



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

**Rebecca Perez de Amorim**

**Terapia tópica sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme por 14 dias seguido de hidroquinona 4% gel-creme no tratamento do melasma facial: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Coorientadora: Profª. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

**Botucatu  
2024**

Rebecca Perez de Amorim

Terapia tópica sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme por 14 dias seguido de hidroquinona 4% gel-creme no tratamento do melasma facial: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

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

Orientador (a): Prof.Dr. Hélio Amante Miot

Coorientador(a):Profª.Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

Botucatu  
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Amorim, Rebecca Perez de.

Terapia tópica sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme por 14 dias seguido de hidroquinona 4% gel-creme no tratamento do melasma facial : ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado / Rebecca Perez de Amorim. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Coorientador: Ana Cláudia Espósito Lemos

Capes: 40101029

1. Clobetasol. 2. Hidroquinonas. 3. Melanócitos.  
4. Melanose.

Palavras-chave: Clobetasol; Distúrbios pigmentares;  
Hidroquinona; Melanócitos; Melasma.

## **IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA**

**Título da dissertação: Terapia tópica sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme por 14 dias seguido de hidroquinona 4% gel-creme no tratamento do melasma facial: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.**

Impacto científico esperado: a investigação de um novo protocolo de tratamento para o melasma com o uso de corticoesteróide de alta potência na face, o clobetasol 0,05%, seguido da hidroquinona 4%. Os poucos estudos anteriores existentes utilizaram o ativo por período mais prolongado, tendo efeitos colaterais graves como telangiectasia e atrofia. Este ensaio clínico reafirmou o efeito clareador do ativo e comprovou a sua segurança no período proposto. Traz, desse modo, um protocolo eficaz, bem tolerado e seguro para as pacientes.

Impacto social: o melasma é uma doença crônica, sem cura e desse modo, para obtenção do clareamento sustentado das lesões, é necessário o uso contínuo de filtro solar com cor associado a um tópico despigmentante, a escolha do despigmentante depende de alguns fatores, dentre eles da tolerabilidade da pele da paciente, das suas condições econômicas, dos tópicos previamente utilizados, do clima da região onde habita... isso justifica a procura constante por protocolos de tratamento eficazes e seguros para serem oferecidos as pacientes que sofrem dessa condição, esse objetivo foi alcançado neste estudo.

**Dissertation Title:** Sequential topical therapy with 0.05% clobetasol gel-cream for 14 days followed by 4% hydroquinone gel-cream in the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, controlled clinical trial.

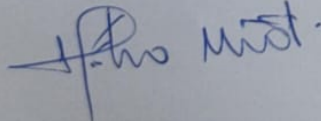
Expected Scientific Impact: this study investigates a novel treatment protocol for melasma involving the use of a high-potency corticosteroid, clobetasol 0.05%, followed by 4% hydroquinone. Previous studies have used the active agent for extended periods, leading to severe side effects such as telangiectasia and atrophy. This clinical trial reaffirms the bleaching effect of the active agents and demonstrates their safety within the proposed duration. Thus, it provides an effective, well-tolerated, and safe protocol for patients.

Social Impact: melasma is a chronic condition with no cure. To achieve sustained lightening of lesions, continuous use of tinted sunscreen, combined with topical depigmenting agent, is necessary. The choice of depigmenting agent depends on several factors, including the patient's skin tolerance, economic conditions, previously used treatments, and the climate of the patient's region. This underscores the constant need for effective and safe treatment protocols for patients suffering from this condition. The study has successfully addressed this need.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE REBECCA PEREZ DE AMORIM, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de julho do ano de 2024, às 09:30 horas, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de REBECCA PEREZ DE AMORIM, intitulada **Terapia tópica sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme por 14 dias seguido de hidroquinona 4% gel-creme no tratamento do melasma facial: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JULIANO VILAVERDE SCHMITT (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. EDILÉIA BAGATIN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Dermatologia / EPM/São Paulo - Unifesp. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT



## **DEDICATÓRIA**

Dedico a conclusão desse projeto pessoal à minha família, principalmente aos meus pais, Suely e Amaury, que durante toda a minha vida nunca pouparam esforços para que eu tivesse acesso a uma educação de qualidade necessária para que eu chegasse até aqui.

Aos meus irmãos Antônio, Thaís e Amaury, embora sejamos tão diferentes em qualidades e defeitos, saibam que vocês me estimulam a ser alguém melhor e um bom exemplo de irmã.

A minha avó Evangelina, que sempre foi tão carinhosa e amável comigo durante todos os anos da minha vida.

Ao meu noivo Francisco, que é o meu maior incentivador e apoiador, sem a sua ajuda não teria feito escolhas que me trouxeram até este momento. Partilhar a vida e o caminho acadêmico contigo é uma grande alegria.

E a todos os familiares e amigos que sempre torceram pelas minhas conquistas e compreenderam as minhas abdições.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof<sup>o</sup> Dr Hélio A. Miot, quando no início de 2021, entrei em contato com a Dr<sup>a</sup> Clívia e ela me disse que sem sombra de dúvidas eu deveria escolher a Unesp para a minha residência médica, não saberia dizer o porquê de ela ter tanta certeza. Depois que o conhecer, eu soube um dos motivos. Obrigada por ser uma grande inspiração, médica, profissional e pessoal e por me guiar nesse projeto acadêmico, espero que seja só o começo.

Agradeço a minha coorientadora Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Espósito, pelas grandes contribuições na realização do projeto e também por ser o exemplo de profissional e pessoa, a quem eu admiro e me inspiro.

Agradeço também as contribuições do Dr Daniel Cassiano, pela participação na inclusão de pacientes, com fotos de ótima qualidade, que com toda a certeza facilitaram a publicação de nosso trabalho.

Por último, e não menos importante, às minhas companheiras de residência e do grupo de pesquisa sobre melasma, Ana, Marina e Mayla, vocês foram imprescindíveis, obrigada por dividirem esse percurso comigo, pela amizade e apoio. Estou muito feliz com a nossa conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao serviço de Dermatologia da Unesp, ao corpo docente, aos professores voluntários, aos médicos contratados, às enfermeiras e técnicas do setor, aos secretários do departamento, aos demais residentes e a todos os pacientes que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal durante os 3 anos que vivi em Botucatu (SP), serei eternamente grata.

Também agradeço, especificamente, a todas as voluntárias que participaram do presente estudo, por contribuírem de forma significativa com este trabalho e pela confiança depositada. Obrigada pelo auxílio na tentativa de buscar novos protocolos seguros para o tratamento do melasma.

## RESUMO

**Introdução:** O melasma, considerado uma discromia crônica adquirida, é caracterizado por máculas acastanhadas a enegrecidas, simétricas e irregulares, presentes em áreas fotoexpostas, especialmente na face de mulheres na menacme. O padrão ouro atual de tratamento, é baseado em uso de filtro solar com cor de amplo espectro, associado ao clareador tópico de mais alta potência, a fórmula tripla (hidroquinona 4%, tretinoína 0,05%, fluocinolona acetona 0,01%). Os corticosteroides têm ação de reduzir o processo inflamatório associado ao fotoenvelhecimento e diminuir o estímulo inflamatório aos melanócitos. A utilização de esteroides tópicos de alta potência sobre manchas de melasma tende a reduzir a pigmentação melânica no local tratado, entretanto seu uso só é seguro por curto intervalo de tempo, devido riscos de efeitos colaterais. Já foram descritos cursos curtos e controlados de clobetasol tópico no tratamento do melasma facial com boa resposta inicial quanto ao clareamento e com poucos efeitos colaterais. Não há na literatura nenhum ensaio clínico controlado que tenha avaliado o uso tópico e sequencial de clobetasol 0,05% e hidroquinona 4% para tratamento do melasma facial em mulheres. **Objetivo:** Investigar a tolerabilidade, eficácia precoce (em 14 dias) e eficácia tardia (em 60 dias) da utilização tópica de clobetasol 0,05% gel-creme por 14 noites, seguida de hidroquinona 4% gel-creme por 46 noites (CLOB-HQ) em comparação ao uso isolado de hidroquinona tópica 4% por 60 noites (HQ). **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, envolvendo 50 mulheres com melasma facial moderado a grave, realizado entre maio e agosto de 2023. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e as participantes foram randomizadas em blocos por simulação computacional e foram alocadas consecutivamente em dois grupos: (1) grupo CLOB+HQ, que utilizou o clobetasol 0,05% gel-creme à noite por 14 dias, seguido ao uso de hidroquinona 4% gel-creme à noite por mais 46 dias; (2) grupo HQ, que fez uso apenas de hidroquinona 4% gel-creme com aplicação noturna por 60 dias. Todas as pacientes receberam filtro solar com cor de amplo espectro (FPS 70), com orientação de uso ao menos três vezes ao dia. Os produtos foram entregues às pacientes em envelopes pardos numerados. Tanto hidroquinona quanto clobetasol foram produzidos por farmácia de manipulação especializada e as embalagens eram idênticas, garantindo o cegamento para a participante e para o pesquisador. As avaliações foram realizadas na inclusão, após 14 e após 60 dias de tratamento, quanto à gravidade do melasma (mMASI - *modified Melasma Area and Severity Index*), qualidade de vida (MELASQoL - *Melasma Quality of Life Scale*) e colorimetria (DifL - análise da diferença de luminosidade). A Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) foi realizada através de fotografia, comparando

14 dias de tratamento com o dia inicial e comparando após 60 dias de tratamento com o dia inicial (D14-D0 e D60-D0). Todas as avaliações foram cegas quanto aos grupos. A amostra foi calculada para detectar no mínimo de 10% de diferença na redução do mMASI entre os grupos, assumindo um desvio padrão equivalente. A potência foi definida em 0,9 e o alfa em 0,05, resultando em 25 pacientes por grupo, contabilizando 10% de possíveis desistências. Os desfechos foram analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT). Os dados foram analisados no IBM SPSS v25 e a significância foi definida como  $p < 0,05$  em uma análise bicaudal. **Resultados:** Quarenta e nove pacientes completaram o ensaio clínico. Houve um *dropout* no D60 do grupo HQ, não relacionado a efeitos adversos. A idade média (DP) das participantes foi de 44,3-44,8 anos (7,1-7,4) e 40% era fototipo III de Fitzpatrick. Ambos os grupos apresentaram redução do mMASI no D14 e no D60, entretanto sem diferença entre eles ( $p > 0,1$ ). No grupo CLOB-HQ, a redução média (IC 95%) no mMASI foi de 13,2% (5,1%-21,3%) e 43,1% (32,2%-54,0%) no D14 e D60, respectivamente. No grupo HQ, a redução média foi de 10,6% (5,9 %-27,5%) no D14 e 44,8% (33,2%-52,3%) no D60. MELASQol, luminosidade colorimétrica e GAIS apresentaram melhora progressiva para ambos os grupos, entretanto também sem diferença estatística entre eles. O protocolo de tratamento teve boa tolerabilidade, efeitos colaterais leves como irritação, vermelhidão ou ressecamento foram manejados orientando hidratação facial prévia ao uso dos tópicos propostos. Nenhum efeito colateral grave foi identificado. Nenhum caso de telangiectasias, atrofia ou dermatite perioral foi associado ao uso do clobetasol. **Conclusão:** O uso sequencial tópico de clobetasol 0,05% por 14 noites seguido pelo uso de hidroquinona 4% por 46 noites foi bem tolerado, apesar de não ter sido superior ao uso de hidroquinona 4% após 14 ou 60 dias para o tratamento do melasma facial em mulheres.

