI no grupo intervenção, comparado com o grupo que receberá placebo oral (grupo controle); - Avaliar a melhora da qualidade de vida através da redução do escore MELASQoL no grupo intervenção, comparado com o grupo controle;-Avaliar o aspecto colorimétrico do grupo intervenção comparado com o grupo controle;- Avaliar a melhora subjetiva através da escala GAIS (global aestheticimprovement scale), no grupo intervenção, comparado com o grupo controle;- Avaliar possível relação do melasma com o sono, este último avaliado através do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: São complicações possíveis do tratamento oral: dores de cabeça, tonturas, náuseas e sonolência. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato imediatamente com o pesquisador. Benefícios: São benefícios possíveis do tratamento oral: melhora das manchas acastanhadas da pele, melhora do aspecto global da pele e melhora da autoestima.

Endereço:	Chácara Butignolli, s/n	CEP:	
Bairro:	Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	18.618-970	
Telefone:	(14)3880-1609	E-mail:	cep@fmb.unesp.br

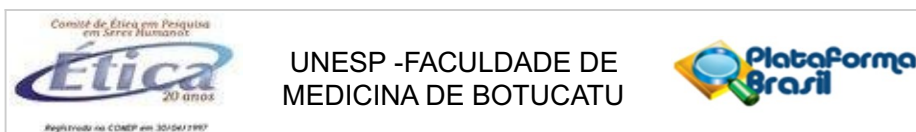
Página 03 de 05

Continuação do Parecer: 4.767.182

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante com metodologia adequada. O custo será de R\$4.771,30, com financiamento próprio. Cronograma de execução: seleção de pacientes em 01/09/2021 e finalização do estudo: 31/12/2021

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:



Os termos obrigatórios foram apresentados: folha de rosto, anuências institucionais (FMB, HCFMB), projeto de pesquisa, TCLE para participantes maiores de 18 anos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/06/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1717729.pdf	06/05/2021 17:56:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe712021.pdf	06/05/2021 17:52:06	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLECEP.pdf	06/05/2021 17:50:40	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 05

Continuação do Parecer: 4.767.182

Justificativa de Ausência	TCLECEP.pdf	06/05/2021 17:50:40	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	06/05/2021 17:50:06	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	06/05/2021 17:49:39	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	06/05/2021 17:49:11	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMELATONINACEP.pdf	06/05/2021 17:48:18	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada2.pdf	06/05/2021 17:46:20	Ingrid Rocha Meireles Holanda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Junho de 2021

**Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))**

Endereço: Chácara Butignolli, s/n Bairro: Rubião Junior UF: SP Município: BOTUCATU CEP: 18.618-970 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO 2

 BRASIL


Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Search on trials 

Public trial



RBR-10gx2qhj Efficacy of the oral use of the drug melatonin in the treatment of facial melasma in women.
Date of registration: 01/21/2022 (mm/dd/yyyy)
Last approval date : 01/21/2022 (mm/dd/yyyy)

Study type:
Interventional

Scientific title:

en
Efficacy of the use of oral melatonin in the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.

pt-br
Eficácia do uso da melatonina oral no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo.

es
Efficacy of the use of oral melatonin in the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.

Trial identification

- UTN code: U1111-1266-3127
- Public title:

en
Efficacy of the oral use of the drug melatonin in the treatment of facial melasma in women.

pt-br
Eficácia do uso oral do medicamento melatonina no tratamento do melasma facial em mulheres.

- Scientific acronym:
- Public acronym:
- Secondaries identifiers:
 - Número parecer CEP: 4.767.182
Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.
 - CAAE: 46715721.4.0000.5411
Issuing authority: Plataforma Brasil

Sponsors

- Primary sponsor: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)
- Secondary sponsor:
 - Institution: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)

- Supporting source:
 - Institution: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)
 - Institution: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)

