UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Paula Basso Lima

Ensaios clínicos de eficácia no tratamento do melasma facial em mulheres: tiamidol 0,2% e cisteamina 5% tópicos, e picnogenol 150 mg oral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

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

Botucatu
2022

Paula Basso Lima

Ensaios clínicos de eficácia no tratamento do melasma facial em mulheres: tiamidol 0,2% e cisteamina 5% tópicos, e picnogenol 150 mg oral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Doutora 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

Lima, Paula Basso.
Ensaios clínicos de eficácia no tratamento do melasma facial em mulheres : tiamidol 0,2% e cisteamina 5% tópicos, e picnogenol 150 mg oral / Paula Basso Lima. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Helio Amante Miot
Coorientador: Ana Cláudia Esposito
Capes: 40101029

1. Cisteamina. 2. Melanose. 3. Radiação ultravioleta. 4. Produtos naturais.

Palavras-chave: Cisteamina; Melasma; Picnogenol; Radiação ultravioleta; Tiamidol.

DEDICATÓRIA

Dedico esse título a cada minuto da minha vida que me dediquei à realização desse sonho.

Dedico a Deus por ter me guiado nesse caminho e me mostrado que tudo era possível.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, João e Goreti, que sempre abdicaram do que foi preciso para me deixar a minha maior herança, os estudos.

Ao meu irmão, João Pedro, meu maninho, aquele que por toda a sua vida foi o meu apoio e incentivo.

Ao meu marido, companheiro e maior inspiração, Caio. Foi ele que me fortaleceu e me fez ver que era possível chegar até aqui.

A minha filha canina, companheira de estudos, Aninha.

Aos meus pacientes que se voluntariaram ao estudo, graças a eles cheguei até aqui e por eles continuarei nas pesquisas científicas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Miot, pela confiança no meu trabalho desde a iniciação científica e por todo sua dedicação à ciência. Com certeza é a pessoa mais genial e brilhante que conheci.

A minha coorientadora, Prof. Dr. Ana Cláudia Espósito, por seu suporte durante todo o desenvolvimento do doutorado e por suas essenciais contribuições.

A minha amiga e parceira, Joana, que compartilhamos todas as vitórias e angústias desse processo.

Ao amigo Prof. Dr. Daniel Cassiano por seu entusiasmo com a ciência e essencial participação nos projetos.

À Prof. Dra. Luciane Miot, pelos ensinamentos e suporte.

À Prof. Dra. Ediléia Bagatin, pelas contribuições importantes e por possibilitar as expansão dos estudos.

À UNESP e FMB que me tornaram médica dermatologista e, agora, doutora.

Resumo

FUNDAMENTOS: Melasma é uma hipermelanose crônica que afeta áreas fotoexpostas, especialmente de mulheres em idade fértil. Até o momento, nenhum dos tratamentos descritos têm grande eficácia ou resultados sustentados. Novas abordagens terapêuticas precisam ser exploradas.

OBJETIVO: (1) Avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com tiamidol 0,2% versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 90 dias. (2) Avaliar a segurança e eficácia do picnogenol 75 mg via oral duas vezes ao dia versus placebo, associado à combinação tripla e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 60 dias. (3) Avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com cisteamina 5% versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 120 dias.

MÉTODOS: (1) Ensaio clínico de intervenção, randomizado, paralelo, avaliador-cego e controlado envolvendo 50 mulheres com melasma facial. Além do filtro solar com cor (FPS 60, PPD 20), as participantes foram randomizadas por simulação computacional e alocadas consecutivamente para utilizar hidroquinona 4% creme ao deitar ou uma dupla camada de tiamidol 0,2% creme duas vezes ao dia, por 90 dias. As participantes foram avaliadas no T0, T30 e T90, e o principal desfecho foi a diferença na pontuação do mMASI. Os desfechos secundários foram melhorias na qualidade de vida dos pacientes (MELASQoL), colorimetria e avaliação do GAIS. Os dados longitudinais foram analisados como intenção de tratamento e um modelo linear misto generalizado foi usado para analisar os dados longitudinais e os *dropouts.*

(2) Ensaio clínico de intervenção, randomizado, paralelo, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 44 mulheres portadoras de melasma facial. Pacientes foram randomizadas por simulação computacional e alocadas consecutivamente para tomar 75 mg de picnogenol ou placebo por via oral duas vezes por dia durante 60 dias. A sequência de alocação foi ocultada do avaliador e as cápsulas foram formuladas em embalagens exatamente iguais. Ambos os grupos também receberam filtro solar com cor (FPS 50, PPD 17) para uso diurno e combinação tripla tópica ao deitar. As participantes foram avaliadas no T0 e T60, o principal desfecho foi a diferença na pontuação do mMASI. Os desfechos secundários foram melhorias na qualidade de vida dos pacientes (MELASQoL), colorimetria e avaliação do GAIS. Os dados longitudinais foram analisados como intenção de tratamento e um modelo linear misto generalizado foi usado para analisar os dados longitudinais e os *dropouts.*

(3) Ensaio clínico de intervenção, *quasi*-randomizado, paralelo, avaliador cego e controlado realizado em 40 mulheres com melasma facial. Pacientes foram submetidas à aplicação de curto contato de cisteamina 5% ou hidroquinona 4% por 120 dias. Ambos os grupos utilizaram filtro solar com cor (FPS 50, PPD 19). Os indivíduos foram avaliados na inclusão e após 60 e 120 dias de tratamento. O principal desfecho foi a diferença na pontuação do mMASI. Os desfechos secundários foram melhorias na qualidade de vida dos pacientes (MELASQoL), colorimetria e avaliação do GAIS. A avaliação estatística foi realizada por um avaliador cego e os dados longitudinais foram analisados como intenção de tratamento e um modelo linear misto generalizado foi usado para analisar os dados longitudinais e os *dropouts.*

RESULTADOS: (1) Houve somente um *dropout* no grupo hidroquinona, não relacionado a efeitos adversos. A idade média dos participantes foi de 43 anos, e 86% eram fototipos III–IV. Ambos os grupos apresentaram redução nos escores de mMASI, MELASQoL e contraste de cor após 90 dias ($p<0,01$). A redução média [intervalo de confiança de 95% (IC 95%)] dos escores mMASI foi de 43% (35-50%) para tiamidol e 33% (23-42%) para hidroquinona. Não houve diferença entre os grupos nas reduções nos escores mMASI, MELASQoL, contraste colorimétrico e GAIS ($p \geq 0,09$). A análise GAIS resultou em uma melhora de 84% (IC: 95% 67–97%) para os participantes do grupo tiamidol

e 74% (IC: 95% 61–93%) para aqueles do grupo hidroquinona. Houve apenas efeitos adversos leves no grupo tiamidol, dermatite alérgica de contato foi evidenciada em dois (8%) participantes.
(2) Todos os participantes completaram o estudo. A idade média dos participantes foi de 39 anos, e 91% eram fototipos III–IV. Ambos os grupos apresentaram redução nos escores mMASI, MELASQoL e contraste de cor após 60 dias($p<0,01$). As reduções médias (IC 95%) dos escores mMASI foram de 49% (36–61%) para o grupo picnogenol e 34% (16–47%) para o grupo placebo. As reduções nos escores mMASI e contraste colorimétrico foram superiores para o grupo picnogenol ($p<0,05$). A análise do GAIS resultou em uma melhora de 86% (IC 95%: 68–96%) para os participantes do grupo picnogenol e 55% (IC 95%: 32–73%) para aqueles do grupo placebo, com diferença significante entre os grupos. Não foram identificados efeitos adversos relacionados ao tratamento oral.
(3) Houve somente um *dropout* no grupo cisteamina, não relacionado a efeitos adversos. O mMASI reduziu progressivamente ao longo do estudo em ambos os grupos, apesar do grupo HQ apresentar uma despigmentação mais rápida. A redução média dos escores mMASI foi de 24% para CYS e 41% para hidroquinona ($P = 0,015$) em 60 dias, e 38% para CYS e 53% para hidroquinona ($P = 0,017$) em 120 dias. A avaliação fotográfica revelou até 74% de melhora para ambos os grupos, sem diferença entre eles ($P = 0,087$). O escore MELASQoL mostrou uma diminuição progressiva para ambos os grupos ao longo do tempo, apesar da maior redução para hidroquinona após 120 dias ($P = 0,018$). A avaliação colorimétrica revelou despigmentação progressiva em ambos os grupos, sem diferença entre eles ($P > 0,160$). Nenhum efeito adverso grave foi identificado em nenhum dos grupos. Eritema e queimação foram os efeitos adversos locais mais importantes com cisteamina, embora sua frequência não tenha diferido entre os grupos ($P > 0,170$).
CONCLUSÃO: (1) A melhora do melasma obtida com o tiamidol a 0,2% não diferiu do creme de hidroquinona a 4%. O tiamidol pode ser considerado uma opção adequada para pacientes com melasma com baixa tolerabilidade ou falha do tratamento com hidroquinona.
(2) Picnogenol 75 mg duas vezes ao dia é bem tolerado e aumenta a eficácia do filtro solar de amplo espectro e da combinação tripla no tratamento do melasma facial em mulheres.
(3) A cisteamina mostrou-se segura, bem tolerada e eficaz, apesar de seu desempenho inferior à hidroquinona na diminuição do mMASI e MELASQoL no tratamento do melasma.

Palavras-chave: Melasma, Picnogenol, Tiamidol, Cisteamina; Melanócito; Radiação ultravioleta

Abstract

BACKGROUND: Melasma is a chronic hypermelanosis that affects sun-exposed areas, especially in women of childbearing age. To date, none of the treatments described have great efficacy or sustained results. New therapeutic approaches need to be explored.
OBJECTIVES: (1) This study compared the efficacy and tolerability of topical 0.2% thiamidol vs. 4% hydroquinone for facial melasma.
(2) To compare the efficacy, safety and tolerability of 75 mg pycnogenol taken orally BID vs. a placebo, in association with the triple combination and broad-spectrum sunscreen for the treatment of facial melasma.
(3) To assess the efficacy and safety of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women.
METHODS: (1) Fifty women with facial melasma participated in a randomized, evaluator-blinded, controlled study from September through November 2020. Patients were randomized by computer simulation and allocated consecutively, then they were assigned to apply a double layer of 0.2% thiamidol BID or 4% hydroquinone cream at bedtime, for 90 days. Both groups received tinted sunscreen (sun protection factor 60, PPD 20). The primary outcome was the change from the baseline Modified Melasma Area Severity Index (mMASI) score. Secondary outcomes were improvements in the patients' quality of life [Melasma Quality of Life Index (MELASQoL)], colorimetry, and Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) evaluation. Longitudinal data were analyzed as intention to treat and a generalized mixed linear model was used to analyze them and the *dropouts.*
(2) A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study was conducted on 44 women with facial melasma in a single centre from May 2019 through November 2019. Patients with melasma were randomized by computer simulation and allocated consecutively, then they were assigned to orally take 75 mg pycnogenol (PYC) or a placebo (PLAC) BID for 60 days. .The allocation sequence was blinded from the evaluator and the capsules were formulated in exactly the same packaging. Both groups also received tinted sunscreen [Sun Protection Factor (SPF) 50; Persistent Pigment Darkening (PPD) 17] for daytime use and a topical triple combination at bedtime. The primary outcome was a change from the baseline Modified Melasma Area Severity Index (mMASI) score. Secondary outcomes were improvements in the patients' quality of life (MELASQoL), colorimetric indices and Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS). Longitudinal data were analyzed as intention to treat and a generalized mixed linear model was used to analyze them and the dropouts.
(3) A quasi-randomized, multicenter, evaluator-blinded clinical trial was conducted on 40 women with facial melasma, who were submitted to the nightly application of 5% cysteamine (CYS) or 4% hydroquinone (HQ) on hyperpigmented areas for 120 days. Both groups were required to use tinted sunscreen (SPF 50; PPD 19). Subjects were assessed at the inclusion and after 60 and 120 days of treatment for mMASI, MELASQoL, and the difference in colorimetric luminosity between melasma and the adjacent unaffected skin. The Global Aesthetic Improvement Scale was used to assess the difference in the appearance of the skin through standardized photographs. Statistical evaluation was performed by a blinded evaluator and the longitudinal data were analyzed as intention to treat and a generalized mixed linear model was used to them and the dropouts.
RESULTS: (1) One participant, from the hydroquinone group, did not complete the study (unrelated to adverse effects). The mean (SD) age of the participants was 43 (6) years, and 86% were phototypes III–IV. Both groups exhibited a reduction in mMASI, MELASQoL, and colour contrast scores ($P < 0.01$). The mean [95% confidence interval (CI 95%)] reductions of the mMASI scores were 43% (35–50%) for thiamidol and 33% (23–42%) for hydroquinone. There was no difference between the groups in the reductions in mMASI, MELASQoL, colorimetric contrast and GAIS scores ($P \geq 0.09$). The GAIS analysis resulted in an improvement of 84% (CI: 95% 67–97%) for participants in the thiamidol group and 74% (CI: 95% 61–93%) for those in the hydroquinone group. There were

only mild adverse effects in the thiamidol group, but allergic contact dermatitis was evidenced in two (8%) participants.
(2) All participants completed the trial. The mean (SD) age of the participants was 39 (7) years, and 91% were phototypes III–IV. Both groups exhibited a reduction in mMASI scores, MELASQoL scores and colour contrast ($P < 0.01$). The mean (CI 95%) reductions of the mMASI scores were 49% (36–61%) for PYC and 34% (16–47%) for PLAC. The reductions in mMASI scores and colorimetric contrast were superior for the PYC group ($P < 0.05$). The analysis of GAIS resulted in an improvement of 86% (CI 95%: 68–96%) for the participants in the PYC group and 55% (CI 95%: 32–73%) for those in the PLAC group, with a significant difference between the groups. There were no adverse effects related to oral treatment.
(3) There was only one dropout in the cysteamine group, unrelated to adverse effects. The mMASI scores progressively reduced over time for both groups, despite the HQ group perceiving faster depigmentation. The mean reduction of the mMASI scores was 24% for CYS and 41% for hydroquinone ($P = 0.015$) at 60 days, and 38% for CYS and 53% for hydroquinone ($P = 0.017$) at 120 days. The photographic evaluation revealed up to 74% improvement for both groups, without difference between them ($P = 0.087$). The MELASQoL score showed a progressive decrease for both groups over time, despite the greater reduction for hydroquinone after 120 days ($P = 0.018$). Colorimetric assessment disclosed progressive depigmenting in both groups, without difference between them ($P > 0.160$). No severe adverse effects were identified in either group. Erythema and burning were the most important local adverse effects with cysteamine, although their frequency did not differ between groups ($P > 0.170$).
CONCLUSION: (1) The melasma improvement using 0.2% thiamidol did not differ from that of 4% hydroquinone cream. Thiamidol can be considered a suitable option for melasma patients with poor tolerability or treatment failure with hydroquinone.
(2) Pycnogenol is well-tolerated and increases the effectiveness of broad-spectrum sunscreen and the triple combination in the treatment of facial melasma in women.
(3) Cysteamine proved to be safe, well-tolerated, and effective, despite its inferior performance to hydroquinone in decreasing mMASI and MELASQoL in the treatment of melasma.

Key-words: Melasma, Pycnogenol, Thiamidol, Cysteamine; Melanocyte; Ultraviolet radiation

Lista de abreviaturas / siglas

AH – Ácido Hialurônico

AT – Ácido Tranexâmico;

DOPA – Dioxifenilalanina;

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu;

FPS – Fator de Proteção Solar;

GAIS – Do inglês: *Global Aesthetic Improvement Scale;*

hMASI – HemiMASI;

HQ – Hidroquinona;

iNOS – Óxido nítrico-sintase induzida;

ITA˚ – Do inglês: *Individual Typology Angle;*

LV – Luz Visível;

MASI – Do inglês: *Melasma Area Severity Index;*

MELASQoL – Do inglês: *Melasma Quality of Life Scale;*

mMASI – Do inglês: *modified Melasma Area Severity Index;*

NADH – Nicotinamida Adenina Dinucleotideo;

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucletideo Fosfato;

PPD – Do inglês: *Persistent Pigment Darkening;*

PIC – Picnogenol;

RUV – Radiação Ultravioleta;

UNESP – Universidade Estadual Paulista;

UVA – Ultravioleta A;

UVB – Ultravioleta B.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. TIAMIDOL 8
1.2. PICNOGENOL 11
1.3. CISTEAMINA 12

2. REFERÊNCIAS 15

3. OBJETIVOS 20

4. PRIMEIRO MANUSCRITO 21

5. SEGUNDO MANUSCRITO 28

6. TERCEIRO MANUSCRITO 35

7. CONCLUSÕES 41

8. PERSPECTIVAS 42

9. ANEXOS REFERENTES AO PRIMEIRO MANUSCRITO 43

9.1. Termo de consentimento livre e esclarecido 43
9.2. Receita médica com orientações dadas na inclusão 44
9.3. Formulário MelasQol 45
9.4. Tabela colorimetria 46
9.5. Anamnese T0 47
9.6. Avaliação T30 e T90 48
9.7. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 49

10. ANEXOS REFERENTES AO SEGUNDO MANUSCRITO 53

10.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 53
10.2. Receita médica com orientações dadas na inclusão 54
10.3. Formulário MelasQol 55
10.4. Tabela colorimetria 56
10.5. Anamnese T0 57
10.6. avaliação t60 58
10.7. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 59

11. ANEXOS REFERENTES AO TERCEIRO MANUSCRITO 62

11.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 62
11.2. Receita médica com orientações dadas na inclusão 63
11.3. Formulário MelasQol 64
11.4. Tabela colorimetria 65
11.5. Anamnese T0 66
11.6. Avaliação T60 e T120 67
11.7. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 68

12. PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO 72

1. INTRODUÇÃO

Melasma é uma hipermelanose adquirida, caracterizada por máculas de limites irregulares, simétricas, com distribuição exclusiva em áreas fotoexpostas, sendo a face a localização mais prevalente (**figura 1**).[1]



Figura 1. Apresentação clínica de melasma facial extenso *(fonte: arquivo do pesquisador).*

Cerca de 90% dos pacientes com melasma são do sexo feminino.[2] Geralmente, as lesões têm início durante a menacme, entre a segunda e quarta décadas de vida, o que sugere uma possível

influência hormonal em seu desenvolvimento.[3,4] Mulheres com fototipo III a V de Fitzpatrick são as mais acometidas.

O aparecimento do melasma é influenciado por diversos fatores, entre eles, hormonais, ambientais e susceptibilidade genética.[5] A exposição solar é o principal fator de risco, sendo que a radiação ultravioleta (RUV) - tanto UV tipo A quanto tipo B - é capaz de aumentar a atividade melanogênica e a transferência de melanossomas (inclusive com maior proporção de eumelanina), o que ocorre com mais intensidade nas áreas com melasma do que na pele sã perilesional, simulando um fototipo maior na lesão do que na pele sã ao redor.[3,5] Outra evidência do papel da exposição solar é a piora importante das lesões durante o verão.