**Palavras-chave:** Melasma; Hiperpigmentação; Hiperchromia; Distúrbios pigmentares; Melanócitos; Clobetasol; Hidroquinona.

## ABSTRACT

**Introduction:** Melasma, considered a chronic acquired dyschromia, is characterized by brown to blackish, symmetrical, and irregular macules, present in photoexposed areas, especially on the faces of women of reproductive age. The current gold standard for treatment is based on the use of broad-spectrum color sunscreen, associated with the highest potency topical lightening agent, the triple formula (4% hydroquinone, 0.05% tretinoin, 0.01% fluocinolone acetonide). Corticosteroids have the action of reducing the inflammatory process associated with photoaging and decreasing the inflammatory stimulus to melanocytes. The use of high-potency topical steroids on melasma spots tends to reduce melanin pigmentation at the treated site; however, their use is only safe for a short period due to the risks of side effects. Short and controlled courses of topical clobetasol in treating facial melasma have been described with good initial responses regarding lightening and few side effects. There is no controlled clinical trial in the literature that has evaluated the topical and sequential use of clobetasol 0.05% and hydroquinone 4% for the treatment of facial melasma in women.

**Objective:** To investigate the tolerability, early efficacy (at 14 days), and late efficacy (at 60 days) of topical use of 0.05% clobetasol gel cream for 14 nights followed by 4% hydroquinone gel cream for 46 nights (CLOB-HQ) compared to the isolated use of 4% hydroquinone gel cream for 60 nights (HQ).

**Methods:** Randomized, double-blind, controlled clinical trial involving 50 women with moderate to severe facial melasma, conducted between May and August 2023. The Research Ethics Committee approved the project, and the participants were randomized in blocks by computer simulation and consecutively allocated into two groups: (1) CLOB+HQ group, which used 0.05% clobetasol gel-cream at night for 14 days, followed by the use of 4% hydroquinone topical gel-cream at night for another 46 days; (2) HQ group, which used only 4% hydroquinone topical gel-cream with nightly application for 60 days. All patients received broad-spectrum sunscreen (SPF 70), with usage guidance at least three times a day. The products were delivered to the patients in numbered brown envelopes. Both hydroquinone and clobetasol were produced by a specialized compounding pharmacy, and the packaging was identical, ensuring blinding for both the participant and the researcher. Assessments were performed at baseline, after 14 and 60 days of treatment, regarding the severity of melasma (mMASI - modified Melasma Area and Severity Index), quality of life (MELASQoL - Melasma Quality of Life Scale), and colorimetry (DifL - luminosity difference analysis). The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was performed through photography, comparing 14 days

of treatment with the initial day and also comparing after 60 days of treatment with the initial day (D14-D0 and D60-D0). All assessments were blinded to the groups. The sample size was calculated to detect a minimum of 10% difference in mMASI reduction between the groups, assuming an equivalent standard deviation. Power was set at 0.9 and alpha at 0.05, resulting in 25 patients per group, accounting for 10% possible dropouts. Outcomes were analyzed according to the treatment population, according to the intention-to-treat (ITT) principle. Data were analyzed using IBM SPSS v25, and significance was defined as  $p < 0.05$  in a two-tailed analysis. Results: Forty-nine patients completed the clinical trial. There was one dropout at D60 in the HQ group, unrelated to adverse effects. The mean age (SD) of the participants was 44.3-44.8 years (7.1-7.4), and 40% were Fitzpatrick phototype III. Both groups showed a reduction in mMASI at D14 and D60, however without a difference between them ( $p > 0.1$ ). In the CLOB-HQ group, the mean reduction (95% CI) in mMASI was 13.2% (5.1%-21.3%) at D14 and 43.1% (32.2%-54.0%) at D60, respectively. In the HQ group, the mean reduction was 10.6% (5.9%-27.5%) at D14 and 44.8% (33.2%-52.3%) at D60. MELASQoI, colorimetric luminosity, and GAIS showed progressive improvement for both groups, also without statistical difference between them. The treatment protocol demonstrated good tolerability, with mild side effects such as irritation, redness, or dryness being managed by recommending facial hydration before the use of the proposed topical agents. No serious adverse effects were identified. No cases of telangiectasias, atrophy, or perioral dermatitis were associated with the use of clobetasol. Conclusion: The sequential topical use of clobetasol 0.05% for 14 nights followed by the use of hydroquinone 4% for 46 nights was well tolerated, although it was not superior to the use of 4% hydroquinone after 14 or 60 days for the treatment of facial melasma in women.

Keywords: Melasma; Hyperpigmentation; Hyperchromia; Pigmentary Disorders; Melanocytes; Clobetasol; Hydroquinone.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - hormônio adrenocorticotrófico  
 $\alpha$ -MSH - hormônio estimulador de melanócito- $\alpha$   
bFGF - fator de crescimento fibroblástico básico  
CXCL - ligantes de quimiocinas  
DCT - dopacromo tautomerase  
EC - estrato córneo  
ES - elastose solar  
ETr-B - receptor de endotelina B  
ETs - endotelinas  
ER1 - receptor de estrogênio 1  
ER2 - receptor de estrogênio 2  
ERK - quinases reguladas por sinal extracelular  
FGF-2 - fator de crescimento de fibroblastos 2  
GM-CSF - fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos  
HGF - fator de crescimento de hepatócitos  
IL - interleucina  
iNOS - óxido nítrico sintase indutível  
KGF - fator de crescimento de queratinócitos  
MAP - proteína ativada por mitógeno  
MAPKs - proteínas quinases ativadas por mitógeno  
MB - membrana basal  
MC1R - receptor de melanocortina 1  
MCs - mastócitos  
MITF - fator de transcrição associado à microftalmia  
mMASI - do inglês “*Modified Melasma Area and Severity Index*”  
MMP - metaloproteinases  
MSH - hormônio estimulador de melanócitos  
NGF $\beta$  - fator de crescimento nervoso tipo  $\beta$   
ON - óxido nítrico  
PAR2 - receptor 2 ativado por protease  
PKA - proteína quinase A  
PR - receptor de progesterona  
SCF - do inglês “*Stem cell factor*”  
SFbs - fibroblastos senescentes  
sFRP2 - do inglês “*secreted frizzled related protein 2*”  
RUV - radiação ultravioleta  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TGF- beta - fator de crescimento transformador beta  
TYR - tirosinase  
TYRP1 - tirosinase relacionada a proteína 1  
TYRP2 - tirosinase relacionada a proteína 2  
VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	26
3. METODOLOGIA.....	27
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	40
7. LIMITAÇÕES.....	41
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
APÊNDICES.....	46
ANEXOS.....	53

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. O MELASMA

O melasma (Figura 1) é considerado uma discromia adquirida e crônica, caracterizada pela presença de máculas acastanhadas a enegrecidas, simétricas e irregulares, presentes em áreas fotoexpostas da pele, principalmente na face. A doença acomete predominantemente mulheres com fototipos de pele Fitzpatrick III-V e sofre influência de fatores como a exposição crônica a raios ultravioleta (UV), estímulo hormonal feminino (como gestação e uso de anticoncepcionais), e predisposição genética.<sup>1,2,3</sup> A ocorrência familiar de melasma em parentes de primeiro grau é descrita em até 61% dos casos.<sup>2</sup> Mulheres brasileiras com ancestralidade mista ou com genes relacionados a ascendência africana são mais afetadas pelo melasma.<sup>4</sup>

A doença é de difícil manejo, dado seu curso crônico e alta taxa de recidiva, e é causa comum de busca por atendimento dermatológico.<sup>1</sup> Apresenta impacto negativo na qualidade de vida do paciente.



Figura 1. Melasma facial em mulher: máculas acastanhadas irregulares e bem delimitadas, com distribuição simétrica, localizadas na glabella, região superior aos supercílios, dorso nasal, região malar, supralabial e mental.

Fonte: Acervo dermatologia – UNESP.

## 1.2.SÍNTESE DE MELANINA: MELANOGÊNESE

A melanogênese é uma via complexa que envolve uma série de reações químicas e enzimáticas catalisadas (Figura 2). Há três enzimas consideradas mediadores principais: a tirosinase (TYR), a tirosinase relacionada a proteína 1 (TYRP1) e a tirosinase relacionada a proteína 2 (TYRP2) ou dopacromo tautomerase (DCT). A TYRP1 e TYRP2 estabilizam e aumentam a atividade da TYR. A disponibilidade de enzimas e de substratos deslocarão a reação para o tipo de melanina a ser produzida: eumelanina ou feomelanina. A eumelanina é um polímero marrom-enebecido, alcalino e insolúvel, encontrado na pele escura e no cabelo preto, sendo capaz de absorver e dispersar a luz UV, reduzindo os danos solares na pele. Já a feomelanina é um polímero amarelo-avermelhado, alcalino e solúvel, ligado ao cabelo ruivo/pele com efélides, com potencial de gerar radicais livres, passíveis de danificar o DNA, após estímulos da radiação UV. A melanina total da pele resulta da mistura dos polímeros descritos.<sup>3,5-6</sup> A produção enzimática é controlada pelo fator de transcrição associado a microftalmia (MITF).<sup>3,5-6</sup>

Síntese de melanina inicia com a oxidação da L-tirosina em dopaquinona (DQ) ou da L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) em DQ, que são substratos para formação da eumelanina e feomelanina. A DQ logo reage com a cisteína, caso esta esteja disponível, para formar o 5-S-cisteinilDOPA ou, em menor proporção, o 2-S-cisteinilDOPA, que logo depois se oxidam e polimerizam, formando a feomelanina.<sup>3,5-6</sup>

Caso a cisteína seja depletada, a DQ forma um intermediário, o leucodopacromo e, posteriormente, o DOPAcromo. Existem então duas vias de degradação DOPAcromo: em uma delas, este sofre descarboxilação espontânea, gerando o 5,6-dihidroxiindol (DHI), que por vez também oxida e polimeriza formando a DHI-melanina. Na outra via, se a TYRP2 (ou DCT) estiver disponível, o DOPAcromo tautomeriza, sem perder o ácido carboxílico, produzindo o ácido DHI-2-carboxílico (DHICA), que oxida e polimeriza, formando a DHICA-melanina. Tanto a DHI-melanina quanto a DHICA-melanina compõem a eumelanina.<sup>3,5-6</sup>

Após a sua produção, a melanina é acumulada nos melanossomas, organelas subcelulares semelhantes aos lisossomos, e é transferida dos melanócitos aos queratinócitos adjacentes. A

melanogênese é influenciada por fatores genéticos, idade, etnia, exposição aos raios UV e medicamentos.<sup>1,2,3</sup>

