

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

Ana Flávia Teixeira de Abreu

**Fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres
brasileiras: um inquérito baseado na internet.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Patologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos
Coorientador(a): Prof. Dr. Hélio Amante Miot

**Botucatu
(2024)**

Ana Flávia Teixeira de Abreu

Fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres: um inquérito baseado na internet.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Patologia.

Orientadora: Prof. Dr. Ana Cláudia Cavalcante Espósito
Coorientador: Prof^a. Dr^a. Hélio Amante Miot

**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

Abreu, Ana Flávia Teixeira de.

Fatores associados à gravidade do melasma facial em
mulheres : um inquérito baseado na internet / Ana Flávia
Teixeira de Abreu. - Botucatu, 2024

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

Orientador: Ana Cláudia Cavalcante Espósito

Coorientador: Hélio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Gravidade do Paciente. 2. Melanose. 3. Índice de
Gravidade de Doença.

Palavras-chave: Gravidade; Melasma; mMASI.

Ana Flávia Teixeira de Abreu

Fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres: um inquérito baseado na internet

Dissertação com o objetivo de avaliar os fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres que participam de grupos de discussão *online* sobre a dermatose, apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Patologia.

 UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
Câmpus de Botucatu

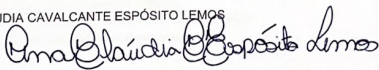


ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de ANA FLÁVIA TEIXEIRA DE ABREU, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 25 dias do mês de janeiro do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de ANA FLÁVIA TEIXEIRA DE ABREU, intitulada **Fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres: um inquérito baseado na internet**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra ANA CLÁUDIA CAVALCANTE ESPÓSITO LEMOS (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Profa. Dra. ANNA CAROLINA MIOLA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico Por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GABRIEL PERES (Participação Virtual) do(a) Dermatology PG tutor - Lerna/University of South Wales / Cardiff, United Kingdom. Após a exposição pela mestranda 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.

Profa. Dra ANA CLÁUDIA CAVALCANTE ESPÓSITO LEMOS





Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu -
Av. Prof. Mário Roberto Guimarães Montenegro, s/nº, 13018-007, Botucatu - São Paulo

Data de aprovação: 25/01/2024

DEDICATÓRIA

A Deus,

Pela sua bondade e infinito amor. Nesse momento de realização, agradeço por sempre ter abençoado e iluminado cada passo dessa jornada.

Aos meus pais, Paulo e Elaine,

Por todo o carinho, esforço, apoio e dedicação na minha formação. São a certeza que nunca estarei sozinha e sempre encontrarei forças para não desistir. Vocês são tudo na minha vida.

A minha irmã, Ana Paula,

Por ser minha melhor amiga e companheira. Além de inspiração e admiração.

Ao meu namorado, Francisco,

Pelo apoio, incentivo e compreensão. Companheiro, amor e grande amigo em todos os momentos.

A todos familiares e amigos,

Por sempre torcerem por cada sonho e trazer alegrias em momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus orientadores, Dra. Ana Cláudia Espósito e Dr. Hélio Amante Miot,

Por toda dedicação, incentivo, paciência e ajuda. Vocês são grandes inspirações de profissionais e pessoas, que quero levar para sempre comigo. Obrigada por tornarem tudo possível. É um privilégio ser orientada e aprender com quem tanto admiro.

Ser professor é ter um dom: o dom de aprender e de saber transmitir, o dom de ensinar, corrigir e educar. Muito obrigada por terem dedicado tempo, forças e energia para tornar possível esse estudo.

A Rebecca, Marina e Mayla, por terem dividido esse projeto, tornado a jornada mais leve e menos cansativa. Vocês foram essenciais!

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários que participaram do estudo, por contribuírem com este trabalho e pela confiança que depositaram em mim, mesmo sem me conhecerem e acreditaram no potencial desse estudo de ajudar futuramente pacientes com melasma.

RESUMO

Introdução:

O melasma é uma dermatose pigmentar de alta prevalência, que afeta principalmente mulheres de fototipo III a V de Fitzpatrick durante o menacme. Sua patogenia ainda não é completamente compreendida, embora existam alguns fatores desencadeantes conhecidos, como exposição solar, gravidez, hormônios sexuais, processos inflamatórios da pele, estresse, entre outros. O impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos está bem demonstrado: o melasma pode gerar insatisfação com a aparência e parte dos pacientes refere, inclusive, privação do convívio social em decorrência do sofrimento psíquico imputado pelas manchas.

Apesar da elevada prevalência populacional e significativo impacto negativo na qualidade de vida, nenhum estudo prévio havia investigado de forma sistemática os fatores associados à gravidade do melasma facial.

Objetivo:

Avaliar os fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres que participam de grupos de discussão *online* sobre a dermatose.

Métodos:

Estudo transversal, tipo inquérito baseado na internet (*crowdsourcing*), envolvendo mulheres adultas (entre 18 e 60 anos) previamente diagnosticadas com melasma facial por dermatologista. Foram excluídas participantes que referiram outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade ou diagnóstico não realizado por dermatologista. As participantes foram convidadas a preencherem os questionários da pesquisa através de grupos *online* de discussão sobre a dermatose existentes em redes sociais, especialmente no *Facebook*, através de convites enviados individualmente no chat para as participantes dos grupos, durante três meses. As perguntas (*online*) eram relativas aos dados clínicos, demográficos e de exposição ocupacional, além de questionário índice de qualidade do sono de Pittsburgh e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Por fim, as participantes também preencheram um formulário com um mapa facial (previamente validado presencialmente por 51 mulheres com melasma facial - correlação com escala de gravidade mMASI: $\rho=0,94$, $p<0.01$), cujo objetivo era apontar na figura as áreas afetadas em seu rosto pelo melasma.

A variável dependente do estudo foi a gravidade do melasma, representado pelo número de áreas indicadas no mapa facial. As variáveis independentes foram as informações demográficas, dados clínicos, demográficos, exposição ocupacional, índice de qualidade do sono de Pittsburgh e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. As áreas faciais indicadas no mapa facial foram avaliadas por análise de agrupamentos (método de *Ward*) e as covariáveis foram testadas quanto ao número de topografias indicada no mapa facial por modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade *Tweedie* (link de identidade). A dimensão do efeito foi estimada pelo coeficiente β da regressão e a significância estatística definida como p-valor $<0,05$.

Resultados e discussão:

Das 2.271 respostas, 1.878 foram consideradas válidas, sendo excluídos casos não diagnosticados por dermatologista, fora do grupo etário, com outras dermatoses faciais, duplicatas ou com dados incompletos. A amostra estudada caracteriza-se pela maior prevalência do melasma em mulheres em idade fértil, de cor autodeclarada branca, que apresentaram mais de uma gestação e com alta frequência de história familiar. A alta prevalência de transtornos de ansiedade, depressão e comprometimento da qualidade do sono também merece destaque nessa amostra. Os principais fatores de piora do melasma foram: exposição ao sol, exposição ao calor e estresse psicológico.

As características clínicas e demográficas assemelharam-se às de outras séries de mulheres brasileiras com quadros de melasma mais extensos. Segundo a análise multivariada, quadros mais extensos de melasma foram identificados em mulheres de pigmentação cutânea intermediária, entre 30 e 45 anos, que referiam mais de três gestações, que se expunham ao sol nas atividades laborais ou diretamente ao calor, início precoce do melasma, maiores escores de ansiedade, depressão e comprometimento da qualidade do sono. A adesão ao filtro solar, entretanto, apresentou associação positiva com a gravidade do melasma; já a prática de esportes, associação negativa. Como os valores de HAD-ansiedade e HAD-depressão foram colineares ($\rho = 0,66$; $p < 0,01$), não puderam compor o modelo final, optando-se pelo de maior peso estatístico; porém, ambas as condições foram, quando analisadas de forma independente no modelo final, associados à maior gravidade do melasma facial ($p < 0,05$).

Os resultados desse estudo corroboram vários fatores agravantes já apontados previamente, como exposição solar, pigmentação cutânea constitucional, multiparidade, predisposição genética, e hormônios sexuais. Ademais, reforça o impacto na saúde mental, como transtornos de humor e comprometimento da qualidade do sono, como agravantes do melasma facial.

Este estudo apresenta limitações ligadas ao viés de informação, de confirmação e de seleção e por não ser randomizado. Entretanto, permitiu a identificação de diferentes fatores que devem ser explorados posteriormente com desenhos metodológicos dedicados, além de ter sido utilizado análise multivariada para poder equilibrar os possíveis vieses.

Conclusão:

Fatores ligados à genética, exposição solar e ao calor, hormônios sexuais, comorbidades afetivas e alteração do sono foram associados à gravidade do melasma facial, o que permite a elaboração de hipóteses fisiopatológicas, propostas terapêuticas e medidas de prevenção.

