



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

Joana Alexandria Ferreira Dias

**Avaliação da tolerabilidade, eficácia e segurança do
cetotifeno associado à famotidina no tratamento oral
do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico
duplo-cego, randomizado e controlado com placebo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botu-
catu, para obtenção do título de Mestra em
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Espósito

**Botucatu
2022**

Joana Alexandria Ferreira Dias

Avaliação da tolerabilidade, eficácia e segurança do cetotifeno associado à famotidina no tratamento oral do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Espósito

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Dias, Joana Alexandria Ferreira.

Avaliação da tolerabilidade, eficácia e segurança do cetotifeno associado à famotidina no tratamento oral do melasma facial em mulheres : um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo / Joana Alexandria Ferreira Dias. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Hélio Miot
Coorientador: Ana Cláudia Espósito
Capes: 40101029

1. Antagonistas dos receptores histamínicos.
2. Mastócitos. 3. Melanose. 4. Pigmentação da pele.

Palavras-chave: Anti-histaminicos; Mastócitos; Melasma; Pigmentação da pele.

Dedicatória

Dedico esse trabalho à minha família, em especial a meu pai Walter (in memoriam) que sempre me apoiou em meus projetos e estudos e infelizmente nos deixou antes de ver este trabalho se concretizar e a meu filho Joaquim, que ainda nem chegou a este mundo e já me inspira a ser uma pessoa melhor.

Agradecimentos

À minha mãe Sandra e minha irmã Giovana, que foram minha maior fonte de força e acolhimento.

Ao meu marido, Thiago, que sempre me apoiou e me ouviu falar sobre a pesquisa por horas a fio.

Aos meus tios e avó, que são grandes incentivadores da minha carreira.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Miot, por quem tenho muita admiração. Um exemplo de profissional e pesquisador assíduo, que me abriu as portas do mundo científico e confiou em meu potencial.

À minha coordenadora Profa. Dra. Ana Cláudia Esposito, pelas suas contribuições que abrilhantaram o presente projeto.

À minha amiga e companheira, Paula Basso, com quem muito compartilhei sobre o projeto e sobre a vida.

Ao Dr. Daniel Cassiano, que compartilhou generosamente seu conhecimento, sendo essencial para esta pesquisa.

À Profa. Dra. Luciane Miot pelos valiosos ensinamentos.

À Profa. Dra. Ediléia Bagantin, cujas contribuições foram fundamentais para a expansão do estudo.

Às pacientes, pela confiança em participar do nosso trabalho, sem elas nada disso seria possível.

À todos os demais docentes, médicos contratados, médicos colaboradores e funcionários do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, com quem convivi e tive a honra de aprender muito além da medicina.

À Deus, por me guiar nessa caminhada.

Lista de abreviaturas / Siglas

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

AH – Grupo anti-histamínico oral (1mg de cetotifeno + 40 mg de famotidina)

D0 – Data de inclusão

D60 – 60 dias após a inclusão

Dif-L* – *Diferença entre a luminosidade (*L) colorimétrica do melasma e da pele adjacente.*

DLQI – Do inglês *Dermatology Life Quality Index: Índice de qualidade de vida em Dermatologia*

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

GAIS – Escala global de melhoria estética. Do inglês: *Global Aesthetic Improvement Scale*

MASI – Do inglês *Melasma Area and Severity Index: Escala de qualidade de vida no melasma*

MC – Mastócitos

MC1R – Receptor de melanocortina 1

MELASQoL – Do inglês *Melasma Quality of Life Scale: Escala de qualidade de vida no melasma*

mMASI – Do inglês *modified Melasma Area Severity Index: Escala de qualidade de vida no melasma modificada.*

MMPs – Metaloproteinases

NNT – Do inglês *Number need to Treat* : número necessário para tratar

POMC – Proopiomelanocortina

RUV – Radiação ultravioleta

SCF – Fator estimulador de células-tronco

SE – Elastose solar

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF β – Fator de transformação do crescimento beta

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

UVA – Radiação ultravioleta tipo A

UVB – Radiação ultravioleta tipo B

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

α MSH - hormônio estimulador de melanócitos tipo alfa

Resumo:

INTRODUÇÃO: Melasma é uma discromia de alta prevalência que afeta focalmente áreas fotoexpostas, especialmente em mulheres adultas. Sua patogênese não é bem compreendida, mas mastócitos na derme superior são mais proeminentes no melasma do que na pele adjacente não afetada. Por essa razão, acredita-se que essas células desempenhem um papel fundamental na patogênese do melasma. Todavia, até o momento, não há estudos explorando a estabilização de mastócitos e o bloqueio de H2 como uma potencial estratégia terapêutica.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do cetotifeno combinado com famotidina, anti-histamínicos orais, no tratamento do melasma.

MÉTODOS: Realizamos um estudo prospectivo, duplo-cego, paralelo, randomizado, controlado com placebo, entre março de 2020 a fevereiro de 2021, envolvendo 74 mulheres adultas portadoras de melasma facial moderado a grave selecionadas através de amostragem por conveniência durante o ambulatório de dermatologia. Todas as participantes receberam filtro solar com cor (FPS 90), durante o estudo. As participantes foram randomizadas e alocadas consecutivamente em dois grupos, um grupo (AH) contendo cápsulas com cetotifeno 1mg e famotidina 40mg para uso duas vezes ao dia, por 8 semanas; o outro grupo, placebo. O desfecho primário foi a mudança do escore mMASI avaliado em D0 e D60. Os participantes também foram avaliados quanto ao MELASQoL, quanto à colorimetria do melasma e da pele não acometida adjacente (Dif-L* – diferença de luminosidade colorimétrica entre eles). A *Global Aesthetic Improvement Scale* (GAIS) foi utilizada para avaliar a diferença na aparência global do melasma por meio de fotografias padronizadas (D0 vs. D60), por dois avaliadores cegos. Os desfechos foram analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratar. O dimensionamento amostral foi estimado a partir da expectativa de diferença do efeito da magnitude de mais de 10% (poder = 0,90 e alfa = 0,05). As variáveis categóricas foram representadas por seus percentuais e comparadas entre os grupos pelo teste qui-quadrado de Pearson e modelo logístico ordinal. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Os resultados principais e secundários foram comparados entre os grupos ao longo do tempo por modelos lineares generalizado.

RESULTADOS: Ambos os grupos apresentaram reduções em mMASI, MELASQoL e colorimetria após 60 dias ($p < 0,05$). A redução média no mMASI foi de 23% (17–29%) para AH e 13% (5–22%) para placebo ($p = 0,011$). A redução do mMASI e a colorimetria foram superiores para o grupo de anti histamínico oral (AH) ($p < 0,05$). A melhora global do melasma foi percebida em 57% (IC95%; 41–68%) para os participantes do grupo AH versus 42% (IC95%; 27–54%) para o placebo (NNT=6,5). A sonolência foi relatada por 48% dos participantes do grupo AH e 22% do grupo placebo ($p = 0,063$). Houve três droupouts, sendo dois do grupo AH, sem relação com efeitos adversos.

CONCLUSÃO: Este estudo fornece uma prova de conceito para direcionar os mastócitos como um possível alvo terapêutico para o melasma, devendo ser explorado em combinação com outras estratégias

para maximizar seus benefícios e prevenir sua recidiva após o clareamento. Em conclusão, o cetotifeno oral associado à famotidina foi bem tolerado e promoveu discreta melhora do melasma facial.

Palavras-chave: Melasma; Mastócitos; Luz Solar; Raios Ultravioletas; Anti-histamínico.

Abstract

INTRODUCTION: Melasma is a highly prevalent dyschromia that affects photoexposed areas, especially in adult women. Its pathogenesis is not well understood, but mast cells are more prominent in melasma than in unaffected adjacent skin. For this reason, these cells are believed to play a key role in the pathogenesis of melasma. However, to date, there are no studies exploring mast cell stabilization and H2 blockade as a therapeutic strategy.

METHODS: We performed a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted from March 2020 to February 2021 with 74 female patients with moderate to severe melasma, selected by a physician during the dermatology outpatient clinic. Participants received color sunscreen (SPF 90) during the study. Participants were randomized and allocated consecutively in two groups: one group (AH) receive 1mg ketotifen capsules and 40mg famotidine for twice daily use for 8 weeks, did the other group, receive placebo. The primary endpoint was change from baseline mMASI assessed at D0 and D60. Participants were also evaluated for MELASQoL, for the colorimetry of melasma and adjacent unaffected skin (Dif-L – difference in colorimetric luminosity between them). The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was used to assess the difference in the overall appearance of melasma using standardized photographs (D0 vs. D60) by two blinded raters. Population outcomes were analyzed on a per-treatment, intention-to-treat basis. The sample size was estimated from the expected magnitude difference of more than 10% (power = 0.90 and alpha = 0.05).*

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy, safety and tolerability of acetotifen combined with famotidine in the treatment of melasma.

RESULTS: Both groups showed reductions in mMASI, MELASQoL and colorimetry after 60 days ($p < 0.05$). The mean reduction in mMASI was 23% (17–29%) for AH and 13% (5–22%) for placebo ($p = 0.011$). The mMASI reduction and colorimetry were higher for the oral antihistamine (AH) group ($p < 0.05$). Global improvement of melasma was seen in 57% (95%CI; 41–68%) for participants in the AH group versus 42% (95%CI; 27–54%) for placebo (NNT=6.5). Somnolence was reported by 48% of the participants from AH and 22% from placebo group ($p = 0.063$), despite no one participant interrupted the treatment due to adverse effects. There were three dropouts, two from the AH group, unrelated to adverse effects.

CONCLUSION: This study provides a proof of concept to target mast cells as a possible therapeutic target for melasma, which should be explored in other strategies to maximize its benefits and prevent its recurrence after bleaching. In conclusion, oral ketotifen well associated with famotidine was improved and improved facial melasma.

Key-words: Melasma; Mast cells; Sun light; Ultraviolet radiation ; Antihistamine.