Health conditions

- Health conditions:

en
Melasma

pt-br
Melasma

- General descriptors for health conditions:

en
C17 Skin and connective tissue diseases

pt-br
C17 Doenças da pele e do tecido conjuntivo

- Specific descriptors:

en
Q22 Melasma

pt-br
Q22 Melasma

Interventions

- Interventions:

en
Melatonin intervention group: 25 participants (women with facial melasma); ingestion of one capsule containing 5 mg melatonin once daily in the evening before bed. During the day, facial sunscreen with color should be used (advice to reapply every 3 hours) Sunscreen with Avène color - Dry Touch Sun Emulsion SPF 70 Color - Universal (topical) Control Group: 25 participants (women with facial melasma); ingestion of one capsule containing capsules with talc (placebo), with orientation for use identical to the active one, once a day, at night, before bedtime. During the day, facial sunscreen with color should be used (replication advice every 3 hours) Avène color sunscreen - Dry touch sun emulsion SPF 70 Color - Universal (topical)

pt-br
Grupo intervenção Melatonina: 25 participantes (mulheres com melasma facial); ingestão de uma cápsula contendo melatonina 5 mg uma vez ao dia, à noite, antes de dormir. Durante o dia, deve ser utilizado filtro solar facial com cor (orientação para reaplicação a cada 3 horas) Protetor solar com cor Avène - Emulsão solar toque seco FPS 70 Color - Universal (via tópica) Grupo Controle: 25 participantes (mulheres com melasma facial); ingestão de uma cápsula contendo cápsulas com talco (placebo), com orientação de uso idêntica ao do ativo, uma vez ao dia, à noite, antes de dormir. Durante o dia, deve ser utilizado filtro solar facial com cor (orientação para reaplicação a cada 3 horas) Protetor solar com cor Avène - Emulsão solar toque seco FPS 70 Color - Universal (via tópica)

- Descriptors:

en
C17.800.621.430.530 Melanosis

pt-br
C17.800.621.430.530 Melanose

Recruitment

- Study status: Not yet recruiting

- Countries
 - Brazil

- Date first enrollment: 03/01/2022 (mm/dd/yyyy)

Target sample size:	Gender:	Minimum age:	Maximum age:
50	F	18 Y	60 Y

• Inclusion criteria:

en

Women with facial melasma 18 to 60 years old, Fitzpatrick's phototypes II to V.

pt-br

Mulheres com melasma facial de 18 a 60 anos, fototipos II a V (Fitzpatrick).

• Exclusion criteria:

en

Patients with other concomitant facial skin diseases, skin diseases with photosensitivity, melasma with mMASI less than 5, history of hypersensitivity to the active substance oral melatonin or to any other component of the formulation described, pregnant or lactating women.

pt-br

Portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, melasma com mMASI inferior a 5, história de hipersensibilidade à substância ativa melatonina oral ou a qualquer outro componente da formulação descrita, gestantes ou lactantes.

Study type

• Study design:

•

Expanded access program	Purpose	Intervention assignment	Number of arms	Masking type	Allocation	Study phase
	Treatment	Parallel	2	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

Outcomes

• Primary outcomes:

en

Assessment of the severity of melasma assessed through the mMASI Score (modified Melasma Area and Severity Index); evaluation at T0 and T8 (60th day of treatment); a percentage reduction of at least 20% is expected in T8 compared to T0

pt-br

Avaliação da gravidade do melasma avaliada através do Escore mMASI (modified Melasma Area and Severity Index); avaliação no T0 e T8 (60º dia de tratamento); espera-se redução percentual de pelo menos 20% no T8 em relação ao T0

• Secondary outcomes:

en

Improved quality of life in patients with internationally validated melasma; evaluation at T0 and T8 (60th day of treatment) using the MELASQoL scale;

pt-br

Melhora da qualidade de vida em pacientes com melasma internacionalmente validada; avaliação no T0 e T8 (60º dia de tratamento) através da escala MELASQoL;

Contacts

• Public contact

- Full name: HELIO AMANTE MIOT
- Address: Rua Magnolia
- City: Botucatu / Brazil
- Zip code: 18607-670
- Phone: +551438134727
- Email: heliomiot@gmail.com
- Affiliation:

• Scientific contact

- Full name: Helio Amante Miot
- Address: Departamento de Dermatologia, SN, Campus Universitário da Unesp
- City: Botucatu / Brazil
- Zip code: 18618-000

- Phone: [+55 14 38134727](tel:+551438134727)
- Email: heliomiot@gmail.com
- Affiliation:

- Site contact
 - Full name: HELIO AMANTE MIOT
 - - Address: Rua Magnolia
 - City: Botucatu / Brazil
 - Zip code: 18607-670
 - Phone: [+551438134727](tel:+551438134727)
 - Email: heliomiot@gmail.com
 - Affiliation:

Additional links:

- [Download in ICTRP format](#)