Outros fatores envolvidos no desencadeamento da doença são: uso de contraceptivo oral, gestação, terapia hormonal, estresse, uso de drogas anticonvulsivantes ou fotossensibilizantes.[6,7]

A melanogênese do melasma ainda não é completamente conhecida, entretanto, sabe-se que difere de outras desordens pigmentares, como os lentigos e efélides.[8] Na pele com melasma, em comparação com a pele adjacente sã, há aumento da melanina em todas as camadas da epiderme e melanossomas mais proeminentes.[9] O número de melanócitos não está aumentado. Eles estão, na realidade, hipertrofiados e exibem um maior número de dendritos e organelas citoplasmáticas, que indicam maior atividade metabólica. Na zona da membrana basal, há maior número de falhas à sua integridade e aumento no número de melanócitos da epiderme que se projetam em direção à derme (melanócitos em pêndulo).[10] Já na derme, a elastose solar é mais proeminente, associada a aumento na quantidade de estruturas vasculares.[11]

O diagnóstico do melasma é clínico. A dermatoscopia pode ser uma ferramenta de auxílio, tanto para diagnóstico quanto para avaliar

a resposta terapêutica. As lesões apresentam, à dermatoscopia, padrão reticular de pigmentação com diferentes tons acastanhados que poupam as aberturas foliculares.[12]

O escore MASI "*Melasma Area and Severity Index*" foi descrito em 1994 por Kimbrough-Green e colaboradores. Esta escala é utilizada para avaliação da gravidade e da resposta terapêutica em pacientes com melasma facial.[13,14] Através da inspeção visual, a face é dividida em quatro regiões (frontal, malar direita e esquerda, mento) e são avaliadas as áreas de acometimento, grau de pigmentação e homogeneidade.

As regiões frontal, malar direita, malar esquerda e mento representam, respectivamente, 30%, 30%, 30% e 10% da área da face. Grau de pigmentação e homogeneidade são avaliados em uma escala de 0 a 4 (0, ausente; 1, leve; 2, moderado; 3, importante; 4, máximo).[15]

O MASI foi submetido a um processo de validação, tendo sido eliminado o critério de homogeneidade - MASI modificado (mMASI).[16,17] Para o cálculo de mMASI, utilizam-se apenas a avaliação de pigmentação e a área de envolvimento das quatro regiões da face. O mMASI é confiável, válido, responsivo a mudanças na gravidade do melasma e mais reprodutível e fácil de calcular.[18] O escore total do mMASI varia de 0 a 24 (**Quadro 1**).

Quadro 1. mMASI. Esquema de cálculo do mMASI. [16-19]

	Intensidade de pigmentação*		Área Afetada**	Fator de multiplicação	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**	

Observação: O escore total varia de 0 a 24.

*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%.

Alguns métodos colorimétricos são capazes de quantificar a pigmentação cutânea. Os parâmetros L*a*b* correspondem a medidas de percepção da cor da pele. O valor de L* é utilizado para avaliar a luminosidade, enquanto os de a* e b* avaliam as coordenadas cromáticas.

Não há uma medida consensual sobre qual o melhor parâmetro colorimétrico para a avaliação da intensidade do melasma, ou da eficácia de um tratamento. Para quantificar a pigmentação da pele o Ângulo de Tipologia Individual (ITA^{o}) é o mais utilizado, sendo que os valores do ITA^{o} são inversamente relacionados à pigmentação da

pele.[20] Através dos parâmetros colorimétricos o ITA pode ser estimado pela seguinte fórmula: $ITA^{o} = [\tan\text{-}1\ ((L^{*}\text{-}50) / b^{*})] \times (180/\pi)$.

O acometimento de áreas visíveis, em mulheres em idade reprodutiva, associado às recidivas frequentes e dificuldade em tratamento gera significativo impacto na qualidade de vida das pacientes.[3,5,19,21] O MELASQoL (*Melasma Quality of Life Scale*) foi um instrumento desenvolvido por Balkrishnan e colaboradores no ano de 2003 especialmente para avaliação dos pacientes com melasma.[22] Este índice é composto por questões específicas ao melasma e tem ênfase nos aspectos emocionais e psicossociais do paciente.[23] Tal índice consiste em 10 itens, pontuados de um a sete, sendo que escores mais altos indicam menor qualidade de vida.

No melasma, a gravidade clínica das lesões dermatológicas (avaliada pelo MASI ou mMASI) não apresenta alta correlação com as medidas psicométricas de sofrimento psíquico (como o MELASQoL), o que reitera o caráter subjetivo da percepção da doença.[23,24]

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 no tratamento gera significativo impacto na qualidade de vida das pacientes.[3,24]

Recentemente, foi realizado um estudo transversal para avaliar ansiedade, depressão e autoestima em mulheres brasileiras com melasma facial por meio de uma pesquisa em grupos de apoio no Facebook. Foi identificado um importante comprometimento da autoestima e correlação com ansiedade e depressão, com prevalência maior do que na população em geral.[25]

Até o momento, não existe tratamento curativo para o melasma. A primeira linha de tratamento consiste na combinação entre

fotoproteção de amplo espectro e compostos clareadores, como os inibidores da tirosinase.

O uso de fotoprotetores é fundamental durante o tratamento com despigmentantes e pós-tratamento para prevenir recidiva.[26,27] Os filtros solares indicados são aqueles com fator de proteção solar maior de 30, com amplo espectro de proteção UVA e UVB e com bloqueio físico (como óxido de zinco).[26,27] Se possível, deve-se dar preferência aos fotoprotetores com cor porque garantem cobertura mais homogênea e apresentam íons de ferro que conferem proteção contra a luz visível.[27]

A hidroquinona é estruturalmente semelhante aos precursores da melanina. É o despigmentante mais estudado no tratamento do melasma e atua inibindo a tirosinase, evitando a conversão de DOPA em melanina e inibindo a formação, melanização e degradação dos melanossomas.[28] Além da inibição da tirosinase, a hidroquinona tem efeito antioxidante, porém, acumula metabólitos tóxicos no citoplasma de melanócitos. Concentrações de 2% a 4% são as habitualmente utilizadas. Eventos adversos comuns são eritema e irritação facial; eventos mais raros são ocronose e despigmentação em confete, proporcionais ao tempo de uso.[29]

O efeito despigmentante da hidroquinona pode ser visto após cinco a oito semanas, e o tratamento pode ser mantido por até um ano. [30]

A fórmula tripla, conhecida atualmente, é uma evolução da fórmula de Kligman, constituída pela associação da hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolona acetonida 0,01%. A fórmula tripla se mostrou segura mesmo após 6 meses de uso contínuo. [31]

A eficácia e segurança da fórmula tripla uma vez ao dia e da hidroquinona 4% 2 vezes ao dia foram avaliadas e comparadas em 260 pacientes por 8 semanas. Nas semanas 4 e 8, ambos os grupos

mostraram reduções no MASI, contudo, nos dois momentos a redução foi estatisticamente superior no grupo tratado com fórmula tripla ($P < 0,001$). [32]

O ácido azelaico, ou ácido 9-carbonodicarboxílico, é um composto não fenólico que inibe fracamente a tirosinase. É seguro para pacientes grávidas e lactantes e é bem tolerado. Geralmente é usado como creme a 20% duas vezes ao dia para melasma, reduzindo o MASI em 50% após oito semanas. [33]

Outro despigmentante, a niacinamida, ou nicotinamida, é uma forma biologicamente ativa de niacina (vitamina B3). É um precursor essencial de coenzimas como moléculas de NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e NADPH (nicotinamida adenina dinucleofosfato) com potente ação antioxidante.[34] Estudos *in vitro* mostraram que a niacinamida também tem ação na melanogênese, diminuindo significativamente a transferência de melanossomas para os queratinócitos.[35] Além disso, a niacinamida tópica atua na integridade da barreira epidérmica, melhora o microrrelevo da pele, atenua as rugas finas e tem um efeito anti-inflamatório na pele.[36] É segura para gestantes e lactantes. Geralmente é prescrita de 4% a 5% duas vezes ao dia. No melasma, 4% de niacinamida levou a uma redução de 62% do hemiMASI (hMASI) após oito semanas.[37]

O ácido kójico se liga ao cobre na tirosinase, bloqueando sua atividade e a eumelanogênese. No tratamento do melasma, o ácido kójico é utilizado em concentração que varia de 1% a 4% combinado com outros clareadores. Seu efeito inicia-se após duas a quatro semanas de uso contínuo, com melhora progressiva até seis meses.[38]

Arbutin é um derivado da hidroquinona que inibe a tirosinase e previne a maturação dos melanossomas. No melasma, geralmente é

usado em concentração que varia de 1% a 6% combinado com outros clareadores e procedimentos.[39]

O uso de filtro solar e agentes despigmentantes têm resultado limitado quanto ao clareamento e às recidivas das manchas. Com isso, terapias complementares são propostas afim de melhorar os desfechos clínicos e diminuir recidivas. [40]

1.1. TIAMIDOL

Atualmente, tem-se estudado o papel de novos ativos tópicos no tratamento do melasma, dentre eles o tiamidol, que é um potente inibidor da tirosinase, que em cultura de melanócitos se mostrou superior a outras substâncias com ação semelhante, como a hidroquinona, arbutin e o ácido kójico. Em 2018, foi utilizada a tirosinase humana recombinante para rastrear 50.000 compostos e comparar os resultados com conhecidas substâncias clareadoras. Foram identificados os derivados de resorcinil-tiazol, especialmente o recém-identificado tiamidol (isobutilamido-tiazolil-resorcinol). In vitro, o tiamidol inibiu reversivelmente a tirosinase, enquanto a hidroquinona inibiu de forma irreversível. [41, 42, 43]

Um ensaio clínico *split-face* comparou o lado tratado com tiamidol 0,2% com o lado não tratado. Após 12 semanas, houve clareamento significativo apenas no lado tratado com tiamidol. Esse mesmo estudo, também comparou o tiamidol 0,2% com a hidroquinona 2%. Os dois tratamentos apresentaram melhora significativa do melasma após 12 semanas. No entanto, o clareamento foi significativamente maior no lado tratado com tiamidol. [44]

Posteriormente, um estudo *split*-face mostrou uma melhora da hiperpigmentação e rugosidades da face com o uso do tiamidol tópico em ambas as hemifaces, com resultado significantemente melhor no lado em que o produto foi aplicado quatro vezes ao dia em

comparação ao lado aplicado 2 vezes ao dia, com boa tolerabilidade.[45]

Outro estudo clínico randomizado avaliou a eficácia e segurança do tiamidol na prevenção da hiperpigmentação induzida por radiação ultravioleta (RUV) na pele humana. Foram recrutados 30 pacientes que tiveram ambos os braços expostos à RUV B sendo que foram orientados a utilizar em apenas um dos braços o tiamidol por 3 semanas. Ambos os lados não apresentaram diferença significativa em clareamento da pele após a aplicação do tiamidol. No entanto, os lados tratados com tiamidol mostraram um maior índice médio de luminosidade (*L) em comparação ao controle após a indução com UVB. Além disso, os lados tratados com tiamidol tiveram uma melhora precoce e retomaram a pigmentação habitual da pele após 3 semanas da indução. [46]

Evidências sugerem a importância da integridade da barreira cutânea no tratamento das desordens pigmentares. O ácido hialurônico (AH), principal componente da matriz extracelular da derme, está envolvido em diversas propriedades físico-químicas da pele. Devido às suas propriedades viscoelásticas de hidrofilicidade e biocompatibilidade, o AH é amplamente utilizado na regeneração de tecidos, cicatrização de feridas e produtos cosméticos. A associação de despigmentantes com AH tópico pode ser uma boa estratégia para a otimização dos resultados. [47, 48, 49] Um estudo comparou a eficácia e segurança da combinação de tiamidol 0,15% com AH com o uso isolado de ambos os ativos. Trinta pacientes receberam tiamidol a 0,15% mais AH, 31 receberam tiamidol 0,15% e 31 receberam AH isoladamente. Todos os grupos utilizaram também de filtro solar de amplo espectro e foram avaliados por 12 semanas. O primeiro grupo apresentou redução do mMASI nas semanas 4, 8 e 12, enquanto o grupo em uso de tiamidol isolado apresentou redução significativa na semana 12. Não houve diferença significativa no mMASI ou nível

médio de melanina entre estes grupos. O estudo concluiu que estes grupos reduziram efetivamente a gravidade do melasma e que o AH pode melhorar sinergicamente a homogeneidade do melasma. [50]

Recentemente, foi publicado um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por veículo com 48 mulheres com melasma. As pacientes foram seguidas por 24 semanas. Um grupo foi orientado a utilizar diariamente pela manhã tiamidol 0,2% com ácido hialurônico tópico, seguido de protetor solar com FPS 30 em associação com tiamidol e a noite tiamidol com dexpantenol. O grupo veículo seguiu a mesma rotina de cuidados com a pele usando as formulações de veículos correspondentes. Os indivíduos foram avaliados durante e após o tratamento (fase de regressão). As avaliações incluíram fotografia clínica, Índice de Área e Gravidade do Melasma (MASI), luminosidade da pele, qualidade de vida e tolerabilidade. A demografia inicial e a hiperpigmentação foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. A avaliação clínica fotográfica e mMASI melhoraram significativamente no grupo tiamidol em relação ao veículo durante o tratamento. Na fase de regressão, o mMASI ainda era significativamente menor do que na linha de base, mas semelhante para ambos os grupos. [51]

Todos os estudos publicados anteriormente foram *split-face*, delineamento que dificulta a aderência do paciente ao tratamento proposto e, consequentemente, a reprodutibilidade dos resultados na prática. O nosso estudo foi o primeiro que avalia a eficácia e segurança do tiamidol em um estudo *head-to-head.*

Apesar de relatos de casos e ensaios clínicos mostrando o benefício do uso do tiamidol no tratamento do melasma, antes da publicação do estudo pertencente à esta tese não havia nenhum estudo controlado com a hidroquinona a 4% tópica.

1.2. PICNOGENOL

O picnogenol é o extrato padronizado extraído da casca do pinheiro marítimo francês *Pinus pinaster*, anteriormente conhecido como *Pinus maritima*. Contém compostos fenólicos monoméricos (catequina, epicatequina e taxifolina) e flavonóides condensados (procianidinas), que vêm demonstrando atividades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de estimular a síntese de enzima óxido nítrico sintetase induzida (iNOS), além de possuir atividade antitirosinase levando à supressão da biossíntese de melanina. Estudos *in vitro* já demonstraram apresentar propriedades antioxidantes mais potentes que a vitamina E e C. Além disso, é capaz de reciclar a vitamina C, regenerar a vitamina E e conferir proteção contra a radiação ultravioleta.(52)

Pesquisas mostraram sua atividade no tratamento de melasma. Um estudo de 2002 com 30 mulheres com melasma que ingeriam 25 mg de picnogenol três vezes ao dia por 30 dias, resultou em uma taxa de efetividade de 80% da substância, sem relatos de efeitos colaterais.(53)

Um estudo de intervenção, prospectivo e randomizado e com 31 pacientes usando pycnogenol 100 mg por dia avaliou durante 90 dias o uso concomitante com filtro solar. Os resultados mostraram uma redução significativa ($P < 0,05$) nos escores MASI e MELASQoL. Contudo, houve um *dropout* de 13 participantes.(54)

Outro ensaio clínico foi realizado com 29 pacientes portadoras de melasma facial utilizando picnogenol 100 mg ao dia por 2 meses e aplicando diariamente protetor solar. Foram avaliados por três médicos não envolvidos no estudo e por fotografías digitais padronizadas em 4 e 8 semanas. Estes foram classificados em quatro níveis: não eficaz (0%), moderadamente eficaz (0,1-25%), eficaz (26-

50%) e altamente eficaz (51-100%). 48,14% dos individuos tiveram clareamento eficaz após 8 semanas de tratamento.[55]

Em 2015 foi publicado um estudo sobre a avaliação da atividade clareadora do picnogenol após exposição à radiação ultravioleta. Na cultura de pele humana tratada com picnogenol a deposição de pigmento melânico ocorreu em menor intensidade após submissão à radiação UVA/UVB, infravermelha A, luz visível e associação, em comparação com os fragmentos não tratados, corroborando os dados da literatura, que demonstram sua atividade antimelanogênica.[56]

A dose habitualmente prescrita é de 75 a 150 mg ao dia, divididos em duas a três tomadas por dois a quatro meses. A literatura carece de estudos randomizados e controlados que avaliem a real eficácia deste medicamento.

1.3. CISTEAMINA

Atualmente, tem-se estudado o papel de novos medicamentos tópicos no tratamento do melasma, dentre eles a cisteamina, que é um antioxidante intracelular que ocorre naturalmente nas células humanas, por ser o produto do metabolismo da L-cisteína. Sua ação despigmentante foi demonstrada pela primeira vez em 1966, devido clareamento da pele do *Black Goldfish* (peixe preto) ao ser injetada no local. Posteriormente, seu efeito clareador foi examinado *in vivo* em cultura de melanócitos e descoberto que seu mecanismo de ação funciona através da inibição da síntese de eumelanina e não através de um efeito melanocitotóxico. [57]

A cisteamina é composta por um radical tiol conhecido por inibir as enzimas tirosinase e peroxidase, as duas principais enzimas envolvidas na biossíntese da melanina. Além de eliminar a dopaquinona e removê-la da via da melanogênese, também atua

como quelante de íons de ferro e cobre e aumentando os níveis intracelulares de glutationa.[58] Isso faz com que o processo de melanogênese prossiga em um ritmo mais lento, e desviado para a síntese de feomelanina. Foi idealizada para o tratamento intensivo do melasma, em especial o resistente, e outras áreas escurecidas atuando no clareamento e uniformização do tom da pele.