Sumário

Revisão da literatura	10
Objetivos	30
Artigo principal.....	31
Conclusão	33
Perspectivas:	34
Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	35
Apêndice 2: Anamnese T0	37
Apêndice 3: Anamnese T60	38
Apêndice 4: Questionário de qualidade de vida - MelasQol	39
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	41
Anexo 2: Produção científica durante o mestrado.....	45

Revisão da literatura

A palavra melasma tem origem na Grécia, onde “*melas*” significa preto⁽¹⁾. É caracterizada por máculas acastanhadas a enegrecidas, de distribuição simétrica e limites irregulares, acometendo exclusivamente áreas fotoexpostas, sendo a face a localização mais prevalente.^(1,2)

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO:

No ano de 2018, a Sociedade Brasileira de Dermatologia publicou um estudo sobre o perfil nosológico das consultas dermatológicas no País: nesse levantamento, melasma correspondeu a 3,7% das 9.629 consultas registradas, sendo, portanto, o sétimo diagnóstico mais prevalente em procura por atendimento especializado, em todas as idades. ⁽³⁾

A sua incidência varia conforme a composição étnica da população estudada e com a incidência solar local, sendo mais prevalente nas regiões tropicais e em indivíduos de maior fototipo de Fitzpatrick.^(4,5) Algumas populações são mais afetadas pelo melasma, como oriundos do Oriente Médio, asiáticos, índios, afro-americanos e latino-americanos; em oposição aos europeus do norte, aborígenes australianos, ameríndios e nativos subsaarianos. Um estudo de ancestralidade genômica sugeriu que as mulheres brasileiras com maior miscigenação e genes relacionados à ancestralidade africana foram mais afetadas pelo melasma facial.^(6,7)

Melasma é mais frequente em mulheres, sendo que a relação entre os sexos varia conforme a população estudada.⁽⁷⁾ Em geral, as lesões têm início entre a segunda e quarta décadas de vida, sugerindo uma possível influência hormonal em seu desenvolvimento. ⁽⁸⁾ Ikino e colaboradores, no ano de 2015, encontraram uma média de idade entre mulheres com melasma de $38,4 \pm 6,8$ anos.⁽⁹⁾

Indivíduos de fototipo III a V de Fitzpatrick são os mais acometidos. Em um estudo brasileiro envolvendo 302 brasileiros com melasma, 34,4% eram fototipo III, 38,4% fototipo IV e 15,6% fototipo V.⁽⁵⁾ Entre os fototipos extremos o melasma é raro, uma vez que indivíduos de fototipo I não produzem pigmentação adicional após exposição solar, e os de fototipo VI já atingiram a máxima eficiência pigmentar.⁽¹⁰⁾

O melasma depende de susceptibilidade genética, desencadeada por fatores hormonais e ambientais.⁽⁸⁾ Entretanto, nenhum destes, isoladamente, é responsável pelo desenvolvimento desta dermatose.⁽⁴⁾

A idade de início do melasma se correlaciona com o fototipo e a presença de história familiar positiva. Pacientes com fototipos II e III e história familiar de melasma têm início mais

precoce das lesões cutâneas, quando comparados com os fototipos IV, V e VI.⁽⁵⁾

A exposição solar é o principal fator de risco. A radiação ultravioleta (RUV) estimula diretamente os melanócitos, mas também afeta os queratinócitos, os mastócitos (MC) e os fibroblastos, que regulam a melanogênese de forma parácrina.^(11,12) O UVB tem um efeito fundamental na epiderme, enquanto o UVA se estende na derme superior. A exposição crônica à RUV leva ao fotoenvelhecimento e ao estado oxidativo que contribui para a melanogênese sustentada no melasma.⁽¹²⁾

Outra evidência do papel da exposição solar é a piora importante das lesões durante o verão. Na verdade, qualquer radiação pode interagir com os tecidos biológicos e seus efeitos variam de acordo com seu comprimento de onda, intensidade, penetração na pele, regime de exposição e a suscetibilidade individual (por exemplo, fototipo da pele e local do corpo). No entanto, no melasma, o papel exato de cada comprimento de onda ou o efeito de sua combinação não são completamente compreendidos.⁽¹³⁾

A base genética do melasma é sustentada por sua ocorrência em parentes de primeiro grau, relatada por 41–61% dos pacientes no Brasil, enquanto a prevalência geral esperada em adultos, na mesma região, é de 16–28%.^(4,5) O melasma facial também foi evidenciado em irmãs gêmeas idênticas. Além disso, o melasma familiar está associado a uma duração prolongada e uma indução menos provável por contraceptivos hormonais.⁽⁵⁾ A avaliação de 67 famílias brasileiras com melasma, por meio de um modelo de segregação complexo ajustado por idade, fototipo, sexo, exposição solar, uso de anticoncepcional oral e gravidez, revelou um componente genético com herança autossômica dominante.⁽¹⁵⁾

Os hormônios sexuais femininos são fatores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento e comprometimento do melasma, e sua preponderância (7–10 vezes maior) em mulheres férteis reforça essa hipótese. O desequilíbrio hormonal devido à gravidez, tumores ovarianos, terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais hormonais estimula a melanogênese.⁽¹⁵⁾ No entanto, a prevalência de melasma após estímulos hormonais varia de acordo com a população, sendo 15%–56% entre as mulheres grávidas e 11%–46% associado ao uso de anticoncepcionais hormonais.^(1,5,16,17) Em relação às outras alterações endócrinas, as anormalidades da tireoide foram sugeridas como associadas ao melasma. Além dos resultados controversos dos estudos, nenhum foi realizado com metodologia adequada para levantar uma hipótese razoável para sustentar essas alterações na patogênese do melasma. A prevalência de distúrbios da tireoide em mulheres brasileiras com melasma foi semelhante à da população com idade prevista (25,3%).⁽⁵⁾

O melasma tem sido associado a outros desencadeantes como medicamentos, tratamentos estéticos, dermatite de contato e eventos estressantes. O papel de drogas tóxicas e cosméticos foi hipotetizado. Um estudo indiano utilizou testes de contato que resultaram em reações positivas em 43% dos pacientes (cetrimida: 52%; mistura de galato: 31%; e timerosal: 24%), sugerindo sensibilidade cosmética como um possível gatilho para o melasma. ⁽¹⁸⁾

Eventos estressantes foram associados ao desenvolvimento ou comprometimento do melasma. ^(19,20) Na verdade, os hormônios relacionados ao estresse, como os peptídeos derivados da clivagem da proopiomelanocortina (POMCs), são melanogênicos durante a ativação do receptor de melanocortina 1 (MC1R), como ocorre na doença de Addison, embora a produção pituitária fisiológica não tenha efeito na pigmentação da pele. Muitas mulheres com melasma fazem uso de antidepressivos e ansiolíticos por apresentarem altos escores de ansiedade, depressão, baixa autoestima e má qualidade do sono. Além disso, uma alta precisão no reconhecimento de expressões faciais de medo também é observada nessas mulheres, sugerindo um processamento cerebral diferenciado de emoções. ^(19,20,21)

LESÕES CLÍNICAS:

Clinicamente, as lesões são máculas acastanhadas a enegrecidas, de distribuição simétrica, formato irregular e limites nítidos. ^(1,5)

As lesões acometem apenas áreas fotoexpostas, sendo a face é a localização mais prevalente. Podem ocorrer lesões extrafaciais, como tórax anterior, braços e antebraços. ^(2,22) Os autores, em geral, subdividem o melasma facial quanto à região de acometimento em: centrofacial (lesões frontais, nasais, mentonianas e zigoma); periférico e combinado (lesões centofaciais e periféricas). Segundo Tamega e colaboradores, o padrão combinado (**Figura 1**) o mais comum dentre as mulheres com melasma facial, seguido pelo padrão centrofacial. ⁽⁵⁾



Figura 1. Melasma facial. Máculas acastanhadas de limites bem definidos localizadas a nas regiões zigomáticas, bucais, labial superior, frontal e superciliar. (arquivo do pesquisador)

O diagnóstico do melasma é clínico e, geralmente, não representa um desafio. Os principais diagnósticos diferenciais são: efélides, lentigo solar, melanodermia tóxica, hiperpigmentação pós-inflamatória, melanose friccional, ocronose, lúpus eritematoso cutâneo, fitofotodermatose, pelagra, nevo de Ota, manchas café com leite, ceratose seborreica, poiquilodermia de Civatte, hiperpigmentação periocular, pigmentação induzida por droga.^(1,23)

Apesar do diagnóstico de melasma não imputar, em geral, dificuldade ao dermatologista, a dermatoscopia pode ser uma ferramenta de auxílio para diferenciar o melasma de outras dermatoses pigmentares. À dermatoscopia, as lesões se apresentam com padrão reticular de pigmentação com tons acastanhados que poupam as aberturas foliculares e de glândulas sudoríparas. Além disso, são evidenciados grânulos e glóbulos marrons, incluindo estruturas arqueadas e anulares. Vascularização aumentada e presença de telangiectasias também foram demonstradas.^(24,25) Li, Liu e Sun, em 2015, estudaram 20 pacientes com melasma facial. Todos apresentavam máculas marrons amareladas à dermatoscopia nas áreas de melasma e nenhuma na pele normal. Não houve diferença entre rede capilar e a presença de pelos grossos entre as duas áreas (**Figura 2**).⁽²⁶⁾