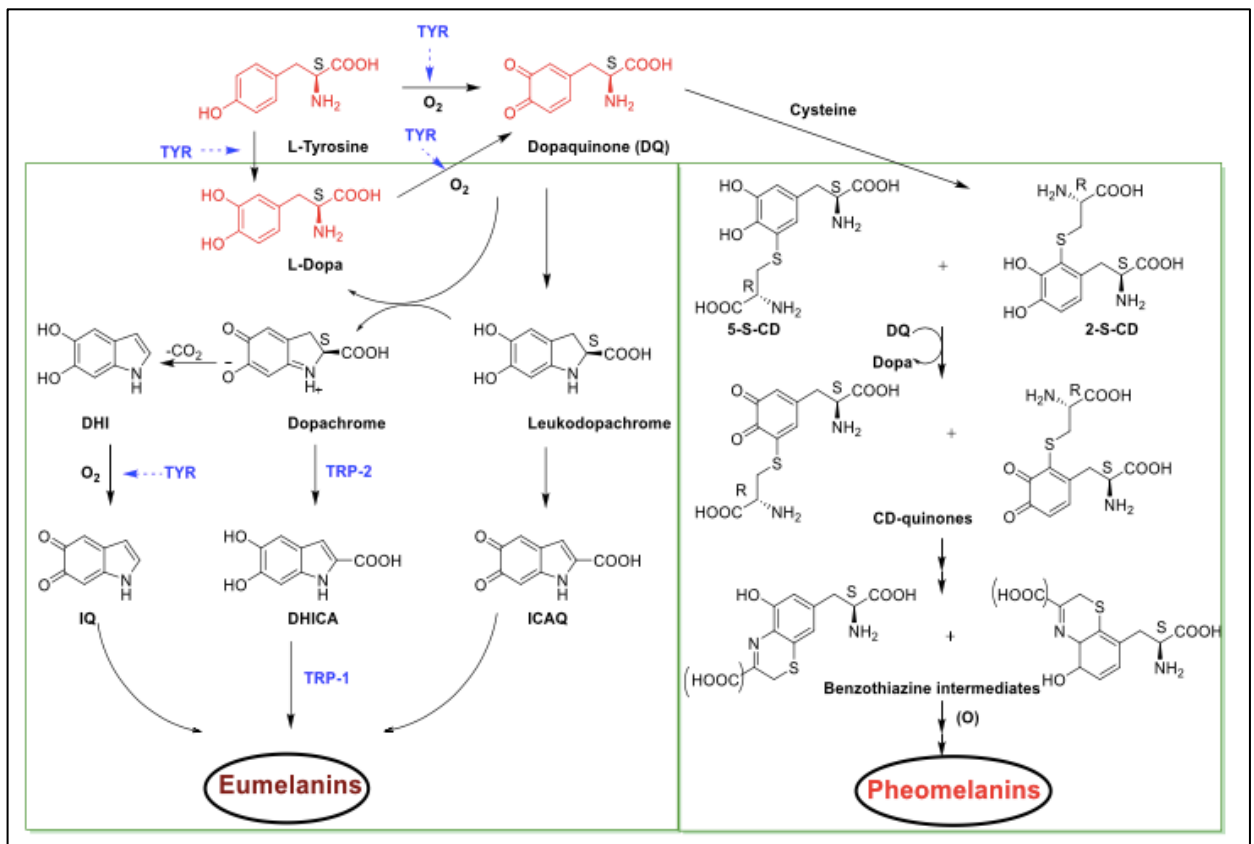


Figura 2. Representação esquemática da melanogênese.<sup>7</sup> (Tyr, tirosinase; DQ, dopaquinona; L-Dopa, L-3,4-dihidroxiifenilalanina; DHICA, ácido 5,6-dihidroxiindol-2 carboxílico; DHI, 5,6-di-hidroxiindol; ICAQ, ácido indol-2-carboxílico-5,6-quinona; IQ, indol-5,6-quinona; HBT, 5-hidroxi-1,4-benzotiazinilalanina).

### 1.3.A REGULAÇÃO DA MELANOGÊNESE

A regulação da melanogênese é um processo que ocorre em diferentes níveis. Sabe-se que mais de 150 genes regulam a pigmentação, sendo que alguns deles estão relacionados ao desenvolvimento dos melanoblastos, outros à diferenciação dos melanócitos. Ao menos 25 genes estão envolvidos na função dos melanossomas.<sup>6</sup>

De início, o padrão de migração dos melanócitos regula o primeiro nível de controle da melanogênese. Após, a nível celular, há o controle pela formação dos melanossomas, sendo que o tamanho e número desta organela no melanócito dependerá do teor de melanina acumulado. Por fim, a melanogênese é controlada a nível subcelular, com a expressão de genes para a produção de melanina codificada por ação enzimática.<sup>6</sup>

A iniciação e extensão da pigmentação sofre influência de fatores extrínsecos – como radiação ultravioleta (RUV) B e drogas químicas – e intrínsecos – incluindo moléculas secretadas pelos queratinócitos ou melanócitos, fibroblastos, células inflamatórias, neurais ou endócrinas.<sup>6</sup>

A comunicação que existe entre melanócitos e queratinócitos da epiderme é muito importante na melanogênese induzida por RUV B. Após a exposição, os queratinócitos secretam várias citocinas que tendem a estimular a melanogênese, dentre elas: hormônio estimulador de melanócito- $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) e seu receptor (receptor de melanocortina 1 - MC1R), endotelina-1 (ET-1) e seu receptor (receptor de endotelina B - ETr-B), interleucina-2 (IL-2), IL-1a/b, óxido nítrico (ON), prostaglandina E2 e F2a e o fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF).<sup>6</sup>

#### 1.4. PATOGÊNESE DO MELASMA

O principal estímulo externo à expressão do melasma é a exposição a RUV. A RUV leva ao fotoenvelhecimento, ao estresse oxidativo e à inflamação, o que estimula diretamente a melanogênese nos melanócitos, além de afetar queratinócitos, mastócitos (MCs) e fibroblastos.<sup>4</sup>

Os queratinócitos começam a expressar o p53, que estimula a síntese de proopiomelanocortinas (hormônio adrenocorticotrófico – ACTH, MSH e beta-endorfina) e laminina-332, que por efeito parácrino estimulam a melanogênese.<sup>4</sup>

O RUV B afeta principalmente a epiderme e a membrana basal (MB). Os raios aumentam a atividade citocrômica dos melanócitos, levando à maior transferência de melanossomas aos queratinócitos. Também leva à degradação das cadeias de heparan sulfato na MB, propiciando a transferência de fatores e estímulos melanogênicos da derme para a epiderme. Ademais, induzem a liberação de fatores pró inflamatórios – como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que estimula a proliferação endotelial. A RUV A é capaz de induzir pigmentação cutânea imediata e persistente. Ao contrário da RUV B, seu dano não é direto às células, ocorre por meio da produção de espécies reativas, levando ao estresse oxidativo.<sup>4</sup>

A RUV estimula a liberação epidérmica de: ON, leucotrienos, prostaglandinas, responsáveis pelo aumento dos dendritos dos melanócitos e aumento da função da TYR. Na derme superior, fibroblastos liberam fator de crescimento de queratinócitos (KGF), IL-6, TNF-alfa, *Stem cell factor* (SCF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de

crescimento de hepatócitos (HGF) e GM-CSF, produz *secreted frizzled related protein 2* (sFRP2), regulando a via Wnt/beta-catenina (envolvida na melanogênese).<sup>4</sup>

Há participação da luz visível no melasma. Essa faixa de luz, principalmente a faixa de luz com comprimentos de onda curtos (400-500 nm – azul e violeta) podem induzir a ativação da opsonina 3 em melanócitos.<sup>4</sup> Mais recentemente, um estudo demonstrou a influência da faixa de luz verde (500-600 nm) na pigmentação cutânea e, apesar de apresentar contribuição menor no processo pigmentação do que a faixa de luz azul e violeta, não deve ser desconsiderada.<sup>7</sup> Desse modo, o uso de filtros solares com cor, bloqueiam esses comprimentos de onda e aumentam o efeito despigmentante da hidroquinona.<sup>4,7</sup>

Sabe-se da influência dos hormônios femininos no desenvolvimento do melasma, principalmente pela frequência de casos associados à gestação. Tanto o estrógeno quanto a progesterona apresentam receptores nucleares (ER1s, ER2s e PRs) nos melanócitos, queratinócitos e fibroblastos (neste último há apenas o ER2).<sup>4</sup>

O estradiol promove a proliferação epitelial através da fosforilação de quinases reguladas por sinal extracelular (ERK) 1-2, proteína ativada por mitógeno (MAP) quinases e ativação da via Wnt/beta-catenina em queratinócitos. Os estrogênios também levam à produção epitelial de KGF. Também ativam diretamente o ER2 nos melanócitos. Esses melanócitos apresentam expressão aumentada de MC1R, com regulação positiva de MITF, TYRP1 e TYRP2 por meio do bloqueio da proteína quinase A (PKA). Já o papel da progesterona e seu receptor (PR) ainda é contraditório.<sup>4</sup>

A barreira cutânea está comprometida na pele com melasma, com o estrato córneo (EC) mais fino. Normalmente lipídeos, ácido fosfatídico, fosfatidilserina e as ceramidas estão aumentadas no melasma, considerado um mecanismo compensatório para preservar a função da barreira da pele.<sup>4</sup>

MC1R e alfa-MSH estão aumentados na pele com melasma e são secretados pela epiderme. O MC1R ativado leva à transcrição de vários genes, incluindo o MITF (principal regulador da melanogênese), que controla a expressão de outras enzimas como a TYR, a TYRP1 e a TYRP2.

Vários fatores de crescimento e de atividade melanogênica são secretados pelos queratinócitos e fibroblastos. A RUV estimula os fibroblastos a liberarem HGF, TGF-beta, SCF e bFGF.<sup>4</sup>

A via Wnt/beta-catenina participa na migração e proliferação do melanoblasto e indução da pigmentação. O Wnt1 é o principal ativador da via através do receptor *Frizzled*, levando ao acúmulo e estabilização da beta-catenina; também está associado à maior densidade de MCs na derme superior.<sup>4</sup>

O receptor ativado de protease (PAR2), membro da família de receptores acoplados à proteína G, é ativado por diferentes estímulos, como triptase secretada pelos MCs, KGF, alfa-MSH, fator VIIa e fator Xa. A ativação de um receptor PAR2 nos queratinócitos medeia a transferência do melanosoma e aumenta a produção de SCF, que culmina na síntese de melanina.<sup>4</sup>