A eficácia da cisteamina 5% em creme no tratamento do melasma foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 50 participantes que foram divididos igualmente em dois grupos. Ambos foram orientados a aplicar uma fina camada do produto na face antes de deitar, por até 3 horas, durante quatro meses. Diferenças estatisticamente significativas nos desfechos foram encontradas entre o grupo cisteamina e grupo placebo em ambos nas avaliações realizadas com 2 e 4 meses. Os desfechos avaliados foram colorimetria, mMASI e GAIS. [59]

Um ensaio-clínico duplo-cego, controlado com 40 participantes, sendo 20 utilizando cisteamina 5% tópica e 20 utilizando placebo por 4 meses avaliou a eficácia do tratamento pela da colorimetria, mMASI e GAIS. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os grupos em ambos os momentos avaliados, 2 e 4 meses, em todos os desfechos avaliados. [60]

Um estudo randomizado, duplo-cego comparou 10 pacientes em uso de hidroquinona a 4% com 10 pacientes utilizando a cisteamina a 5% por 15 minutos durante 16 semanas. Contudo, o estudo teve *dropout* de cinco pacientes no grupo cisteamina e um paciente no grupo hidroquinona: Na semana 16, 14 participantes completaram o estudo com 5 participantes no grupo cisteamina e um paciente no grupo hidroquinona. A diferença de redução do mMASI entre os grupos não foi estatisticamente significativa (P = 0,3) e a hidroquinona foi melhor tolerada em relação a cisteamina. [61]

Mais recentemente, foi comparada uma forma modificada da fórmula de Kligman (hidroquinona 4%, ácido retinóico 0,05% e betametasona 0,1%) com o creme de cisteamina 5%, aplicado uma vez ao dia, por 15 minutos. Foram avaliados 50 pacientes com melasma em um estudo duplo-cego e randomizado por quatro meses. A redução percentual no escore mMASI foi aproximadamente 9% maior no grupo cisteamina (P = 0,001) após quatro meses, porém, não houve diferença na redução absoluta do mMASI (P = 0,122). [62]

Foi avaliada a eficácia da intradermoterapia com ácido tranexâmico (AT) versus cisteamina 5% em creme no tratamento do melasma em um ensaio clínico randomizado, simples-cego, com 54 pessoas. Um grupo foi orientado a aplicar a cisteamina nas lesões de melasma por 30 minutos antes de dormir por 4 meses. Outro grupo recebeu a aplicação de mesoterapia com AT, 0,05 mL (4 mg/mL), a cada 4 semanas por 2 meses. Os resultados sugeriram que nenhum dos tratamentos tiveram diferença em seus desfechos, no entanto, as complicações são menores no grupo de cisteamina do que no grupo de mesoterapia com AT. [63]

2. REFERÊNCIAS

1. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. An Bras Dermatol 2014;89(1):11–25.
2. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(7):768–72.
3. Tamega A de A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(2):151–6.
4. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. Indian J Dermatol 2011;56(4):380–2.
5. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol 2014;89(5):771–82.
6. Adalatkhah H, Sadeghi Bazargani H. The association between melasma and postinflammatory hyperpigmentation in acne patients. Iran Red Crescent Med J 2013;15(5):400–3.
7. Duarte I, Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. Contact Dermatitis 2007;56(4):211–3.
8. D'Elia MPB, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LDB, Dos Santos SEB, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. BMC Med Genet 2017;18(1):17.
9. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Morphological and functional comparative study of melanocytes in melasma lesions. An Bras Dermatol 2007;82(6):529–34.
10. Lee DJ, Park K-C, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. Br J Dermatol 2012;166(3):684–6.
11. Kim EH, Kim YC, Lee E-S, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci 2007;46(2):111–6
12. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian Dermatol Online J 2014;5(4):426–35.
13. 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
14. Pandya A, Berneburg M, Ortonne J-P, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol 2006;156 Suppl 1:21–8.
15. Silpa-Archa N, Kohli I, Al-Jamal M, Hamzavi I. Automated Melasma Area and Severity Index scoring. Br J Dermatol 2015;172(6):1476
16. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol 2011;64(1):78–83,83.e1-2.

17. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). JAMA Dermatol 2016;152(9):1051–2.
18. Abou-Taleb DAE, Ibrahim AK, Youssef EMK, Moubasher AEA. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. Dermatol Surg 2017;43(2):210–7.
19. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. J Cutan Aesthetic Surg 2013;6(3):139–43.
20. Gao J, Zhu WY, Luo D. Techniques and methods for the noninvasive evaluation of skin color. J Clin Dermatology 2008;37(12):819–21.
21. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguin S. Psychometrican analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). An Bras Dermatol 2016;91(4):422–8.
22. Balkrishnan R, Mcmichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. Br J Dermatol 2003;149(3):572–7.
23. 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.
24. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguin S. Psychometrican analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). An Bras Dermatol 2016;91(4):422–8.
25. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an Internet-based survey in Brazil. Int J Dermatol 2021;60(9):e346-e347.
26. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. Dermatol Ther 2014;4(2):165–86.
27. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. An Bras Dermatol 2014;89(6 Suppl 1):1–74.
28. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. Dermatol Ther 2014;4(2):165–86.
29. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther 2007;20(5):308–13.
30. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol 1995;131(12):1453-7.
31. Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, Keady M, Byers HR, Guevara IL, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. Am J Dermatopathol 2009;31(8):794–8.
32. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination

(fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. Br J Dermatol 2008 Sep;159(3):697-703.
33. 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.
34. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. J Cosmet Dermatol. 2004;3(2):88-93.
35. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. J Investig Dermatol Symp Proc. 2008;13(1):20-4.
36. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. Br J Dermatol. 2010;162(2):435-41.
37. Navarrete-Solis J, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, Gonzalez FJ, 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.
38. Zachary CM, Wang JV, Saedi N. Kojic Acid for Melasma: Popular Ingredient in Skincare Products. Skinmed. 2020;18(5):271-3.
39. Boo YC. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. Antioxidants (Basel). 2021;10(7).
40. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;7(3):305–18.
41. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. J Invest Dermatol 2018;138(7):1601-8.
42. Mann T, Scherner C, Rohm KH, Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. Int J Mol Sci 2018;19(3): 690.
43. Hornyak TJ. Next Time, Save Mushrooms for the Pizza! J Invest Dermatol 2018;138(7):1470-1472.
44. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. J Invest Dermatol 2019;139(8):1691-8.
45. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. Int J Cosmet Sci 2020;42(4):377-387.
46. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. J Cosmet Dermatol 2021;20(3):987-992.

47. Manuskiatti W, Maibach HI. Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging. Int J Dermatol. 1996;35:539-544.
48. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. J Cosmet Dermatol 2016;15:520-526.
49. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. Clin Dermatol 2008;26:106-122.
50. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. J Cosmet Dermatol 2021;20(11):3563-3572.
51. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, Kausch M, Passeron T, Kolbe L. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. J Dermatol 2021;48(12):1871-1876.
52. Kim YJ, Kang KS, Yokozawa T. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. Food Chem Toxicol 2008 Jul;46(7):2466-71.
53. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with pycnogenol. Phytother Res 2002;16(6):567–71.
54. Pinto CAS, Delfes MFZ, Reis LM, Garbers LE, Torre DS, Passos PCVR. The use of pycnogenol in the treatment of melasma. Surg Cosmet Dermatol 2015;7(3):218-22.
55. Campos V, Pitassi L. Oral administration of pycnogenol associated with sunscreen improve clinical symptoms of melasma. J Am Acad Dermatol 2014; 70: AB19.
56. Ayres EL, Costa A, Eberlin S, Clerici SP. Ex vivo study for evaluating the whitening activity of Pycnogenol after exposure to ultraviolet and infrared radiations, and visible light. Surg Cosmet Dermatol 2015;7(4):303-7.
57. Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, Levtchenko E. Cysteamine: an old drug with new potential. Drug Discov Today 2013;18: 785–792.
58. Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB. Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. J Invest Dermatol 1968; 50: 103–117.
59. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2015;173: 209–217.
60. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double-blind placebo controlled study. J Dermatolog Treat 2018;29: 182–189.
61. Nguyen J, Remyn L, Chung IY, Honigman A, Gourani-Tehrani S, Wutami I, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. Australas J Dermatol 2021;62(1):e41-e46.
62. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's

formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. Skin Res Technol 2021; 27(1):24-31.
63. Karrabi M, Mansournia MA, Sharestanaki E, Abdollahnejad Y, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. Arch Dermatol Res 2021;313(7):539-547.

3. OBJETIVOS

1. Avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com tiamidol 0,2% (dupla camada, duas vezes ao dia) versus hidroquinona 4% tópica (noturna) e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 90 dias.
2. Avaliar a segurança e eficácia picnogenol 75 mg via oral duas vezes ao dia *versus* placebo, associado à combinação tripla e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 60 dias.
3. Avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com cisteamina 5% *versus* hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 120 dias.

4. PRIMEIRO MANUSCRITO

Artigo publicado no *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV).

DOI: 10.1111/jdv.17344 JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial

P.B. Lima,[1] J.A.F. Dias,[1] D.P. Cassiano,[2] A.C.C. Esposito,[1] L.D.B. Miot,[1] E. Bagatin,[2] H.A. Miot[1,*]

[1]Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp, Botucatu, Brazil
[2]Departamento de Dermatologia, UNIFESP, São Paulo, Brazil
*Correspondence: H.A. Miot. E-mail: heliomiot@gmail.com

Abstract

Background Melasma can be refractory to treatment, and relapses are frequent. Thiamidol is a new potent tyrosinase inhibitor that has been found effective as a cosmeceutical for the depigmenting of melasma.

Objective This study compared the efficacy and tolerability of topical 0.2% Thiamidol vs. 4% hydroquinone for facial melasma.

Methods Fifty women with facial melasma participated in a randomized, evaluator-blinded, controlled study from September through November 2020. Patients were randomly assigned to apply a double layer of 0.2% Thiamidol twice a day or 4% hydroquinone cream at bedtime, for 90 days. Both groups received tinted sunscreen (sun protection factor 60, PPD 20). The primary outcome was the change from the baseline Modified Melasma Area Seve:rity Index (mMASI) score. Secondary outcomes were improvements in the patients' quality of life [Melasma Quality of Life Index (MELASQoL)], colourimetry, and Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) evaluation.

Results One participant, from the hydroquinone group, did not complete the study (unrelated to adverse effects). The mean (SD) age of the participants was 43 (6) years, and 86% were phototypes III–IV. Both groups exhibited a reduction in mMASI, MELASQoL, and colour contrast scores ($P < 0.01$). The mean [95% confidence interval (CI 95%)] reductions of the mMASI scores were 43% (35–50%) for Thiamidol and 33% (23–42%) for hydroquinone. There was no difference between the groups in the reductions in mMASI, MELASQoL, colourimetric contrast and GAIS scores ($P \geq 0.09$). The GAIS analysis resulted in an improvement of 84% (CI: 95% 67–97%) for participants in the Thiamidol group and 74% (CI: 95% 61–93%) for those in the hydroquinone group. There were only mild adverse effects in the Thiamidol group, but allergic contact dermatitis was evidenced in two (8%) participants.

Conclusion The melasma improvement achieved using 0.2% Thiamidol did not differ from that of 4% hydroquinone cream. Thiamidol can be considered a suitable option for melasma patients with poor tolerability or treatment failure with hydroquinone.

Received: 14 February 2021; revised: 12 March 2021; Accepted: 7 April 2021

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.

City, state and country in which the work was performed: Botucatu, Presidente Prudente e São Paulo, São Paulo – Brazil.
IRB approval: The UNESP Institutional Review Board approved this project.
TRIAL REGISTRATION: ReBEC - ensaiosclinicos.gov.br – Identifier: RBR-87kphy.

Introduction

Melasma is a common hypermelanosis that affects photoexposed areas, principally in women during childbearing age.[1] Despite the use of topical bleaching agents and broad-spectrum sunscreen, it can be refractory to treatment, and relapses are common.[2,3] Affecting visible areas, melasma impairs the quality of life of patients.[4,5]

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

Tyrosinase inhibitors (e.g. hydroquinone) are the standard treatment for melasma.[2,6] Despite its efficacy and overall good tolerability, the long-term use of topical hydroquinone can increase the risk of facial exogenous ochronosis and 'confetti' depigmentation due to melanocyte toxicity.[7,8] These potential effects, in addition to the frequency of disease relapse, justify research on other depigmenting agents for the treatment of melasma.

Isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) is a new resorcinol cosmeceutical derivative developed to specifically inhibit human tyrosinase. Thiamidol is a potent tyrosinase inhibitor that performs better *in vitro* than hydroquinone, kojic acid and arbutin. In facial melasma, Thiamidol demonstrates superior efficacy to 2% hydroquinone.[9,10] In addition, it reduces experimentally induced post-inflammatory hyperpigmentation and prevents UVB-induced pigmentation.[11,12] Anecdotal reports indicate a double-layered application of topical Thiamidol can increase its depigmenting performance. However, to date, no study has compared the performance of Thiamidol to 4% hydroquinone for depigmenting melasma.

This study aimed to compare the efficacy and tolerability of topical 0.2% Thiamidol vs. topical 4% hydroquinone and tinted sunscreen for facial melasma in female patients.

Materials and methods

Study design

This 90-day, prospective, randomized, single-blinded, two-arm, parallel-group comparative study was conducted in three Brazilian dermatology centres – Hospital das Clínicas da FMB-UNESP (Botucatu-SP), UNIFESP (São Paulo-SP), and Clínica Corium (Presidente Prudente-SP) – from September through December 2020 (spring in the Southern Hemisphere), to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of topical 4% hydroquinone (HQ) cream vs. topical 0.2% Thiamidol (THI) in conjunction with broad-spectrum tinted sunscreen for the depigmenting of facial melasma (Fig. 1).

Study population

Women eligible for inclusion in the trial were aged between 18 and 50 years and had been clinically diagnosed with facial melasma by an experienced dermatologist from one of the three dermatology centres.

We did not include women who had received treatment for melasma (except sunscreen) for 45 days or more (washout); women with other dermatoses on the face or with photosensitive disorders; women who were postmenopausal, pregnant or lactating; or women with any previous sensitivity to hydroquinone or Thiamidol.

Randomization and blinding

Eligible patients were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to one of two groups: THI or HQ. The random sequence generation and concealment were performed (by H.A.M) using a computer-based random number generator. The allocation sequence was concealed from the researchers enrolling participants in sequentially numbered opaque and sealed envelopes. The data evaluators were blinded to the intervention groups.

Intervention

The participants allocated into the HQ group were instructed to apply 4% HQ cream on their melasma at bedtime for 90 days. Those allocated into the THI group were instructed to apply a double layer (one layer sequentially over the previous application) of 0.2% THI combined with hyaluronic acid in the morning and another double layer of 0.2% THI combined with d-panthenol at bedtime for 90 days.

All the participants were instructed to use a provided sun protection factor 60 broad-spectrum tinted sunscreen once every 3 h during the day for 90 days.

Outcomes

The primary outcome was the change from the baseline Modified Melasma Area Severity Index (mMASI) score evaluated at the time of inclusion (D0).[13] The score was assessed at D0 and after 30 (D30) and 90 (D90) days of intervention. General demographic and disease-related information was collected at D0.

The participants were also assessed at D0, D30 and D90 using a Brazilian Portuguese language-validated Melasma Quality of Life Index (MELASQoL)-BP, standardized facial photography, and the colourimetry of their melasma and adjacent unaffected skin.[14] The colourimetric measurements (*L, *a, *b) led to the assessment of the individual typology angle (ITA°) using the following formula: $ITA^{\circ} = [\text{arctg}(*L - 50)/*b]*180/\pi$.[15] For this purpose, a comparison was made between the skin affected by melasma and the adjacent skin (<2 cm distance).

The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was used to assess the difference in the global appearance of the melasma through standardized photographs (D0 vs. D90). A blinded evaluator (L.D.B.M.) compared the photographs using a five-point ordinal scale (1 = exceptionally improved appearance, 2 = very improved appearance, 3 = improved appearance, 4 = unaltered appearance, 5 = worsened appearance).[16] The compliance of participants was assessed at D30 by enquiring about the tolerability of the interventions, the number of days per week on which they applied the topical products, and the frequency with which they used sunscreen. Adverse effects, such as facial erythema, scaling and a burning sensation, were assessed at D30.

Statistical analysis

Categorical variables, represented by their percentages, were compared between groups using Pearson's chi-squared test and the chi-squared test for trend.[17]

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

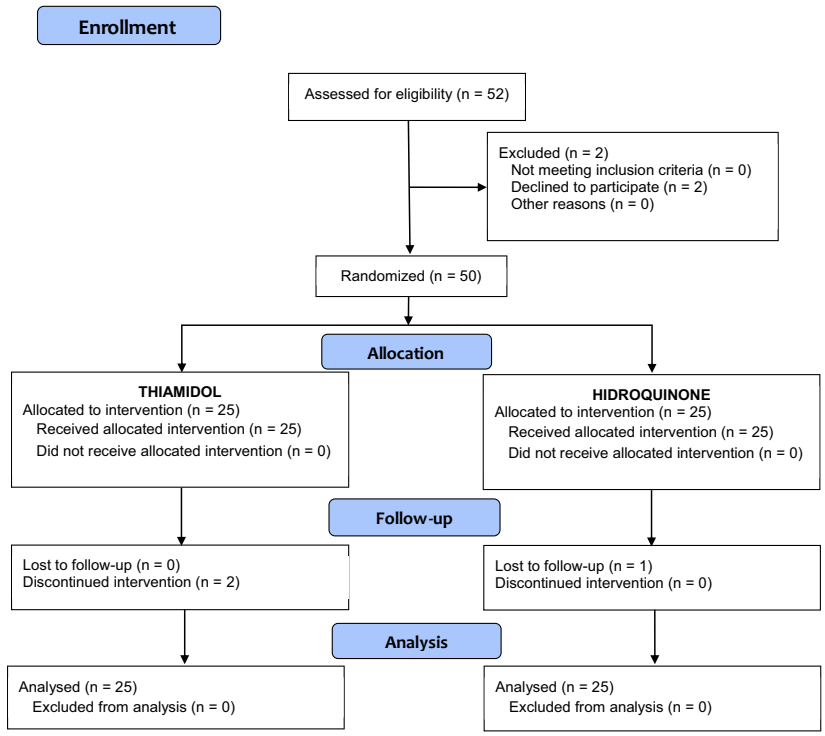


Figure 1 Flow diagram of the study according to CONSORT 2010.

Table 1 Main clinical and demographic characteristics of the sample

	Thiamidol	Hydroquinone	Total
n	25	25	50
Age (years)†	42 (6)	44 (7)	43 (6)
Phototype			
II	2 (8%)	0 (–)	2 (4%)
III	11 (44%)	12 (48%)	23 (46%)
IV	11 (44%)	9 (36%)	20 (40%)
V	1 (4%)	4 (16%)	5 (10%)
Pregnancies‡	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)
OCP	7 (28%)	7 (28%)	14 (28%)
Sun exposure (min/day)‡	10 (0-30)	20 (0-30)	15 (0-30)
Family history (melasma)	19 (76%)	19 (76%)	38 (76%)
Melasma length (years)†	14 (7)	13 (8)	13 (8)
mMASI†	6.9 (3.6)	7.2 (3.4)	7.1 (3.5)
MELASQoL†	49.8 (12.9)	45.0 (14.2)	47.4 (13.7)
Dif-ITA°	17.6 (10.1)	18.9 (8.9)	18.2 (7.4)

Dif-ITA°, difference between Individual Typology Angle from the melasma to the adjacent unaffected skin; MELASQoL, Melasma Quality of Life Scale; mMASI, modified Melasma Area Severity Index; OCP, current oral contraceptive pill use.
†Mean (standard deviation). ‡median (p25–p75).

Continuous variables were assessed for normality using the Shapiro–Wilk test; they are represented by means and standard deviations or medians and quartiles (P_{25}–P_{75}) if indicated.[18]

Primary and secondary outcomes were compared according to time and the groups (over time) using linear mixed-effects models with robust analysis, an unstructured matrix of covariance, and a probability adjustment for each distribution (e.g. gamma).[19] The probability distribution and link function were defined according to the Akaike information criterion of the different models. *Post hoc* analysis was performed by the sequential Šidák correction.

The frequencies of the participants' daily applications of sunscreen and weekly applications of the products, as well as the GAIS and degree of adverse effects, were compared between the groups at D30 and D90 using the Mann–Whitney test.

Confidence intervals were estimated using a bootstrap method, with 5000 resamples that were bias-corrected and accelerated.[20]

All participants who were included and randomized in the study were part of the intention-to-treat group. Data analyses were performed for the intention-to-treat population, and drop-outs were imputed by the mixed models.[21]

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

Data were analysed in IBM SPSS v25, and significance was set as $P < 0.05$ in a two-tailed analysis.[22]

Sample size estimation

The sample size was calculated to detect a difference >10% in the change in the mMASI score between the groups at D90, with a correlation coefficient of 0.7 and a standard deviation of 14, considering a power of 0.9 and an alpha level of 0.05, resulting in 25 patients in each group ($n = 50$).[23]

Ethics and study registration

The protocol was approved by the UNESP Institutional Review Board. All the participants signed the consent form for study participation and the anonymous publication of their data and images in a dermatology journal.