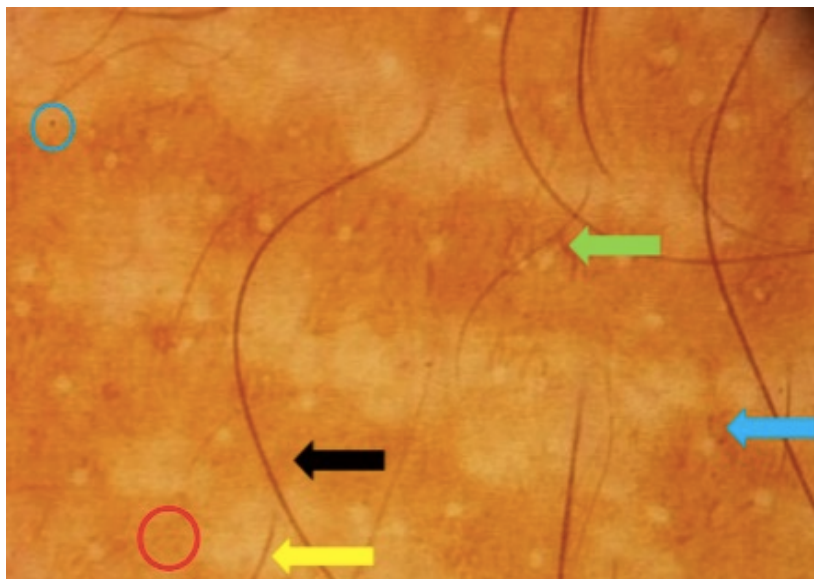


Figura 2. Dermatoscopia do melasma. Seta preta: áreas marrons homogêneas. Seta amarela: hipopigmentação perifolicular. Círculo vermelho: pontos marrons. Seta azul: pigmentação marrom-acidentada perifolicular. Seta verde: arcos marrons perifoliculares. Círculo azul: ponto acinzentado intrafolicular. (arquivo do pesquisador)

AVALIAÇÃO CLÍNICA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

O escore MASI (*Melasma Area and Severity Index*) foi proposto em 1994 por Kimbrough-Green e colaboradores. É amplamente utilizada para avaliação da gravidade e da resposta terapêutica em pacientes com melasma facial.⁽²⁷⁾ Nesta escala, a face é dividida em quatro regiões (frontal, malar direita e esquerda e mento) onde são avaliadas a área afetada, intensidade da pigmentação e a homogeneidade da pigmentação. O seu valor final decorre da soma dos escores da intensidade e homogeneidade da pigmentação, multiplicado pelo escore de área e um fator multiplicador para cada região.⁽²⁸⁾ O MASI é a medida de avaliação de desfecho mais utilizada em estudos de melasma.^(29,31)

Após 20 anos de sua descrição, o MASI foi submetido a um processo de validação, tendo sido eliminado o critério de homogeneidade como parte do escore, o que resultou em um MASI modificado (mMASI).^(28,29) Para o cálculo de mMASI, utilizam-se a avaliação de pigmentação e a área de envolvimento das quatro regiões da face. O mMASI (Quadro 1) é mais fácil de calcular em comparação ao MASI; há um excelente grau de concordância entre os dois escores, sendo o mMASI confiável, válido e responsivo a mudanças na gravidade do melasma.⁽²⁸⁾

Quadro 1. mMASI. Esquema de cálculo do índice de gravidade do melasma simplificado. O escore total varia de 0 a 24.(38–40)

	Intensidade de pigmentação*		Área Afe-tada**	Fator de mul-tiplicação	Valor
Frontal	()	X	X	0,3	
Malar Direita	()	X	X	0,3	
Malar Esquerda	()	X	X	0,3	
Mento	()	X	X	0,1	
MASI				SOMA TOTAL	

*Categorias: 0 nenhuma, 1 leve, 2 média, 3 marcante e 4 máxima.

**Categorias: 0 pele normal; 1=< 10%; 2 =10%-29%; 3 =30-49%; 4 =50%-69%; 5 =70%-89%; 6 =90%-100%.

A colorimetria é uma técnica não invasiva que vem sendo usada para aferir o clareamento das manchas após determinado tratamento (coordenada L*) e possíveis efeitos adversos das medicações, como o eritema. É realizada através de aparelhos específicos, que emitem uma luz branca que é refletida por determinada área da pele. Os resultados podem ser expressos usando vários sistemas de cores padrão, sendo o sistema L*a*b* o mais utilizado para quantificar a cor da superfície cutânea, no qual as cores são descritas pelo seu valor de luminosidade (L*), a quantidade de verde ou vermelho (a*) e a quantidade de amarelo ou azul (b*) que eles contêm. Na prática, o valor L* expressa o brilho relativo da cor (variando do preto ao branco) e junto com o valor b* é usado para medir a pigmentação; o valor a* captura melhor o eritema ou vermelhidão da pele. (25,30)

Instrumentos genéricos como *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e SKINDEX-16 foram desenvolvidos para avaliar igualmente o sofrimento físico e psicológico das doenças cutâneas. (32,33) Estes índices ponderam igualmente o sofrimento físico e psicológico decorrentes da condição dermatológica, o que não é adequado na avaliação do melasma, por exemplo, que tem maior interferência psicossocial do que física na vida do paciente. (34)

O MELASQoL (*Melasma Quality of Life Scale*) foi desenvolvido em 2003 por Balkrishnan e colaboradores para avaliação dos aspectos emocionais e psicossociais do paciente com melasma.(34). Este índice é composto por questões específicas ao melasma, sendo a principal ferramenta psicométrica para avaliação de qualidade de vida relacionada ao melasma. Consiste em

10 itens, pontuados de um a sete, sendo que escores mais altos indicam menor qualidade de vida. MELASQOL tem alta consistência interna, validade e poder discriminatório quando comparado ao DLQI e SKINDEX. (35)

No melasma, a gravidade clínica das lesões dermatológicas (avaliada pelo MASI) não apresenta alta correlação com as medidas psicométricas de sofrimento psíquico (como o MELASQOL), o que reitera o caráter subjetivo da percepção da doença. (35)

Apesar de as lesões serem assintomáticas, o acometimento de áreas visíveis, em mulheres em idade reprodutiva e economicamente ativa, associado às recidivas frequentes e dificuldade em tratamento gera significativo impacto na qualidade de vida das pacientes. (1,5,35) Pacientes com diagnóstico de melasma são mais propensas a um importante comprometimento da autoestima, assim como aumento de ansiedade e depressão. (20)

FISIOPATOLOGIA

A epiderme com melasma apresenta alterações morfológicas; além da hipermelanose, os melanossomos são mais proeminentes e, na derme papilar, a elastose solar é mais intensa. (36) O tecido subcutâneo é mais compacto que na pele adjacente, e a camada granular é atrófica, além da presença de achatamento da crista e afinamento epidérmico. Os núcleos dos queratinócitos basais apresentam tamanhos maiores, perda de polarização, formas irregulares, hiperpigmentação e heterogeneidade da cromatina em comparação com a pele vizinha. (36,37)

O elemento morfológico mais importante no melasma é o aumento da densidade epidérmica da eumelanina em todas as camadas, inclusive no estrato córneo, onde há maior degradação da melanina, em relação à pele adjacente. (38)

Os melanossomos do melasma são maiores, mais maduros e mais numerosos do que os da pele fotoexposta adjacente. Essas alterações são independentes do fototipo da pele. (39) A densidade de melanina na derme superior é aproximadamente 50 a 100 vezes menor do que na epiderme. Além disso, não há diferença na quantidade de melanina dérmica entre o melasma e a pele fotoexposta adjacente. (40)

As alterações da derme superior são sugeridas como responsáveis pela manutenção e recorrência do melasma. Há uma regulação dérmica parácrina da melanogênese por mecanismos não completamente conhecidos, causando estimulação permanente da pigmentação epidérmica, que é um processo induzido pela radiação ultravioleta com retroalimentação por citocinas relacionadas ao ciclo oxidativo de envelhecimento celular. Fibroblastos com fenótipo senescente são responsáveis pela liberação de fatores melanogênicos e pró-inflamatórios. (41,42)

Fatores autócrinos, parácrinos e mecanismos de adesão celular estão envolvidos na determinação da pigmentação cutânea e, quando desregulados, nas desordens pigmentares.⁽⁴⁴²⁾ Apesar de a melanogênese do melasma ainda não ser completamente entendida, sabe-se que tem padrão fisiopatológico diferente do que ocorre nas efélides, lentigos solares e no bronzeamento.⁽⁴³⁾

A radiação ultravioleta (RUV) 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. O UVB induz a expressão de p53 nos queratinócitos ativando a produção de proopiomelanocortinas (POMCs) e laminina-332 que estimula a melanogênese de forma parácrina.⁽⁴⁴⁾ UVB aumenta a atividade citocrínica (transferência de melanossoma) dos melanócitos.⁽⁴⁵⁾ Também contribui para a degradação das cadeias de heparan sulfato na membrana basal (MB), potencializando a transferência de estímulos melanogênicos da derme para a epiderme.⁽⁴⁶⁾ Por fim, o UVB induz a liberação de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas, e o VEGF, que estimulam a proliferação endotelial.⁽⁴⁷⁾

O UVA é muito menos eritematogênico, mas é mais eficaz na indução do escurecimento do pigmento e do bronzeamento tardio, especialmente em indivíduos de pele escura.⁽⁴⁸⁾ Ao contrário do UVB, o efeito do UVA nas principais biomoléculas da pele não é direto. A energia absorvida pelos cromóforos é transformada para gerar espécies reativas que levam ao estresse oxidativo.⁽¹²⁰⁾ A exposição à UVA também pode induzir o estado oxidativo sistêmico.⁽⁴⁹⁾

A exposição ao sol crônico também induz um fenótipo senescente em fibroblastos que secretam ativamente melanogênicos e fatores pró-inflamatórios.⁽⁵⁰⁾ O mastócito se degranula sob estímulos térmicos e UVR, liberando mediadores bioativos que induzem a melanogênese e contribuem para a derme superior e danos ao BM.^(11,51)

A irradiação UVA, UVB e azul-violeta de baixa dose fornecida por atividades ordinárias em ambientes fechados longe da janela, bem como a iluminação de lâmpadas domésticas e dispositivos eletrônicos são irrelevantes para a pigmentação da pele.^(49,52) Até o momento, não há investigação sistemática sobre o papel do radiação infravermelho solar no melasma. No entanto, uma grande pesquisa indiana revelou a associação da gravidade do melasma com a exposição ao calor ocupacional ou na cozinha.⁽⁵³⁾

O α MSH é um tridecapeptídeo com sequência idêntica ao ACTH nos primeiros 13 aminoácidos, sendo o mais potente indutor da eumelanogênese⁽⁵⁴⁾; seus efeitos são mediados pela ligação ao receptor de melanocortina 1 (MC1-R), que está expresso na superfície dos melanóci-

tos, bem como monócitos, neutrófilos, células da glia, astrócitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos. ^(43,54) Quando ocorre a ligação do α MSH ao seu receptor, há estímulo à síntese da tirosinase, deflagrando produção de eumelanina (**Figura 3**).