Palavras-chave: melasma, pigmentação da pele, transtornos da pigmentação, raios ultravioleta.

ABSTRACT

Introduction:

Melasma is a highly prevalent pigmented dermatosis, which mainly affects women with Fitzpatrick phototypes III to V during menopause. Its pathogenesis is not yet completely understood, although there are some known triggering factors, such as sun exposure, pregnancy, sexual hormones, inflammatory skin processes, stress, among others. The impact on the quality of life of affected individuals is well demonstrated: melasma can generate dissatisfaction with appearance and some patients even report deprivation of social life as a result of the psychological suffering caused by the spots.

Despite the high population prevalence and significant negative impact on quality of life, no previous study had systematically investigated the factors associated with the severity of facial melasma.

Objective:

To assess the factors associated with the severity of facial melasma in women participating in online discussion groups about the dermatosis.

Methods:

Cross-sectional, internet-based survey study (crowdsourcing), involving adult women (between 18 and 60 years old) previously diagnosed with facial melasma by a dermatologist. Participants who reported other concomitant facial dermatoses, dermatoses with photosensitivity and diagnosis not made by a dermatologist were excluded. Participants were invited to fill out the research questionnaires through online discussion groups about the dermatosis on social networks, especially Facebook, through invitations sent individually in chat to group participants, for three months. The questions (online) related to clinical, demographic and occupational exposure data, in addition to the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Finally, the participants also filled out a form with a facial map (previously validated in person by 51 women with facial melasma - correlation with the mMASI severity scale: $\rho=0.94$, $p<0.01$), whose objective was to point out the areas in the figure affected on your face by melasma.

The dependent variable of the study was the severity of melasma, represented by the number of areas indicated on the facial map. The independent variables were demographic information, clinical data, demographics, occupational exposure, Pittsburgh sleep quality index and Hospital Anxiety and Depression Scale. The facial areas indicated on the facial map were

evaluated by cluster analysis (Ward's method) and covariates were tested regarding the number of topographies indicated on the facial map using a generalized linear model with Tweedie probability distribution (identity link). The size of the effect was estimated by the β coefficient of the regression and statistical significance was defined as p-value <0.05.

Results and discussion:

Of the 2,271 responses, 1,878 were considered valid, excluded cases not diagnosed by a dermatologist, outside the age group, with other facial dermatoses, duplicates or with incomplete data. The studied sample characterized by the highest prevalence of melasma is highlighted in women of childbearing age, self-declared white, who have had more than one pregnancy and have a high frequency of family history. The high prevalence of anxiety disorders, depression and impaired sleep quality is also worth highlighting in this sample. The main worsening factors were: sun exposure, heat exposure and psychological stress.

The clinical and demographic characteristics were similar to those of other series of Brazilian women with melasma. According to multivariate analysis, more extensive melasma was identified among women with intermediate skin pigmentation, between 30 and 45 years old, who reported more than three pregnancies, who were exposed to the sun during work activities, who were directly exposed to heat, who had an early onset of melasma, higher scores of anxiety, depression and compromised sleep quality. Adherence to sunscreen, however, showed a positive association with the severity of melasma, while practicing sports had a negative association. As the HAD-anxiety and HAD-depression values were collinear ($\rho = 0.66$; $p < 0.01$), they could not be included in the final model, opting for the one with the greatest statistical weight; however, both conditions were, when analyzed independently in the final model, associated with greater severity of facial melasma ($p < 0.05$).

The results of this study corroborate several aggravating factors previously mentioned, such as sun exposure, constitutional skin pigmentation, multiparity, genetic predisposition, and sexual hormones. Furthermore, it reinforces the impact on mental health, such as mood disorders and compromised sleep quality as aggravating factors of facial melasma.

This study has limitations linked to information, confirmation and selection bias, and as it is not randomized. However, it allowed the identification of different factors that should be explored later with dedicated methodological designs, in addition to using multivariate analysis to balance possible biases.

Conclusion:

Factors linked to genetics, sun and heat exposure, sexual hormones, affective comorbidities and sleep disorders were associated with the severity of facial melasma, which allows the development of pathophysiological hypotheses, therapeutic proposals and prevention measures.

Keywords: *melasma, skin pigmentation, pigmentation disorders, ultraviolet rays.*

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - hormônio adrenocorticotrófico

bFGF - fator de Crescimento Fibroblástico Básico

CDH11 - caderina-11

ET1 - endotelina-1

End - endotélio

EnM - eumelanogênese

ER2 - receptores de estrogênio 2

DP - desvio padrão

HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HGF - fator de crescimento de hepatócitos

iNOS - óxido nítrico sintase indutível

- radiação infravermelha

KCs - queratinócitos

KGF - fator de crescimento de queratinócitos

LC3B - proteínas associadas a microtúbulos 1A/1B cadeia leve

MA SI - do inglês: *Melasma Area and Severity Index*

MCs - mastócitos

MC1R - receptor de melanocortina 1

Mel - melanócitos

MITF - fator de transcrição associado à microftalmia

mMA SI - do inglês: *Modified Melasma Area and Severity Index* MSH - hormônio estimulador de melanócitos

NGF β - fator de crescimento nervoso tipo β

ON - óxido nítrico

PAR2 - receptor 2 ativado por protease

PR - receptor de progesterona

PSQI - Índice de qualidade do sono de Pittsburgh

SCF - do inglês: *Stem cell factor*

SFbs - fibroblastos senescentes

sFRP2 - *secreted frizzled related protein 2*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UVR - radiação ultravioleta

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	2
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS	3
AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
<i>ABSTRACT</i>	7
LISTA DE ABREVIATURAS	10
REVISÃO DE LITERATURA	12
OBJETIVOS	20
MANUSCRITO	21
CONCLUSÕES	33
APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	34
APÊNDICE 2: INVESTIGAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO MELASMA	35
APÊNDICE 3: CONVITE PARTICIPAÇÃO PROJETO DE PESQUISA	37
ANEXO 1: ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH	38
ANEXO 2: ESCALA HAD - AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO	42
ANEXO 3: APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA INSTITUIÇÃO	45

REVISÃO DE LITERATURA

O melasma é uma hipermelanose cutânea crônica de elevada prevalência. As lesões são máculas acastanhadas, irregulares e simétricas, distribuídas em áreas do corpo expostas ao sol, principalmente na face (1,2).

É uma causa comum de procura por cuidados dermatológicos e acomete principalmente mulheres de fenótipos mais pigmentados (Fitzpatrick III a V) durante o menacme. Estima-se que 15-35% das mulheres adultas brasileiras tenham a dermatose. Devido ao seu frequente acometimento facial, o melasma pode ter impacto negativo na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando efeitos psicológicos importantes e sofrimento psíquico (3-7). Apesar dos tratamentos disponíveis, ainda não existe tratamento curativo e as recidivas da pigmentação são frequentes.

Sua patogênese ainda não é completamente esclarecida, embora existam alguns fatores desencadeantes já conhecidos como exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, uso de drogas fototóxicas e anticonvulsivantes (1,2,8). Há também uma clara predisposição genética, pois mais de 40% dos pacientes relataram ter familiares acometidos. Isto sugere que o desenvolvimento do melasma sofra influência multifatorial, e dependa da interação de elementos ambientais e hormonais, em indivíduos com substrato genético de susceptibilidade (1). A **figura 1** representa um modelo teórico das vias já descritas de estímulo à pigmentação melânica no melasma (9).