The trial was registered with the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; ensaiosclinicos.gov.br – identifier: RBR-87kphy).

Results

The baseline characteristics of the study population regarding demographic data, sun exposure and disease-related information (Table 1) were similar between the groups ($P > 0.20$). There was one dropout (HQ at D30) unrelated to adverse effects.

The primary outcomes of the study are presented in Table 2. All groups evidenced improvement in clinical, quality of life, and colourimetric scores. After 90 days (Figs 2–4), the mMASI score decreased by 43% [95% confidence interval (CI 95%), 35–50%] in the THI group and 33% (CI 95%, 23–42%) in the HQ group ($P = 0.09$). The MELASQoL, difference between Individual Typology Angle from the melasma to the adjacent unaffected skin (Dif-ITA°), and GAIS assessments found no difference between the interventions ($P > 0.20$). Clinical improvement was perceived in 84% (CI 95%, 67–97%) of participants from the THI group and 74% (CI95%, 61–93%) from the HQ group. No participants experienced worsened melasma in the THII group.

No differences were found between the groups for sunscreen use, product application adherence, or adverse effects (Table 3). There were no moderate or severe adverse effects related to the

Table 2 Main outcomes of the study according to the intention-to-treat analysis ($n = 50$)

	Thiamidol	Hydroquinone	CI 95% difference	*P*-value*
mMASI				
D0	6.9 (3.6)	7.2 (3.4)	−2.1 to 1.6	0.730
D30	5.6 (3.4)*	6.0 (3.1)*	−2.4 to 1.3	0.554
D90	4.1 (2.6)*	5.0 (3.1)*	−2.4 to 0.7	0.273
MELASQoL				
D0	49.8 (12.9)	45.0 (14.2)	−2.7 to 12.3	0.205
D30	40.1 (15.0)*	34.7 (17.3)*	−3.5 to 14.4	0.234
D90	36.1 (15.2)*	31.0 (15.1)*	−3.3 to 13.4	0.232
Dif-ITA°				
D0	17.6 (10.1)	18.9 (8.9)	−6.2 to 3.1	0.517
D30	13.0 (8.1)*	17.9 (8.7)	−9.4 to 0.0	0.050
D90	11.2 (7.2)*	12.9 (8.0)*	−6.3 to 2.4	0.394
GAIS (D0 vs. D90)				
Worsening	0 (–)	1 (4%)		0.691
Unaltered	4 (16%)	5 (22%)		
Improved	11 (44%)	5 (22%)		
Very improved	8 (32%)	12 (52%)		
Exceptional improvement	2 (8%)	0 (–)		

Dif-ITA°, difference between Individual Typology Angle from the melasma to the adjacent unaffected skin; GAIS, Global Aesthetic Improvement Scale; MELASQoL, Melasma Quality of Life Scale; mMASI, modified Melasma Area Severity Index.
**P*-value (related to D0) <0.05. ***P*-value (Thiamidol vs. Hydroquinone).

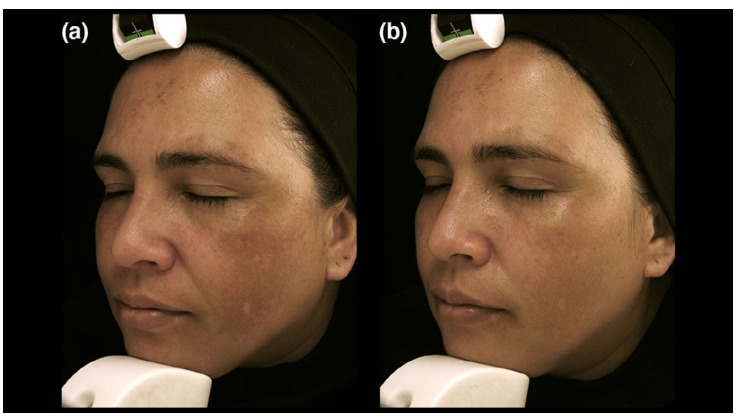


Figure 2 Facial melasma treated with 4% hydroquinone: (a) D0; (b) D90.

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology



Figure 3 Facial melasma treated with 0.2% Thiamidol: (a) D0; (b) D90.

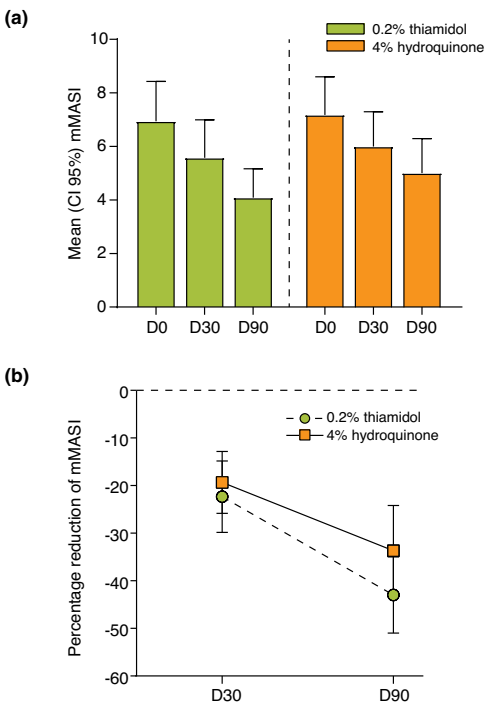


Figure 4 (a) Mean (CI 95%) mMASI and (b) mean (CI 95%) percentage reduction of modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) scores at D30 and D90 for the 0.2% Thiamidol and 4% hydroquinone groups.

Table 3 Adherence to the interventions and adverse effects

	Thiamidol	Hydroquinone	*P*-value
Adherence			
Sunscreen application per day†			
D30	3 (3–4)	3 (2–3)	0.605
D90	3 (3–4)	3 (2–3)	0.235
Double-layer application‡			
D30	23 (92%)		
D90	23 (92%)		
Treatment applications per week†			
D30	7 (7–7)	7 (6–7)	0.187
D90	7 (7–7)	7 (4–7)	0.719
Adverse effects (D30)			
Erythema‡			
Absent	25 (100%)	22 (92%)	0.235
Mild	–	2 (8%)	
Moderate	–	–	
Severe	–	–	
Desquamation‡			
Absent	25 (100%)	22 (92%)	0.235
Mild	–	2 (8%)	
Moderate	–	–	
Severe	–	–	
Burning sensation‡			
Absent	25 (100%)	22 (92%)	0.235
Mild	–	2 (8%)	
Moderate	–	–	
Severe	–	–	

†Median (p25-p75). ‡*n* (%).

interventions; nonetheless, two participants (8%) from the THI group developed allergic contact dermatitis at 60 and 75 days of follow-up, which led to the discontinuation of Thiamidol in those cases.

Discussion

This trial endorsed the efficacy and tolerability of topical 0.2% Thiamidol for the depigmenting of facial melasma and compared its aspects to those of topical 4% hydroquinone.

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

The development of depigmenting drugs has habitually used mushroom tyrosinase assays. Thiamidol was discovered through the inhibition of recombinant human tyrosinase, which revealed an *in vitro* inhibition stronger than arbutin, kojic acid and hydroquinone; furthermore, Thiamidol presented no cytotoxic effects.[24,25] The non-superior clinical performance of Thiamidol over hydroquinone in this study, despite its *in vitro* superiority, demands the investigation of other skin-bleaching mechanisms beyond tyrosinase inhibition.

Thiamidol has effectively improved other facial pigmentations, such as solar lentigines, in controlled studies and real-world series.[24,26] A split-face study that compared 0.2% Thiamidol with 2% hydroquinone for 12 weeks for melasma revealed a 36% (CI 95%, 26–45%) lower hemi-mMASI score for Thiamidol and a 19% (9–28%) lower score for hydroquinone.[10] Thus, the superior performance of Thiamidol (43%) in our sample suggests the double-layer application twice a day is a more efficient regimen for the bleaching of melasma. Moreover, the addition of hyaluronic acid to Thiamidol seems to improve its bleaching effect in melasma.[27]

Allergic contact dermatitis (ACD) is likely to occur during melasma treatment, as bleaching agents and sunscreens are potential sensitizers. ACD from sunscreen occurs in up to 0.8% of the population,[28] and hydroquinone is associated with ACD in 0.3% of the population.[29] This study found ACD in 8% of participants who used Thiamidol, which recidivated after re-exposure, leading to intervention interruption. The application regimen (double-layered, twice a day) may have caused greater sensitization; other studies that used Thiamidol on the face did not note ACD amongst participants.[10,26]

This study has potential limitations regarding its modest sample size, which was estimated to detect a difference larger than 10% between the groups, and lack of follow-up to assess the relapse of melasma after the interventions.

Melasma exhibits alterations in different skin compartments (e.g. epidermis, basement membrane and upper dermis), and Thiamidol should be further explored in combination with other treatments, such as oral tranexamic acid, antioxidants, lasers and microneedling, to maximize its benefits.[30–34]

In conclusion, the melasma improvement achieved using 0.2% Thiamidol did not differ from that of 4% hydroquinone cream; Thiamidol has a safe profile with well-tolerated adverse effects. Thiamidol can be considered a suitable option for melasma patients with poor tolerability or treatment failure with 4% hydroquinone cream.

Acknowledgements

The patients in this study have provided written informed consent for the publication of their case details and images.

References

1 Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 588–594.
2 Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 699–714.
3 McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2020; **21**: 173–225.
4 Pollo CF, Miot LDB, Meneguin S, Miot HA. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci* 2018; **40**: 313–316.
5 Ikino JK, Nunes DH, Silva VP, Frode TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol* 2015; **90**: 196–200.
6 Spierings NMK. Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol* 2020; **19**: 1284–1289.
7 Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat* 2010; **21**: 272–275.
8 Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 781–787.
9 Mann T, Scherner C, Rohm KH, Kolbe L. Structure-activity relationships of thiazolyl resorcinols, potent and selective inhibitors of human tyrosinase. *Int J Mol Sci* 2018; **19**.
10 Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol* 2019; **139**:1691–1698.e6.
11 Roggenkamp D, Dlova N, Mann T *et al*. Effective reduction of post-inflammatory hyperpigmentation with the tyrosinase inhibitor isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Thiamidol). *Int J Cosmet Sci* 2021; **43** (Epub ahead of print). https://doi.org/10.1111/ics.12694
12 Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol* 2021; **20**: 987–992.
13 Rodrigues M, Ayala-Cortes AS, Rodriguez-Arambula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol* 2016; **152**: 1051–1052.
14 Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML *et al*. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol* 2006; **156**(Suppl 1): 13–20.
15 Ly BCK, Dyer EB, Feig JL, Chien AL, Del Bino S. Research techniques made simple: cutaneous colorimetry: a reliable technique for objective skin color measurement. *J Invest Dermatol* 2020; **140**: 3–12.e1.
16 Kopera D, Palatin M, Bartsch R *et al*. An open-label uncontrolled, multicenter study for the evaluation of the efficacy and safety of the dermal filler Princess VOLUME in the treatment of nasolabial folds. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 195328.
17 Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras* 2020; **19**: e20200185.
18 Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras* 2017; **16**: 88–91.
19 Garcia TP, Marder K. Statistical approaches to longitudinal data analysis in neurodegenerative diseases: Huntington's disease as a model. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; **17**: 14.
20 Carnegie NB. Bootstrap confidence intervals and bias correction in the estimation of HIV incidence from surveillance data with testing for recent infection. *Stat Med* 2011; **30**: 854–865.
21 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Medicine* 2010; **7**: e1000251.
22 Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud* 2015; **52**: 5–9.
23 Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials* 1994; **15**: 100–123.
24 Mann T, Gerwat W, Batzer J *et al*. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol* 2018; **138**: 1601–1608.

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

25 Hornyak TJ. Next time, save mushrooms for the pizza!. *J Invest Dermatol* 2018; **138**: 1470–1472.
26 Philipp-Dormston WG, Vila Echague A, Perez Damonte SH *et al.* Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: an international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci* 2020; **42**: 377–387.
27 Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15 % isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid versus 0.15 % isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: a randomized evaluator-blind trial. *J Cosmet Dermatol* 2021; **20** (Epub ahead of print).https://doi.org10.1111/jocd.14031
28 Beleznay K, de Gannes G, Kalia S. Analysis of the prevalence of allergic contact dermatitis to sunscreen: a cohort study. *J Cutan Med Surg* 2014; **18**: 15–19.
29 DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA *et al.* North American contact dermatitis group patch test results: 2015–2016. *Dermatitis* 2018; **29**: 297–309.
30 Esposito ACC, Brianezi G, De Souza NP, Miot LDB, Miot HA. 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**: 101–108.
31 Cassiano D, Esposito ACC, Hassun K *et al.* Efficacy and safety of microneedling and oral tranexamic acid in the treatment of facial melasma in women: an open, evaluator-blinded, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; **83**: 1176–1178.
32 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; **35**: 502–508.
33 Lima PB, Dias JAF, Cassiano D *et al.* A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol* 2020; **59**: 1531–1536.
34 Zhang Y, Zheng X, Chen Z, Lu L. Laser and laser compound therapy for melasma: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2020; **31**: 77–83.

© 2021 European Academy of Dermatology and Venereology

5. SEGUNDO MANUSCRITO

Artigo publicado no *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV).

DOI: 10.1111/jdv.16896 JEADV

ORIGINAL ARTICLE

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

P.B. Lima, J.A.F. Dias, A.C.C. Esposito, L.D.B. Miot, H.A. Miot*

Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp, Botucatu, Brazil
*Correspondence: H.A. Miot. E-mail: heliomiot@gmail.com

Abstract

Background Melasma can be recalcitrant to treatment, and relapses are common. Pycnogenol has been reported to be effective in treating melasma.

Objective To compare the efficacy, safety and tolerability of 75 mg pycnogenol taken orally twice a day vs. a placebo, in association with the triple combination and broad-spectrum sunscreen for the treatment of facial melasma.

Methods A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study was conducted on 44 women with facial melasma in a single centre from May 2019 through November 2019. Patients with melasma were randomly assigned to orally take 75 mg pycnogenol (PYC) or a placebo (PLAC) twice a day for 60 days. Both groups also received tinted sunscreen [Sun Protection Factor (SPF) 50; Persistent Pigment Darkening (PPD) 17] for daytime use and a topical triple combination at bedtime. The primary outcome was a change from the baseline Modified Melasma Area Severity Index (mMASI) score. Secondary outcomes were improvements in the patients' quality of life (MELASQoL), colorimetric indices and Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS).

Results All participants completed the trial. The mean (SD) age of the participants was 39 (7) years, and 91% were phototypes III–IV. Both groups exhibited a reduction in mMASI scores, MELASQoL scores and colour contrast ($P < 0.01$). The mean (CI 95%) reductions of the mMASI scores were 49% (36–61%) for PYC and 34% (16–47%) for PLAC. The reductions in mMASI scores and colorimetric contrast were superior for the PYC group ($P < 0.05$). The analysis of GAIS resulted in an improvement of 86% (CI 95%: 68–96%) for the participants in the PYC group and 55% (CI 95%: 32–73%) for those in the PLAC group. There were no adverse effects related to oral treatment.

Conclusion Pycnogenol is well-tolerated and increases the effectiveness of broad-spectrum sunscreen and the triple combination in the treatment of facial melasma in women.

Received: 16 April 2020; Accepted: 13 August 2020

Conflict of interest

None.

Funding source

None.

Introduction

Melasma is a common acquired and chronic hypermelanosis that affects photoexposed areas, especially in women of childbearing age, and it can inflict a major impact on quality of life.[1,2] The development of melasma is influenced by hormonal and external factors (e.g. sun exposure, cosmetics and photosensitizing drugs), as well as genetic susceptibility.[3–5]

Despite the use of broad-spectrum sunscreen and topical bleaching agents, melasma can be recalcitrant to treatments, and relapses are common. Triple combination (4% hydroquinone, 0.05% tretinoin, and 0.01% fluocinolone) cream is considered the most effective treatment for melasma when associated with rigorous photoprotection.[6,7]

Pycnogenol is the standardized extract obtained from the bark of the French maritime pine, *Pinus pinaster*, formerly known as *Pinus maritima*. Pycnogenol contains monomeric phenolic compounds (catechin, epicatechin and taxifolin), hydroxyl acids and condensed flavonoids (procyanidins), which have shown

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

evidence of antioxidant and anti-inflammatory properties capable of stimulating the synthesis of inducible nitric oxide synthase (iNOS), in addition to having anti-tyrosinase activity that leads to the suppression of melanin biosynthesis.[8,9]

Ex vivo studies have demonstrated that the antioxidant properties of pycnogenol are superior to those of vitamin E and C;[8,9] it can reduce the melanin density in skin fragments exposed to UVA, UVB, infrared radiation and visible light.[10] Several non-controlled studies have demonstrated the depigmenting effects of pycnogenol in melasma.[11–14]

In addition to oxidative damage in the upper dermis, melasma shows a greater expression of dermal CD34, which is related to an increase in the number and size of blood vessels.[15,16] Angiogenesis in melasma manifests clinically as erythema and telangiectasias. The vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 seem to be the main promoters of angiogenesis in melasma. VEGF stimulates the release of arachidonic acid and its metabolites, which can induce melanin synthesis.[17,18] Pycnogenol acts directly on the endothelium, protecting it from oxidative injury and blocking the transcription of the NF-kappa beta gene, and thus inhibiting VEGF expression, which can lead to a reduction in the vascular component of melasma.[19,20]

To date, no randomized and controlled studies have evaluated the additional role of pycnogenol in the treatment of melasma. This study aimed to compare the efficacy, safety and tolerability of oral pycnogenol vs. a placebo in association with the triple combination cream and tinted sunscreen for the treatment of facial melasma in female patients.

Materials and methods

This was a 60-day, prospective, randomized, double-blind, parallel, placebo comparative study conducted on 44 female patients with facial melasma in a single centre from May 2019 through November 2019 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of 75 mg pycnogenol (PYC) vs. a placebo (PLAC) taken orally twice a day in association with triple combination cream and broad-spectrum tinted sunscreen (Fig. 1).

Participants who were eligible for inclusion in the trial were women aged between 18 and 60 years with facial melasma. All participants were examined by a board-certified dermatologist (P.B.L.) to confirm the clinical diagnosis. The candidates were not included if they had received any treatment for facial melasma (except sunscreen) during the 30 days before their inclusion in the study. Other exclusion criteria were concomitant facial dermatoses, photosensitive disorders, pregnancy, lactation and extreme phototypes (I and VI) because melasma rarely occurs in these groups.

Eligible patients were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to receive 75 mg pycnogenol or a placebo orally twice a day. Both groups were asked to use a tinted sunscreen (SPF 50; PPD 17) and the triple combination cream at bedtime. A random sequence of numbers was obtained using a computer-based generator. The allocation sequence was concealed from the researcher who enrolled the participants in sequentially numbered flasks of capsules (central randomization). The data evaluators were blinded to the treatment groups.