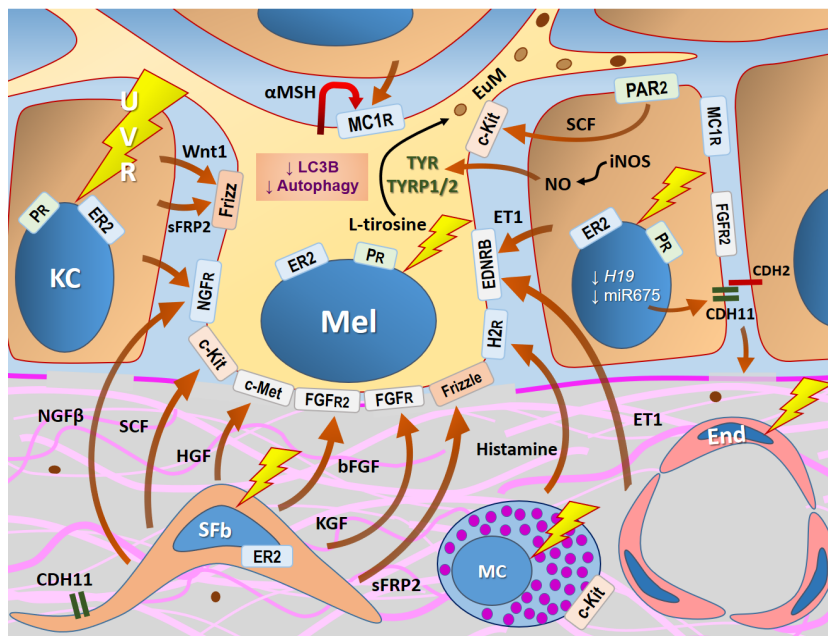


Figura 3. Representação esquemática de diferentes estímulos à melanogênese decorrentes da interação entre um queratinócito e fibroblasto com um melanócito (Arquivo do pesquisador).

A elastose solar (SE) é mais proeminente no melasma, do que na pele fotoexposta adjacente, como resultado da ativação de MMPs na derme superior.^(40,55) Não é considerada um epifenômeno secundário do fotoenvelhecimento, mas uma condição característica do desenvolvimento do melasma. A gravidade do melasma está correlacionada com a heterogeneidade do colágeno após sua fragmentação, celularidade da derme superficial, contagem de MCs e vasos sanguíneos dérmicos, melanócitos em pêndulo, compactação do estrato córneo e danos nas fibras elásticas, sugerindo um papel integrador de vários componentes em sua patogênese. ^(55,56)

Os MCs perivasculars estão aumentados na derme superior do melasma (**Figura 4**), em comparação com a pele adjacente.^(5,37) Além disso, o tratamento com ácido tranexâmico oral promoveu diminuição na contagem de MCs.⁽⁵⁷⁾

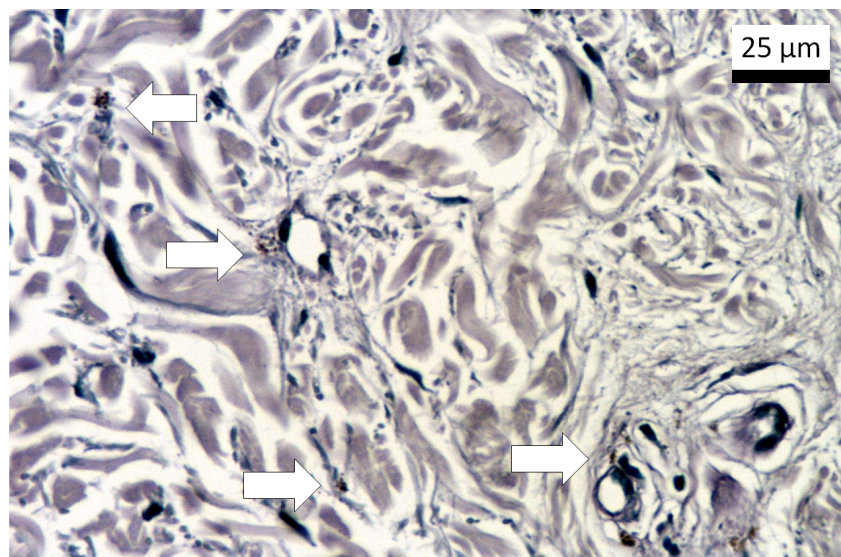


Figura 4. Mastócitos na derme superficial (setas) da pele com melasma, dispostos preferencialmente em topografia perivascular, com grânulos metacrômicos (púrpura) à coloração de azul de toluidina. (Fonte: 30).

Fibroblastos dérmicos também sofrem influência direta tanto da UVA quanto UVB, e também participam da atividade melanogênica no melasma.^(50,59) Fibroblastos da pele com melasma e da área perilesional secretam mais fator de crescimento de nervo (NGF)- β do que a pele glútea, sendo capazes de aumentar a melanogênese nos melanócitos epidérmicos humanos em cultura e na pele artificial.^(59,60)

A membrana basal da pele com melasma apresenta mais fragmentação e presença de melanócitos que se projetam da camada basal em direção à derme, sendo chamados de melanócitos em pêndulo.⁽⁵⁶⁾ Os danos da zona de membrana basal parecem decorrer do aumento de expressão de metaloproteinase 2, que ocorre frente à fotoexposição crônica.⁽⁵⁸⁾ O melasma também apresenta um componente vascular, que se relaciona ao aumento no número de vasos sanguíneos e *upregulation* de fator de crescimento do endotélio vascular.⁽⁴⁷⁾

Em conclusão, a resposta pigmentar no melasma está relacionada à interação de múltiplos fatores. À medida que a ciência dermatológica avança no conhecimento sobre a regulação da melanogênese normal, fotoenvelhecimento e patogênese do melasma, novas vias surgem como possíveis alvos para o tratamento eficaz e estratégias preventivas

MASTÓCITOS NA HIPERPIGMENTAÇÃO:

Os MCs não são usuais na pele fotoprotegida normal, pois são células efetoras nas reações alérgicas, e também participam da remodelação e reparo tecidual.⁽⁶¹⁾ Sua migração para a derme do melasma é mediada pelo fator de células tronco, secretado por fibroblastos senescentes (**Figura 5**).⁽⁶²⁾ A atividade é influenciada por efeitos ambientais, sofrendo degranulação por estímulos como calor, pressão e exposição aos raios UV. A inflamação e as neurocininas também induzem a liberação de uma variedade de mediadores biologicamente ativos (por exemplo, heparina, bradicinina, serotonina, tromboxano, prostaglandinas, leucotrienos). A mais relevante é a histamina, que é um componente predominante nos grânulos citosólicos.^(62,63) A histamina parece desempenhar um papel central na melanogênese, uma vez que melanócitos humanos tratados com histamina sofreram alterações morfológicas e aumento da atividade da tirosinase. Esses efeitos são completamente inibidos pelo antagonismo do receptor H2, mas não H1.⁽⁶³⁾

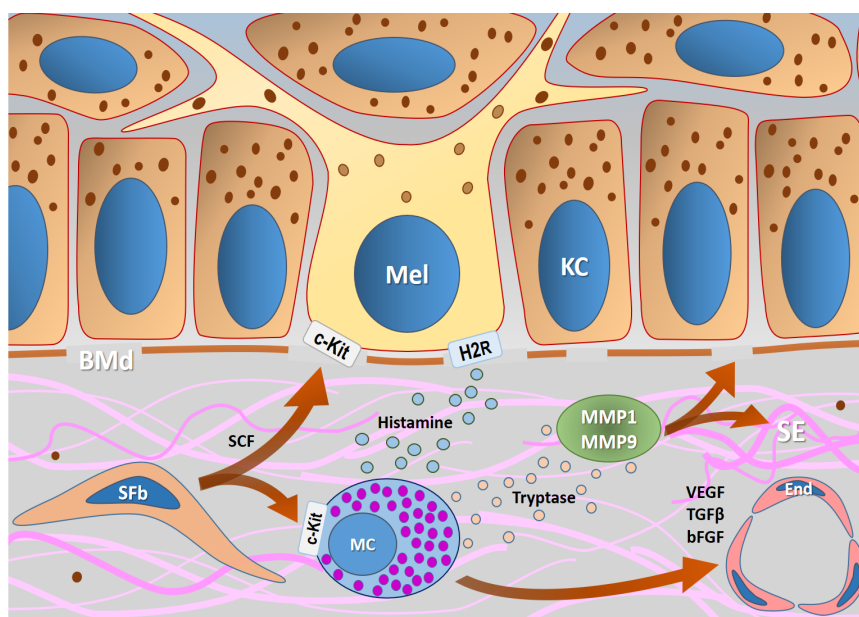


Figura 5 : Representação esquemática da interação entre fibroblastos senescentes e mastócitos no melasma. A histamina estimula a melanogênese diretamente através dos receptores H2 nos melanócitos. O fator de células-tronco é superexpresso no melasma, o que influencia a sobrevivência, migração e ativação dos mastócitos; liga-se ao receptor c-KIT, induzindo a melanogênese e o ciclo celular dos melanócitos. A triptase ativa MMP1 e MMP9, que degradam o colágeno tipo I e IV levando à degradação da matriz extracelular (elastose solar - SE) e dano à membrana basal. Os mastócitos também induzem a proliferação endotelial pela secreção de VEGF, bFGF e TGF- β (Arquivo do pesquisador).