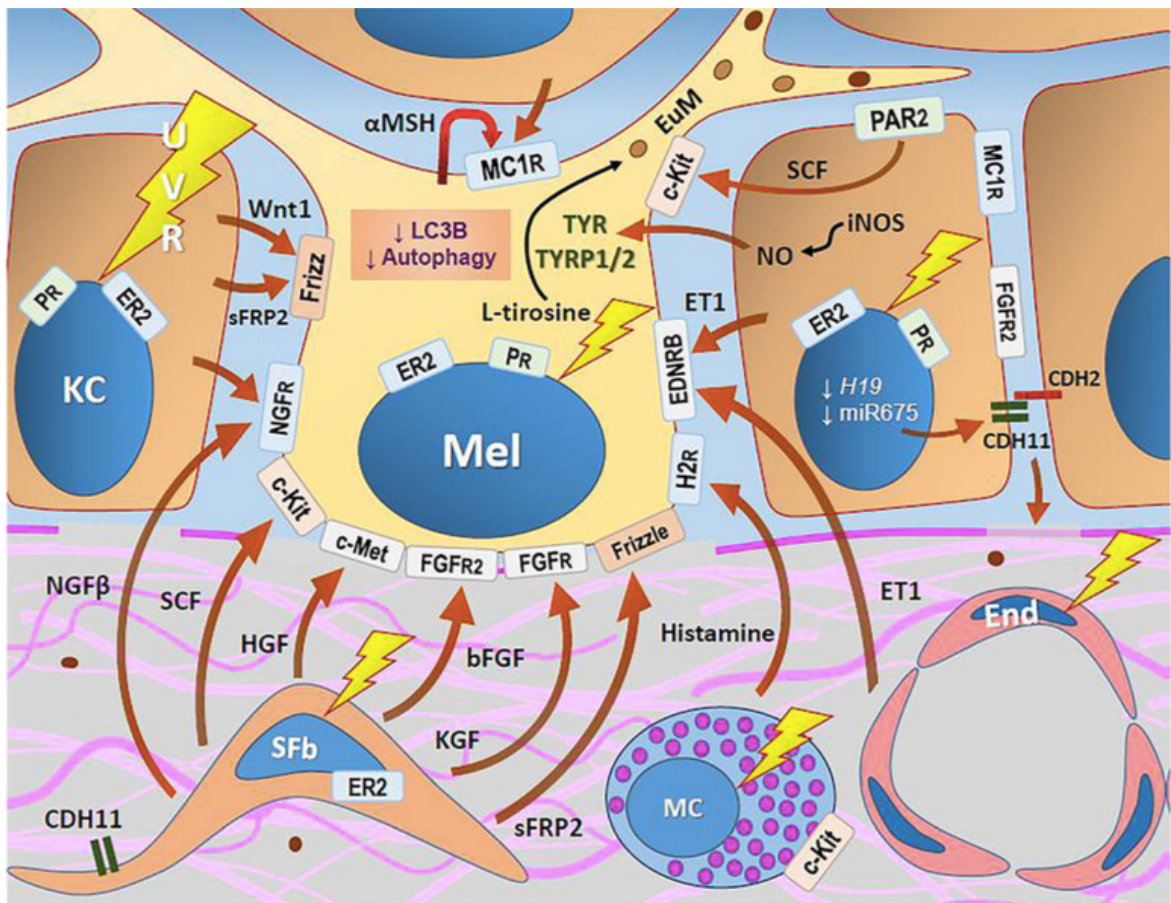


Figura 3. Modelo teórico das vias de melanogênese envolvidas no melasma.<sup>4</sup> (Mels, melanócitos; Eum, eumelanogênese; αMSH, melanocortina; MC1R, receptor de melanocortina; KCs, queratinócitos; ER2, receptores nucleares de estrogênio-b; PR, receptores nucleares de progesterona; SFbs, fibroblastos senescentes; NGFb, fator de crescimento nervoso tipo b; SCF; HGF; bFGF; KGF; sFRP2; ET1, endotelina; End, endotélio; MCs, mastócitos; LC3B, proteínas associadas aos microtúbulos 1A/1B cadeia leve; miR-675, micro-RNA direcionado ao MIFT; CDH11, caderina-11; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintase indutível.

As endotelinas (ETs) são agentes vasoconstritores produzidos pelas células endoteliais e queratinócitos após exposição a RUV B. Eles induzem a melanogênese diretamente pela ligação ao receptor da endotelina B (ETr-B), um receptor específico nos melanócitos. A expressão de ETr-B e c-KIT em melanócitos também é induzida por RUV B. A ET-1, ao invés de outros fatores secretados pelas células endoteliais dérmicas, como ON, leucotrienos e VEGF, tem sido indicada como mediador responsável pela ativação de vias de sinalização na melanogênese. O ETr-B desencadeia uma cascata de fosforilação enzimática do MITF, causando regulação positiva da TYR e DCT por meio de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs), ERK 1/2 e p38.<sup>4</sup>

Acredita-se que a autofagia (processo citoplasmático catabólico que degrada proteínas anormais e macromoléculas danificadas) esteja prejudicada no melasma. Foi observado *in vitro* que melanócitos deficientes em autofagia retêm mais melanossomas maduros e liberam ligantes de quimiocinas (CXCL1/2/10/12), que estão associados à indução de pigmentação e expressão de metaloproteinases (MMP) 3 e 13.<sup>4</sup>

Os fibroblastos senescentes (SFbs) – presentes na pele envelhecida; exposta a RUV – tem um perfil secretor pró-inflamatório e melanogênico (SCF, HGF, fator de crescimento nervoso tipo  $\beta$  – NGF $\beta$ ).<sup>4</sup> Todas as alterações descritas são ilustradas na Figura 3.

## 1.5.ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

Em relação às alterações histológicas (Figura 4), o EC é mais fino na pele com melasma em relação à pele subjacente. A camada granulosa também está mais atrófica. Ocorre o achatamento das cristas epidérmicas e afinamento global da epiderme. Os núcleos dos queratócitos basais estão maiores, com formato irregular e exibem perda da sua polarização, além de serem hiperpigmentados.<sup>1,4</sup>

Há aumento da densidade epidérmica de eumelanina em todas as camadas, incluindo o EC. Os melanossomas transferidos através da epiderme do melasma são maiores, mais maduros e mais numerosos do que aqueles na pele fotoexposta adjacente. A densidade de melanina na derme superior é muito menor do que a presente na epiderme (50-100 vezes). Também se notou não haver diferença na concentração de melanina na derme da pele com melasma e a da pele fotoexposta sendo, entretanto, menor na pele fotoprottegida. A melanina da derme superior

aumenta com o fotodano e é constitucionalmente mais proeminente em fototipos mais escuros. O papel da melanina na derme ainda está sendo estudado, não aparentando diferenciar na resposta ao tratamento ou nos achados ao exame clínico.<sup>1,3,4</sup>

A classificação clínica do melasma com base na luz de Wood – anteriormente realizada e atualmente em desuso – buscava definir o melasma como epidérmico (melanina concentrada na epiderme), dérmico (melanina concentrada na derme) ou misto (melanina na epiderme e na derme). Porém, essa classificação não se traduziu compatível com os achados histopatológicos, já que a distribuição da melanina no melasma é predominantemente epidérmica e sempre associada à presença de melanóforos na derme. Apesar disso, é importante dizer que a luz de Wood permanece de grande valia para identificar a real extensão do melasma durante a avaliação clínica, haja vista que manchas ou áreas iniciais de lesão, ainda subclínicas, podem passar despercebidas aos olhos dos examinadores.<sup>1,4</sup>

Os melanócitos aumentam de volume e seus dendritos ficam mais proeminente na camada basal na pele com melasma. Já foram identificados os chamados melanócitos em pêndulo, que se projetam da camada basal para a derme. Esses, apesar de inativos, têm relação com a compactação do EC, número de MCs e elastose solar, o que sugere que a presença dessas células seja resultado da exposição crônica à RUV (principalmente RUV A1).<sup>1,4</sup>

A MB na pele com melasma apresenta múltiplas rupturas (Figura 5), a lâmina densa é mais fina e há perda de fibrilas de ancoragem na lâmina lúcida. Essas alterações são muito associadas à exposição à RUV, que eleva os níveis de MMP 2 e 9, causando danos diretos à MB. Essa ruptura promove descida de melanócitos e melanina para a derme, apresentando-se como melanina livre ou melanóforos dérmicos. Esses danos também facilitam o tráfego de citocinas dérmicas para a epiderme. Isso também promove o aumento da atividade de MMP2 e MMP9, causando degradação do colágeno tipos IV e VII.<sup>1,4</sup>

A elastose solar (ES) também é mais proeminente na pele com melasma (Figura 4) do que na pele adjacente. Ela resulta da ativação de metaloproteinases na derme superior por exposição à RUV, ativa MCs e estimula a secreção de citocinas por parte dos SFbs. A ES é característica no desenvolvimento do melasma.<sup>1,3,4</sup>

Em relação à densidade de vasos, com a expressão aumentada de VEGF, SCF e óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), a proliferação endotelial se faz presente no melasma e está associada a intensidade da pigmentação.<sup>1,3,4</sup> Os MCs perivascularares estão aumentados na derme superior da pele com melasma, em comparação à pele foto exposta adjacente. Os MCs não são

usuais na pele fotoprottegida, já que são células efetoras nas reações alérgicas e participam da remodelação e reparo tecidual. A migração para a derme em áreas da pele com melasma é mediada pelo SCF, secretado por SFbs. Os MCs degranulam sobre estímulos como o calor, pressão e exposição à RUV. A inflamação e neurocininas também induzem a liberação de mediadores ativos (heparina, bradicinina, serotonina, tromboxano, prostaglandinas e leucotrienos). A histamina parece desempenhar papel central na melanogênese. Além do mais, os MCs liberam a triptase (enzima que participa da degradação da matriz extracelular dérmica), que ativa MMPs e degrada o colágeno IV na derme superior, além de danificarem a MB. O MC também induz a proliferação vascular, por secretar fatores angiogênicos, como VEGF, FGF-2 e TGF-beta.<sup>1,3,4</sup>

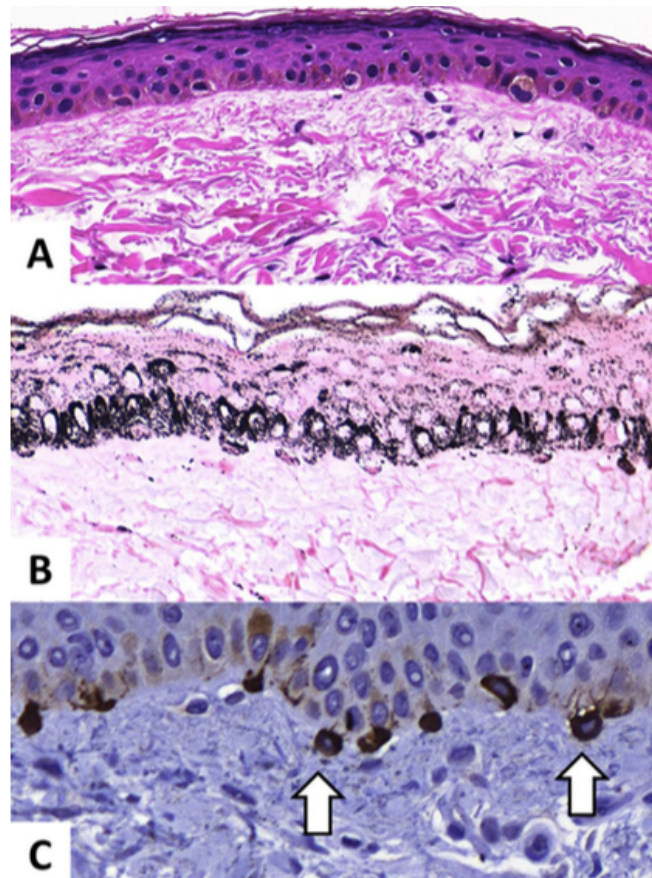


Figura 4. Cortes histológicos de melasma facial.<sup>4</sup> A) Epiderme atrófica, com EC fino, hipogranulosa e perda da polarização dos núcleos da camada basal. Derme superior mostra elastose solar e perda da conformação estrutural das fibras colágenas (coloração de Hematoxilina-eosina). B) Pigmentação melânica densa e homogênea com melanossomas grosseiros em todas as camadas da epiderme, incluindo o EC, e grânulos extracelulares de melanina na derme superior (coloração de Fontana-Masson). C) Epiderme atrófica com

melanócitos hipertróficos com dendritos proeminentes, com melanócitos projetando-se para a derme (melanócitos pêndulos) e perdendo o contato com a camada basal (imunohistoquímica com Melan-A).