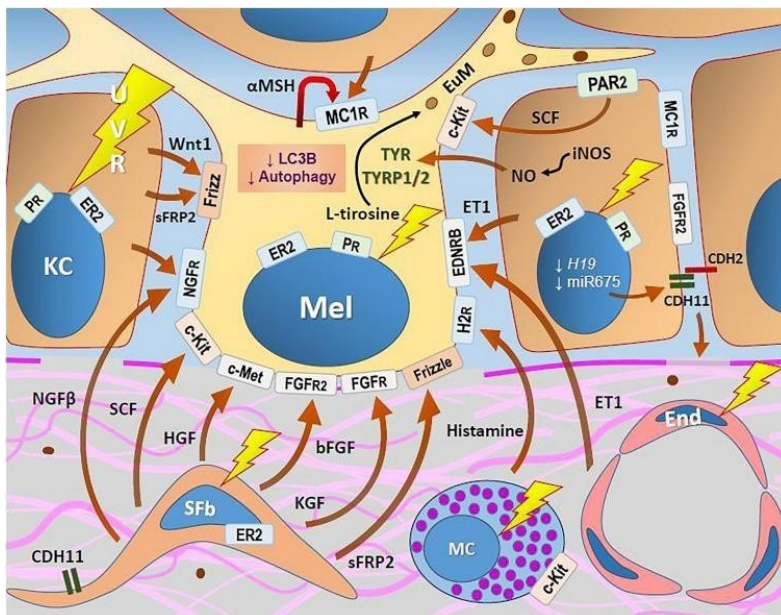


Figura 1 - modelo teórico das vias de estímulo da pigmentação melânica que ocorrem na pele com melasma (9). Os melanócitos (Mel) são hiperfuncionantes, promovendo a

eumelanogênese (EuM) devido a estímulos parácrinos e autócrinos. A radiação ultravioleta (UVR) provoca respostas melanogênicas, oxidativas e inflamatórias na epiderme e na derme superior. O α MSH e seu receptor (receptor de melanocortina 1 - MC1R) estão aumentados nos queratinócitos (KCs) e Mel. Estímulos hormonais mediam a melanogênese através dos receptores de estrogênio 2 (ER2) e progesterona (PR). Vários fatores de crescimento, que também são melanogênicos, são liberados ativamente por fibroblastos senescentes (SFbs), incluindo fator de crescimento nervoso tipo β (NGF β), SCF (*Stem cell fator*), HGF (fator de crescimento de hepatócitos), bFGF (Fator de Crescimento Fibroblástico Básico), KGF (fator de crescimento de queratinócitos) e sFRP2 (*secreted frizzled related protein 2*). A endotelina-1 (ET1) é secretada pelo endotélio (End) e KCs após exposição à UVR. Os mastócitos (MCs) liberam histamina sob estimulação parácrina e UVR. O receptor 2 ativado por protease (PAR2) estimula a dendricidade dos melanócitos e a fagocitose dos melanossomas pelos KCs e induz a liberação de SCF. No melasma, Mels apresenta autofagia diminuída ($\downarrow$ LC3B - proteínas associadas a microtúbulos 1A/1B cadeia leve 3B), o que estimula a melanogênese. Além disso, a menor expressão do miR-675, um micro-RNA direcionado ao MITF (fator de transcrição associado à microftalmia), está associada à maior expressão da caderina-11 (CDH11) em KCs e fibroblastos, o que contribui para a membrana basal e para o dano dérmico superior. O óxido nítrico (NO), produzido pelo óxido nítrico sintase indutível (iNOS) e Wnt1, está aumentado na epiderme no melasma.

Tanto os contraceptivos orais combinados quanto os sequenciais mostraram ter capacidade de produzir hiperpigmentação facial, que não regride completamente após a interrupção, em contraste com a maior tendência das manchas do melasma desaparecerem quando surgem na gravidez. Além disso, não há diminuição na incidência de melasma com a diminuição da dosagem no componente estrogênio em mulheres na menopausa (10,11).

Outro fator que também pode desempenhar um papel importante no desencadeamento ou agravamento do melasma é o sono. O melasma é causa de estresse nos pacientes, o que pode piorar a qualidade do sono. A má qualidade do sono, por sua vez, pode contribuir diretamente para o melasma, tendo em vista que tem impacto nos processos inflamatórios, nos níveis hormonais e no fluxo sanguíneo (12).

Um estudo prospectivo realizado na Tunísia, em 2010, com 197 pacientes avaliou fatores agravantes do melasma. Da mesma maneira que são referidos como desencadeantes, a exposição solar foi mencionada como principal fator agravante por 84% das pacientes, o uso de contraceptivo oral por 38% e gravidez por 50% (13).

O papel do estresse oxidativo no melasma também vem sendo estudado. A pele, por estar em contato direto com o meio externo, sofre constantemente com os pró-oxidantes do meio ambiente, incluindo a luz solar. Os níveis de superóxido dismutase, glutathione peroxidase e malondialdeído estão aumentados durante um estado de estresse oxidativo e podem ser usados como marcadores para avaliação. Foi realizado estudo com o objetivo de determinar a correlação entre estresse oxidativo e gravidade do melasma. Tal estudo confirmou que existe uma associação significativa entre melasma e estresse oxidativo, já que os níveis séricos de malondialdeído, superóxido dismutase e glutathione peroxidase foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles. Além disso, os níveis de marcadores testados para estresse oxidativo também se correlacionaram com a gravidade do melasma (14-16). A importância dos níveis séricos de oxidação na patogênese do melasma é ainda corroborada pelos estudos que demonstram o benefício terapêutico dos antioxidantes no tratamento do melasma (15). Alguns pacientes ainda referem, ainda, desenvolvimento ou piora das lesões após episódios estressantes e transtornos de humor, como depressão. As proopiomelanocortinas (ACTH e MSH) são hormônios relacionados ao estresse, que podem ativar receptores de melanocortinas nos melanócitos, induzindo a melanogênese (2, 17-19).

A poluição do ar também parece também ser um desencadeante da dermatose. As partículas formadas pelo ar poluído podem ativar receptores específicos (como o receptor de Aril Hidrocarbono), que induzem síntese de pigmentação melânica. A prevalência do melasma é também maior em locais com maiores índices de poluição, como na Índia e no sudeste asiático (20-26).

Em um dos maiores estudos realizados entre pacientes com melasma no subcontinente indiano, foi notado que houve associação significativa e correlação positiva entre a duração do calor de cozimento/exposição ao calor ocupacional (tempo gasto diretamente em frente ao fogão/forno/equipamento emitindo calor) e a gravidade do melasma, sugerindo a relevância da exposição à radiação infravermelha (fontes de calor) na dermatose (24-26).

A distribuição clínica das lesões do melasma pode ser centrofacial, periférico ou mista. O tipo centrofacial engloba os casos em que as lesões predominam no centro da face, ou seja, glabelar, frontal, nasal, zigomático, labial superior e mento. O melasma periférico corresponde ao comprometimento das regiões fronto-temporais, pré-auriculares e ao longo dos ramos mandibulares. Já o padrão misto apresenta lesões em ambas as regiões previamente descritas - Figura 2 (1,2,27).



Figura 2. Mulher com melasma facial padrão misto (arquivo dos pesquisadores).

O escore *Melasma Area and Severity Index* (MASI) baseia-se em um sistema de pontuação para quantificar, clinicamente, a gravidade do melasma facial. Sua pontuação é baseada na avaliação objetiva da extensão e subjetiva da pigmentação e homogeneidade das manchas. A face é dividida em quatro regiões: frontal (30% da área da face), malar direita e esquerda (30% da área facial, cada lado), e mento (10% da área), que contribuem proporcionalmente na somatória final do escore (8,28,29).

O MASI foi submetido a um processo de validação após 20 anos, resultando no critério MASI modificado (mMASI), em que foi eliminado o critério de homogeneidade. Trata-se de um escore menos subjetivo, consequentemente mais reprodutível. Para o cálculo do mMASI, utiliza-se apenas a validação de pigmentação e área de envolvimento das quatro regiões da face. O escore total varia de 0 a 24 - Tabela 1 (8,28,29).

Tabela 1: Cálculo do mMASI (*Modified Melasma Area and Severity Index*).

	INTENSIDADE DA PIGMENTAÇÃO	ÁREA AFETADA	FATOR DE MULTIPLICAÇÃO	DE VALOR
FRONTAL	()	X ()	X 0,3	
MALAR DIREITA	()	X ()	X 0,3	
MALAR ESQUERDA	()	X ()	X 0,3	
MENTO	()	X ()	X 0,1	
mMASI			SOMA	

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico. Entretanto, há grandes alterações histopatológicas na pele acometida, tais como: maior compactação da camada córnea no melasma (figura 3), melanócitos hiperfuncionantes, elastose solar mais proeminente (figura 4); aumento da celularidade na derme superior; maior número de vasos, aumento de mastócitos perivascularares (figura 5) e fragmentação na zona da membrana basal (figura 6).

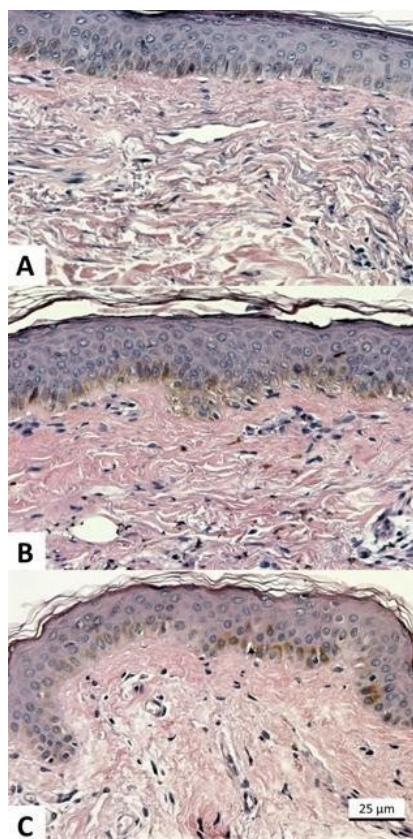


Figura 3 - Adelgaçamento da camada córnea nos fragmentos mais fotoexpostos (A e B); maior compactação da córnea no melasma (A). A - pele com melasma, B - pele adjacente sã, C - pele fotoprotegida retroauricular (30).