All participants were instructed to use the provided broad-spectrum tinted sunscreen once every three hours during the day, to apply the topical triple combination on their lesions at bedtime, and to take one capsule (pycnogenol or the placebo) orally twice a day.

The study protocol was approved by the Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Institutional Review Board (no. 09832619.2.0000.5411) and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; no. RBR-4jrbdk). The trial was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and all participants provided their signed informed consent before enrolment in the study and consented to the anonymous publication of their facial pictures. The original study protocol had a third group for comparison (oral tranexamic acid and pycnogenol), but this was not implemented for local logistical reasons.

Pycnogenol capsules and placebos were provided by a compounding pharmacy. All capsules and bottles were of similar size and appearance and had similar labels.

The primary outcome was the change from the baseline Modified Melasma Area Severity Index (mMASI) score at day 60 (T60). The score was assessed at the inclusion (T0) and after 60 days of treatment. It was calculated by a consensus of two board-certified dermatologists who were blinded to the treatment group (P.B.L. and J.A.F.D.). General demographic and disease-related information was collected at inclusion.

Subjects were also assessed at the inclusion and after 60 days of treatment regarding Melasma Quality of Life Index (MELASQoL), skin contact dermoscopy images of melasma (Fotofinder), and the colorimetry of the melasma and the adjacent unaffected skin (<2 cm distance).

The colorimetric measurements ($*L$, $*a$, $*b$) lead to assess the erythema component ($*a$) and the individual typology angle (ITA^{o}) by the following formula: $ITA^{o} = [\text{arctg}(*L - 50)/*b]*180/\pi$, where $*L$, colorimetric luminosity; $*a$ and $*b$, colorimetric parameters. For this purpose, a comparison was made between the skin affected by melasma and the adjacent unaffected skin (<2 cm distance).

Telangiectasias and red structures were assessed by dermoscopy of the melasma and were compared between the inclusion and day 60.

The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was utilized to assess the difference in the appearance of the skin through standardized photographs (T0 vs. T60). The evaluators compared the photographs using a five-point ordinal scale (1 = exceptionally improved patient, 2 = very improved patient, 3 = improved patient, 4 = unaltered patient, 5 = worsened patient).[21]

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

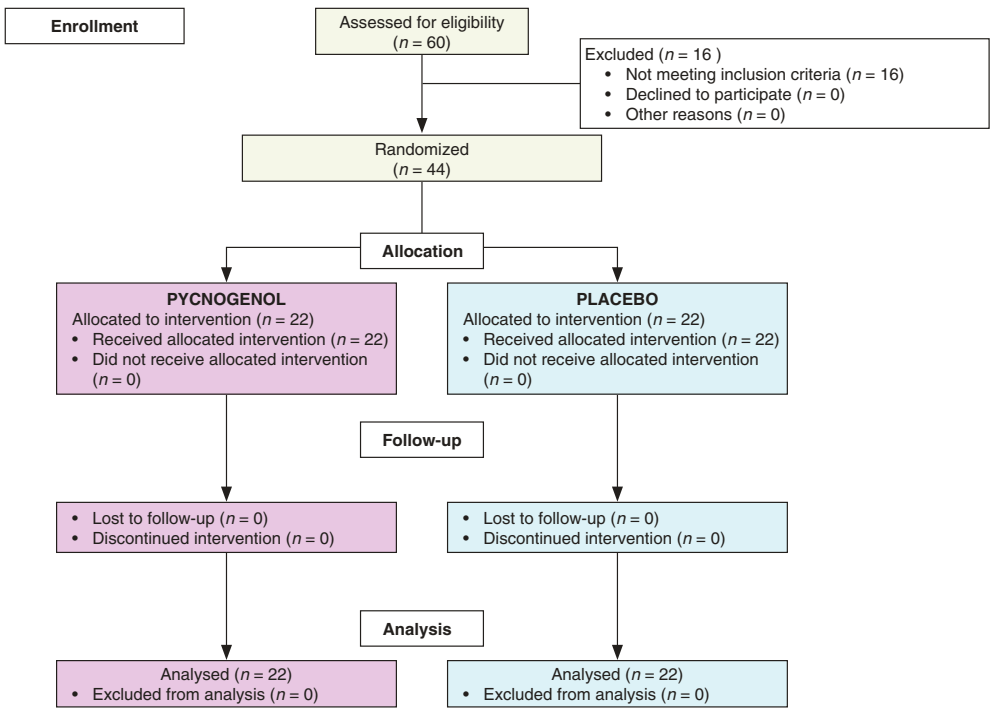


Figure 1 Flow diagram of the study according to CONSORT 2010.

The compliance of participants was assessed at day 60 by enquiring about the regularity of the patients' use of the pills and tolerability of the treatment, the number of days per week on which they applied the topic treatment, and the frequency with which they used sunscreen. Adverse effects, such as facial erythema, scaling, and a burning sensation, were assessed at day 60. The participants were also asked about any symptoms that could be related to pycnogenol intake, as well as the side-effects of their use of the topical triple combination.

All randomized participants who were included in the study were part of an intention-to-treat (ITT) group.[22] Categorical variables were represented by their percentages and compared between groups using Pearson's chi-squared test. Continuous variables were assessed for normality using the Shapiro–Wilk test and represented by the means and standard deviations or medians and quartiles (P_{25}–P_{75}), if indicated.[23]

Outcomes were compared according to time and to the groups (over time) by a linear mixed-effects model with a robust covariance matrix and probability adjustment for each distribution.[24] *Post hoc* analysis was performed by sequential Šidák correction.

The frequencies of the participants' daily applications of sunscreen and weekly applications of the topical triple combination were compared between groups by Student's *t*-test. The improvement in GAIS score, the degree of adverse effects, and remaining capsules were compared at T60 between groups using the Mann–Whitney test.

Confidence intervals were estimated using a bootstrap method, with 1000 resamples that were bias-corrected and accelerated (BCa).[25]

Data were analysed in IBM SPSS 25v, and significance was set as $P < 0.05$ in a two-tailed analysis.[26]

The sample size was dimensioned to detect a difference greater than 15% in the reduction of mMASI scores between groups (power = 0.80, alpha = 0.05), resulting in 22 patients in each group for two evaluations (day 0 and day 60).[27]

Results

All of the randomized participants who enrolled in the study completed the 60-day trial. Table 1 presents the main clinical and demographic data. Most participants had moderate to severe melasma, and the groups were homogeneous in terms of to the demographic and clinical basal status ($P > 0.360$).

The main outcomes are presented in Table 2. Both groups exhibited a reduction in mMASI scores, MELASQoL scores, and

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

Table 1 Main clinical and demographic characteristics of the sample

	PYC	PLAC	TOTAL
n	22	22	44
Age (years)†	40 (8)	39 (6)	39 (7)
Phototype			
II	3 (14%)	1 (5%)	4 (9%)
III	12 (54%)	12 (54%)	24 (55%)
IV	7 (32%)	9 (41%)	16 (36%)
Pregnancies‡	1.5 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)
OCP	4 (18%)	5 (23%)	9 (10%)
Sun exposure (min/day)‡	10 (0–45)	18 (0–30)	10 (0–30)
Family history (melasma)	13 (59%)	14 (64%)	27 (61%)
Disease length (years)‡	11 (9–20)	10 (6–17)	10 (7–17)
mMASI†	9.1 (4.1)	9.2 (4.1)	9.1 (4.1)
MELASQoL†	43.9 (13.0)	44.4 (10.9)	44.1 (11.8)
Dif-ITA°	16.9 (6.5)	15.3 (7.0)	16.1 (6.8)

Dif-ITA°, difference between Individual Typology Angle 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; PLAC, Placebo group; PYC, Pycnogenol group.
†Mean (standard deviation). ‡Median (P_{25}–P_{75})



Figure 2 Clinical improvement of facial melasma. (a) Baseline status. (b) After 60 days of 75 mg pycnogenol orally twice a day, in association with the topical triple combination and broad-spectrum tinted sunscreen.

the contrast of the colorimetric parameters (Figure 2). At 60 days, the mean (CI 95%) reductions of the mMASI scores were 49% (36–61%) for PYC and 34% (16–47%) for PLAC. The reduction in mMASI scores and the colour contrast assessed by colorimetry [Difference between Individual Typology Angle from the melasma to the adjacent unaffected skin (Dif-ITA°)] were superior for the PYC group. The colorimetric parameter *a increased in 54% of the participants, accounting for a global mean increase of 8% (CI 95%; 0–17%) at T60, without any difference between the groups (P = 0.376).

Dermoscopy evidenced telangiectasias in 46% (CI 95%; 34–57%) of participants at the inclusion, which increased to 73% (CI 95%; 61–84%) at day 60 (P = 0.012). The increase in the prevalence of telangiectasias was lower in the PYC group (22%

Table 2 Main outcomes of the study (n = 44)

	PYC	PLAC	CI 95%	*P*-value*
mMASI†				**0.040**
T0	9.1 (4.1)	9.2 (4.2)		
T60	4.6 (3.4)	6.4 (4.3)		
Reduction	4.4 (3.1)*	2.7 (2.5)*	0.1 to 4.1	
MELASQoL†				0.365
T0	43.9 (13.0)	44.4 (10.9)		
T60	25.5 (17.2)	30.3 (15.7)		
Reduction	18.4 (15.1)*	14.1 (13.9)*	−4.1 to 12.7	
Dif-ITA°				**0.020**
T0	16.9 (6.5)	15.3 (7.0)		
T60	12.8 (3.9)	13.0 (6.2)		
Reduction	4.2 (2.1)*	2.1 (3.5)*	0.2 to 3.9	
GAIS (T0 vs. T60)				**0.031**
Worsened	–	–		
Unaltered	3 (14%)	10 (45%)		
Improved	13 (59%)	9 (41%)		
Very improved	6 (27%)	3 (14%)		
Exceptional improvement	–	–		

Dif-ITA°, difference between Individual Typology Angle from the melasma to the adjacent unaffected skin; GAIS, Global Aesthetic Improvement Scale; PLAC: placebo group; PYC, pycnogenol group.
*P (T0 vs. T60) < 0.01; **P (PYC vs. PLAC).
†Mean (standard deviation)
Bold values indicates P < 0.05.

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

Table 3 Adherence to the treatments and photoprotection, and adverse effects assessed at T60

	PYC	PLAC	*P*-value
Adherence			
Sunscreen application per day†	3.0 (0.7)	2.8 (0.5)	0.471
Topical applications per week†	5.0 (1.9)	5.1 (2.0)	0.879
Remaining capsules‡	3.5 (0–4)	5.0 (0–12)	0.158
Adverse effects			
Erythema			0.543
Absent	8 (36%)	10 (45%)	
Mild	7 (32%)	6 (27%)	
Moderate	5 (23%)	5 (23%)	
Severe	2 (9%)	1 (5%)	
Desquamation			0.373
Absent	5 (23%)	8 (36%)	
Mild	8 (36%)	8 (36%)	
Moderate	9 (41%)	4 (17%)	
Severe	–	2 (9%)	
Burning sensation			0.609
Absent	12 (55%)	13 (59)	
Mild	5 (23%)	5 (23%)	
Moderate	2 (9%)	4 (18%)	
Severe	3 (14%)	–	

PLAC: Placebo group; PYC, Pycnogenol group.
†Mean (standard deviation). ‡Median (P_{25}–P_{75}).

vs. 32%; $P = 0.040$). Nevertheless, telangiectasias were not associated with a better clinical outcome ($P = 0.778$).

According to the analysis of the photographs using the GAIS, PYC provided improvement in 86% (CI 95%; 68–96%) of the participants vs. 55% (CI 95%; 32–73%) for PLAC.

Both groups had good adherence to the treatments (Table 3). The participants did not report any gastrointestinal symptoms, and no deviances from protocol due to intolerance were identified in any group. There were infrequent major side-effects related to the topical treatments (Table 3). Erythema and desquamation were reported in up to 60% of the participants. Tolerability regarding erythema, desquamation and burning did not differ between the groups ($P > 0.370$).

Discussion

This study found evidence of good tolerability and 15% additional efficacy of oral pycnogenol for the treatment of facial melasma in a Brazilian sample when associated with broad-spectrum tinted sunscreen and a high-potency topical bleaching agent. Melasma has a complex pathogenesis that surpasses melanocyte hypertrophy, and a combination of therapeutic strategies that act through different mechanisms can lead to better results.[15,16,28,29]

Pycnogenol is a potent antioxidant with anti-inflammatory properties that has been proven to be effective in other conditions, such as venous ulcers, climacteric syndrome, arterial hypertension and rheumatologic diseases.[30–33] However, well-designed and adequately powered trials are still needed to establish its posology and precise value in the management of other chronic diseases.[34]

Some antioxidants have been indicated to have variable success in the treatment of melasma,[35–43] and oral pycnogenol has been previously proposed following non-controlled trials with various regimens of treatment.

For instance, a sample of 30 Chinese women with facial melasma was followed for a month using 25 mg pycnogenol orally three times a day. Improvement was perceived in 80% of participants, with a reduction of 22% in the mean colour intensity and 38% in the affected facial area.[12]

A Brazilian sample of 31 women with facial melasma, who took 50 mg pycnogenol orally twice a day for three months, was followed during the summer. The study had a 42% dropout rate (for unexplained reasons); however, some improvement was reported in 94% of participants, and there was a reduction of 58% in the mMASI scores and 19% in the MELASQoL scores. Most of the participants had fair skin (phototypes II and III).[11]

Similarly, another Brazilian group comprised 27 women with facial melasma who took 50 mg pycnogenol orally twice a day for two months, in addition to applying SPF 50 sunscreen. Improvement was perceived in 88% of participants through standardized clinical photographies.[13]

A case series performed in Venezuela evaluated 48 women and two men with light melasma who took 50 mg pycnogenol orally three times a day for three months. After 12 weeks of follow-up, the mean reductions in mMASI and MELASQoL scores were 31% and 47%, respectively. Most participants had pigmented skin (phototype IV), and the authors perceived that fairer skin had a greater improvement in melasma.[14]

The improvement of melasma with pycnogenol reported in all of these studies was higher than expected with sunscreen alone, which reinforces its potential role in the treatment of melasma.[41–44] Furthermore, the excellent tolerability of oral pycnogenol was remarkable, as we also observed in this trial.

The women enrolled in our study were representative of a Brazilian sample of melasma patients regarding baseline general clinical and demographic data.[45] Phototypes were distributed similarly among the groups and those with fair skin achieved better results, as reported by other authors (data not shown).[14]

The vascular component of melasma is a subject for investigation regarding the role of endothelium in melanogenesis and the relapse of melasma after the discontinuation of treatment.[17,46] In this study, the prevalence of telangiectasias increased in both groups after 60 days of treatment, and their assessment by dermoscopy led to higher sensitivity to their identification. Erythema and telangiectasias are known side-effects of the triple combination cream, and most of them disappear with the intermittence of the treatment or following its discontinuation.[47,48]

In our study, the erythematous component of colorimetry (*a) increased after 60 days of treatment; however, it did not differ between the groups, which can be explained by the lack of

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

a washout period in the topical treatment for colorimetry evaluation after T60. Nevertheless, the group that used oral PYC demonstrated a 10% lower increase in telangiectasias, which led to the hypothesis that PYC can play a role in reducing endothelial proliferation in melasma. A systematic study on vascular components regarding the prognosis of melasma as well as on the best response to a specific treatment (e.g. tranexamic acid, Nd:Yag laser or pycnogenol) is needed.[49–53]

Despite the superior performance of the PYC group regarding clinical, instrumental and photographic analysis, the improvement in quality of life did not differ between the groups. Although both groups disclosed an important reduction in disease severity, no participant reported complete disease remission, nor did the slight superiority of PYC provide a difference of sufficient clinical importance to be perceived as impacting a patient-oriented outcome (i.e. health-related quality of life).

This study has potential limitations due to its short follow-up (60 days) and its performance in a single centre. Nevertheless, these facts did not hinder the identification of the efficacy and tolerability of the treatment. Specific designs for the long-term efficacy of pycnogenol, as well as its use as a maintenance treatment to reduce the risk of relapses after treatment discontinuation, are needed to best position it among the existing strategies for the management of melasma. These results suggest that future studies should focus on other responses regarding doses, time of use, and the association of other bleaching agents or antioxidants with the treatment of melasma.

Pycnogenol is well-tolerated and increases the effectiveness of triple combination cream in addition to broad-spectrum tinted sunscreen in female patients with facial melasma after 60 days. Oral intake of 75 mg pycnogenol twice a day in association with triple combination cream and broad-spectrum tinted sunscreen can be an option for the treatment of women with facial melasma.

Acknowledgements

The patients in this manuscript have given written informed consent to the publication of their case details and images. The sunscreens were donated by Vichy/L'Oreal, and the triple combination cream was donated by U.SK Dermatology. These companies did not participate in the design and conduct of the study; the collection, management, analysis and interpretation of the data; the preparation, reviewing or approval of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication.

References

1 Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol* 2014; **89**: 771–782.
2 Pollo CF, Miot LDB, Meneguin S, Miot HA. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci* 2018; **40**: 313–316.
3 Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 588–594.
4 Holmo NF, Ramos GB, Salomao 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**: 827–831.
5 Tamega Ade A, Miot HA, Moco NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci* 2015; **37**: 222–228.
6 Spierings NMK. Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol*. 2020; **19**: 1284–1289.
7 McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2020; **21**: 173–225.
8 Kim YJ, Kang KS, Yokozawa T. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. *Food Chem Toxicol* 2008; **46**: 2466–2471.
9 Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; **40**: 158–168.
10 Ayres E, Costa A, Eberlin S, Cleric S. Ex vivo study for evaluating the whitening activity of Pycnogenol® after ex-posure to ultraviolet and infrared radia-tions, and visible light. *Surg Cosmet Dermatol* 2015; **7**: 303–307.
11 Pinto CAS, Delfes MFZ, Reis LM, Garbers LE, Torre DS, Passos PCVR. The use of pycnogenol in the treatment of melasma. *Surg Cosm Dermatol* 2015; **7**: 218–222.
12 Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with pycnogenol. *Phytother Res* 2002; **16**: 567–571.
13 Campos V, Pitassi L. Oral administration of pycnogenol associated with sunscreen improve clinical symptoms of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**: AB19.
14 Alvarez J. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con hipercromía facial. *Arch Venezol Farmacol Terap* 2014; **33**: 1–6.
15 Espósito ACC, Brianezi G, De Souza NP, Miot LDB, Miot HA. 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**: 101–108.
16 Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Marques MEA, Miot HA. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci* 2018; **40**: 420–424.
17 Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; **46**: 111–116.
18 Cohen PR. Melasma treatment: a novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses* 2017; **101**: 1–5.
19 Rong Y, Li L, Shah V, Lau BH. Pycnogenol protects vascular endothelial cells from t-butyl hydroperoxide induced oxidant injury. *Biotechnol Ther* 1994; **5**: 117–126.
20 Maia H, Jr, Haddad C, Casoy J. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhea using low-dose oral contraceptives. *Int J Womens Health* 2014; **6**: 1019–1022.
21 Kopera D, Palatin M, Bartsch R *et al*. An open-label uncontrolled, multicenter study for the evaluation of the efficacy and safety of the dermal filler Princess VOLUME in the treatment of nasolabial folds. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 195328.
22 Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 834–840.
23 Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras* 2017; **16**: 88–91.
24 Garcia TP, Marder K. Statistical approaches to longitudinal data analysis in neurodegenerative diseases: Huntington's disease as a model. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; **17**: 14.
25 Carnegie NB. Bootstrap confidence intervals and bias correction in the estimation of HIV incidence from surveillance data with testing for recent infection. *Stat Med* 2011; **30**: 854–865.