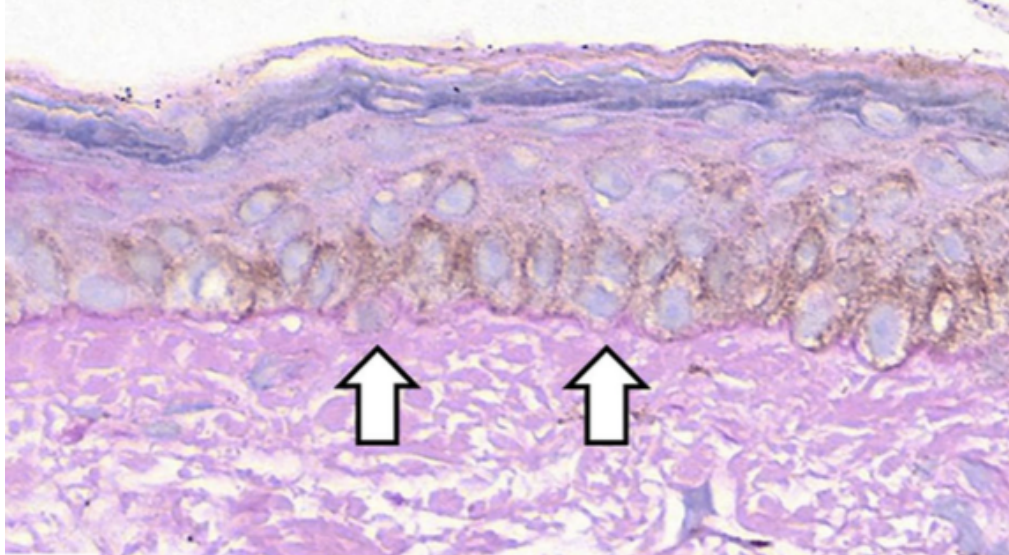


Figura 5. Corte histológico de melasma facial. Evidencia discretas e múltiplas interrupções da membrana basal – flechas brancas (coloração de PAS).<sup>4</sup>

#### 1.4. TERAPÊUTICA TÓPICA “PRIMEIRA LINHA”

Apesar dos diversos tratamentos disponíveis, ainda não existe cura para o melasma e as recidivas são frequentes. As opções terapêuticas atuais englobam fotoproteção, medicações que reduzem a síntese de melanina pelos melanócitos ou reduzem a transferência da melanina para os queratinócitos, além de procedimentos que promovem o remodelamento da derme superior, como o microagulhamento.<sup>1</sup>

O tratamento clássico do melasma se baseia no uso de filtro solar de amplo espectro com cor, associado à aplicação de despigmentantes tópicos. A hidroquinona (HQ) ainda é o clareador de escolha e atua impedindo a conversão da 1-3,4-dihidroxifenilalanina em melanina pela inibição competitiva da tirosinase. Por suprimir o metabolismo celular, leva ao declínio gradual da produção de pigmento melânico. Como efeitos colaterais, a HQ pode causar ocronose exógena e despigmentação em confete, além de ser irritativa e, portanto, mal tolerada por parte dos pacientes. Seu uso está indicado por quatro a seis meses apenas, devendo ser trocada por outro clareador após este período, com o intuito de evitar efeitos indesejados.<sup>1,8</sup>

A associação da hidroquinona a outros ativos, dá origem à fórmula tripla (FT). Descrita pela primeira vez em 1975 por Kligman e Willis, a FT era inicialmente composta por tretinoína

0,1%, HQ 5% e dexametasona 0,1%. Ela foi modificada posteriormente, para a versão contendo: tretinoína 0,05%, hidroquinona 4% e fluocinolona acetona 0,01%.<sup>1,8,10</sup>

Em relação aos demais componentes: a tretinoína apresenta efeito hipopigmentante além de propriedades anti-envelhecimento, reduz a transcrição da TYR e a síntese melânica, aumenta o metabolismo dos queratinócitos epidérmicos e o seu *turnover*, estimulando a eliminação dos melanossomas transferidos ao EC e a perda de melanina; já os esteroides, apesar de não terem seu mecanismo completamente elucidado, inibem a ET-1 e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), agindo contra inflamação leve associada ao fotodano e à melanogênese e reduzindo os efeitos colaterais da HQ (irritação, ressecamento, aumento da sensibilidade local, eritema, dentre outros). Os componentes da FT apresentam sinergismo entre si, sendo até então a terapêutica tópica mais efetiva.<sup>1,8,10</sup>

### 1.5. O CLOBETASOL

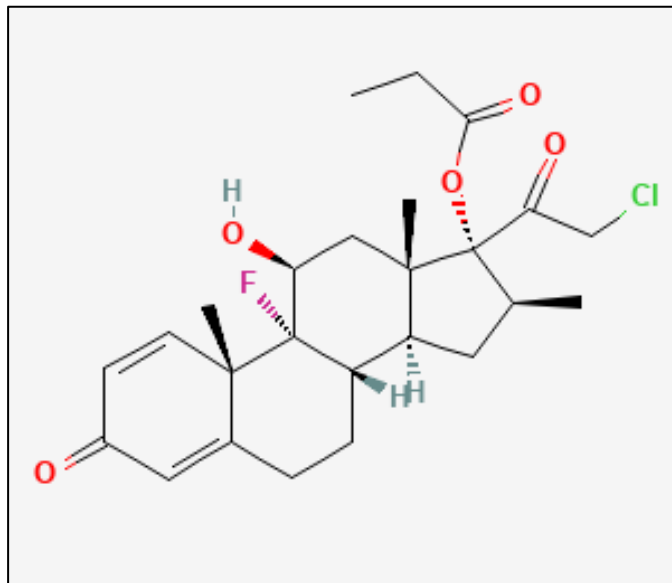


Figura 6. Estrutura química do propionato de clobetasol.<sup>9</sup>

Os corticosteroides têm a ação de reduzir o processo inflamatório associado ao fotoenvelhecimento e reduzir o estímulo inflamatório aos melanócitos.<sup>1,10</sup> Os esteroides tópicos de alta potência como o dipropionato de clobetasol 0,05% (Figura 6), por sua vez, têm a vantagem de produzir uma excelente resposta no melasma em um curto período. Entretanto, tendem a ter curto intervalo de remissão devido ao fato de não poderem ser utilizados por longos períodos em decorrência dos seus efeitos colaterais locais.<sup>11</sup>

O que se tem notado, ao menos dentro da opinião dos especialistas, é o efeito aditivo no tratamento do melasma moderado a grave, com um uso curto e controlado de corticoide de alta potência, que pode ser seguido pelo uso de outro clareador (Figura 7).<sup>10,11</sup>

Dentre os efeitos colaterais do uso prolongado e indiscriminado dos corticoesteroides tópicos, temos: eritema, pápulas, pústulas, erupção acneiforme, hirsutismo, telangiectasias, tinea incógnita, hipo/hiperpigmentação, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, fotossensibilidade, atrofia/estrias. Também há descrição na literatura da síndrome denominada de *Topical Steroid Dependent Face*, que seria o dano permanente ou semipermanente à pele do rosto pelo uso irracional, indiscriminado e não supervisionado, além de prolongado, dos corticoesteroides tópicos, resultando nos sinais e sintomas cutâneos descritos anteriormente, juntamente com a dependência psicológica à droga.<sup>12,13,14</sup>

Nenhum estudo previamente publicado comparou a eficácia e segurança do uso de clobetasol tópico 0,05% seguido pelo uso de hidroquinona tópica 4% no clareamento do melasma facial em comparação com uso de hidroquinona 4% isolada.



Figura 7. Rápido clareamento: antes e após o tratamento com clobetasol 0,05% creme, noturno, por 15 dias.

Fonte: Acervo pessoal Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Espósito Lemos.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a tolerabilidade, eficácia precoce (em 14 dias) e a eficácia tardia (em 60 dias) do clobetasol tópico 0,05% gel-creme por 14 noites seguido de hidroquinona tópica 4% gel-creme por 46 noites em comparação ao uso isolado de hidroquinona tópica 4% gel-creme no clareamento do melasma facial em mulheres.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Avaliar a redução do escore mMASI, após 14 e 60 dias de tratamento, entre os grupos;
- b. Avaliar a melhora da qualidade de vida através da redução do escore MELASQoL, após 14 e 60 dias de tratamento, entre os grupos;
- c. Avaliar o aspecto colorimétrico, após 14 e 60 dias de tratamento, entre os grupos;
- d. Avaliar a melhora subjetiva global através da escala GAIS (*global aesthetic improvement scale*), após 14 e 60 dias de tratamento, entre os grupos;
- e. Avaliar tolerabilidade e efeitos adversos, após 14 e 60 dias de tratamento, entre os grupos.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido com 50 mulheres adultas (entre 18 e 60 anos), atendidas em três centros dermatológicos brasileiros: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Botucatu-SP), Hospital São Paulo – UNIFESP (São Paulo-SP) e Clínica *Corium* (Presidente Prudente-SP), entre os meses de maio a agosto de 2023 (outono e inverno no hemisfério Sul).

**Critérios de inclusão:** mulheres entre 18 e 60 anos com melasma facial moderado a grave (mMASI  $\geq$  4), comprovado clinicamente por dermatologista titulado durante a consulta médica, que estavam sem tratamento para o melasma há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar.<sup>15</sup>

**Critérios de não-inclusão:** portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, glaucoma, episódio prévio de dermatite perioral, melasma com mMASI inferior a 4, história de hipersensibilidade ou reações adversas locais ao uso da hidroquinona, do clobetasol ou a qualquer outro componente da formulação descrita; gestantes ou lactantes.

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

#### 3.2. DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, comparativo, controlado, duplo cego, de dois braços e paralelo, com duração total de 60 dias. O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 8.

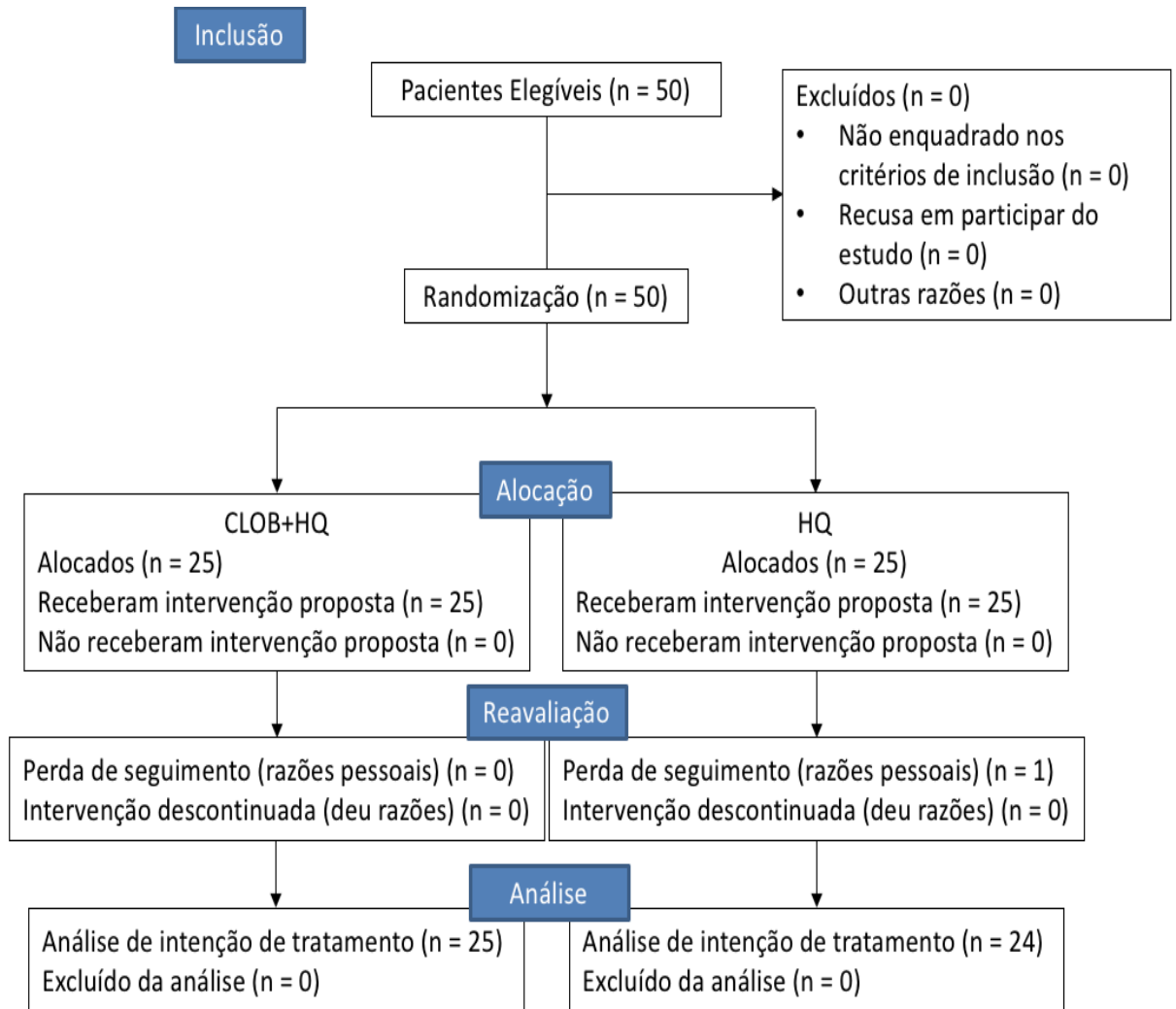


Figura 8. Fluxograma de estudo de acordo com o CONSORT.