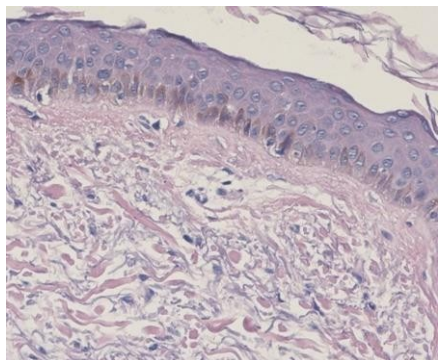


Figura 4 - Elastose solar proeminente na pele com melasma (30).

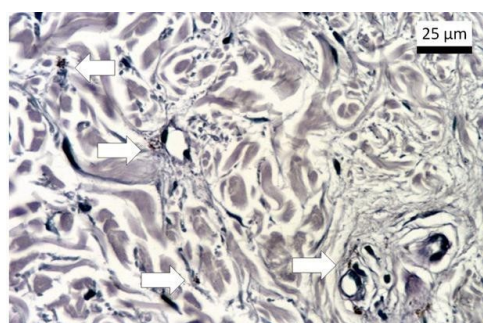


Figura 5 - aumento no número de mastócitos (setas), especialmente perivasculares (30).

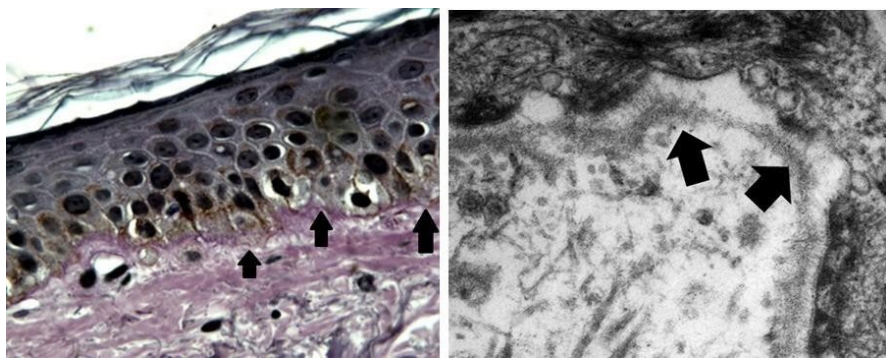


Figura 6 - As setas apontam áreas de fragmentação da zona da membrana basal à coloração pelo Ácido Periódico de Schiff (figura da esquerda) e à Microscopia Eletrônica de Transmissão (figura da direita) (31).

Com o desenvolvimento da Internet, surgiram grupos de apoio em redes sociais, como o *Facebook*, que servem como trocas de experiências sobre o melasma. Neles, são compartilhados tratamentos, experiências e vivências de pacientes que convivem diariamente com as manchas. Os inquéritos baseados na Internet são um meio que permitem a realização

de pesquisas que necessitam de uma amostra vultosa, inacessível na realidade clínica diária (32).

Nenhum estudo prévio investigou de forma sistemática os fatores associados à gravidade do melasma. A necessidade de uma análise multivariada para avaliar o efeito dos múltiplos fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres faz com que seja necessária uma amostra vultuosa de participantes. Neste contexto, os inquéritos baseados na Internet tornam-se factíveis pela disponibilidade amostral, apesar de possíveis vieses, como de seleção e informação.

Referências Bibliográficas

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG et al. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84:623-35.
2. Handel AC, Miot LDB, Miot HA et al. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82.
3. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg*. 2012; 38:971-84.
4. Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, Cortés García D et al. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol*. 2015; 37 (10):761-766.
5. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A et al. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(1):38-42.
6. Katsambas A, Antoniou C. Melasma. Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995; 4:217-23.
7. Pollo CF, Miot LDB, Meneguín S, et al. Development and validation of a multidimensional questionnaire for evaluating quality of life in melasma (HRQ-melasma). *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):391-6.
8. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440-4.
9. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):1967-1988.
10. Slominski A, Zbytek B, Szczesniowski A et al. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288: E701-6.
11. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003; 149(3): 572-577.
12. Slominski A, Zbytek B, Semak I et al. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. *J Neuroimmunol*. 2005; 162:97-102.
13. Seckin HY, Kalkan G, Bas Y et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; 33: 212- 217.
14. Seçkin, H. Y., Kalkan et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):212-7.
15. Karaca S, Gu'der H. Antioxidant system in dermatology. *Turk J Dermatol*. 2009; 3:32-39.

16. Roberts WE. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation - is there a case to be made? *J Drugs Dermatol.* 2015;14(4):337-41
17. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB et al. 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.
18. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):22-6. 91.
19. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 885:287-311.
20. Li N, Sioutas C, Cho A et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):455-60.
21. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010 Dec;130(12):2719-26.
22. World Health Organization, Regional Office for Europe. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Copenhagen, 2003
23. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol.* 2019;58(11):1305-1310.
24. Sarkar R, Arora P, Garg VK et al. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):426-35
25. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 204. .
26. Taylor S, Westerhof W, Im S et al. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S282-S290.
27. Ishiy PS, Silva LR, Penha MÁ et al. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol.* 2014 May-Jun;89(3):529-31.
28. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):78-83, 83.e1-2.
29. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28:193-213.
30. Espósito ACC, Brianezi G, de Souza NP et al. Exploratory Study of Epidermis, Basement Membrane Zone, Upper Dermis Alterations and Wnt Pathway Activation in Melasma Compared to Adjacent and Retroauricular Skin. *Ann Dermatol.* 2020;32(2):101-108.
31. Espósito ACC, Brianezi G, de Souza NP et al. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(3):223-227.
32. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):11-25.

OBJETIVO GERAL

- Explorar os fatores de risco associados à gravidade do melasma facial em mulheres adultas de uma amostra da população brasileira.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar fatores de risco associados à gravidade do melasma facial em mulheres adultas que participam de grupos de discussão *online* sobre a dermatose, através de questionários.

MANUSCRITO – Anais Brasileiros de Dermatologia

Título: Fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres: um inquérito baseado na internet.

Autores:

Ana Flávia Teixeira de Abreu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Ana Cláudia Cavalcante Espósito - MD, PhD, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Hélio Amante Miot- MD, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Tabelas: 2

Figuras: 2

Cidade, estado e país em que o estudo foi realizado: Botucatu, São Paulo, Brasil

Correspondência:

Ana Flávia Teixeira de Abreu

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

Email: anaflaviatabreu@hotmail.com

Conflito de interesses: Nenhum.

Consentimento dos pacientes: obtido

Aprovação ética: Este protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (nº. 4.552.696).

Agradecimentos: Pacientes que forneceram consentimento por escrito para a publicação de seus dados.

Disponibilidade de dados: Os dados estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

Texto

Introdução

Melasma é uma hipermelanose crônica frequente, caracterizada por máculas acastanhadas, irregulares e simétricas distribuídas em áreas fotoexpostas, principalmente na face (1,2).

É causa frequente de procura por cuidados dermatológicos, e acomete principalmente mulheres durante o menacme, especialmente aquelas de fenótipos mais pigmentados (Fitzpatrick III-V). Sua prevalência populacional varia em decorrência da composição étnica, fototipos preponderantes e intensidade de exposição solar. No Brasil, estima-se que até 35% das mulheres adultas tenham a dermatose. Embora não implique em sintomas físicos, o melasma acomete importante impacto na autoestima e na qualidade de vida das pacientes, especialmente em decorrência do frequente acometimento facial (3-6).

A patogênese do melasma ainda não é completamente esclarecida, embora existam fatores desencadeantes já conhecidos, como exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas fototóxicas e anticonvulsivantes (6). Há ainda clara predisposição genética, pois 40-60% dos pacientes relatam ter familiares acometidos. Neste cenário, torna-se claro a influência multifatorial no desenvolvimento do melasma, decorrente da interação de elementos ambientais e hormonais, em indivíduos com substrato genético susceptível (7-9).

A extensão do melasma facial é extremamente variável entre os pacientes, e não há estudos sistemáticos que exploraram os fatores associados a essa gravidade. Além dos fatores de risco clássicos já conhecidos, elementos ligados ao estresse oxidativo, qualidade do sono, desordens afetivas e exposição ao calor também foram sugeridos como elementos envolvidos na piora clínica do melasma. (4,10-11).