Além disso, os MCs liberam enzimas que têm efeito tecidual local. A mais importante é a triptase, que contribui para a ativação das MMPs e degradação do colágeno na derme superior. Essas enzimas ativas degradam o colágeno tipo IV e danificam a membrana basal.⁽⁶⁴⁾

Os MCs podem induzir a proliferação vascular secretando fatores angiogênicos, incluindo VEGF, fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF2) e TGF β . Esses achados sugerem que os MCs estão associados ao fotoenvelhecimento crônico induzido por RUV, promovendo elastose solar, dano à e proliferação vascular, todas características predominantes no melasma.⁽⁶⁵⁾

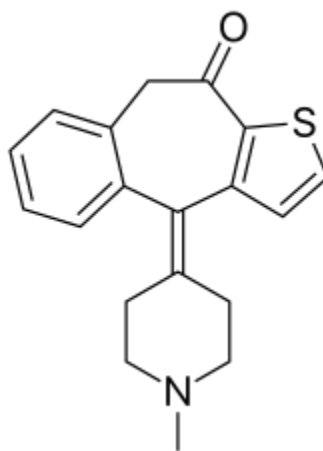
Grimbaldeson MA e colaboradores, demonstraram prevalência significativamente maior de mastócitos na pele sob maior exposição solar, sendo diretamente proporcional a expressão celular do c-kit.⁽⁶⁶⁾

Ainda, Yoshida et al. evidenciaram que a histamina induz efeitos melanogênicos nos melanócitos humanos, acumulando adenosina monofosfato cíclica e subsequentemente ativando a proteína cinase A, especialmente, através do receptor H2.⁽⁶³⁾

Os mecanismos subjacentes aos efeitos da radiação ultravioleta (UV) nos mastócitos da pele ainda não são bem compreendidos, porém a histamina parece ter papel fundamental. Kim, Mi-Sun et al. avaliaram que o uso de cetotifeno, um estabilizador de mastócitos, inibiu a formação de rugas induzida por irradiação UV sugerindo que sugerimos que os mediadores dos mastócitos ativados possam contribuir para a inflamação crônica da pele por irradiação UV.⁽⁶⁵⁾

A loratadina, antagonista do receptor H1 de histamina, diminuiu a síntese de melanina e a atividade da tirosinase, através da regulação negativa da via de sinalização do fator de transcrição associado à microftalmia, que por sua vez suprimiu a tirosinase, uma enzima essencial que controla a melanogênese.⁽⁶⁷⁾

No melasma, o número de mastócitos está significativamente elevado na derme superior.⁽³⁷⁾ Como a exposição à radiação ultravioleta é um dos principais fatores etiológicos no melasma, encontrar anormalidades no grau do material elastótico e no infiltrado de mastócitos pode ser um fator chave envolvido em sua patogênese.

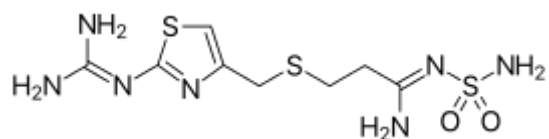
FUMARATO DE CETOTIFENO:

É indicado na prevenção de asma brônquica, quando associada com sintomas alérgicos. Também é indicado na prevenção e no tratamento de distúrbios alérgicos como urticária, dermatite, rinite alérgica e conjuntivite. O mecanismo exato pelo qual este fármaco inibe a ativação de mastócitos permanece desconhecido, mas uma das possibilidades seria o bloqueio de canais de Ca^{2+} ativados pela ativação de receptores para IgE, o que impediria a liberação de histamina e outros mediadores alérgicos ⁽⁶⁸⁾.

Cetotifeno tem potencial de estabilizar a membrana de mastócitos, reduzindo sua liberação de histamina e de triptase. Em ratos, o uso de cetotifeno reduziu o influxo de mastócitos induzido pela radiação ultravioleta.

O cetotifeno apresenta mínimas interações medicamentosas, especialmente potencializando os efeitos sedativos de hipnóticos e ansiolíticos. Em ensaios clínicos com doses maiores (2mg 2x ao dia), promoveu até 28% de sonolência, o que se torna menos evidente em doses mais baixas (1mg 2x ao dia).⁽⁶⁵⁾

FAMOTIDINA



É comumente utilizada no tratamento de úlcera duodenal e gástrica. Trata-se de um potente antagonista do receptor H₂ de histamina, de longa duração. A famotidina reduz o conteúdo de ácido e pepsina, assim como o volume de secreção gástrica basal ou estimulada e é altamente eficaz no tratamento da úlcera duodenal ⁽⁶⁹⁾.

O bloqueio de receptores H₂ está relacionado à inibição da melanogênese induzida por histamina, em culturas de melanócitos.

Entre os bloqueadores H₂, a famotidina demonstra menor interação medicamentosa entre os fármacos que utilizam a via do citocromo P450.

TRATAMENTO:

Até o momento, não há tratamento curativo para o melasma, cuja prevalência tende a diminuir gradualmente após a menopausa. As opções disponíveis visam à redução da produção de melanina em detrimento do rearranjo dérmico e dos fatores que desencadeiam o melasma.

O tratamento tem como principal objetivo o clareamento, a prevenção e redução da área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos.

A primeira linha de tratamento consiste na combinação entre fotoproteção de amplo espectro, camuflagem e compostos que inibam a síntese de melanina.⁽⁷⁰⁾ A segunda linha envolve os *peelings* químicos. Lasers e terapias com luz são indicados em pacientes refratários a tratamentos tópicos, mas há o risco de agravamento das lesões.⁽⁷⁰⁾

Fotoprotetores: São fundamentais durante o tratamento com despigmentantes e pós-tratamento, auxiliando na prevenção de recidiva.⁽⁷⁰⁾ Os filtros solares devem ser de amplo espectro, visto que a melanogênese no melasma pode ser induzida tanto por UVB, UVA e luz visível (VL) de comprimento de onda curto. A proteção contra UVB em protetores solares é determinada mundialmente pelo seu fator de proteção solar (FPS), para atividades diárias de rotina um protetor solar FPS 30 pode prevenir a vermelhidão da pele e o fotoenvelhecimento. ⁽⁷¹⁾ No entanto, como a maioria dos pacientes costuma aplicar até 50 % da camada recomendada de protetores

solares tópicos sobre a pele, produtos com FPS mais alto (por exemplo, FPS \geq 50) são recomendados para pacientes com distúrbios pigmentares. ⁽⁷²⁾

Como a maioria dos protetores solares apresenta desempenho inferior na vida real devido à baixa quantidade de uso do produto ou reaplicação insuficiente, especialmente para proteção UVA e LV, medidas comportamentais como o uso de guarda-sol, blusas de mangas longas, chapéus, filme opaco veicular, óculos de sol e roupas com proteção à RUV devem ser reforçadas para pacientes com melasma.

Hidroquinona e Tripla Combinação: A hidroquinona é o despigmentante mais estudado no tratamento do melasma e atua inibindo a tirosinase,⁽⁷³⁾ evitando a conversão de DOPA em melanina. Também inibe a síntese de DNA e RNR, podendo alterar a formação de melanosomos.⁽⁷³⁾ A eficácia e a toxicidade da hidroquinona tópica dependem de sua concentração, veículo e estabilidade química do produto final, geralmente é utilizada na forma de creme de 2% a 5% na hora de dormir. O efeito despigmentante pode ser observado após cinco a oito semanas e o tratamento pode ser continuado por até um ano. ⁽⁷⁴⁾ A eficácia da hidroquinona é otimizada quando associada a retinóides e corticosteróides tópicos. Em 1975, Kligman e Willis descreveram o uso da associação de tretinoína 0,1%, hidroquinona 5% e dexametasona 0,1% no clareamento da pele. ⁽⁷⁵⁾ Atualmente, a associação de tretinoína 0,05% com hidroquinona 4% e acetona fluocinolona 0,01% (tripla combinação - TC) é considerado o tratamento tópico padrão ouro do melasma devido ao seu potente e rápido efeito clareador.⁽⁷⁶⁾

Outros agentes tópicos: Existem vários produtos tópicos promissores em prospecção para o tratamento do melasma, porém poucos foram testados por meio de ensaios clínicos randomizados.

Cisteamina: Um composto que pode ser encontrado naturalmente como um produto da degradação da L-cisteína, possui propriedades antioxidantes e despigmentantes devido à inibição das enzimas peroxidase e tirosinase, Um ensaio clínico randomizado, avaliador-cego, com 40 mulheres brasileiras com melasma facial submetidas a filtro solar colorido de amplo espectro e aplicação noturna de cisteamina a 5% ou hidroquinona a 4% por 16 semanas resultou em redução de MASI de 32% para o grupo cisteamina e 52% para o grupo hidroquinona.⁽⁷⁷⁾

Tiamidol: O tiamidol (isobutilamido-tiazolil-resorcinol) é um novo inibidor potente da tirosinase que provou prevenir a hiperpigmentação induzida por UVB na pele humana.⁽⁷⁸⁾ Um estudo controlado randomizado com 50 mulheres brasileiras com melasma comparou uma dupla cama-

da de tiamidol 0,2%, duas vezes ao dia, com hidroquinona 4% noturna por 12 semanas, além de protetor solar colorido de amplo espectro. A redução do mMASI foi de 43% para o grupo tiamidol e 33% para o grupo hidroquinona.⁽⁷⁹⁾

Ácido azelaico: Composto derivado da levedura *Pityrosporum ovale*. É um fraco inibidor da tirosinase, além de reduzir a síntese de DNA de melanócitos. Pode ser usado em pacientes grávidas e lactantes, sendo geralmente bem tolerado.⁽⁸⁰⁾

Niacinamida: É uma forma biologicamente ativa da niacina (vitamina B3), atua diminuindo a transferência de melanosomos para os queratinócitos. A niacinamida tópica induz um efeito estabilizador da função da barreira epidérmica com aumento da síntese proteica e de ceramidas, além da diferenciação dos queratinócitos, melhorando o microrrelevo da pele e atenuando as rugas finas, em além disso, promove efeito anti-inflamatório na pele.⁽⁸¹⁾