As pacientes elegíveis foram avaliadas cegamente – os pesquisadores não tiveram acesso à lista de randomização quanto ao grupo de tratamento (randomização central). Na avaliação inicial (D0) foi realizada anamnese detalhada (Apêndice 1).

As variáveis avaliadas e os momentos de avaliação foram:

- Fotografia padronizada da face - D0, D14 (14 dias após início do tratamento) e D60 (60 dias após início do tratamento);

As fotos foram padronizadas em cada centro dermatológico, com pano preto ao fundo e feitas sob mesma luminosidade, em todos os momentos. Nos 3 momentos, foram tiradas em 3 ângulos diferentes, da face, anteriormente, e lateralmente à 45°.

- Avaliação do mMASI - D0, D14 e D60;

A escala original MASI (*Melasma Area and Severity Index*) foi proposta por Kimbrough-Green et al e modificado 20 anos após. O escore mMASI (Tabela 1) avalia a intensidade da pigmentação (1 - leve; 2 - média; 3 - marcante e 4 - máxima) e a extensão (0 - pele normal, 1 - < 10%, 2 - 10-29%, 3 - 30-49%, 4 - 50-69%, 5 - 70-89%, 6 - 90-100%) de cada área afetada (frontal; malar direita; malar esquerda e mento). Sua pontuação varia de 0 a 24 pontos.<sup>2,15,16</sup>

**Tabela 1:** Cálculo do mMASI (*modified Melasma Area and Severity Index*).<sup>4</sup>

	Intensidade da pigmentação	Área Afetada	Fator de multiplicação	Valor
Frontal			x 0,3	
Malar direita			x 0,3	
Malar esquerda			x 0,3	
Mento			x 0,1	
mMASI			Soma	

c. Avaliação do MELASQoL (Anexo 1) - D0, D14 e D60;

A escala MelasQoL (*Melasma Quality of Life scale*) foi desenvolvida em 2003 por Balkrishnan et al e é focada na influência psicossocial, no sofrimento psicológico e no envolvimento emocional relacionados ao melasma. Contém 10 perguntas, com pontuação variando de 1 a 7 pontos cada. Quanto mais alta é a pontuação total da escala MelasQoL, menor é a qualidade de vida do indivíduo.<sup>16</sup>

d. Avaliação do GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) - D14 (em comparação com fotografia de D0) e D60 (em comparação com fotografia de D0);

O escore GAIS (Figura 9) é uma escala subjetiva graduada em 5 níveis (melhora excepcional; melhora importante; melhora; ausência de alteração; e piora). Foi realizado por avaliador não vinculado à pesquisa e que também não teve acesso a lista de randomização.<sup>17</sup>

TABELA 2: Escala de Melhora Estética Global (GAIS)	
Grau	Descrição
Melhora muito intensa	Ótimo resultado estético para o implante nesse paciente.
Melhora intensa	Melhora intensa na aparência da condição inicial, porém não totalmente ótima para esse paciente. Um retoque melhoraria ligeiramente o resultado.
Melhora	Melhora óbvia na aparência da condição inicial, porém é indicado retoque ou retratamento.
Inalterado	A aparência permaneceu essencialmente a mesma da condição original.
Piora	A aparência piorou em relação à condição original.

Figura 9. Graduação do escore GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*).<sup>17</sup>

e. Colorimetria (Apêndice 2) – pele afetada e perilesional nos tempos D0, D14 e D60.

A colorimetria foi realizada a partir da análise da diferença de luminosidade (DifL). O aparelho de colorímetro utilizado foi o Chromatometer (Minolta CR400, Konica Minolta Sensing Inc, Japão). Este foi aplicado na área com melasma mais pigmentada da face e em região adjacente sem lesão distando até 2 cm. O aparelho realizou medições em sistema de cor em 3 dimensões:

- L \* (luminosidade);

- a \* (eritema) e

- b (pigmentação).

f. Avaliação subjetiva da paciente – D14 e D60;

As pacientes foram questionadas quanto a melhora notada, durante as reavaliações. Foi solicitado para que elas graduassem a evolução em: melhora excepcional; melhora importante; melhora; ausência de alteração; e piora.

g. Descritivo de efeitos adversos e aderência ao tratamento (Apêndice 3 e 4) – D14 e D60;

### **3.3. RANDOMIZAÇÃO, CEGAMENTO E INTERVENÇÃO**

Os protocolos de tratamento foram randomizados em blocos por simulação de computador e as pacientes foram alocadas consecutivamente, com proporção final de 1:1 entre os grupos. Os pesquisadores não tiveram acesso à lista de randomização (randomização central).

Na inclusão (D0), cada participante recebeu um envelope pardo contendo um tubo metalizado enumerado com um número de 1A a 50A, além de filtro solar com cor de amplo espectro (Episol color, FPS 70, Mantecorp). O tubo continha ou clobetasol 0,05% gel-creme (15g) ou hidroquinona 4% gel-creme (15g).

As participantes foram instruídas a aplicar o produto nas lesões da face, a noite, antes de dormir, deixando o produto no rosto durante a noite, retirando-o com lavagem pela manhã e aplicando o filtro solar fornecido após. A orientação foi de que usassem o filtro solar ao menos 3 vezes ao dia.

Após 14 dias (D14), as pacientes retornaram para reavaliação e eram orientadas a devolverem as embalagens anteriores de produtos (para evitar confundimento). Receberam novos envelopes pardos numerados com o mesmo número que o anterior, seguido pela letra B

(de 1B a 50B). Dentro de cada envelope havia um novo tubo metalizado, também numerado, e mais um tubo de protetor solar, igual ao anteriormente fornecido. Todos os tubos continham hidroquinona 4% gel-creme (30g). Esses novos tubos foram utilizados até o final do protocolo (D60). Juntamente com os cremes fornecidos, as pacientes receberam uma receita impressa explicando novamente o uso deles, para consultar no momento em que fosse necessário (Apêndice 5).

Logo, os dois grupos de intervenção foram:

- a. CLOB-HQ: tratamento com filtro solar de amplo espectro, com cor (Episol color, FPS 70, Mantecorp) e tratamento sequencial com clobetasol 0,05% gel-creme (15g), a noite, por 14 dias (D14), seguido de hidroquinona 4% gel-creme (30g), a noite, por mais 46 dias (D60).
- b. HQ: tratamento com filtro solar de amplo espectro, com cor (Episol color, FPS 70, Mantecorp) e hidroquinona 4% gel-creme (15G), a noite, por 14 dias (D14), seguido de hidroquinona 4% gel-creme (30g), a noite, por mais 46 dias (D60).

Tanto hidroquinona 4% quanto clobetasol 0,05% foram manipulados em farmácia especializada no mesmo veículo, apresentando a mesma coloração e consistência. Os tubos que continham os produtos eram metálicos e idênticos.

### **3.4. DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS**

As participantes foram avaliadas quanto aos desfechos nos momentos: D0, D14 e D60.

O desfecho primário foi a redução do escore mMASI em D14 e D60. A avaliação do mMASI foi realizada presencialmente por pesquisador “cego” quanto aos grupos alocados nos 3 momentos (D0, D14 e D60).

Os desfechos secundários foram: MELASQoL, colorimetria (diferencial entre pele sã e melasma), aspecto global, tolerabilidade, efeitos adversos e avaliação da melhora clínica pela participante e pelo pesquisador.

### **3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os desfechos foram analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT), e os *dropouts* foram imputados pelo modelo misto.

Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk e representadas por médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicado.<sup>14</sup> Já as variáveis categóricas, foram representadas por suas porcentagens, comparadas entre os grupos usando o teste qui-quadrado de Pearson e o teste qui-quadrado para tendência.<sup>18</sup>

As variáveis dos escores foram comparadas de acordo com os grupos e ajustados pelos valores iniciais, usando modelos lineares generalizados com análise robusta.<sup>19</sup>

A redução dos escores (D14-D0 e D60-D0) foi comparada entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney, assim como a frequência de aplicação diária de filtro solar e uso semanais dos produtos pelas participantes, bem como o GAIS e o grau de efeitos adversos. A significância foi definida como valor de  $p < 0,05$ .

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

Os dados foram analisados no IBM SPSS v25 e a significância foi definida como  $p < 0,05$  em uma análise bicaudal.<sup>20-21</sup>

### **3.6. ESTIMATIVA DO TAMANHO DA AMOSTRA**

A amostra foi calculada para detectar no mínimo de 10% de diferença na redução do mMASI entre os grupos, assumindo um desvio padrão equivalente. A potência foi definida em 0,9 e o alfa em 0,05, resultando em 25 pacientes por grupo, contabilizando 10% de possíveis desistências.

### **3.7. ÉTICA E REGISTRO DO ESTUDO**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número 5.532.720) (Anexo 3). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento para participação no estudo (Apêndice 6). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; número RBR-4mzcpw) (Anexo 4).

#### 4. RESULTADOS

As principais variáveis clínicas e demográficas dos grupos, no momento da inclusão, estão apresentadas na Tabela 2, e não foram evidenciadas diferenças estatísticas entre os grupos ( $p > 0,1$ ). Das 50 pacientes inicialmente incluídas, uma perdeu o seguimento no D60 (do grupo HQ). A perda de seguimento não teve relação com o tratamento ou ocorrência de efeitos adversos (Figura 8).

**Tabela 2.** Variáveis clínicas e demográficas das participantes ( $n = 50$ ).

Variáveis	CLOB-HQ	HQ
Idade (anos), mediana (DP)	44,3 (7,4)	44,8 (7,1)
Fototipo de pele, n (%)		
II	2 (8%)	3 (12%)
III	11 (44%)	9 (36%)
IV	8 (32%)	8 (32%)
V	4 (16%)	5 (20%)
Idade de início, mediana (DP)	32,2 (6,5)	28,3 (8,9)
Histórico familiar, n (%)	15 (60%)	20 (80%)
mMASI, mediana (DP)	7,8 (3,4)	7,2 (4,4)
MELASQoL, mediana (DP)	49,3 (12,7)	50,7 (15,3)
Dif*L, mediana (DP)	5,6 (2,7)	4,7 (2,7)

mMASI: modified Melasma Area Severity Index; MELASQoL: Melasma Quality of Life Scale; Dif\*L: diferença colorimétrica de luminosidade (\*L) entre a pele com melasma e a pele adjacente sem alteração.