Com o desenvolvimento da Internet, surgiram grupos de apoio em redes sociais, como o *Facebook*, que servem para trocas de experiências sobre doenças. Neles são compartilhados opções terapêuticas, experiências e vivências de pacientes. Os inquéritos baseados em grupos de apoio na Internet (*crowdsourcing*) são uma metodologia que viabiliza a realização de pesquisas que necessitam de grandes amostras, inacessíveis na realidade clínica diária (12).

A característica multifatorial envolvida nos fatores associados à gravidade do melasma demanda uma amostra vultosa para que haja uma análise robusta. Neste contexto, os inquéritos baseados na Internet tornam-se factíveis pela disponibilidade amostral. O objetivo deste estudo foi explorar fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres adultas, no Brasil.

Casuística e métodos

Estudo transversal, tipo inquérito baseado na Internet (*crowdsourcing*), envolvendo mulheres adultas com melasma facial. Após aprovação no Comitê de Ética da Instituição, foram enviados convites em grupos do *Facebook* para o preenchimento de questionários. A pesquisa foi realizada de junho a setembro de 2022 e foi garantido o anonimato das participantes.

Foram incluídas mulheres, entre 18 e 60 anos, que referiam melasma facial previamente diagnosticadas por dermatologista e foram excluídas participantes que referiram outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, diagnóstico não realizado por dermatologista e mulheres fora do grupo etário.

As participantes foram convidadas a acessar um formulário *online* específico desenvolvido no *Google Forms* (<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf6kpYeeS2Pm2sY5In6pLpAK9voLYP0o7Sxumuw mPw17zAZDw/viewform>) composto por opções fechadas (múltipla escolha) que versavam sobre dados clínicos, demográficos e de exposição ocupacional, questionário índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) e escala HAD (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). Por fim, as participantes também preencheram um formulário com um mapa facial (**Figura 1**), cujo objetivo era apontar na figura as áreas afetadas pelo melasma.

O instrumento PSQI avalia a qualidade e perturbações do sono durante o período de um mês. Foi desenvolvido por Buysse et. al, sendo um questionário padronizado, simples e bem aceito pelos pacientes. É composto por 19 itens divididos entre sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicações para dormir e disfunção diurna no último mês. Cada componente é ponderado de 0 a 3, gerando pontuação global de 0 a 21 (quanto maior o número obtido, pior é a qualidade do sono). Má qualidade do sono foi definido como PSQI maior que 5 (13). A escala foi validada para português do Brasil em 2011 (14).

A escala HAD é um questionário bidimensional composto por duas subescalas desenvolvida para rastreio de ansiedade e depressão. Cada item é pontuado de 0 a 3; sendo que a escala pode pontuar de 0 a 21 em cada subescala. São características desta escala: os conceitos de depressão e ansiedade encontram-se separados; o conceito de depressão encontra-se centrado na noção de anedonia; destina-se a detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos; é curta, podendo ser rapidamente preenchida. Ao paciente solicita-se que responda baseando-se em como se sentiu durante a última semana. A escala é validada em português do Brasil desde 2007 (16). Em um estudo com amostra de

brasileiros, foi considerado 8 como ponto de corte para as escalas de ansiedade e depressão (16).

O mapa facial apresentado aos participantes foi previamente validado, de forma presencial, envolvendo 51 mulheres com melasma facial, a quem solicitou-se que apontassem no mapa facial as áreas afetadas no seu rosto pelo melasma. Em seguida, o mMASI (*modified Melasma Area Severity Index*) foi calculado de forma presencial por dermatologista experiente. A correlação entre o número de áreas faciais apontadas e o mMASI foi avaliada pelo coeficiente de postos de Spearman (ρ), considerando-se adequado ρ ($\rho=0,944$; $p<0,01$). (17).

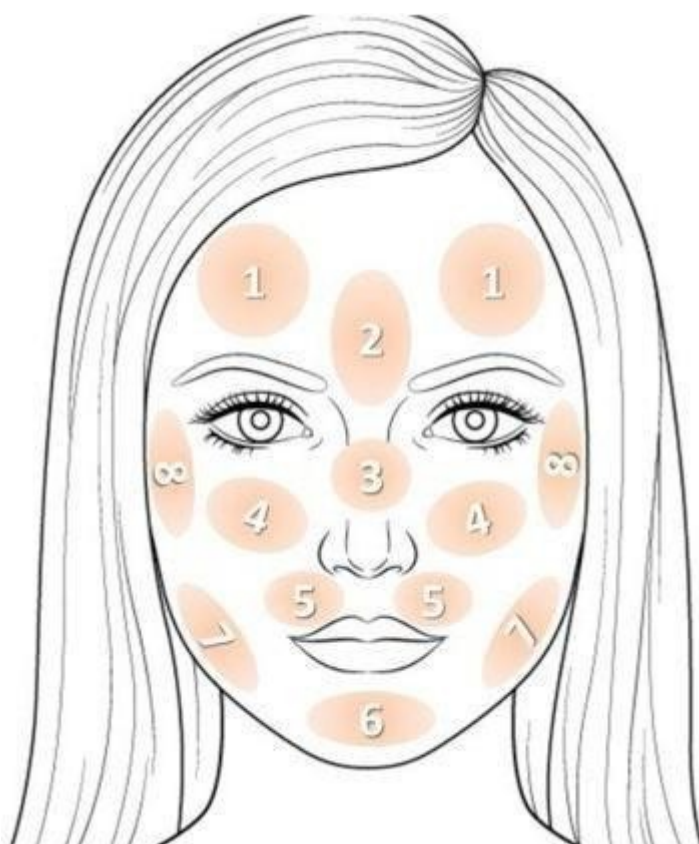


Figura 1. Mapa facial validado, utilizado para que as participantes apontassem as regiões acometidas por melasma em seus rostos.

Os dados foram tabulados em MsExcel 2010 e analisados no software IBM SPSS 25.0. As topografias indicadas no mapa facial foram avaliadas por meio de análise de agrupamentos (método de Ward).

As covariáveis foram testadas quanto ao número de topografias indicada no mapa facial por um modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade Tweedie e função de

ligação identidade. A dimensão do efeito foi estimada pelo coeficiente β da regressão. A significância estatística foi definida como p-valor $<0,05$ (18).

Resultados

Das 2.271 respostas, 1.878 foram consideradas válidas (excluídos casos não diagnosticados por dermatologista, fora do grupo etário, com outras dermatoses faciais, duplicatas ou com dados incompletos). A Tabela 1 evidencia as principais características da população estudada. Destaca-se a predominância de mulheres em idade fértil ($P_{25} = 35$, $P_{75} = 44$ anos), de cor autodeclarada branca, que apresentaram mais de uma gestação (37,1%) e alta frequência de história familiar de melasma (50,8% - IC 95% 48% a 53%). A alta prevalência de transtornos de ansiedade (53,3% - IC 95% 51% a 56%), depressão (32,4% - IC 95% 30% a 35%) e comprometimento da qualidade do sono (57,7% - IC 95% 55% a 60%) também merece destaque nessa amostra. Os principais fatores de piora relatados pelas participantes foram: exposição ao sol, exposição ao calor e estresse psicológico.

Tabela 1. Principais dados clínicos e demográficos das 1.878 mulheres com melasma, entre 18 e 65 anos.

Variáveis	Valores	
Idade (em anos), média (DP)	40,0	7,4
Cor autodeclarada, n (%)		
Branca	1398	74,4%
Parda /		
Amarela	452	24,1%
Preta	28	1,5%
Número de gestações, n (%)		
Nunca fiquei grávida	682	36,3%
Entre uma e		
três	1.125	59,9%
Mais de três vezes	71	3,8%
Prevenção hormonal de gravidez, n (%)		
Anticoncepcional / gravidez	465	24,8%
Menopausa / histerectomia	182	9,7%
Implante / DIU com hormônio	235	12,5%
Idade de início do melasma (em anos), média (DP)	29,8	(6,5)
Familiar de primeiro grau com melasma, n (%)	954	50,8%
Escore de extensão do melasma, mediana (p25-p75)	4	(2-6)
Áreas afetadas, n (%)		
região da TESTA? (número 1)	841	44,8%
região entre as SOBRANCELHAS? (número		
2)	407	21,7%
região do NARIZ? (número 3)	355	18,9%
região da MAÇÃ DO ROSTO? (número 4)	1399	74,5%