Tratamentos sistêmicos:

Ácido tranexâmico: É um agente antifibrinolítico sintético análogo da lisina que inibe competitivamente a ativação do plasminogênio em plasmina. Promove a inibição da atividade da tirosinase, bloqueando a interação de melanócitos e queratinócitos através da inibição do sistema plasminogênio/plasmina. O ácido tranexâmico também diminui a atividade dos mastócitos e inibe o fator de crescimento de fibroblastos.⁽⁸²⁾

Picnogenol: É o extrato obtido da casca do pinheiro marítimo francês, *Pinus pinaster*, que têm demonstrado atividade antioxidante e anti-inflamatória capaz de estimular a síntese da enzima óxido nítrico sintase induzida, além de possuir atividade antitirosinase levando à supressão da biossíntese de melanina. Um estudo controlado randomizado avaliou a adição de 150mg de picnogenol oral (ou placebo) a um filtro solar colorido de amplo espectro e combinação tripla, em 44 mulheres com melasma. Aos 60 dias, a redução do mMASI foi superior para o grupo que tomou picnogenol oral (49% vs 34%).⁽⁸³⁾

***Polypodium leucotomus*:** é uma samambaia da família *Polypodiaceae*, nativa da América Central e do Sul. Seu mecanismo de ação exato não é conhecido, mas é um potente antioxidante, e parece funcionar mantendo a integridade estrutural da matriz extracelular, que geralmente é afetada pela radiação ultravioleta.⁽⁸⁴⁾ Essas propriedades levaram à hipótese de ser eficaz para o tratamento do melasma, no entanto, um estudo envolvendo 40 mulheres hispânicas com melasma moderado a grave usando protetor solar e randomizadas para receber placebo oral ou 720mg de extrato de PL diariamente por 12 semanas não revelou diferença na redução de MASI entre elas.⁽⁸⁴⁾

Atualmente, tem-se estudado o papel de novos ativos no tratamento do melasma. Estratégias que levem a reduzir o estresse oxidativo local e sistêmico, estabilizar os mastócitos da derme superior, diminuir a melanogênese sem toxicidade dos melanócitos, remover a melanina epidérmica sem estímulo inflamatório, reverter a senescência e induzir a autofagia são consideradas promissoras.

Não há estudos, até o momento, que explorem a estabilização dos mastócitos no melasma. Como a exposição à radiação ultravioleta é um dos principais fatores etiológicos no melasma, encontrar anormalidades no grau do material elastótico e no infiltrado de mastócitos pode ser um fator chave envolvido em sua patogênese.

Referências:

1. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771–82.
2. Cestari T, Peruzzo J, Giongo N. Definition, incidence, and etiology of melasma in brown skin. In: Handog EB, Enriquez-Macarayo MJ. *Melasma and vitiligo in brown skin.* India: Springer; 2017. p. 13–9.
3. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):916–28.
4. 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):588–94.
5. Tamega A de A, Miot LDB, Bonfiatti C, et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(2):151–6.
6. D’Eliia MP, Brandao MC, de Andrade Ramos BR, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet* 2017;18:17.
7. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin.* 2003;21(4):601–7.
8. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):689–697.
9. Ikino JK, Nunes DH, Silva VPM da, et al. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol.* 2015;90(2):196–200.
10. 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.
11. Skalar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultravioleta radiativa, visible light, and infrared radiativa on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12:54–64.
12. Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis. *Br J Dermatol* 2018; 17:632–9.
13. Alcantara GP, Esposito ACC, Olivatti TOF, et al. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):684–690.
14. Ishiy PS, Silva LRE, Penha MÁ, et al. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):529–31.
15. Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominante paterna of segregation. *Arch Dermatol Res* 2018; 310:827–31.
16. Moin A, Jabery Z, Falha N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45:285–8.
17. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg, 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;23(11):1254–62.
18. Prabha N, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Cosmetic contact sensitivity in patients with melasma: results of a pilot study. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:316219.
19. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma : a mask of stress. *Br J Dermatol.* 1991; 125:192–3.
20. Esposito MCC, Esposito ACC, Jorge MFS, et al. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an Internet-based survey in Brazil. *In J Dermatol.* 2021;60:e346–37.
21. França MLM, Miot HA, Schmitt JV, Coutinho TV. Evaluation of facial expressão recognition in patients with melasma: a cross-sectional study. *Surg Cosm Dermatol.* 2020;12:245–50.
22. Sarkar R, Arora P, Garg VK, et al. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):426–35.
23. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin.* 2000;18(1):91–98.
24. Sonthalia S, Jha AK, Langar S. Dermoscopy of Melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2017 Nov-Dec;8(6):525–52.
25. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May;54(5 Suppl 2):S282–90.
26. Li Y, Liu J, Sun Q. Characteristic dermoscopic features of melasma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Acad Med Sin.* 2015;37(2):226–9.
27. 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.
28. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámula A, et al. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol.* 2016;152(9):1051–2.
29. Abou-Taleb DAE, Ibrahim AK, Youssef EMK, Moubasher AEA. Reliability, validity, and sensitivity to change over-time of the modified Melasma Area and Severity Index score. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2017;43(2):210–7.
30. Serup J, Agnere T. Colorimetric quantification of erythema - a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:267–72.
31. Tay EY, Gan EY, Tan VWD, Lin Z, Liang Y, Lin F, et al. Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1535–40.
32. 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):572–7.
33. Sinlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–6.

34. 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.
35. 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.
36. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, et al. Morphological and functional comparative study of melanocytes in melasma lesions. *An Bras Dermatol.* 2007;82(6):529–34.
37. Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, et al. Exploratory Study of Epidermis, Basement Membrane Zone, Upper Dermis Alterations and Wint Pathway Activation in Melasma Compared to Adjacent and Retroauricular Skin. *Ann Dermatol.* 2020; 32:101-8.
38. Moncada B, Sahagun-Sanchez LK, Torres-Alvarez B, et al. Molecular structure and concentration of melanin in the stratum corneum of patients with melasma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:159-60.
39. Miot LD, Miot HA, Poletini J, et al. Morphologic changes and the expressão of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparativa study. *Am J Dermatopathol* 2010;32:676-82.
40. Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, et al. Exploratory Study of Epidermis, Basement Membrane Zone, Upper Dermis Alterations and Wint Pathway Activation in Melasma Compared to Adjacent and Retroauricular Skin. *Ann Dermatol* 2020; 32:101-8.
41. Terazawa S, Imokawa G. Signaling Cascades Activated buy UVB in Human Melanocytes Lead to the Increased Expression of Melanocyte Receptors, Endothelin B Receptor and c-KIT. *Photochem Photobiol* 2018;94:421-31.
42. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on epidermal/dermal cross-talk. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):279–89.
43. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, et al. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):623–35.
44. Chung H, Jung H, Lee JH, et al. Keratinocyte-derived laminin-332 protein promotes melanin synthesis vira regulation of tirocine uptake. *J Biol Chem* 2014;289:21751-9.
45. Singh SK, Kurfurst R, Nizard C, et al. Melanin transfer in human skin cells is mediated by filopodia- a model for homotypic and heterotypic lysosome-related organelle transfer. *Faseb J* 2010;24:3756-69.
46. Iriyama S, Ono T, Aoki H, et al. Hyperpigmentation in human solar lentigo is promoted by heparanase-induced loss of heparan sulfate chains at dermal-epidermal junction. *J Dermatol Sci* 2011;64:223-8.
47. Kim EH, Kim YC, Lee ES, et al. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46:111-6.
48. Polefka TG, Meyer TA, Agin PP, et al. Effects of solar radiation on the skin. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11:134-43.
49. Alcantara GP, Esposito ACC, Olivatti TOF, et al. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):684-690.
50. Shin J, Kim J-H, Kim EK. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1577–80.
51. Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, et al. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. *Exp Dermatol.* 2018;27:3-8.
52. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:2092-7.
53. 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.
54. Thody AJ, Graham A. Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res.* 1998;11(5):265–74.
55. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castaneda-Cázares JP, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(3):291–5.
56. Lee D, Park K-C, Ortonne J, et al. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):684–6.
57. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *J of Health Science.* 2007;53(4):389-96.
58. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on epidermal/dermal cross-talk. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):279–89.
59. Espósito AC, de Souza NP, Miot LD, et al. Expression of OPN3 in fibroblasts, melanocytes, and keratinocytes of skin with facial melasma in comparison with unaffected adjacent skin. *An Bras Dermatol.* 2021;96: 367- 9.
60. Byun JW, Park IS, Choi GS, et al. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(6):601–9.
61. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, et al. What is the physiological function of mas cells? *Exp Dermatol* 2003;12:886-910.
62. Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, et al. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. *Exp Dermatol* 2018;27:3-8
63. Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by proteina kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;11:334-42.
64. Iddamalgoda A, Le QT, Ito K, et all. Mas cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300 Suppl 1:S69-76.
65. Kim M S, Lee D H, et al. Mast cell stabilizer, ketotifen, prevents UV-induced wrinkle formation. *J Invest Dermatol.*

- 2013; 133: 1104-7.
66. Grimaldeston M A, Simpson A, Finlay-Jones J J, et al. The effect of ultraviolet radiation exposure on the prevalence of mast cells in human skin. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 300-6.
 67. Moon HR, Jo SY, Kim HT, et al. Loratadine, an H1 Antihistamine, Inhibits Melanogenesis in Human Melanocytes. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5971546.
 68. Lambiase A, Micera A, Bonini S. Multiple action agents and the eye: do they really stabilize mast cells?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):454-465.
 69. Smith JL. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion*. 1985;32(Suppl 1):15-23.
 70. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther*. 2014;4(2):165-86.
 71. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6 Suppl 1):1-74
 72. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, et al. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes[published online ahead of print, 2022 Mar 1]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022
 73. Ennes SBP, Paschoalick RC, Mota de Avelar AM. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat*. 2000;11:173-79
 74. Grimes PE. Melasma: Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131(12):1453-7.
 75. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol*. 1975;111(1):40-8.
 76. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, et al. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7):760-72.
 77. Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, et al. A comparative study of tropical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol*. 2009;59(12):1531-6.
 78. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, et al. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2021;21(3):987-92.
 79. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1881-1887.
 80. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(4):282-7.
 81. Navarrete-Solis J, Castanedo-Cazares JP, Torres- Alvarez B, et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:379173.
 82. Tan AWM, Sen P, Chua SH, et al. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):e105-e8.
 83. Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC, et al. 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;35(2):502-8.
 84. Gol CL, Chuah SY, Tien S, et al. 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(3):14-9.