Os desfechos principais estão resumidos na Figura 10. Ambos os grupos demonstraram melhora clínica progressiva (Figura 11 e 12), como também melhora na qualidade de vida e nos resultados colorimétricos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos nos desfechos principais no D14 e no D60 ( $p > 0,1$ ). Dentro do grupo CLOB-HQ, a redução média (IC 95%) no mMASI foi de 13,2% (5,1-21,3%) no D14 e 43,1% (32,2%-54,0%) no D60; já no grupo HQ, foi de 10,6% (5,9-27,5%) e 44,8% (33,2%-52,3%), respectivamente.

Ambos os grupos também demonstraram reduções progressivas ( $p < 0,05$ ) no MELASQoL (IC95%) no D14 e D60, com redução média de 14,7% (5,6%-23,8%) no D14 e 38,7% (27,3%-50,1%) no D60 no grupo CLOB-HQ; e redução de 18,7% (9,39%-28,01%) no D14 e 33,1% (20,5%-45,6%) no D60 no grupo HQ ( $p = 0,42$ ). Da mesma forma, foram observadas reduções na diferença de luminosidade (colorimetria) no grupo CLOB-HQ de 12,1% (0,9%-25,0%) no D14 para 23,8% (10,3%-45,3%) no D60, e no grupo HQ de 18,4% (6,2%-43,0%) no D14 a 27,4% (11,8%-42,9%) no D60 ( $p = 0,91$ ), sem diferenças intergrupos ( $p = 0,91$ ).

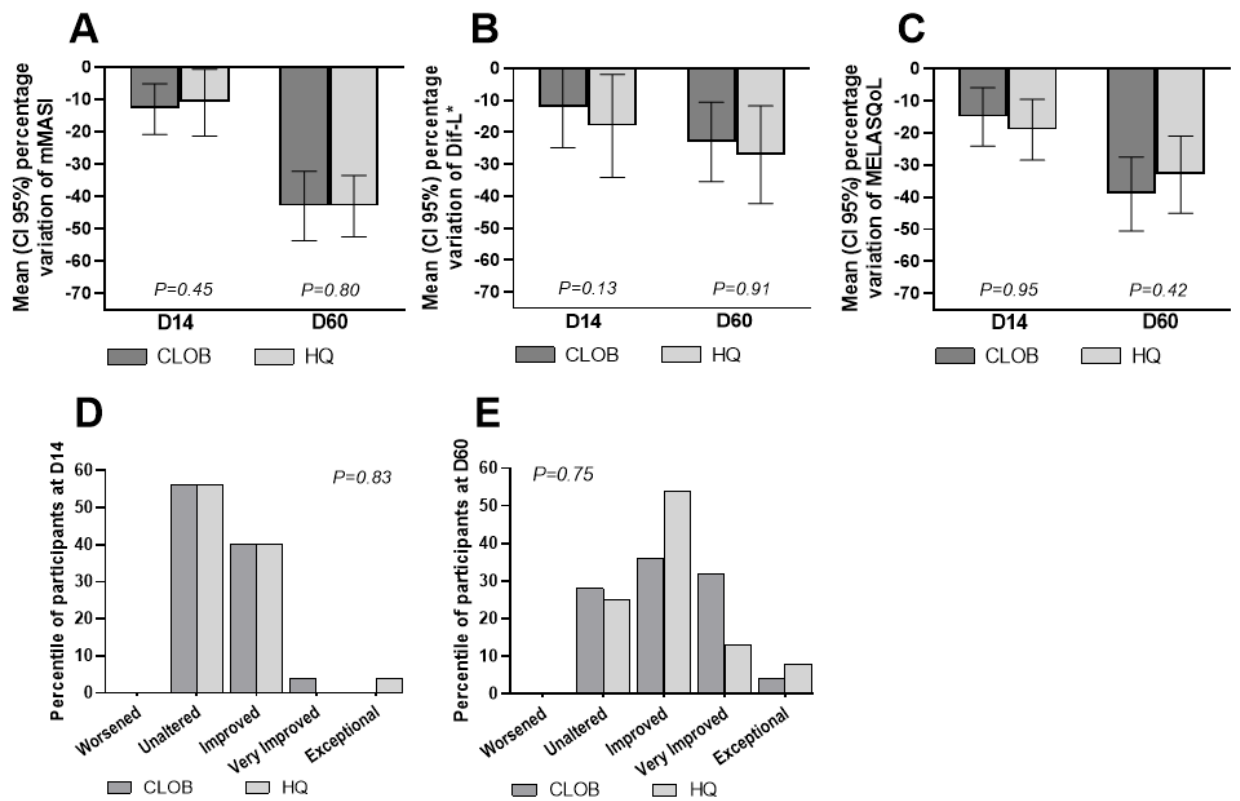


Figura 10. Principais resultados para D14 e D60. (A) Redução percentual na pontuação do mMASI; (B) Reduções percentuais na diferença colorimétrica entre pele saudável e afetada; (C) redução percentual no MELASQoL; (D) e (E) pontuações GAIS em D14 e D60.

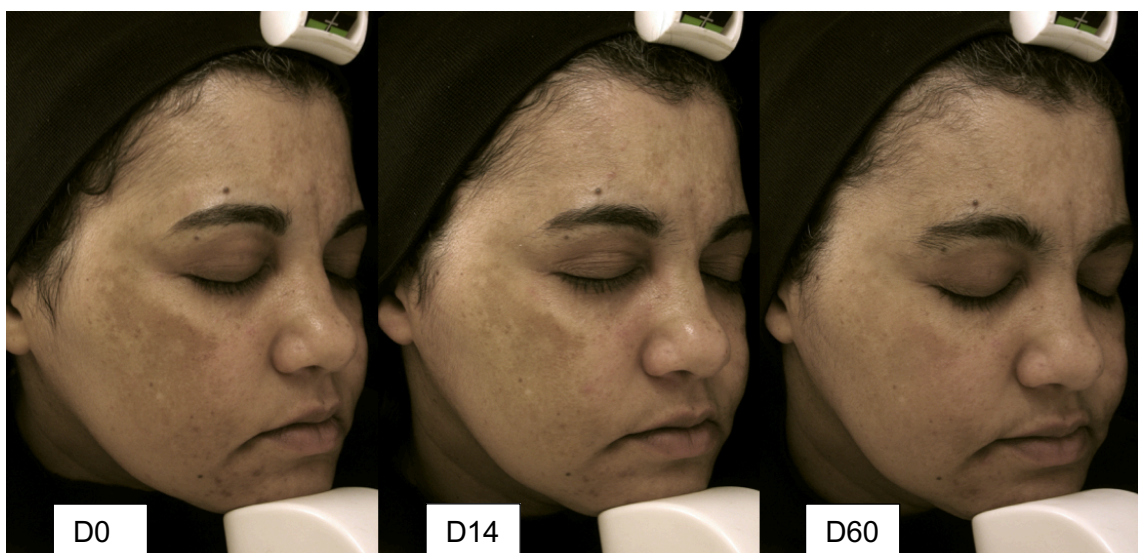


Figura 11. Melasma facial tratado sequencialmente com clobetasol tópico (14 dias) e hidroquinona tópica (46 dias). Fotografia padronizada a partir da inclusão, após 14<sup>o</sup> e 60<sup>o</sup> dia.

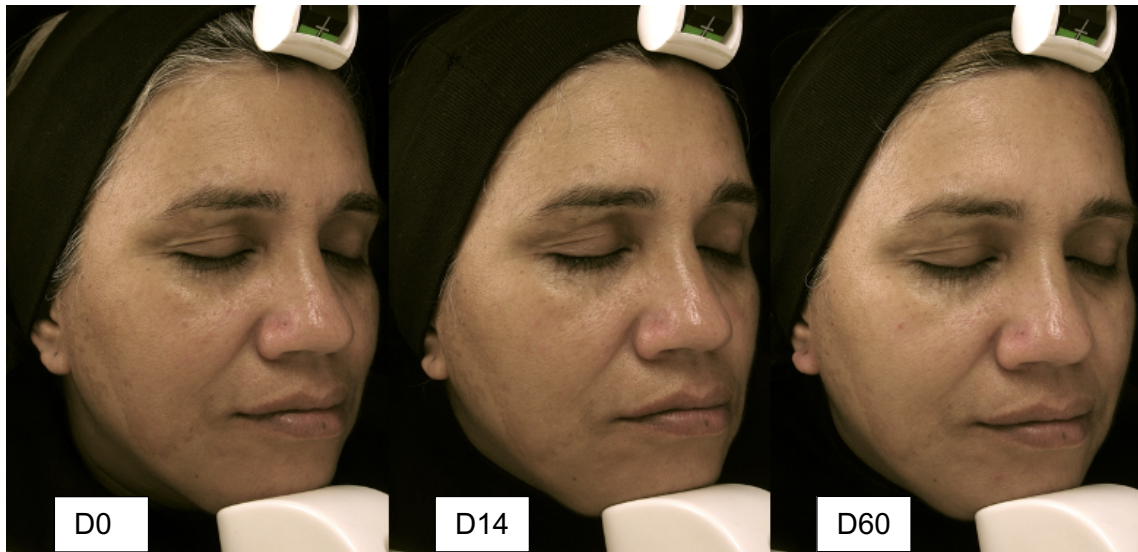


Figura 12. Melasma facial tratado com hidroquinona 4% gel-creme (60 dias). Fotografia padronizada a partir da inclusão, após o 14º e o 60º dia.

O escore GAIS não diferiu entre os grupos tanto no D14 quanto no D60 ( $p > 0,7$ ). Alguma melhora no D14 e D60 foi evidenciada em 11 (44%) e 18 (72%) participantes do grupo CLOB-HQ, e em 10 (40%) e 18 (75%) do grupo HQ.

Não houve efeitos adversos graves associados aos tratamentos. No grupo CLOB-HQ, ocorreram dois casos (8%) de acne e eritema no D14. As pacientes foram orientadas a suspender o protocolo de gel-cremes por cinco dias e usar creme de hidrocortisona 1% uma vez ao dia. Após esse período, as participantes foram instruídas a retomar o tratamento gel-cremes, em dias alternados. No grupo HQ, no D14, ocorreram nove casos (36%,  $p=0,02$ ) de irritação/ressecamento. Na análise no D60, ocorreram cinco casos (20%) de irritação no grupo CLOB-HQ e nove casos (38%) no grupo HQ ( $p=0,18$ ). A ocorrência dos efeitos colaterais citados, nos diferentes momentos (D14 e D60), não foram relatados, necessariamente, na mesma participante. Essas pacientes foram instruídas a manter o tratamento proposto, sendo-lhes prescrito e orientado o uso de hidratante facial (não específico) antes da utilização do tópico do protocolo em questão. Todas evoluíram bem, com melhora da queixa relatada, e conseguiram finalizar a protocolo. Não houve casos de telangiectasia, atrofia ou dermatite perioral associados ao uso de clobetasol. O estudo teve boa tolerabilidade, por parte das pacientes, do protocolo proposto.

As participantes que não apresentaram efeitos adversos utilizaram o tratamento por pelo menos 6 dias por semana, e todos aplicaram protetor solar pelo menos duas vezes ao dia.

De acordo com a percepção subjetiva das participantes, no D14, 20 (80%) sujeitos do grupo CLOB-HQ e 19 (76%) do HQ relataram alguma melhora no melasma ( $p = 0,44$ ). Além disso, no D60, 22 (88%) do grupo CLOB-HQ e 22 (92%) do grupo HQ relataram melhora ( $p = 0,47$ ).