região do LÁBIO? (número 5)	602	32,1%
região do QUEIXO? (número 6)	209	11,1%
região da MANDÍBULA? (número 7)	261	13,9%
região LATERAL DOS OLHOS? (número 8)	733	39,0%
Vive em área poluída, n (%)	319	17,0%
Tabagismo atual, n (%)	70	3,7%
Trabalha exposta ao sol, n (%)	32	1,7%
Esportes exposta ao sol, n (%)	39	2,1%
Exposição ao calor no trabalho, n (%)	55	2,9%
Frequenta sauna, n (%)	9	0,5%
Uso de óculos de grau, n (%)	794	42,3%
Aderência ao fotoprotetor, n (%)	1553	82,7%
Comorbidades, n (%)		
Tireopatia	244	13,0%
Enxaqueca	362	19,3%
HAS	111	5,9%
Dislipidemia	182	9,7%
Diabetes	68	3,6%
Fator que desencadeou o seu melasma, n (%)		
Exposição ao SOL	1030	54,8%
ANTICONCEPCIONAL comprimido, injeção ou DIU	587	31,3%
GRAVIDEZ	560	29,8%
ESTRESSE psicológico muito intenso	382	20,3%
Exposição ao CALOR	226	12,0%
Não sei	205	10,9%
DEPILAÇÃO da face	138	7,3%
PROCEDIMENTO na pele: PEELING	129	6,9%
PROCEDIMENTO na pele: LASER	115	6,1%
REMÉDIO que tomei	52	2,8%
Fatores de piora do melasma, n (%)		
Exposição ao SOL	1408	75,0%
Exposição ao CALOR	651	34,7%
ESTRESSE psicológico	460	24,5%
Não sei	192	10,2%
ANTICONCEPCIONAL comprimido, injeção ou DIU	187	10,0%
PROCEDIMENTO na pele: peeling / Laser	133	7,1%
GRAVIDEZ	117	6,2%
HAD-A, média (DP)	8,3	(4,0)
HAD-A $\geq$ 8	1001	53,3%
HAD-D, média (DP)	6,0	(3,7)
HAD-D $\geq$ 8	609	32,4%
PSQI-PT, média (DP)	6,6	(3,5)
PSQI > 5	1084	57,7%

De acordo com a distribuição topográfica do melasma facial, foram identificados três padrões principais de agrupamento (Figura 2): superior da face (fronte, têmpora e região zigomática), centrofacial (glabella, lábio superior e nariz), e periférico (mento e mandíbula).

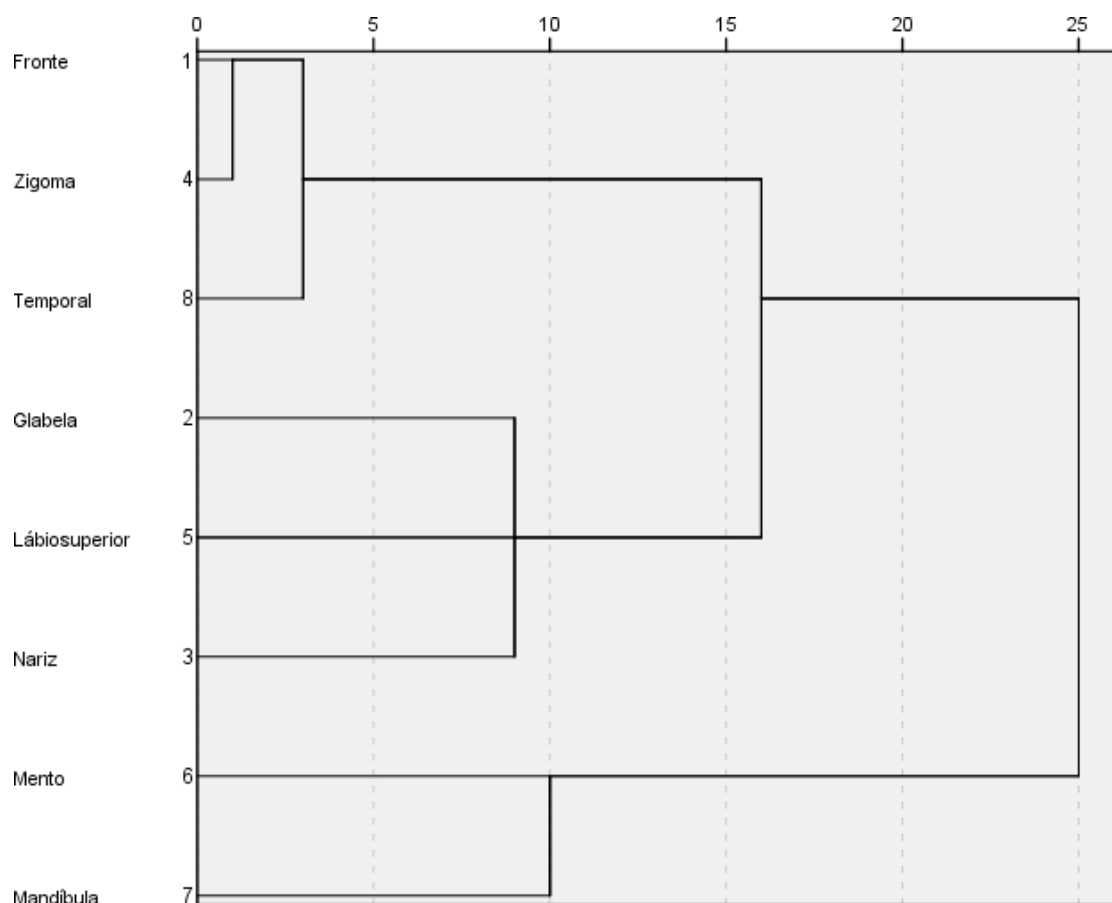


Figura 2. Análise de agrupamento das regiões com melasma.

Após a análise dos dados, as variáveis foram agrupadas para melhor avaliação do poder estatístico dos fatores associados à gravidade do melasma em mulheres adultas. Segundo a análise multivariada (Tabela 2), melasmas mais extensos foram identificados entre mulheres de pigmentação cutânea intermediária (pardas e amarelas), entre 30 e 45 anos, que referiam mais de três gestações, que se expunham ao sol nas atividades laborais, que se expunham diretamente ao calor, que apresentavam início precoce do melasma, que apresentavam maiores escores de ansiedade, depressão e comprometimento da qualidade do sono.

A aderência ao filtro solar, entretanto, apresentou associação positiva com a gravidade do melasma; já a prática de esportes, associação negativa.

Como os valores de HAD-A e HAD-D foram colineares ($\rho = 0,66$; $p < 0,01$), não puderam, ambos, compor o modelo final, optando-se pelo de maior peso estatístico; porém, ambas as condições foram – quando analisadas de forma independente no modelo final, associados à maior gravidade do melasma facial ($p < 0,05$).

Tabela 2. Análise multivariada dos fatores associados à gravidade do melasma em mulheres adultas (n = 1.878).

Variáveis	Coeficiente β	EP	p-valor
Cor autodeclarada			
Branca	-	-	-
Pardo	/		
Amarelo	0,19	0,07	0,011
Preto	0,25	0,26	0,340
Idade			
<30 anos	-	-	-
30-45 anos	0,27	0,11	0,016
>45 anos	0,22	0,14	0,123
Fumo atual	-0,30	0,18	0,091
Poluição do ar na região	-0,09	0,08	0,245
Histórico de Gestações			
Nenhuma	-	-	-
Entre uma e três	0,02	0,07	0,826
Mais de três	0,35	0,18	0,047
Exposição solar no trabalho	0,23	0,07	0,001
Exposição solar durante prática de esporte	-0,18	0,07	0,009
Exposição direta ao calor / Sauna	0,22	0,09	0,020
História familiar de primeiro grau	0,14	0,06	0,018
Início do melasma <30 anos de idade	0,30	0,06	<0,001
Aderência diária ao filtro solar	0,18	0,08	0,022
Uso de óculos ou lentes diário	0,00	0,06	0,901
Hormonioterapia			
Nenhum	-	-	-
Menopausa	-0,25	0,12	0,035
DIU com hormônio	-0,03	0,09	0,764
ACO / gravidez	0,09	0,08	0,260
HAD-D ≥ 8	0,15	0,07	0,034
PSQI > 5	0,22	0,06	0,001

Comentários

As características demográficas das mulheres amostradas se assemelham às de outras séries de mulheres brasileiras com melasma facial (1, 19-20). Os resultados desse estudo corroboram vários fatores agravantes já apontados na literatura, como exposição solar, pigmentação cutânea constitucional, multiparidade, predisposição genética, e hormônios sexuais. Ademais, reforça o impacto na saúde mental, como transtornos de humor (ansiedade e depressão) e comprometimento da qualidade do sono como agravantes do melasma facial (4,7).