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

26 Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud* 2015; **52**: 5–9.
27 Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials* 1994; **15**: 100–123.
28 Cassiano DP, Esposito ACC, Hassun KM, Lima EVA, Bagatin E, Miot HA. Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: A pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019; **85**: 638–641.
29 Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Santos DC, Miot LDB, Miot HA. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. *Arch Dermatol Res* 2020; **312**: 223–227.
30 Pourmasoumi M, Hadi A, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of pycnogenol supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 2020; **34**: 67–76.
31 Toledo RR, Santos M, Schnaider TB. Effect of pycnogenol on the healing of venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 2017; **38**: 212–219.
32 Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Reprod Med* 2013; **58**: 39–46.
33 Rohdewald PJ. Review on sustained relief of osteoarthritis symptoms with a proprietary extract from pine bark, pycnogenol. *J Med Food* 2018; **21**: 1–4.
34 Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, Volmink J. Pycnogenol(R). (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD008294.
35 Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 966–972.
36 Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology* 2003; **206**: 316–320.
37 Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC Dermatol* 2012; **12**: 18.
38 Song M, Mun JH, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Korean red ginseng powder in the treatment of melasma: an uncontrolled observational study. *J Ginseng Res* 2011; **35**: 170–175.
39 Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol* 2009; **48**: 896–901.
40 Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma - an unexplored territory; a prospective study. *Int J Dermatol* 2020; **59**: 572–575.
41 Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effectiveness of polypodium leucotomos extract in the treatment of melasma in asian skin: a pilot study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; **11**: 14–19.
42 Ahmed AM, Lopez I, Perese F *et al*. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol* 2013; **149**: 981–983.
43 Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983; **32**: 5–6.
44 Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *J Cosmet Dermatol* 2019; **18**: 1066–1073.
45 Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; **27**: 151–156.
46 Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**: e141–e142.
47 Torok H, Taylor S, Baumann L *et al*. A large 12-month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads. *J Drugs Dermatol* 2005; **4**: 592–597.
48 Bhawan J, Grimes P, Pandya AG *et al*. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. *Am J Dermatopathol* 2009; **31**: 794–798.
49 Zhu JW, Ni YJ, Tong XY, Guo X, Wu XP, Lu ZF. Tranexamic acid inhibits angiogenesis and melanogenesis in vitro by targeting VEGF receptors. *Int J Med Sci* 2020; **17**: 903–911.
50 Pereira AFC, Igarashi MH, Mercuri M *et al*. Whitening effects of cosmetic formulation in the vascular component of skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol* 2020; **19**: 154–160.
51 Abdel Hay R, Mohammed FN, Sayed KS, Abd El Fattah NA, Ibrahim S. Dermoscopy as a useful tool for evaluating melasma and assessing the response to 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser. *Dermatol Ther*. 2020;**33**: e13629.
52 Agamia N, Apalla Z, Salem W, Abdallah W. A comparative study between oral tranexamic acid versus oral tranexamic acid and Q-switched Nd-YAG laser in melasma treatment: a clinical and dermoscopic evaluation. *J Dermatolog Treat*. 2020; **31**: 1–8.
53 Kong SH, Suh HS, Choi YS. Treatment of melasma with pulsed-dye laser and 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser: a split-face study. *Ann Dermatol* 2018; **30**: 1–7.

© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

6. TERCEIRO MANUSCRITO

Artigo publicado no *International Journal of Dermatology* (IJD).

International Journal of Dermatology

Pharmacology And Therapeutics

A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women

Paula Basso Lima[1], MD, Joana Alexandria Ferreira Dias[1], MD, Daniel Cassiano[2], MD, Ana Cláudia Cavalcante Esposito[1], MD, MSc, Ediléia Bagatin[2], MD, PhD, Luciane Donida Bartoli Miot[1], MD, PhD and Hélio Amante Miot[1], MD, PhD

[1]Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp, Botucatu, Brazil, and [2]Departamento de Dermatologia, UNIFESP, São Paulo, Brazil

Correspondence
Hélio Amante Miot, MD, PHD
Departamento de Dermatologia e Radioterapia
SN Campus de Rubião Jr. – Unesp
Botucatu, SP
CEP 18618-000, Brazil
E-mail: heliomiot@gmail.com

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

doi: 10.1111/ijd.15146

Abstract

Objective To assess the efficacy and safety of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. Topical 5% cysteamine is an antioxidant and tyrosinase inhibitor that has been shown to be effective in the treatment of melasma. However, to date, no study has compared the performance of topical cysteamine to hydroquinone for facial melasma.

Methods A quasi-randomized, multicenter, evaluator-blinded clinical trial was conducted on 40 women with facial melasma who were submitted to the nightly application of 5% cysteamine (CYS) or 4% hydroquinone (HQ) on hyperpigmented areas for 120 days. Both groups were required to use tinted sunscreen (SPF 50; PPD 19). Subjects were assessed at the inclusion and after 60 and 120 days of treatment for mMASI, MELASQoL, and the difference in colorimetric luminosity between melasma and the adjacent unaffected skin. The Global Aesthetic Improvement Scale was used to assess the difference in the appearance of the skin through standardized photographs.

Results The mean reduction of the mMASI scores was 24% for CYS and 41% for HQ ($P = 0.015$) at 60 days, and 38% for CYS and 53% for HQ ($P = 0.017$) at 120 days. The photographic evaluation revealed up to 74% improvement for both groups, without statistically significant difference between them ($P = 0.087$). The MELASQoL score showed a progressive decrease for both groups over time, despite the greater reduction for HQ after 120 days ($P = 0.018$). Colorimetric assessment disclosed progressive depigmenting in both groups, without statistically significant difference between them ($P > 0.160$). No severe adverse effects were identified in either group. Erythema and burning were the most important local adverse effects with cysteamine, although their frequency did not differ between groups ($P > 0.170$).

Conclusion Cysteamine proved to be safe, well-tolerated, and effective, despite its inferior performance to hydroquinone in decreasing mMASI and MELASQoL in the treatment of melasma.

Introduction

Melasma is a common focal hypermelanosis that affects photoexposed areas, especially in women of childbearing age.[1] Despite the use of broad-spectrum sunscreen and topical bleaching agents, melasma can be recalcitrant to treatments, and relapses are common.[2–4] The chronicity of the disease and the affection of visible areas during working and competitive age inflict a major negative impact on the quality of life.[5,6]

The majority of the effective depigmenting agents are tyrosinase inhibitors, of which hydroquinone is the most-studied drug.[3,4] Besides its tolerability, there is some concern regarding the long-term use of topical hydroquinone for melasma because of the risk of exogenous ochronosis and the development of 'confetti' depigmentation as a result of melanocyte toxicity.[7,8] These facts justify the study of other depigmenting agents in the treatment of melasma.

L-cysteamine (β-mercaptoethylamine hydrochloride) is an aminothiol compound with antioxidant and depigmenting properties.[9] It can be found naturally in mammals as an intracellular degradation product of L-cysteine.[10] The exact mechanism by which cysteamine inhibits melanogenesis is not fully understood, but it increases intracellular glutathione, which shifts the eumelanin to pheomelanin synthesis. Cysteamine is available worldwide as oral capsules (bitartrate) and ophthalmic solution

© 2020 the International Society of Dermatology

(hydrochloride) for the treatment of nephropathic and corneal consequences from cystinosis.

A recent change in the formulation of cysteamine led to the reduction in the sulfur odor and skin irritability, allowing its use as a cream that has proven to be effective in the topical treatment of melasma.[11–13] However, to date no study has compared this formulation of topical cysteamine to 4% hydroquinone in the treatment of melasma.

Materials and methods

In this study, we aimed to assess the efficacy and safety of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women.

We performed a *quasi*-randomized, multicenter, parallel, evaluator-blinded clinical trial. Forty women with facial melasma were submitted to a nightly application of 5% cysteamine (CYS-group) or 4% hydroquinone (HQ-group) over their lesions for 120 days.

The participants were recruited among dermatologic patients from Brazil: FMB-Unesp (Botucatu-SP), UNIFESP (São Paulo-SP), and Clínica Corium (Presidente Prudente-SP). The diagnosis of melasma was established clinically by an experienced dermatologist. The inclusion criteria were women with facial melasma, with skin phototype II to V, and aged between 30 and 55 years old. We did not include women who were pregnant, had undergone menopause, had other facial dermatoses, or were receiving bleaching treatments for melasma other than sunscreen for at least one month (washout). The study was approved by the institutional review board and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5KHJ37/).

The eligible participants were allocated to the groups in a sequential (*quasi*-randomized) order (Fig. 1). The study was performed between October 2019 and February 2020. The participants in the CYS-group were oriented to apply 5% cysteamine gel-cream (Clarité Cysteamin, Dermage, São Paulo-Brazil) on their facial lesions at night, followed by facial washing. The participants were asked to leave the cream for 15 minutes in the first night and progressively increase the time up to 2 hours, if there was no skin irritation, in the subsequent nights.

The participants in the HQ-group were oriented to apply topical 4% hydroquinone (Dermage, São Paulo-Brazil) on their facial lesions at bedtime; the product should remain on the face overnight, with morning washing. The treatments could not be blinded for the participants because of the distinct characteristics of each topical product in terms of smell, color, consistency, and the regimens of usage. Both groups were required to use tinted sunscreen (SPF 50; PPD 19) three times a day.

General demographic and disease-related information was collected at inclusion. Subjects were also assessed at the inclusion and after 60 and 120 days of treatment for modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) (main outcome), Melasma Quality of Life Scale (MELASQoL), and the difference in colorimetric luminosity (Dif*L) between skin affected by melasma and the adjacent unaffected skin (<2 cm distance), assessed by CR-400 Chroma Meter (Konica Minolta).[14,15] The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was used to assess the difference in the appearance of the skin through standardized photographs (T0 vs. T120).[16] The compliance of participants was assessed at 60 and 120 days by inquiring about the duration of cysteamine tolerability (15 minutes to 2 hours), the number of days per week for which the treatment was applied, and the frequency of sunscreen use. The adverse effects, such as facial erythema, scaling, and burning sensation, were assessed at 60 and 120 days.

The mMASI is the most used clinimetric outcome for assessing facial melasma severity. It is composed of standardized scores of area and the intensity of the pigmentation in facial units, assessed at the clinical examination. The mMASI revealed appropriate reliability in clinical assessment for clinical trials.[17]

MELASQoL is the leading instrument for evaluating quality of life related to melasma. It is comprised of 10 self-response items regarding feelings associated with the melasma, over the previous week. It was validated in several countries, including Brazil, and has a suitable psychometric performance.[18,19]

Longitudinal data were analyzed as intention to treat. A generalized mixed linear model (robust analysis) with *post hoc* correction (sequential Šidák correction) was used to analyze the longitudinal data as well as to input missing data and dropouts. The correlation between the rate of mMASI decrease and the skin contact time with cysteamine was assessed by Spearman's rank correlation coefficient (rho).[20] Significance was set as $P < 0.05$. Data were analyzed using the software IBM SPSS 25v.

The sample size was calculated to detect a ≥15% difference in the mMASI reduction between the groups (power 85% and alpha 0.05).

Results

The groups did not differ in their main baseline data (i.e., demographics, mMASI, MELASQoL, and Dif*L; see Table 1). One dropout occurred (from the CYS-group at T60), which was unrelated to treatment side effects.

All groups exhibited a reduction in mMASI and MELASQoL scores (Table 2), as well as up to 74% photographic improvement (Fig. 2). Notwithstanding, the HQ-group showed early (T60) improvement in mMASI scores and a final (T120) superior MELASQoL reduction. Colorimetric assessment disclosed progressive depigmenting in both groups without any difference between them ($P > 0.160$).

© 2020 *the International Society of Dermatology*

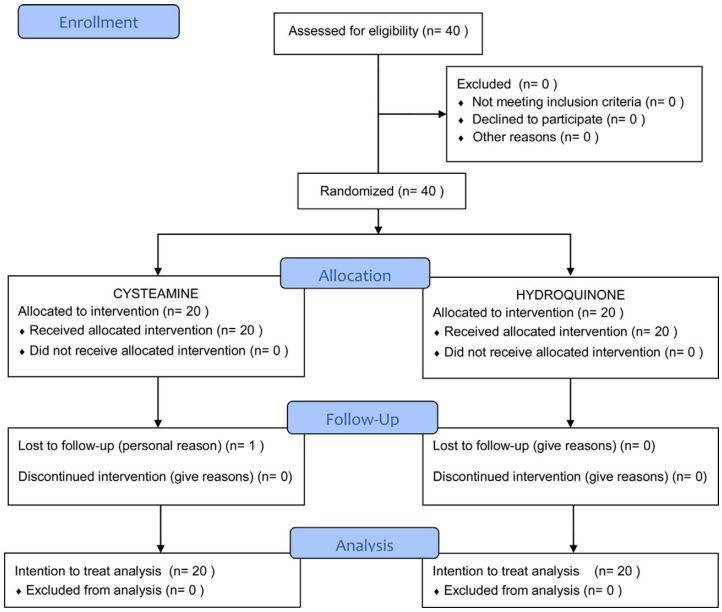


Figure 1 Flow diagram of the study according to CONSORT 2010

Table 1 Main baseline clinical and demographic data

	CYS	HQ	Total
Age (years)[a]	42 (6)	43 (6)	43 (6)
Skin phototype			
II–III	6 (30%)	12 (60%)	18 (45%)
IV–V	14 (70%)	8 (40%)	22 (55%)
Family occurrence	13 (65%)	16 (80%)	29 (73%)
Disease duration (years)[a]	12 (6)	14 (10)	13 (8)
OCP	5 (25%)	5 (25%)	10 (25%)
Pregnancies[b]	2 (2–2)	2 (1–3)	2 (2–3)
Current smoking	1 (5%)	2 (10%)	3 (8%)
Trigger factor			
Pregnancy	8 (40%)	11 (55%)	19 (48%)
Sun exposure	6 (30%)	3 (15%)	9 (23%)
Unknown	3 (15%)	5 (25%)	8 (20%)
Daily sun exposure (minutes)[b]	5 (0–53)	15 (0–60)	8 (0–60)
mMASI[b]	9 (6–12)	6 (3–8)	7 (4–10)
MELASQoL	55 (45–60)	45 (37–51)	50 (41–56)
Dif*L[a]	8 (4)	10 (5)	9 (5)

CYS, cysteamine group; Dif*L, difference between colorimetric luminosity (*L) from the melasma to the adjacent unaffected skin; HQ, hydroquinone group; OCP, oral contraceptive pills.
[a]Mean (standard deviation).
[b]Median (p25–p75).

At 60 days, the mean (CI 95%) reductions of the mMASI scores were 24% (15–33%) for CYS and 41% (31–51%) for HQ ($P = 0.015$). At 120 days, these values were 38% (32–45%) for CYS and 52% (43–61%) for HQ ($P = 0.017$).

There were no differences between groups regarding the adherence to sunscreen and the topical treatments (Table 3). Only one participant (from the HQ-group) reported using sunscreen once a day. Most participants tolerated up to 30 minutes of cysteamine on their facial lesions at 120 days. Despite recommendation to use cysteamine for up to 2 hours, six participants (32%) reported overnight facial contact time with the cysteamine cream at 120 days, nevertheless, when considered all the participants, the rate of mMASI reduction was slightly correlated with the length of facial contact time with cysteamine (rho = 0.47; $P = 0.042$). The sulfur odor from the cysteamine was considered by the participants to be mild and completely subsided after facial washing.

There were no severe adverse effects related to the treatments (Table 4) nor deviances in protocol as a result of skin intolerance in any group. One participant reported headache because of the odor of the cysteamine. Erythema and burning sensation were the symptoms reported in up to 20% of the CYS-group. Tolerability regarding erythema, desquamation, and burning did not differ between the groups ($P > 0.17$).

Discussion

This trial confirmed the efficacy and acceptability of the novel topical cysteamine formulation for the treatment of facial

© 2020 *the International Society of Dermatology*

Table 2 Main outcomes of the study

	CYS	HQ	95% CI	*P*-value[#,a]
mMASI[b]				
T0	9 (6–12)	6 (3–8)	−0.7 to 4.5	0.146
T60	6 (4–11)[c]	3 (2–4)[c]	1.2–4.9	**0.002**
T120	5 (4–8)[d,e]	2 (1–3)[d,e]	1.0–4.9	**0.002**
MELASQoL[b]				
T0	55 (45–60)	45 (37–51)	−0.1 to 15.6	0.054
T60	46 (22–56)[c]	38 (28–46)[c]	−2.2 to 16.8	0.131
T120	48 (26–53)[d]	29 (16–45)[d,e]	2.1–21.9	**0.018**
Dif*L[a]				
T0	8 (4)	10 (5)	−5.2 to 0.9	0.168
T60	6 (3)[c]	7 (4)[c]	−2.7 to 1.5	0.565
T120	5 (2)[d,e]	5 (3)[d,e]	−2.8 to 0.6	0.187
GAIS (T0 vs. T120)				0.087
Worsened	0 (–)	0 (-)		
Unaltered	3 (16%)	6 (30%)		
Improved	12 (63%)	10 (50%)		
Very improved	4 (21%)	3 (15%)		
Exceptional improvement	0 (-)	1 (5%)		

CYS, cysteamine group; Dif*L, difference in the colorimetric luminosity (*L) between the melasma-affected skin and the adjacent unaffected skin; HQ, hydroquinone group; GAIS, Global Aesthetic Improvement Scale.
[a]Mean (standard deviation).
[b]Median (p25–p75).
[c]*P*(T0 vs. T60) < 0.05;
[d]*P*(T0 vs. T120) < 0.05;
[e]*P*(T60 vs. T120) < 0.05, adjusted by length of melasma, family history, and phototype.
[#]*P*(CYS vs. HQ) adjusted by length of melasma, family history, and phototype.
Bold values indicates $P < 0.05$.



Figure 2 Result after a 120-day treatment of facial melasma with 5% cysteamine

Table 3 Adherence to the treatments and photoprotection assessed at T60 and T120

	CYS	HQ	*P*-value
Sunscreen application per day[a]			
T60	2.9 (0.6)	3.1 (0.8)	0.687
T120	2.9 (0.7)	2.8 (1.0)	0.728
Treatment application per week[a]			
T60	6.4 (1.3)	6.1 (1.5)	0.627
T120	6.5 (1.1)	6.0 (1.4)	0.411
Cysteamine contact time (T120)			
<30 minutes	1 (5%)	-	
30 minutes–1 hour	7 (37%)	-	
>1 hour	11 (58%)	-	

CYS, cysteamine group; HQ, hydroquinone group.
[a]Mean (standard deviation).

melasma and compared its aspects to those of topical hydroquinone. The low attrition rate reinforces the tolerability of the treatments and the comparability between the groups.