Objetivos

Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de cetotifeno 1 mg em associação com famotidina 40mg no tratamento de melasma, comparado ao uso isolado de placebo, com base no mMASI, MELASQoL e colorimetria.

Artigo principal

JEADV

LETTER TO THE EDITOR

Oral ketotifen associated with famotidine for the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Dear Editor,

Upper dermal mast cells are markers of chronic photoexposure, and they are more prominent in melasma than in unaffected adjacent skin.¹ As mast cells degranulate under stimulation [e.g. heat, ultraviolet rays (UV) exposure], and several treatments for melasma, such as oral tranexamic acid, topical nicotinamide and topical corticosteroids reduce them, such cells are thought to play a key role in melasma pathogenesis.^{2,3} To date, there are no studies exploring the stabilization of mast cells and H2 blockade as a potential therapeutic strategy in melasma.

We performed a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study conducted in three Brazilian dermatologic centres from March 2020 to February 2021 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral 1mg ketotifen and 40 mg famotidine (AH) in association with broad-spectrum tinted sunscreen for the treatment of facial melasma.

A total of 74 women aged between 20 and 55 years, with facial melasma and without treatment (except sunscreen) for the last 30 days or more (except sunscreen), were included and randomized to receive the combination of AH, or placebo, twice a day, for 60 days.

The primary outcome was the change from the baseline Modified Melasma Area Severity Score (mMASI) assessed at day of inclusion (D0) and 60 days after the inclusion (D60). The participants were also evaluated regarding Melasma Quality of Life Index (MELASQoL), and the colorimetry of their melasma and adjacent unaffected skin (Dif-L* – difference in colorimetric luminosity between them). The Global Aesthetic Improvement Scale was used to assess the difference in the global appearance of the melasma through standardized photographs (D0 vs. D60), by two blinded evaluators.

The baseline characteristics of the population (Table 1) were similar between the groups ($P > 0.20$). There were three drop-outs (two at AH), all of which were unrelated to adverse effects.

The main outcomes are displayed in Fig. 1. Both groups exhibited reductions in mMASI, MELASQoL and colorimetry. At 60 days, the average reduction in mMASI was 23% (17–29%) for AH and 13% (5–22%) for the placebo ($P = 0.011$). The reduction in mMASI and the colorimetry were superior for the AH group ($P < 0.05$). The improvement of melasma was

Table 1 Main baseline clinical and demographic characteristics of the sample

	AH	Placebo	Total
<i>n</i>	34	34	74
Age (years)†	43 (6)	43 (8)	43 (7)
Phenotype			
II	0 (–)	1 (3%)	1 (1%)
III	20 (54%)	15 (41%)	35 (48%)
IV	13 (35%)	21 (56%)	34 (46%)
V	4 (11%)	0 (–)	4 (5%)
Pregnancies‡	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)
OCP	10 (27%)	9 (24%)	19 (26%)
Sun exposure (min/day)†	30 (0–60)	20 (0–60)	30 (0–60)
Family history (melasma)	25 (68%)	25 (68%)	50 (68%)
Melasma length (years)†	22 (10)	22 (10)	22 (10)
mMASI†	7.9 (3.6)	7.2 (3.4)	7.6 (3.5)
MELASQoL†	49.2 (13.2)	50.8 (14.3)	50.0 (13.7)
Dif-L†	7.9 (4.2)	7.0 (4.3)	7.4 (4.2)

AH, antihistamine group (oral 1 mg ketotifen + 40 mg famotidine); Dif-L*, difference between colorimetric luminosity (*L) from the melasma to the adjacent unaffected skin; MELASQoL, Melasma Quality of Life Scale; mMASI, modified Melasma Area Severity Index; OCP, current oral contraceptive use; OCP, oral contraceptive pills.

†Mean (standard deviation). ‡Median (p25–p75).

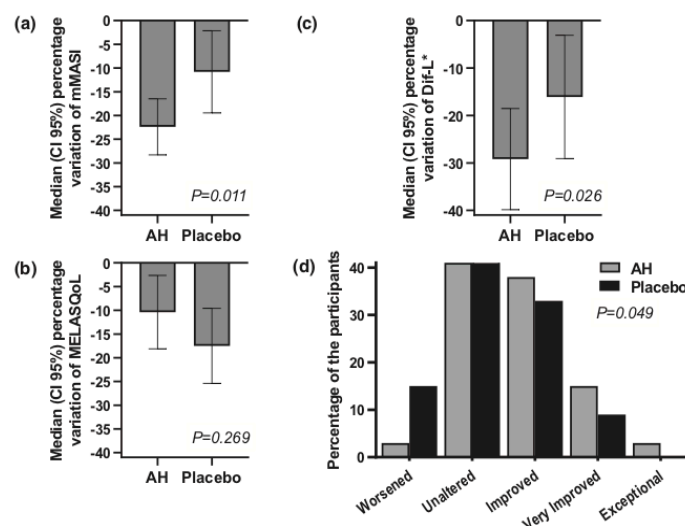


Figure 1 Main outcomes of the study ($n = 74$). (a) Percentile variation of mMASI; (b) percentile variation of MELASQoL; (c) percentile variation of the difference in colorimetric luminosity between melasma and adjacent non-affected facial skin; (d) Global Aesthetic Improvement Score at D60.

perceived in 57% (CI 95%; 41–68%) for AH participants versus 42% (CI 95%; 27–54%) for the placebo (number need to treat = 6.5).

Adherence regarding sunscreen applications and remaining capsules at D60 did not differ between the groups ($P > 0.100$). Somnolence was reported by 48% of the participants from AH and 22% from placebo group ($P = 0.063$), despite no interruption of treatment due to adverse effects.

Among the mast cell released bioactive mediators, histamine stimulates melanogenesis directly through H2 receptors in melanocytes.⁴ Stem cell factor is overexpressed in melasma, and it plays a role in mast cell survival, growth, migration and activation, and it binds to the c-KIT receptor, which influences melanogenesis and the melanocyte cell cycle.^{5,6} Tryptase activates MMP1 and MMP-9, which degrade type I and IV collagens leading to extracellular matrix degradation (solar elastosis) and basement membrane damage.⁷ Mast cells also induce vascular proliferation by secreting VEGF, FGF-2 and TGF- β .⁸ These elements support the role of mast cells in sustained melanogenesis in melasma.²

Ketotifen decreases the release of bioactive mediators, such as histamine, leukotrienes and proteases. It has been suggested as a treatment for photoaging after being found to prevent mast cell deposition, degranulation, skin thickening and wrinkles in UV-irradiated hairless mice.⁹

Famotidine is a H2-receptor antagonist that suppresses histamine-mediated melanogenesis and dendricity in cultured human melanocytes, whereas H1 and H3 antagonists have no inhibitory effect.¹⁰

This study provides proof-of-concept evidence for targeting mast cells as a possible treatment for melasma, which should be explored in combination with other strategies to maximize their benefits and prevent the relapse of melasma, after bleaching.

In conclusion, oral ketotifen associated with famotidine was well tolerated and promoted a slight improvement of facial melasma.

Acknowledgements

The patients in this study have given written informed consent to publication of their case details and images.

Conflict of interest

None.

Funding source

This study was not sponsored by any funding source, but it was an academic project supported by Unesp Medical School. Sunscreens were donated by Aché and Avène, which did not participate in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation,

Conclusão

Este estudo fornece evidências que estabilizadores mastocitários e anti-histamínicos devem ser explorados em combinação com outras estratégias para maximizar seus benefícios e prevenir a recidiva do melasma, após o clareamento.

Em conclusão, o cetotifeno oral associado à famotidina foi bem tolerado e promoveu discreta melhora do melasma facial.

Perspectivas:

O melasma é uma doença crônica de difícil tratamento, que tem como característica as recidivas frequentes após os tratamentos. Apesar das lesões serem assintomáticas, o acometimento de áreas visíveis, em mulheres em idade reprodutiva e economicamente ativas, associado às recidivas frequentes, geram significativo impacto na qualidade de vida das pacientes. Portanto, estudos para avaliar novas abordagens no tratamento do melasma devem ser explorados.

O número de mastócitos na derme superior está aumentado, assim como sua densidade em áreas fotoexpostas. A proliferação e migração dos melanócitos são estimuladas pela histamina, por meio da ativação da proteína kinase A via receptores H2, sendo um estimulador direto da melanogênese, como ocorre na urticária pigmentosa.

Esses elementos, associados aos resultados favoráveis de nossa pesquisa, sustentam o papel dos mastócitos na melanogênese do melasma. Assim, é necessário explorar a inibição dos mastócitos como uma possível nova abordagem no tratamento do melasma, em ensaios clínicos que explorem a combinação com outras estratégias (p.ex. ácido tranexâmico oral) para maximizar seus benefícios e prevenir a recidiva do melasma, após o clareamento.

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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 "Avaliação da eficácia do uso de Cetotifeno associado a Famotidina no tratamento oral 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 cetotifeno e sua associação com famotidina.

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 e ácidos em creme para clareamento do melasma.

As participantes receberão um comprimido, que pode ser cetotifeno associado a famotidina ou apenas um comprimido sem ativos, que deverá ser tomado 1 comprimido a cada 12 horas (ou seja, 2 comprimidos ao dia).