A ligação entre o estresse oxidativo infligido pelas doenças afetivas e distúrbios do sono é relevante, até porque a ocorrência de eventos estressantes se correlaciona com o desencadeamento ou intensificação da pigmentação no melasma (4, 21). Hormônios relacionados ao estresse, como as propiomelanocortinas, por exemplo, são implicadas na melanogênese (via ativação de MC1R), e sensíveis a variações do ritmo circadiano. A própria introdução de melatonina é uma estratégia terapêutica, e há estudos relacionando a redução sérica da melatonina em pacientes com melasma (27). A privação do sono influencia os níveis séricos hormonais e favorece a migração para um polo pró-inflamatório, substratos para a intensificação da pigmentação melânica (18). Além disso, há uma frequência maior do uso de antidepressivos e ansiolíticos em mulheres com melasma (19).

A exposição à radiação infravermelha (IR) pode induzir melanogênese, como ocorre no eritema *ab igne*. IR causa ativação de metaloproteinase 1, vasodilatação, liberação de citocinas pró-inflamatórias, citotoxicidade direta e incremento ao estresse oxidativo (23). A associação entre exposição crônica à radiação IR com casos mais graves de melasma é um resultado importante e necessita ser investigado de forma sistemática, especialmente diante da exposição ocupacional e durante deslocamentos no trânsito automotivo. Uma investigação recente evidenciou associação entre a intensidade do melasma e a exposição laboral ao calor (como nas proximidades de fogão ou caldeira) (24).

Os hormônios sexuais femininos são fatores de risco bem documentados no desencadeamento da dermatose, o que é corroborado em nosso estudo pela maior extensão da pigmentação entre mulheres que iniciaram melasma em idade precoce (<30 anos), por mais tempo de exposição ao estrógeno, em contraponto com as participantes menopausadas, que apresentaram doença mais restrita. Entretanto, em um estudo epidemiológico brasileiro, melasma extrafacial foi mais frequente em mulheres pós-menopausa do que nas não menopausadas (20).

O melasma é mais prevalente em fenótipos pigmentados (Fitzpatrick III a V), contudo, na amostra estudada, 74,4% das participantes referiram serem brancas. Os dados oficiais relativos à cor da pele nos países da América Latina são, em sua maioria, baseados na autodeclaração, o que pode diferir da classificação fenotípica baseada em etnias, na fotoreatividade (Fitzpatrick), ou em aspectos colorimétricos (25).

Dentre as participantes, 24,3% referiram atividade de lazer diretamente ou ocasionalmente exposta ao sol. Na última década, houve um incremento da fotoexposição durante o tempo de descanso e, com exceção de atletas e trabalhadores de ambiente externo, a maior exposição à radiação solar ocorre durante os feriados e fins de semana (26, 27). Indivíduos com alta sensibilidade à luz solar devem também ser alertados sobre a relevância da exposição em áreas sombreadas (fora de casa), próxima à janela de vidro ou mesmo dentro de carro (sem filme protetor nos vidros) (28).

Nessa amostra, o uso diário de filtro solar esteve associado à maior intensidade do melasma. Entretanto, esse dado pode representar uma variável confundidora, visto que casos mais graves devem levar a maior busca por tratamento, em que o filtro solar é imprescindível, e efetivamente contribui para seu clareamento (29).

Poucas pacientes (2%) praticavam exercícios físicos diretamente expostas ao sol; entretanto, houve associação inversa entre a prática de esportes com alguma exposição solar e a gravidade do melasma. Esses dados devem ser confirmados quanto ao aspecto do sedentarismo e melasma, assunto ainda não avaliado de forma sistemática, já que diversas dermatoses são influenciadas pelas mudanças metabólicas desencadeadas pela prática esportiva (30). A aderência à fotoproteção nessas pacientes, durante a prática esportiva também não fora adequadamente avaliada.

Este estudo apresenta limitações ligadas ao viés de informação, de confirmação e de seleção e por não ser randomizado. Entretanto, permitiu a identificação de diferentes fatores que devem ser explorados, posteriormente, com desenhos metodológicos dedicados. Além de ter sido utilizado análise multivariada para poder equilibrar possíveis vieses.

Estudos randomizados, com amostragem populacional proporcional às cotas etárias, raciais, que representem de forma mais equânime a população brasileira, devem ser conduzidos para confirmar nossos achados.

Em conclusão, fatores ligados à genética, exposição solar, ao calor, hormônios sexuais, comorbidades afetivas e alteração do sono foram associados à gravidade do melasma facial, o que permite a elaboração de hipóteses fisiopatológicas, propostas terapêuticas e medidas de prevenção.

Referências

1. Tamega AA, Miot LDB, Bonfietti C et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(2): 151-6.
2. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(5): 771-82.
3. Pollo CF, Miot LDB, Meneguim S et al. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci*. 2018; 40(30): 313-6.
4. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS et al. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an internet-based survey in Brazil. *Int J Dermatol*. 2021; 60(9): e346-e7.
5. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018; 93(6): 916-28.
6. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN et al. Update on Melasma-Part I: pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12(9):1967-88.
7. D'Elia MPB, Brandão MC, Ramos BRA et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. 2017; 18(1): 17.
8. Holmo NF, Ramos GB, Salomão H 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; 310(10):827-31.
9. Xerfan EMS, Andersen ML, Tomimori J et al. Melasma and the possible interaction with sleep quality. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020; 13(11):12.
10. Katiyar S, Yadav D. Correlation of Oxidative Stress with Melasma: an overview. *Curr Pharm Des*. 2022; 28(3): 225-31.
11. Armstrong AW, Harskamp CT, Cheeney S et al. Crowdsourcing in eczema research: a novel method of data collection. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(10): 1153-5.
12. Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2018; 17(4): 275-9.
13. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021; 20: e20210038.
14. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28:193-213.

15. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
16. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T et al. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med.* 2007;12(2):225-235.
17. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública.* 1995;29(5):355-363. Portuguese.
18. Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, CortésGarcía D et al. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(10):761-766.
19. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):588-594.
20. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW et al. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem PhotobiolSci.* 2013;12(1):54-64.
21. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol.* 2019;58(11):1305-1310.
22. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2014; 53(4):440-4.
23. Perreira KM, Telles EE. The color of health: skin color, ethnoracial classification, and discrimination in the health of Latin Americans. *Soc Sci Med.* 2014;116:241-50.
24. Souza SR, Fischer FM, Souza JM. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Rev Saude Publica.* 2004;38(4):588-98.
25. Diffey BL. Human exposure to solar ultraviolet radiation. *J Cosmet Dermatol.* 2002;1(3):124-30.
26. Mazeto IFDS, Esposito ACC, Cassiano DP et al. Sun exposure (UVB, UVA, and blue-violet visible light) in ordinary daily situations. *Int J Dermatol.* 2022;61(8):e291-e293.
27. Sarkar R, Devadasan S, Choubey V et al. Melatonin and oxidative stress in melasma - an unexplored territory; a prospective study. *Int J Dermatol.* 2020; 59(5): 572-575.

CONCLUSÕES

A gravidade do melasma facial em mulheres, na amostra estudada, está ligada à pigmentação cutânea intermediária (pardas e amarelas), idade entre 30 e 45 anos, início precoce da dermatose, fatores hormonais (mais de três gestações), exposição ao sol nas atividades laborais, exposição direta ao calor, maiores escores de ansiedade e depressão e comprometimento da qualidade do sono. A aderência ao filtro solar apresentou associação positiva com a gravidade do melasma, já a prática de esportes, associação negativa.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Incluso no questionário online)

Você foi convidada para participar do estudo “FATORES ASSOCIADO À GRAVIDADE DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM INQUÉRITO BASEADO NA INTERNET”. O objetivo desse estudo é desenvolver um estudo transversal tipo inquérito baseado na Internet, visando explorar fatores associados à gravidade do melasma facial em mulheres.

Para participar do estudo você apenas precisa responder algumas perguntas aqui pela Internet. Para responder essas perguntas você gastará menos de 5 minutos.

Não será solicitado nenhum dado de identificação pessoal. E não há nenhum risco em participar dessa pesquisa.

A participação no estudo é totalmente anônima.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e não terá nenhuma desvantagem se o fizer.

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 feiradas 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu -

São Paulo. Caso você precise de orientação, ou esclarecimentos, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Hélio Miot, no Departamento de Dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3882-4922.