The women who participated in this study were representative of a Brazilian sample of melasma patients regarding baseline general clinical and demographic data.[21] Despite the adequate balance between the groups, the predominance of darker phototypes, more frequently reported family history of melasma, long disease duration, and moderate to severe melasma (mMASI ≥5) were issues that may have promoted irregular responses to the treatments.[22] The analysis of clinical results was adjusted for these variables to maximize the internal validity of the study; nevertheless, the performance of the treatments may vary in different external clinical contexts.

The mMASI scores progressively reduced over time for both groups, despite the HQ group perceiving faster depigmentation. A longer follow-up to assess the maximum outcomes and the rate of relapse after the suspension of the treatments should be evaluated through specific designs. The results of other trials revealed a mean 38–58% decrease in mMASI scores promoted by topical cysteamine after 120 days, which is consistent with our results.[12,13,23] Moreover, the assessment after 240 days of topical cysteamine disclosed an additional 18% mMASI reduction.[12]

A substantial variability was evident in the mMASI and colorimetric reduction for both groups, leading to the hypothesis that other variables interfered with the performance of the treatments. One patient with facial melasma who was resistant to Kligman's formula exhibited significant depigmenting after topical cysteamine.[13] Therefore, the stratified exploration of mMASI reduction regarding clinical and demographic parameters was warranted.

Itching and burning were reported as the most common adverse effects in up to 43% of patients in other trials, and erythema was considered to be severe in up to 18–20% of patients.[11,12,23] As the tolerability of cysteamine is time-dependent, these symptoms should drive the progressive duration of

© 2020 *the International Society of Dermatology*

Table 4 Tolerability to the treatments assessed at T60 and T120

	CYS	HQ	*P*-value
Erythema			
T60			0.360
Absent	16 (84%)	18 (90%)	
Mild	2 (11%)	2 (10%)	
Moderate	1 (5%)	0 (-)	
T120			0.178
Absent	13 (68%)	18 (90%)	
Mild	4 (21%)	2 (10%)	
Moderate	2 (11%)	0 (-)	
Desquamation			
T60			0.357
Absent	17 (89%)	18 (90%)	
Mild	1 (5%)	1 (5%)	
Moderate	1 (5%)	0 (-)	
T120			0.330
Absent	19 (100%)	19 (95%)	
Mild	0 (-)	1 (5%)	
Moderate	0 (-)	0 (-)	
Burning			
T60			0.954
Absent	16 (84%)	17 (85%)	
Mild	2 (11%)	2 (10%)	
Moderate	1 (5%)	1 (5%)	
T120			0.345
Absent	15 (79%)	18 (90%)	
Mild	4 (21%)	2 (10%)	
Moderate	0 (-)	0 (-)	

CYS, cysteamine group; HQ, hydroquinone group.

the application of cysteamine on the skin. Although most of our participants tolerated more than one hour of treatment, the effect of overnight application should be assessed further.

This study has potential limitations because it was open, was performed in summer, and had a short follow-up (120 days). Nevertheless, these facts did not hinder the disclosure of the efficacy in both groups and the participants' high adherence to the treatments. Finally, at inclusion, the participants were not assessed through Wood's lamp; notwithstanding, randomization should homogenize the participants according to the *a priori* chance of responsiveness to topical treatment.

While there are no curative therapies for melasma, as well as there is substantial interindividual variability in the response and tolerability to the treatments, comparative clinical trials that assess different outcomes (e.g, efficacy, adherence, affordabilty, adverse effects) are needed. Here, cysteamine confirmed its efficacy in melasma treatment in short contact therapy, it was well tolerated, and suitable compliance was obtained regarding the need to wash it out to prevent potential skin irritation with overnight therapy.

Melasma has a complex pathogenesis that surpasses melanocyte hypertrophy, and a combination of strategies can lead to more effective results.[24–27] Specific designs for assessing the long-term efficacy of cysteamine as well as its use as a maintenance treatment after other potent depigmenting agents (e.g., triple combination), laser or oral tranexamic acid are needed in order to position it among the existing strategies for the management of melasma.[15,28]

Conclusion

In conclusion, topical 5% cysteamine proved to be safe, well-tolerated, and effective when used for up to two hours at night regarding the colorimetric parameters and overall facial improvement, despite its performance in decreasing mMASI and MELASQoL being inferior to 4% hydroquinone in the treatment of melasma after 120 days.

References

1 Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, *et al.* Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 588–594.
2 McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2020; **21**: 173–225.
3 Spierings NMK. Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol* 2020; **19**: 1284–1289.
4 Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 699–714.
5 Pollo CF, Miot LDB, Meneguin S, *et al.* Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci* 2018; **40**: 313–316.
6 Ikino JK, Nunes DH, Silva VP, *et al.* Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol* 2015; **90**: 196–200.
7 Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat* 2010; **21**: 272–275.
8 Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 781–787.
9 Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, *et al.* Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. *J Invest Dermatol* 1968; **50**: 103–117.
10 Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, *et al.* Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today* 2013; **18**: 785–792.
11 Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, *et al.* Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 209–217.
12 Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. *J Dermatolog Treat* 2018; **29**: 182–189.
13 Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol* 2019; **18**: 293–295.
14 Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol* 2014; **89**: 771–782.
15 Cassiano D, Esposito Lemos AC, Hassun K, *et al.* Efficacy and safety of microneedling and oral tranexamic acid in the

© 2020 *the International Society of Dermatology*

treatment of facial melasma in women: an open, evaluator-blinded, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**: S0190-9622(20)30164-X.
16 Bertucci V, Solish N, Wong M, *et al.* Evaluation of the Merz Hand Grading Scale after calcium hydroxylapatite hand treatment. *Dermatol Surg* 2015; **41**: S389–S396.
17 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**: 78–83.e2.
18 Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, *et al.* Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol* 2006; **156**: 13–20.
19 Maranzatto CF, Miot HA, Miot LD, *et al.* Psychometrican analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol* 2016; **91**: 422–428.
20 Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras* 2018; **17**: 275–279.
21 Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, *et al.* Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; **27**: 151–156.
22 Rodrigues M, Ayala-Cortes AS, Rodriguez-Arambula A, *et al.* Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol* 2016; **152**: 1051–1052.
23 Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: a randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Res Technol* 2020;10.1111/srt.12901https://doi.org/10.1111/srt.12901
24 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**: 101–108.
25 Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, *et al.* Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. *Arch Dermatol Res* 2020; **312**: 223–227.
26 Tamega Ade A, Miot HA, Moco NP, *et al.* Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci* 2015; **37**: 222–228.
27 Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, *et al.* Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci* 2018; **40**: 420–424.
28 Johnson B, Marrone S, Om A. Novel combination of a 650-microsecond neodymium-doped yttrium aluminium garnet 1,064-nm laser and cysteamine cream for the treatment of melasma: a case study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; **13**: 28–30.

 © 2020 *the International Society of Dermatology*

7. CONCLUSÕES

(1) A melhora do melasma obtida com o tiamidol a 0,2% não diferiu do creme de hidroquinona a 4%. O tiamidol pode ser considerado uma opção adequada para pacientes com melasma com baixa tolerabilidade ou falha do tratamento com hidroquinona.

(2) Picnogenol 75 mg duas vezes ao dia é bem tolerado e aumenta a eficácia do filtro solar de amplo espectro e da combinação tripla no tratamento do melasma facial em mulheres.

(3) A cisteamina 5% mostrou-se segura, bem tolerada e eficaz, apesar de seu desempenho inferior à hidroquinona na diminuição do mMASI e MELASQoL no tratamento do melasma.

8. PERSPECTIVAS

O melasma é afecção crônica, frequente, de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e sem tratamento curativo descrito até então. O uso de fotoprotetores de amplo espectro e de alta cobertura em associação com a tripla associação tópica é o padrão-ouro no tratamento do melasma facial. Diversos tratamentos tópicos já foram propostos, mas até então nenhum se mostrou superior à tripla associação no clareamento do melasma.

Precisamos posicionar os despigmentantes disponíveis frente ao tratamento padrão-ouro e avaliar seus efeitos adversos a curto e longo prazo. Estudos para avaliar recidiva e melhora sustentada após a suspensão também são necessários.

Comparar os ativos clareadores é importante para o melhor posicionamento dos produtos, devido à necessidade de terapêuticas alternativas ao uso da tripla associação em tratamentos de manutenção ou nos casos de intolerância ao uso dessa.

Sabemos que a associação de tratamentos é o que apresenta os melhores resultados no clareamento do melasma; portanto, os despigmentantes usados nesse estudo precisam ser estudados em associação com os tratamentos via oral e/ou procedimentos.

Outros tratamentos via oral (p.ex. melatonina) necessitam ser explorados e comparados ao uso do picnogenol, isoladamente ou em associação.

O microagulhamento tem mostrado papel importante como adjuvante no tratamento do melasma; outros procedimentos que também atuem no estímulo de fibroblastos necessitam ser melhor explorados, como os bioestimuladores com o ácido L-polilático, hidroxiapatita de cálcio e o fios de polidioxanona.

9. ANEXOS REFERENTES AO PRIMEIRO MANUSCRITO

9.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA – FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado "**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO THIAMIDOL 0,2% TÓPICO *VERSUS* HIDROQUINONA 4% NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, ABERTO E AVALIADOR CEGO**", que pretende comparar o efeito do thiamidol tópico associado ao uso de filtro solar com cor ao uso de hidroquinona e filtro solar com cor. A senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por ter este tipo de mancha na face.

A pesquisa constará da realização de três consultas com intervalo de 30 e 60 dias entre elas. 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 produtos em creme para clareamento do melasma.

São complicações possíveis do tratamento: vermelhidão, coceira, descamação na face, ressecamento. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato, imediatamente com a equipe de pesquisa. Após 30 dias do início do estudo, todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas. Ao fim do estudo, com 90 dias de tratamento, novamente todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas.

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. Ambos os tratamentos são aprovados pela agência de vigilância sanitária do Brasil (ANVISA) para o tratamento do melasma. Há, portanto, o 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, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com o tratamento e transporte.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, das 8h às 16h.
Se desejar conhecer o resultado da pesquisa, ou o seu resultado em específico, deve entrar em contato com os pesquisadores, pelo telefone abaixo.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA
Nome do paciente:_____Assinatura:_____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura:_____

Data: ____/____/____

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

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001

Paula Basso Lima, Rua Professor Mário Cacace, 162, Botucatu. Fone: (16) 99200-0041. E-mail: paulabassolima@hotmail.com. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001.

9.2. RECEITA MÉDICA COM ORIENTAÇÕES DADAS NA INCLUSÃO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

USO TÓPICO

1- CC cream Sun Creme Facial Tinted FPS 60 (Eucerin) ----------contínuo
Aplicar no rosto a cada 3 horas.

2- Anti-Pigment Dual Serum (Eucerin) ----------contínuo
Aplicar uma camada no rosto pela manhã, esperar secar e aplicar uma segunda camada.

3- Anti-Pigment Creme Facial para Noite (Eucerin) ----------contínuo
Aplicar uma camada no rosto antes de dormir, esperar secar e aplicar uma segunda camada.

Ou

1- CC cream Sun Creme Facial Tinted FPS 60 (Eucerin) ----------contínuo
Aplicar no rosto a cada 3 horas.

2- Claquinona---------- contínuo
Aplicar fina camada no rosto, sobre as manchas, antes de dormir. Lavar bem pela manhã.

9.3. FORMULÁRIO MELASQOL

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Nome:_____

Questionário de qualidade de vida

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

1) A aparência da sua pele:

( ) Nem um pouco incomodado

( ) Não incomodado na maioria da 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 da 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 da 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 da vezes

( ) Não incomodado algumas vezes

( ) Neutro

( ) Incomodado algumas vezes

( ) Incomodado na maioria das vezes

( ) Incomodado todo tempo

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

( ) Nem um pouco incomodado

( ) Não incomodado na maioria da 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 da 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 da vezes

( ) Não incomodado algumas vezes

( ) Neutro

( ) Incomodado algumas vezes

( ) Incomodado na maioria das vezes

( ) Incomodado todo tempo

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

( ) Nem um pouco incomodado

( ) Não incomodado na maioria da vezes

( ) Não incomodado algumas vezes

( ) Neutro

( ) Incomodado algumas vezes

( ) Incomodado na maioria das vezes

( ) Incomodado todo tempo

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

( ) Nem um pouco incomodado

( ) Não incomodado na maioria da vezes

( ) Não incomodado algumas vezes

( ) Neutro

( ) Incomodado algumas vezes

( ) Incomodado na maioria das vezes

( ) Incomodado todo tempo

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

( ) Nem um pouco incomodado

( ) Não incomodado na maioria da vezes

( ) Não incomodado algumas vezes

( ) Neutro

( ) Incomodado algumas vezes

( ) Incomodado na maioria das vezes

( ) Incomodado todo tempo

9.4. TABELA COLORIMETRIA

Nome da participante:_____

	L*	A*	B*
T0 melasma – medida 1			
T0 melasma – medida 2			
T0 melasma – medida 3			
T0 pele adjacente – medida 1			
T0 pele adjacente – medida 2			
T0 pele adjacente – medida 3			
T30 melasma – medida 1			
T30 melasma – medida 2			
T30 melasma – medida 3			
T30 pele adjacente – medida 1			
T30 pele adjacente – medida 2			
T30 pele adjacente – medida 3			
T90 melasma – medida 1			
T90 melasma – medida 2			
T90 melasma – medida 3			
T90 pele adjacente – medida 1			
T90 pele adjacente – medida 2			
T90 pele adjacente – medida 3			

9.5. ANAMNESE T0

Data: / /

Número:_____

Nome:_____

Telefone de contato:_____

Data de Nascimento: _____

Profissão/Ocupação:_____

Fototipo:_____

Exposição solar diária ( ) Não ( ) Sim –

Quanto?_____

Comorbidades:_____

Medicamentos em uso:_____

Uso de ACO:_____Tempo uso:_____

Tabagista ( ) Não ( ) Sim:_____Anos.Maço

G___P____A____C____

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

Idade do surgimento do melasma:_____

Primeiro local acometido:_____

Fator desencadeante:_____

Tratamentos já empregados

( ) Clareador de manutenção ( ) Hidroquinona / Formula tripla

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

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

( )

Outros:_____

Obs:

9.6. AVALIAÇÃO T30 E T90

AVALIAÇÃO T30/T90

Nome:_____

Data____/____/____

Uso regular da hidroquinona? _____

Quantas vezes/semana tolerou hidroquinona? _____

Efeitos Colaterais da hidroquinona? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++

Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++

Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

Uso regular do Anti-Pigment? _____

Quantas vezes/semana tolerou o Anti-Pigment dual sérum? _____

Fez uso das 2 camadas do Anti-Pigment dual sérum?____

Quantas vezes/semana tolerou o Anti-Pigment noite? _____

Fez uso das duas camadas do Anti Pigment noite? ____

Efeitos Colaterais do Anti-Pigment dual sérum? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++

Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++

Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

Efeitos Colaterais do Anti-Pigment noite? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++

Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++

Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

Fez uso regular do filtro solar (4x durante o dia)? ( ) Sim ( ) Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? _____

9.7. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA E SEGURANÇA DO THIAMIDOL 0,2% TÓPICO VERSUS HIDROQUINONA 4% NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E AVALIADOR CEGO

Pesquisador: Hélio Amante Miot

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36914620.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: BEIERSDORF INDUSTRIA E COMERCIO LTDA.
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.301.135

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.

Apresentação:

Melasma é uma hipermelanose epidérmica crônica que afeta áreas expostas, especialmente de mulheres, durante a idade fértil. O tratamento recomendado envolve a fotoproteção e uso de despigmentantes tópicos como a hidroquinona. Recentemente, foi identificado o thiamidol como um potente inibidor da tirosinase que in vitro demonstrou superioridade à hidroquinona. Entretanto, não há estudos clínicos comparativos do thiamidol com hidroquinona 4% no tratamento do melasma facial.

OBJETIVO: Avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com thiamidol 0,2% versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 12 semanas.

MÉTODOS: Ensaio clínico de intervenção aberto, randomizado, comparativo e paralelo, avaliador-cego, envolvendo 50 mulheres portadoras de melasma facial. Além do filtro solar com cor, as

participantes serão randomizadas para utilizar hidroquinona 4% creme ao deitar, ou thiamidol 0,2% creme, duas vezes ao dia. As participantes serão avaliadas no T0, T30 e T90, e o principal desfecho será a escala de gravidade do melasma mMASI. Serão avaliadas ainda a escala de qualidade de vida MELASQoL, colorimetria facial e efeitos adversos. Os desfechos serão analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT) e os dropouts serão imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF).

Critério de Inclusão: mulheres com melasma de 18 a 50 anos, fototipos II a V (Fitzpatrick). As participantes deverão evitar exposição solar durante o período do estudo.

Critério de Exclusão: Mulheres grávidas e lactantes; portadoras de vitiligo ou doenças fotossensibilizantes; indivíduos que estejam utilizando outras substâncias clareadoras e aquelas que se recusarem a ser fotografadas; mulheres que trabalham fotoexpostas e mulheres na menopausa (após 50 anos); hipersensibilidade ao thiamidol ou hidroquinona.

Critérios de descontinuação: Retirada do consentimento; utilização de outros métodos de tratamento do melasma diferentes do proposto; evento adverso; gravidez durante o seguimento.

Tamanho da amostra: 50 participantes (25 participantes em cada grupo)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a segurança da terapia tópica com thiamidol 0,2% no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 12 semanas; Comparar a eficácia clínica da terapia tópica com thiamidol 0,2% e fotoproteção versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 12 semanas.

Objetivo Secundário: Avaliar qualidade de vida relacionada ao melasma, tolerabilidade e avaliação subjetiva da terapia tópica com thiamidol 0,2% e fotoproteção versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 12 semanas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos decorrentes do uso dos tratamentos envolvidos no estudo como vermelhidão, coceira, descamação na face, ressecamento. Tais riscos constam no TCLE, sendo o participante orientado a procura imediata dos pesquisadores.

Benefícios: Ambos os tratamentos são aprovados pela agência de vigilância sanitária do Brasil (ANVISA) para o tratamento do melasma. Há, portanto, o benefício de melhora da qualidade da pele com o tratamento, além do engrandecimento do cabedal científico na área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Ensaio clínico de intervenção aberto, randomizado, comparativo e paralelo, avaliador-

cego, com a finalidade de avaliação da segurança da terapia tópica com thiamidol 0,2% no tratamento do melasma facial em mulheres; comparação da eficácia clínica da terapia tópica com thiamidol 0,2% e fotoproteção versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
Cronograma da pesquisa: Realização do ECR: setembro a dezembro de 2020. Os pesquisadores informam que as mulheres que aceitarem participar do estudo estarão vindo ao HCFMB para atendimento de rotina. Custo de R$ 42.614,20. Os pesquisadores informam financiamento próprio e secundário de: BEIERSDORF INDUSTRIA E COMERCIO LTDA na PB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Foram apresentados os documentos: folha de rosto assinada, termos de anuências do EAP/FMB e do HCFMB, projeto de pesquisa e TCLE para participantes da pesquisa, conforme Resolução 466/2012.