São complicações possíveis do tratamento oral: reações comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) - cefaleia, diarreia, constipação, tontura excitação, irritabilidade, insônia e nervosismo; reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): ardência ao urinar, necessidade de urinar frequentemente (cistite) e boca seca; reações raras (entre 0,01% e 0,1% dos pacientes): sonolência, aumento de peso, "Rash" cutâneo e/ou urticária. 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 "Cetotifeno associado a famotidina no tratamento do melasma". 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: Paula Basso Lima, Rua Professor Mário Caçace, 162 - Botucatu. Fone: (14) 98176-7644. E-mail: paulabassolima@hotmail.com

Pesquisadora: Joana Alexandria Ferreira Dias, Rua Professor Mário Caçace, 162 - Botucatu. Fone: (11) 94055-6072. E-mail: joana_alexandria@hotmail.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: Anamnese T0

Data: // Número _____

Nome: _____

Telefone de contato: _____

Data de Nascimento: _____

Profissão/Ocupação: _____

Fototipo: _____

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

Comorbidades: _____

História de Hipersensibilidade ao cetotifeno ou famotidina () Não () Sim

História pessoal de doença hepática ou renal () Não () Sim

Medicamentos em uso: _____

Uso de ACO: _____ Tempo uso: _____

G ___ P ___ A ___ C ___

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

Idade do surgimento do melasma: _____

Primeiro local acometido: _____

Fator desencadeante: _____

Tratamentos já empregados: _____



Apêndice 3: Anamnese T60

Nome: _____ Data ____/____/____

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

Se uso irregular, quantos comprimidos sobraram no frasco? _____

2. Efeitos Colaterais do comprimido? (Sonolência, tontura, diarreia, náuseas ou vômitos)

() 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? _____

4. Como avalia a qualidade da pele?

() 0-Piorou () 3-Muita melhora

() 1 - Mantém () 4 - Melhora excepcional () 2 - Pouca melhora

5. Qual sua percepção sobre a mancha?

() 0-Piorou () 3-Muita melhora

() 1 - Mantém () 4 - Melhora excepcional () 2 - Pouca melhora

OBS:



Apêndice 4: Questionário de qualidade de vida - MelasQoI

Nome: _____

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 exem-

plo: 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 das 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

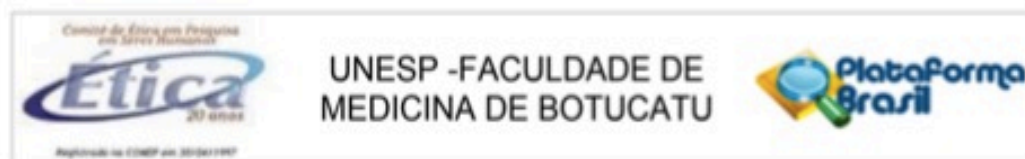
- Nem um pouco incomodado
- Não incomodado na maioria da vezes
- Não incomodado algumas vezes
- Neutro
- Incomodado algumas vezes

- 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

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia do uso de Cetotifeno associado a Famotidina no tratamento oral do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado com placebo

Pesquisador: Hélio Amante Miot

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 26340919.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.823.615

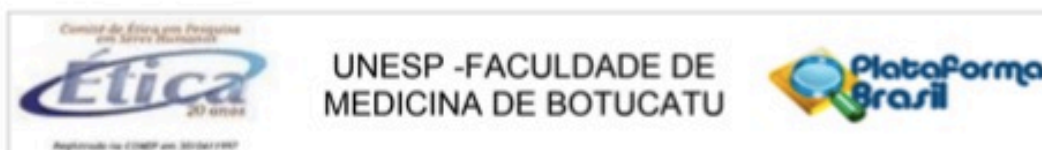
Apresentação do Projeto:

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.

Melasma é uma discromia frequente que afeta focalmente, áreas fotoexpostas, especialmente, em mulheres adultas. Há um importante infiltrado perivascular de mastócitos e de-gragação do colágeno na pele com melasma, em comparação com a pele adjacente. Mastócitos sob efeito de radiação ultravioleta e calor, liberam histamina e triptase, que interferem com a homeostase da derme superior, degradam colágeno e promovem melanogênese. Até o momento, a estabilização dos mastócitos e bloqueio dos receptores de histamina não foram testados no melasma. Ensaio clínico duplo-cego, paralelo, randomizado, controlado com placebo, envolvendo 44 mulheres adultas portadoras de melasma facial moderado a grave. Todas as participantes receberão filtro solar com cor (FPS 50), durante o estudo. As participantes serão randomizadas em dois grupos, um receberá cápsulas com cetotifeno 1mg e famotidina 20gm para uso 2x ao dia, por 8 semanas, o outro grupo, placebo. O desfecho principal será a redução do MASI, serão avaliados também colorimetria, MELASQoL, satisfação e efeitos adversos. A análise será conduzida por intenção de tratamento.

Critério de Inclusão: mulheres entre 18 e 60 anos com melasma facial, sem tratamento há pelo

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



Continuação do Parecer: 3.823.615

menos 30 dias, exceto pelo uso de protetor solar.

Critério de Exclusão: portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, história de hipersensibilidade a substância ativa cetotifeno ou famotidina ou a qualquer outro componente da formulação descrita, história pessoal de doença hepática, gestantes ou lactantes.

Haverá aplicação de washout: Foi proposto 30 dias de washout (sem tratamento ativo) devido ao ciclo da pele. A maior parte destes participantes são pacientes da instituição e já vêm em tratamento para sua condição que é crônica e recorrente.

Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção: Como se trata da exploração do possível efeito benéfico dos fármacos na doença, o uso de comparadores ativos poderia obnubilizar tal percepção. Ademais, nesta doença, mesmo o filtro solar (que será fornecido), tem eficácia avaliada entre 10 e 20% para o período do estudo, o que descaracteriza a "nenhuma intervenção", mas apenas a falta de um comparador ativo, nesta fase exploratória destes fármacos. **Tamanho da amostra:** 44 participantes, sendo 22 em cada grupo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar eficácia do cetotifeno combinado com famotidina orais no tratamento do melasma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Efeitos adversos ligados à intervenção como complicações possíveis do tratamento oral: reações comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) - cefaleia, diarreia, constipação, tontura excitação, irritabilidade, insônia e nervosismo; reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): ardência ao urinar, necessidade de urinar frequentemente (cistite) e boca seca; reações raras (entre 0,01% e 0,1% dos pacientes): sonolência, aumento de peso, "Rash" cutâneo e/ou urticária.

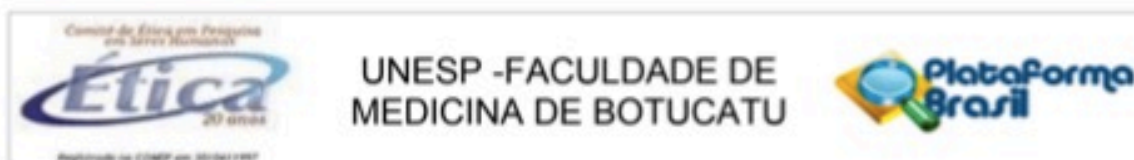
Benefícios: Ligados ao potencial desenvolvimento de novos tratamentos de baixo custo para dermatose crônica, e recidivante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante, com metodologia adequada. Este projeto terá um custo de R\$ 8.115,20, com financiamento próprio.

O recrutamento e inclusão dos pacientes terá início em 02/03/2020.

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



Continuação do Parecer: 3.823.615

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TODOS OS TERMOS OBRIGATÓRIOS FORAM ANEXADOS. TCLE adequado conforme Resolução 466/2012.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/02/2020, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

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_1472210.pdf	07/12/2019 21:48:23		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA.pdf	07/12/2019 21:47:50	Hélio Amante Miot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mestrado_jo.pdf	07/12/2019 21:47:37	Hélio Amante Miot	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/12/2019 21:47:13	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuenciaHcf.pdf	28/11/2019 16:27:35	Hélio Amante Miot	Aceito

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

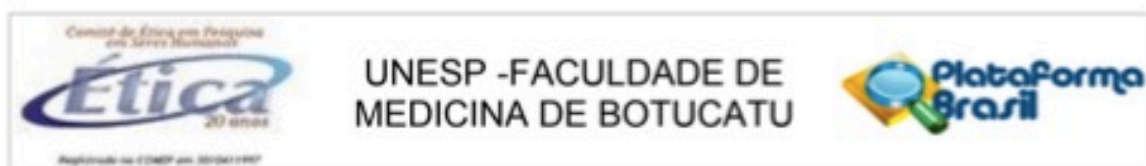
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.623.615

Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	28/11/2019 16:26:23	Hélio Amante Miot	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	28/11/2019 16:26:00	Hélio Amante Miot	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Fevereiro de 2020

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

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2: Produção científica durante o mestrado

- Campos LM, Dias JAF, Lima PB, Marques SA. Extraocular sebaceous carcinoma: tumor presentation of rapid evolution. *An Bras Dermatol*. 2022 Mar-Apr;97(2):268-271. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.017.
- Dias JAF, Campos LM, Schmitt JV, Marques SA. Symmetrical intertriginous and flexural exanthema related to the use of paracetamol. *An Bras Dermatol*. 2021 Sep-Oct;96(5):646-647. doi: 10.1016/j.abd.2020.08.023.
- 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. doi: 10.1111/jdv.16896.
- Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, Esposito ACC, Bagatin E, Miot LDB, Miot HA. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol*. 2020 Dec;59(12):1531-1536. doi: 10.1111/ijd.15146.
- Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, Esposito ACC, Bagatin E, Miot LDB, Miot HA. Concerns on comparing drugs in dermatologic treatments from different suppliers. *Int J Dermatol*. 2021 Feb;60(2):256-257. doi: 10.1111/ijd.15371.
- Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Sep;35(9):1881-1887. doi: 10.1111/jdv.17344.
- Dias JAF, Lima PB, Cassiano DP, Espósito ACC, Bagatin E, Miot LDB, Miot HA. Oral ketotifen associated with famotidine for the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Feb;36(2):e123-e125. doi: 10.1111/jdv.17692.