APÊNDICE 2:**INVESTIGAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO MELASMA**

Qual **ANO** que você nasceu (p.ex. 1998): _____

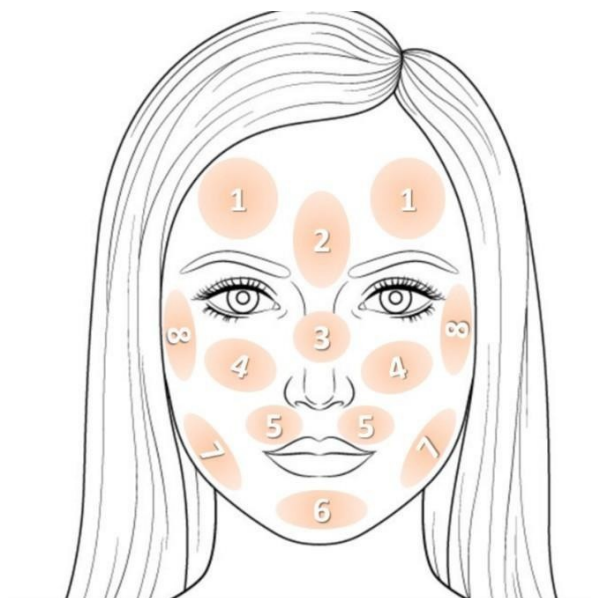
Com qual **IDADE** apareceu o melasma na sua face? (p.ex., 34): _____

Qual **CIDADE** e Estado você mora? (p.ex. Londrina-PR) _____

Qual **PROFISSIONAL** definiu o seu diagnóstico de melasma?

() Dermatologista () Esteticista () Não tive o diagnóstico de melasma confirmado ainda

Agora **VEJA** o desenho abaixo



Você tem melasma na região da **TESTA**? (número 1) () Não () Sim

Você tem melasma na região entre as **SOBRANCELHAS**? (número 2) () Não () Sim

Você tem melasma na região do **NARIZ**? (número 3) () Não () Sim

Você tem melasma na região da **MAÇÃ DO ROSTO**? (número 4) () Não () Sim

Você tem melasma na região do **LÁBIO**? (número 5) () Não () Sim

Você tem melasma na região do **QUEIXO**? (número 6) () Não () Sim

Você tem melasma na região da **MANDÍBULA**? (NÚMERO 7) () Não () Sim
 Você tem melasma na região **LATERAL DOS OLHOS**? (número 1) () Não () Sim

Você tem algum **FAMILIAR** com melasma? () Não () Sim, mãe, () Sim, irmã (o)

Trabalha **EXPOSTA AO SOL**? () Não () Sim -> Quantas horas por dia? _____

Trabalha **COZINHANDO** em frente ao fogão ou forno? () Não () Sim -> Quantas horas por dia?

Como seu melasma **COMEÇOU**? () exposição solar () uso de contraceptivo () gestação () pós-peeling ou laser () outro desencadeante

Você **FUMA**? () Não () Sim -> Quantidade de cigarros por dia _____ Há quanto tempo? _____

Tem algum **PROBLEMA DE SAÚDE**? () Não () Sim -> Qual? _____

Já **ENGRAVIDOU**? () Não () Sim -> Quantas vezes? _____

Fez ou faz uso de **CONTRACEPTIVO HORMONAL**? () Não () Sim -> Qual? _____

Desde quando: _____

Está na **MENOPAUSA**? () Não () Sim -> Em _____ -> TRH: () Não () Sim -> Desde quando: _____

Pratica algum **ESPORTE AO AR LIVRE**? () Não () Sim -> Quantas horas por dia?

_____ Quantos dias por semana? _____

Mora na **CIDADE**? () Não () Sim

Mora no **CAMPO**? () Não () Sim

Faz uso de **PROTETOR SOLAR**? () Não () Sim -> () Só na praia/piscina () todo dia

FPS () não () só na praia/piscina () todo dia -> desde que idade _____ Qual o FPS?

Com base? () Não () Sim

Usa **ÓCULOS DE GRAU**? () não () sim -> () só para ler () o dia todo desde de quantos anos?

Usa **ÓCULOS DE SOL**? () Não () Sim -> () só na praia () ao sair de casa desde de quantos anos? _____

APÊNDICE 3:

Oi, pessoal!

Somos pesquisadores da Universidade Estadual Paulista (UNESP) e estudamos melasma. Estamos procurando compreender mais a fundo quais são as experiências vivenciadas pelas pessoas acometidas pela doença. Dessa forma, buscamos investigar os fatores agravantes da condição. Isso também proporcionará melhores tratamentos para sua doença. Por isso, precisamos da ajuda de vocês!

O *link* fornecido abaixo contém um formulário de rápido preenchimento (múltipla escolha). Responda, por favor, com sinceridade. Não se preocupe, todas as informações ali contidas são sigilosas. O resultado da pesquisa será publicado aqui no grupo e também em revista científica. Caso vocês tenham algum amigo ou conhecido com melasma, peça para responder também! Esse projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNESP. Se você tiver alguma dúvida, pode entrar em contato com os pesquisadores pelo e-mail anaflaviatabreu@hotmail.com. A ajuda de vocês é fundamental para o avanço da ciência. Nosso muito obrigado em nome dos pesquisadores e dos pacientes que se beneficiarão com essa pesquisa.

ANEXO 1:**ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH - PSQI PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX****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 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 2

ESCALA HAD – AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Assinale com “X” a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.

1. Eu me sinto tensa ou contraída:

- ☐ a maior parte do tempo [3]
- ☐ boa parte do tempo [2]
- ☐ de vez em quando [1]
- ☐ nunca [0]

2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:

- ☐ sim, do mesmo jeito que antes [0]
- ☐ não tanto quanto antes [1]
- ☐ só um pouco [2]
- ☐ já não consigo ter prazer em nada [3]

3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

- ☐ sim, de jeito muito forte [3]
- ☐ sim, mas não tão forte [2]
- ☐ um pouco, mas isso não me preocupa [1]
- ☐ não sinto nada disso [0]

4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

- ☐ do mesmo jeito que antes [0]
- ☐ atualmente um pouco menos [1]
- ☐ atualmente bem menos [2]
- ☐ não consigo mais [3]

5. Estou com a cabeça cheia de preocupações

- ☐ a maior parte do tempo [3]
- ☐ boa parte do tempo [2]
- ☐ de vez em quando [1]
- ☐ raramente [0]

6. Eu me sinto alegre

- ☐ nunca [3]
- ☐ poucas vezes [2]
- ☐ muitas vezes [1]
- ☐ a maior parte do tempo [0]

7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxo:

- ☐ sim, quase sempre [0]
- ☐ muitas vezes [1]
- ☐ poucas vezes [2]
- ☐ nunca [3]

8. Eu estou lenta para pensar e fazer coisas:

- ☐ quase sempre [3]
- ☐ muitas vezes [2]
- ☐ poucas vezes [1]
- ☐ nunca [0]

9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- ☐ nunca [0]
- ☐ de vez em quando [1](
- ☐ muitas vezes [2]
- ☐ quase sempre [3]

10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- ☐ completamente [3]
- ☐ não estou mais me cuidando como deveria [2](
- ☐ talvez não tanto quanto antes [1]
- ☐ me cuido do mesmo jeito que antes [0]

11. Eu me sinto inquieta, como se eu não pudesse ficar parada em lugar nenhum:

- ☐ sim, demais [3]
- ☐ bastante [2]
- ☐ um pouco [1]
- ☐ não me sinto assim [0]

12. Fico animada esperando animada as coisas boas que estão por vir:

- ☐ do mesmo jeito que antes [0]
- ☐ um pouco menos que antes [1](
- ☐ bem menos do que antes [2]
- ☐ quase nunca [3]

13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- ☐ a quase todo momento [3]
- ☐ várias vezes [2]
- ☐ de vez em quando [1](
- ☐ não senti isso [0]

14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- ☐ quase sempre [0](
- ☐ várias vezes [1]
- ☐ poucas vezes [2](
- ☐ quase nunca [3]

Resultado do teste:

Ansiedade: questões 1,3,5,7,9,11,13

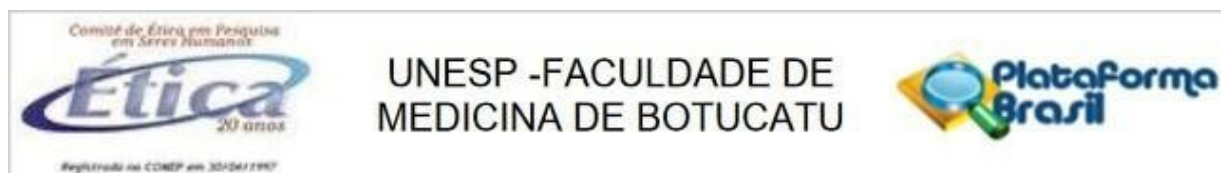
Depressão: questões 2,4,6,8,10,12, 14

Escore:

0-7 pontos: improvável

8-11 pontos: possível - (questionável ou duvidoso)

12-21 pontos: provável

Anexo 3**APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA INSTITUIÇÃO****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO MELASMA FACIAL EM MULHERES:
UM INQUÉRITO BASEADO NA INTERNET

Pesquisador: Hélio Amante Miot

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59632722.9.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.509.901