Recomendações:
apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
O CEP-FMB manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:
Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 23/09/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.
O Pesquisador deverá enviar RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES após finalização da pesquisa, via notificação junto à PB.
O projeto de pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

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_1612360.pdf	15/09/2020 09:30:03		Aceito

Continuação do Parecer: 4.301.135

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	THIAMIDOL.pdf	15/09/2020 09:28:14	Hélio Amante Miot	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/09/2020 09:27:10	Hélio Amante Miot	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada1.pdf	15/09/2020 09:26:00	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	24/08/2020 09:55:37	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuenciaDoServicoAssinadaPeloProfJuliano.pdf	24/08/2020 09:55:15	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe3162020.pdf	24/08/2020 09:54:58	Hélio Amante Miot	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 26 de Setembro de 2020

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

10. ANEXOS REFERENTES AO SEGUNDO MANUSCRITO

10.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA – FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
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 "Pycnogenol® versus Ácido Tranexâmico orais no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego randomizado", que pretende comparar o efeito do Pycnogenol® e ácido tranexâmico orais associados à tripla combinação tópica e fotoproteção no tratamento do melasma. A senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por ter este tipo de mancha.

A pesquisa constará da realização de duas consultas com intervalo de 60 dias entre elas. 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 ácido tranexâmico ou ácido tranexâmico associado ao Pycnogenol® ou apenas um comprimido sem ativos, que deverá ser tomado 1 comprimido a cada 12 horas. São complicações possíveis do tratamento oral: reações comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) - náuseas, vômitos, dor epigástrica e diarreia; reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): reações alérgicas na pele; reações raras (entre 0,01% e 0,1% dos pacientes): tontura, dor de cabeça, alterações da visão, diminuição da pressão e tromboembolismo. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato com o pesquisador. Após 60 dias do início do estudo, todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas.

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. Este projeto não está relacionado a nenhum tratamento comercial do melasma.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento 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.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

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

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

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA
Nome do paciente:_____Assinatura:_____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura:_____

Data: ____/____/____

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: (16) 992000041. E-mail: paulabassolima@hotmail.com ; Pesquisadora: Joana Alexandria Ferreira Dias, Rua Professor Mário Caçace, 162 - Botucatu. Fone: (11) 94055-6072. Email: 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) 3880-1001

10.2. RECEITA MÉDICA COM ORIENTAÇÕES DADAS NA INCLUSÃO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

USO ORAL

1- Comprimido fornecido no estudo----------120 comprimidos

Tomar 1 comprimido de 12 em 12 horas por 60 dias.

USO TÓPICO

2- Capital soleil com cor 50 (Vichy)---------- contínuo

Aplicar no rosto a cada 3 horas.

3- Hormoskin (Germed) ---------- contínuo

Aplicar fina camada no rosto, sobre as manchas. Lavar bem pela manhã (tirar todo o restante do produto) e aplicar o filtro solar.

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n
CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001

10.3. FORMULÁRIO MELASQOL

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

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 da 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 da 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 da 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 da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por exemplo: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos)
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da 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 da 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 da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

8. As manchas na pele fazem você não se sentir atraente para os outros
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

9. As manchas na pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

10. As manchas na pele afetam o seu senso de liberdade
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

10.4. TABELA COLORIMETRIA

Nome da participante:_____

	L*	A*	B*
T0 melasma – medida 1			
T0 melasma – medida 2			
T0 melasma – medida 3			
T0 pele adjacente – medida 1			
T0 pele adjacente – medida 2			
T0 pele adjacente – medida 3			
T60 melasma – medida 1			
T60 melasma – medida 2			
T60 melasma – medida 3			
T60 pele adjacente – medida 1			
T60 pele adjacente – medida 2			
T60 pele adjacente – medida 3			

10.5. ANAMNESE T0

Data: ____ /____ /____

Número:_____

Nome:_____
Telefone de contato:_____
Data de Nascimento: _____
Profissão/Ocupação:_____
Fototipo:_____
Exposição solar diária ( ) Não ( ) Sim:
Quanto?_____
Comorbidades:_____
Antecedente de tromboembolismo? ( ) Não ( ) Sim
( ) Familiar ( ) Pessoal – Quem?_____
Medicamentos em uso:_____
Uso de ACO:_____Tempo uso:_____
Tabagista ( ) Não ( ) Sim:_____Anos.Maço
G___P____A____C____
Antecedente familiar de melasma ( ) Não ( ) Sim – Quem? _____
Idade do surgimento do melasma:_____
Primeiro local acometido:_____
Fator desencadeante:_____
Tratamentos já empregados:_____
Obs:

10.6. AVALIAÇÃO T60

AVALIAÇÃO T60

Nome:_____
Data____/____/____

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

Se uso irregular, quantos cps sobraram no frasco?_____

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

Se sim, quais?_____

3- Quantas vezes por **semana** tolerou uso da Fórmula Tripla? _____

4- Efeitos Colaterais da Fórmula tripla? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++
Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++
Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

5- Fez uso regular (a cada 3 horas) do filtro solar? ( ) Sim ( ) Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? _____

10.7. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pycnogenol® versus Ácido Tranexâmico orais no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Pesquisador: PAULA BASSO LIMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09832619.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.246.224

Apresentação do Projeto:

O estudo "Pycnogenol® versus Ácido Tranexâmico orais no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico duplo-cego randomizado" trata-se pesquisa no campo da dermatologia clínica, para uma questão de suma importância que é o melasma facial. Trata-se de ensaio clínico randomizado, comparativo, controlado, duplo cego e paralelo, onde existirão 3 grupos pacientes, 60 participantes, (1) uso de Pycnogenol a cada 12 horas, 2) Pycnogenol e ácido Tranexâmico a cada 12 horas 3) Placebo a cada 12 horas. Os participantes todos receberão fotoproteção tópica e terão acompanhamento por 60 dias.O desenho do trabalho tem metodologia clara, factível e exequível.

Objetivo da Pesquisa:

Tem como objetivo comparar o efeito do Pycnogenol® e ácido tranexâmico orais associados à tripla combinação tópica e fotoproteção no tratamento do melasma, assim como avaliar eficácia e segurança do uso de Pycnogenol® no tratamento de melasma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco de tromboembolismo venoso com o uso de ácido tranexâmico oral, portanto serão excluídas paciente com contraindicações, como: obesas,tabagistas, antecedente pessoal de abortamento, sedentárias ou com antecedente pessoal ou familiar de evento trombótico prévio
(tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda). Os benefícios seriam o de avaliar

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

melhor terapêutica com medicações via oral para melasma facial em mulheres.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com interesse clínico, sendo clara na metologia, factível e exequível. Apresenta cronograma adequado, e custo de 22 mil reais. Foi explicitada as formas de captação da verba.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram corretamente postados.

Recomendações:

Não há recomendações.

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 da FMB/UNESP, realizada em 1º de ABRIL de 2019, o projeto analisado encontra-se APROVADO para ser iniciado, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o “Relatório Final de Atividades”, na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	anuenciahc.pdf	05/04/2019 12:40:02	SILVANA ANDREA MOLINA LIMA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1296158.pdf	26/02/2019 22:58:11		Aceito
Orçamento	custo.pdf	26/02/2019 22:57:31	PAULA BASSO LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	26/02/2019 22:57:13	PAULA BASSO LIMA	Aceito
Cronograma	CronogramadoProjeto.pdf	26/02/2019	PAULA BASSO LIMA	Aceito

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

Continuação do Parecer: 3.246.224

Cronograma	CronogramadoProjeto.pdf	22:48:29	PAULA BASSO LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ComiteDeEticaFinal.pdf	26/02/2019 22:47:04	PAULA BASSO LIMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	26/02/2019 22:42:53	PAULA BASSO LIMA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	26/02/2019 22:18:39	PAULA BASSO LIMA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 05 de Abril de 2019

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

11. ANEXOS REFERENTES AO TERCEIRO MANUSCRITO

11.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA – FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

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 "**CISTEAMINA 5% TÓPICA VERSUS HIDROQUINONA 4% NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E AVALIADOR CEGO",** que pretende comparar o efeito da cisteamina tópica associada ao uso de filtro solar com cor ao uso de hidroquinona e filtro solar com cor, para saber qual o melhor. A senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por ter este tipo de mancha na face. Os tratamentos utilizados são registrados na ANVISA, e vendidos no comércio, normalmente.

A pesquisa constará da realização de três consultas com intervalo de 60 dias entre elas. No primeiro dia, seu rosto será avaliado e fotografado, serão realizadas perguntas sobre sua qualidade de vida, sobre as manchas; será orientado o uso do filtro solar e um dos produtos em creme para clareamento do melasma.

São complicações possíveis do tratamento: vermelhidão, coceira, descamação na face, ressecamento. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato com o pesquisador pelo telefone abaixo. Após 60 dias do início do estudo, todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas. Ao fim do estudo, com 120 dias de tratamento, novamente todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas.

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. Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento 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.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, das 8h às 16h.

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

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

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do paciente:_____Assinatura:_____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura:_____

Data: ____/____/____

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

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001

11.2. RECEITA MÉDICA COM ORIENTAÇÕES DADAS NA INCLUSÃO

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

USO TÓPICO

1- Photoage Mineral Color fluido FPS 50---------- contínuo

Aplicar na face de 3 em 3 horas.

2 - Hidratante facial---------- contínuo
Aplicar na face após o banho.

3 - Cisteamina 5% ---------- contínuo
Aplicar fina camada na face, sobre as manchas por um tempo de 15 minutos, crescentemente dia após dia, até um máximo de 2 horas, se não houver irritação.

Ou

Hidroquinona 4%---------- contínuo
Aplicar fina camada na face, sobre as manchas. Lavar bem pela manhã.

11.3. FORMULÁRIO MELASQOL

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

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 da 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 da 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 da 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 da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por exemplo: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos)
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da 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 da 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 da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

8. As manchas na pele fazem você não se sentir atraente para os outros
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

9. As manchas na pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

10. As manchas na pele afetam o seu senso de liberdade
( ) Nem um pouco incomodado
( ) Não incomodado na maioria da vezes
( ) Não incomodado algumas vezes
( ) Neutro
( ) Incomodado algumas vezes
( ) Incomodado na maioria das vezes
( ) Incomodado todo tempo

11.4. TABELA COLORIMETRIA

Nome da participante:_____

	L*	A*	B*
T0 melasma – medida 1			
T0 melasma – medida 2			
T0 melasma – medida 3			
T0 pele adjacente – medida 1			
T0 pele adjacente – medida 2			
T0 pele adjacente – medida 3			
T60 melasma – medida 1			
T60 melasma – medida 2			
T60 melasma – medida 3			
T60 pele adjacente – medida 1			
T60 pele adjacente – medida 2			
T60 pele adjacente – medida 3			
T120 melasma – medida 1			
T120 melasma – medida 2			
T120 melasma – medida 3			
T120 pele adjacente – medida 1			
T120 pele adjacente – medida 2			
T120 pele adjacente – medida 3			

11.5. ANAMNESE T0

Data: ____ /____ /____

Número:_____

Nome:_____
Telefone de contato:_____
Data de Nascimento: _____
Profissão/Ocupação:_____
Fototipo:_____
Exposição solar diária ( ) Não ( ) Sim:
Quanto?_____
Comorbidades:_____
Antecedente de tromboembolismo? ( ) Não ( ) Sim
( ) Familiar ( ) Pessoal – Quem?_____
Medicamentos em uso:_____
Uso de ACO:_____Tempo uso:_____
Tabagista ( ) Não ( ) Sim:_____Anos.Maço
G___P____A____C____
Antecedente familiar de melasma ( ) Não ( ) Sim – Quem? _____
Idade do surgimento do melasma:_____
Primeiro local acometido:_____
Fator desencadeante:_____
Tratamentos já empregados:_____
Obs:

11.6. AVALIAÇÃO T60 E T120

AVALIAÇÃO T60 E T120

Nome:_____

Data____/____/____

Uso regular da hidroquinona? _____

Quantas vezes/semana tolerou hidroquinona? _____

Efeitos Colaterais da hidroquinona? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++

Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++

Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

Uso regular da cisteamina? _____

Quantas vezes/semana tolerou cisteamina? _____

Qual o tempo de uso atual?_____

Efeitos Colaterais da cisteamina? ( ) Não ( ) Sim

Se sim: Eritema ( ) + ( ) ++ ( )+++

Descamação ( ) + ( ) ++ ( )+++

Ardência ( ) + ( ) ++ ( )+++

Fez uso regular (a cada 3 horas) do filtro solar? ( )Sim ( )Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? ___

11.7. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CISTEAMINA 5% TÓPICA VERSUS HIDROQUINONA 4% NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E AVALIADOR CEGO

Pesquisador: Hélio Amante Miot

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25884819.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.802.415

Apresentação do Projeto:

• Pesquisador responsável: Hélio Amante Miot; Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP.

• Centro coparticipante: Escola Paulista de Medicina. Responsável: Edileia Bagatin •

Melasma é uma discromia crônica que afeta áreas expostas, especialmente de mulheres, durante a idade fértil. O tratamento recomendado envolve a fotoproteção e uso de despigmentantes tópicos como a hidroquinona. Recentemente, foi descrita uma forma estabilizada de cisteamina 5% como despigmentante no seu tratamento. Entretanto, não há estudos comparativos da cisteamina com hidroquinona no tratamento do melasma facial. O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança e eficácia da terapia tópica com cisteamina 5% versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 16 semanas.

MÉTODO: Ensaio clínico de intervenção aberto, randomizado, comparativo e paralelo, avaliador-cego, envolvendo 40 mulheres portadoras de melasma facial. Além do filtro solar e hidratante facial, as participantes serão randomizadas para utilizar hidroquinona 4% creme ou cisteamina 5% creme sobre as manchas ao deitar. As participantes serão avaliadas no T0, T60 e T120, e o principal desfecho será a escala de gravidade do melasma mMASI. Serão avaliadas ainda a escala de qualidade de vida MELASQoL, colorimetria facial e efeitos adversos. Os desfechos serão analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT) e os

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

dropouts serão imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a segurança da terapia tópica com cisteamina 5% no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 16 semanas; Comparar a eficácia clínica da terapia tópica com cisteamina 5% e fotoproteção versus hidroquinona 4% tópica e fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 16 semanas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

• Riscos: mínimos. Os fármacos testados são indicados para o tratamento da doença e usados rotineiramente na prática clínica. Entretanto, são complicações possíveis do tratamento: vermelhidão, coceira, descamação na face, ressecamento; descritos no TCLE e esclarecido o suporte clínico, se necessário.

• Benefícios: "(...) Ampliação do conhecimento sobre a terapêutica da doença."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

• Desenho: Ensaio clínico de intervenção aberto, randomizado, comparativo e paralelo, avaliador-cego, envolvendo 40 mulheres portadoras de melasma facial. Além do filtro solar e hidratante facial, as participantes serão randomizadas para utilizar hidroquinona 4% creme ou cisteamina 5% creme sobre as manchas ao deitar. As participantes serão avaliadas no T0, T60 e T120, e o principal desfecho será a escala de gravidade do melasma mMASI. Serão avaliadas ainda a escala de qualidade de vida MELASQoL, colorimetria facial e efeitos adversos. Os desfechos serão analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT) e os dropouts serão imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF). Critério de Inclusão: Portadoras de melasma facial, adultas, fototipos II a V, sem tratamento há mais de 15 dias. • Critérios de inclusão: mulheres com melasma de 18 a 50 anos, fototipos II a V (Fitzpatrick). As participantes deverão evitar exposição solar durante o período do estudo. • Critérios de exclusão: Mulheres grávidas e lactantes; portadoras de vitiligo ou doenças fotossensibilizantes; indivíduos que estejam utilizando outras substâncias clareadoras e aquelas que se recusarem a ser fotografadas; mulheres que trabalham fotoexpostas e mulheres na menopausa (após 50 anos). • Dados avaliados: Anamnese detalhada (idade, comorbidades, medicação, tabagismo, gestações, tratamentos prévios, efeitos adversos), fotografia, colorimetria, mMASI e MELASQoL

Continuação do Parecer: 3.802.415

• Tamanho da amostra: 40 pacientes (20 hidroquinona e 20 cisteamina)
• Retenção de amostras em banco: não.
Cronograma de execução: Adequado. Prevê início da coleta de dados para 01/01/2020 com termino em 31/03/2020. Prazo final para execução 30/09/2020. • Financiamento: R$ 3430,00 (Custeio e outros). De acordo com o pesquisador, "Todos os ativos serão objeto de doação da indústria farmacêutica, que não interferirá no desenho, condução ou divulgação dos resultados deste estudo."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
De acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde foram apresentados os documentos obrigatórios conforme segue: • Folha de rosto: Campos adequadamente preenchidos e assinada pelo pesquisador (04/10/2019) e pela diretora da instituição proponente (Profa. Maria Cristina Lima) em 16/10/2019. • Declaração de anuência Institucional (EAP - Faculdade de Medicina de Botucatu), assinado pela diretora da referida Instituição (Profa. Associada Maria Cristina Pereira Lima), datado de 16/10/2019, autorizando a execução do projeto. • Declaração de anuência do Superintendente do HC (DGAA), assinado pelo Dr André Luis Balbi, datado de 04/10/2019, autorizando a execução do projeto.
• TCLE: Escrito sob a forma de convite, adequado.

Recomendações:
apresentar relatório final de atividades após conclusão da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:
Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 17/12/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.
O pesquisador deverá iniciar a coleta de dados após aprovação do CEP.
Após finalização da pesquisa, o pesquisador deverá apresentar relatório final de atividades.

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

Att CEP – FMB

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1447691.pdf	07/12/2019 21:07:29		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA.pdf	07/12/2019 21:07:15	Hélio Amante Miot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CISTEAMINA_ETICA.pdf	07/12/2019 21:06:59	Hélio Amante Miot	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	07/12/2019 21:05:02	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	HC.pdf	03/12/2019 15:58:28	Hélio Amante Miot	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHC.pdf	13/11/2019 19:41:51	Hélio Amante Miot	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	16/10/2019 09:54:12	Hélio Amante Miot	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	16/10/2019 09:53:53	Hélio Amante Miot	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 16 de Janeiro de 2020

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

12. PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO

1) 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;35(9):1881-7.
2) 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; 59(12):1531-6.
3) 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;35(2):502-8.
4) 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;36(2):e123-5.
5) 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;60(2):256-7.
6) Esposito ACC, Cassiano D, Silva CN, , Lima PB, Dias JAF, Hassun K, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Update in melasma – Part I: Pathogenesis. Dermatology and Therapy (under review).
7) Cassiano D, Esposito ACC, Silva CN, , Lima PB, Dias JAF, Hassun K, Miot LDB, Miot HA, Bagatin E. Update in melasma – Part II: Treatment. Dermatology and Therapy (under review).
8) Lima PB, Jorge MFS, Abbade LPF, Marques SA. Pemphigus vulgaris aggravated by obsessive-compulsive behavior: the importance of adjuvant topical occlusive dressing. An Bras Dermatol. 2021;96(4):523-5.
9) Lima PB, Florêncio LC, Merlotto MR, Miot HA. Vesiculobullous scabies: an atypical manifestation in an adult. Int J Dermatol. 2020;59(11):e407-8.
10) Campos LM, Dias JAF, Lima PB, Marques SA. Extraocular sebaceous carcinoma: tumor presentation of rapid evolution. An Bras Dermatol. 2022;97(2):268-71.