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo, reduções consistentes foram observadas na análise clínica, escores de qualidade de vida e medidas colorimétricas em mulheres com melasma tratadas com hidroquinona tópica 4% por 60 dias. Da mesma forma, aquelas tratadas com clobetasol 0,05% tópico durante 14 dias seguido de hidroquinona tópica 4% até o 60º dia também apresentaram resultados favoráveis. Os tratamentos foram bem tolerados, com alta taxa de adesão e sem efeitos adversos graves relatados.

É importante destacar que a eficácia de curto prazo combinada do clobetasol com a hidroquinona ou a combinação da tretinoína, clobetasol e hidroquinona não foi avaliada.

As participantes do estudo representam uma amostra típica de mulheres brasileiras com melasma, refletindo dados clínicos e epidemiológicos de estudos anteriores.<sup>24-28</sup> Casos de atrofia ou telangiectasia também não foram observados, e possivelmente estão ligados ao uso mais prolongado, ao longo de 6-8 semanas, conforme evidenciado em estudos anteriores.<sup>11</sup>

Neste ensaio, o clobetasol tópico não resultou em despigmentação superior em comparação à hidroquinona no D14, nem acelerou a despigmentação induzida pela hidroquinona no D60.

Para reenfatizar o abortado anteriormente, o melasma, considerado um distúrbio pigmentar crônico, tem natureza multifatorial e é difícil tratamento, com períodos de remissão e de recidiva das lesões.<sup>1-3</sup> Anteriormente, era considerado uma dermatose com alterações exclusivamente nos melanócitos; hoje existe um conhecimento mais amplo sobre as alterações funcionais e histológicas na barreira cutânea, na zona da membrana basal e na derme superior.<sup>1,3,6</sup>

O protocolo de tratamento até então mais efetivo, visa inibir as vias de sinalização que estimulam os melanócitos, além do combate às alterações teciduais relacionadas ao fotoenvelhecimento e o estímulo à fotoproteção.<sup>1</sup>

Pela grande influência da exposição à RUV e à luz visível na patogênese da doença, é imprescindível o uso de filtro solar de amplo espectro com cor, com reaplicações frequentes.<sup>1,4,8</sup>

A fórmula tripla (tretinoína 0,05%, hidroquinona 4%, fluocinolona acetona 0,01%), soma à ação da hidroquinona o efeito dos retinoides e dos esteroides. Seus ativos apresentam sinergismo (efeito aditivo), tendo ação complementar, otimizando e acelerando o clareamento das lesões de melasma. Os retinoides, por exemplo, reduzem a atrofia induzida pelos corticosteroides.<sup>8,22</sup>

Os corticosteroides fluorados de alta potência, como o clobetasol, melhoram a despigmentação no melasma e atenuam os efeitos adversos locais causados pela tretinoína e

hidroquinona tópica – dermatite de contato alérgica ou irritativa, vermelhidão, ressecamento; têm a vantagem de produzir uma excelente resposta no melasma em um curto período, porém não podem ser utilizados por períodos prolongados devido aos potenciais efeitos adversos – como telangiectasias e atrofia.<sup>2,11,23</sup>

A eficácia dos corticoides no clareamento de lesões pode ser vista no contexto de casos de hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI), contribuindo para o clareamento mais rápido destas. Também é utilizado de forma preventiva para HPI após procedimentos ambulatoriais (como peelings e lasers).<sup>2,11,23</sup>

Em 1994, foi descrito a utilização do propionato de clobetasol 0,05% em 10 pacientes com melasma, duas vezes ao dia por quatro semanas, seguido de uma vez ao dia por mais quatro semanas. Em 6 a 8 semanas, 7 pacientes apresentaram clareamento de 80-90% das lesões, enquanto 3 precisaram suspender o tratamento na 4ª semana devido ao surgimento local de atrofia e telangiectasia. Quatro das 7 pacientes que finalizaram o estudo tiveram o retorno das lesões nas mesmas localidades que as anteriores após 2 a 3 semanas do fim do tratamento, retornando ao estágio inicial em 4 a 6 meses.<sup>11</sup>

Alguns autores sugeriram que o clareamento causado por esteroides tópicos pudesse ser sustentado por outra preparação tópica, obtendo assim resultados mais duradouros. Kanwar et al propôs o uso da hidroquinona 5% após período de uso do corticosteroide.<sup>10,11</sup>

Já em 2002, um estudo simples cego *split-face* que investigou o uso do clobetasol 0,05% para o melasma teve como protocolo o seu uso uma vez ao dia por 8 semanas em uma hemiface, seguido de ácido azelaico 20% duas vezes ao dia, pelas demais 16 semanas, enquanto a outra metade do rosto recebeu apenas ácido azelaico 20%, duas vezes ao dia, por 24 semanas. O estudo envolveu inicialmente 40 pacientes. Na reavaliação da oitava semana, aproximadamente 33,3% apresentaram clareamento classificado como “importante”, 46,6% como “moderado” e 20% como “leve” no lado tratado com clobetasol, contra 56,7% que tiveram clareamento “leve” e 13,3% “moderado” na hemiface que utilizou o ácido azelaico ( $p < 0,01$ ). Na vigésima quarta semana, 86% das hemifaces tratadas com clobetasol seguido de ácido azelaico tiveram clareamento “importante”, 16,7% “moderado” e 3,3% “leve”, já a outra hemiface também apresentou melhora significativa, com 50% dos pacientes tendo melhora “importante”, 40% “moderada” e 10% “leve”. Houve diferença estatística significativa para o grupo que utilizou o clobetasol ( $p < 0,01$ ). Os autores relataram que três indivíduos (10%) foram retirados do estudo devido a efeitos colaterais relacionados ao uso de clobetasol, incluindo atrofia e telangiectasia; quatro foram retirados pela ocorrência de efeitos locais associados ao

ácido azelaico (queimação, eritema e pinicação); e três participantes optaram por sair do estudo, devido a ausência de melhora clínica no lado que estava em tratamento com ácido azelaico.<sup>10</sup>

O presente estudo, corroborando com informações prévias presentes na literatura, demonstrou o efeito clareador do clobetasol 0,05% na face para o melasma, tendo uma eficácia comparada a de hidroquinona 4%. Também demonstrou a segurança e a tolerabilidade do uso de um corticoide fluorado de alta potência na face por 14 dias, pela ausência de efeitos colaterais graves. Esses resultados dão suporte para a sua utilização, que pode acelerar a resolução de outras condições inflamatórias.

## 6. CONCLUSÃO

O regime sequencial de clobetasol tópico 0,05% gel-creme à noite por 14 dias, seguido de hidroquinona 4% gel-creme por mais 46 dias foi eficaz, seguro e bem tolerado, apesar de não ter sido superior ao uso da hidroquinona tópica 4% gel-creme por 60 dias, nas avaliações de D14 e D60, para o tratamento do melasma facial em mulheres. Houve melhora global dos parâmetros analisados - redução do mMASI, MELASQoL, GAIS e parâmetros colorimétricos – nos dois grupos em D14 e D60, mas também sem diferença entre eles.

## 7. LIMITAÇÕES

Como limitações pode-se considerar o uso do clobetasol 0,05% gel-creme uma vez ao dia por apenas 14 dias e um curto período de seguimento (60 dias), ter sido realizado apenas em mulheres, sem incluir casos leves (de mais fácil tratamento).

Pode-se citar também o fato de os ativos terem sido manipulados em farmácia de manipulação, não tendo a sua estabilidade testada.

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

A investigação de regimes mais longos ou intermitentes de clobetasol no tratamento do melasma é justificada. Também é de interesse questionar se o tipo de veículo usado na formulação do ativo influenciaria nos resultados obtidos.

Apesar da terapia sequencial proposta não clarear mais rapidamente e clarear mais do que a hidroquinona isolada, seria de interesse para a comunidade científica saber se ela não aumentaria o tempo em relação à recorrência/recidiva do melasma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 2019. 28(6): 704-8.
2. Babbush KM, Babbush RA, Khachemoune A. Treatment of melasma: a review of less commonly used antioxidants. *Int J Dermatol*. 2021. 60(2): 166-73.
3. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: what lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019. 86(1): 8-17.
4. Lemos ACE, Cassiano DP, da Silva CN et al. Update on melasma – part I: pathogenesis. *Dermatol Ther*. 2022. 12: 1967-88.
5. Miot, LDB, Miot HA, Silva MG et al. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009. 84(6):623-35.
6. Pillaiyar T, Manickam M, Jung S. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cellular Signalling*. 2017. 40: 99-115.
7. Marionnet C, Piffaut V, Sasai J et al. A precise analysis of the relative contribution of UVA1 and visible light colour domains in solar light-induced skin pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. 37(4): 3-11.
8. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2020. 21(2): 173-225.
9. NIH. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology information. Compound summary: clobetasol propionate. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clobetasol-propionate>.
10. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology (basel)*. 2002. 205(3): 249-54.
11. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of Melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology (basel)*. 1994. 188(2): 170.
12. Shrestha S, Joshi S, Bhandari S. Prevalence of misuse of topical corticosteroid among dermatology outpatients. *J Nepal Med Assoc*. 2020. 58(231): 834-8.
13. Shama R, Abrol S, Wani M. Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients. *J Dermatol Case Rep*. 2017. 11(1): 5-8.
14. Yusuf MA, Mahmoud ND, Rirash FR et al. Skin lightening practices, beliefs, and self-reported adverse effects among female health science students in Borama, Somaliland: a cross-sectional survey. *Int J Women's Dermatol*. 2019. 5(5): 349-55.

15. Rodrigues M, Ayla-Cortés AS, Rodríguez-Arám A et al. Letter: interpretability of the modified melasma area and severity index (mMASI). *JAMA Dermatol.* 2016. 152(9): 1051-2.
16. Lemos ACE, Miot HA. Melasma. In: Belda W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de dermatologia.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. p. 791-9.
17. Hexsel D, Dini TDF, Souza JS et al. Rejuvenescimento das mãos com preenchedores cutâneos à base de ácido hialurônico: eficácia, segurança e satisfação dos pacientes durante seis meses. *Surg Cosmet Dermatol.* 2017. 9(4): 297-303.
18. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras.* 2017. 16(2):88-91.
19. Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020. 19: e20200185.
20. Miot HA. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2023. 15(22): e20220150.
21. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021. 5(20): e20210038.
22. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol.* 1996. 135(1): 60-4.
23. Cassiano DP, Esposito ACC, da Silva CN et al. Update on melasma-part II: treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022. 12(9): 1989-2012.
24. da Silva CN, Miot HA, Grassi TF et al. Expression of endothelin-1, endothelin receptor-A, and endothelin receptor-b in facial melasma compared to adjacent skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023. 16: 2847-53.
25. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP 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(12): 1531-6.
26. Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC et al. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021. 35(2): 502-8.
27. Dias JAF, Lima PB, Cassiano DP et al. Oral ketotifen associated with famotidine for the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021. 36(2): e123-5.

28. 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(2): 151-6.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1

Anamnese – D0

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Grupo: \_\_\_\_\_

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Telefone de contato: \_\_\_\_\_
3. Data de Nascimento: \_\_\_\_\_
4. Profissão/Ocupação: \_\_\_\_\_
5. Fototipo: \_\_\_\_\_
6. Exposição solar diária ( ) Não ( ) Sim – Quanto? \_\_\_\_\_
7. Comorbidades: \_\_\_\_\_
8. Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_
9. História prévia de dermatite perioral: ( ) Não ( ) Sim
10. Uso de ACO: \_\_\_\_\_ Tempo uso: \_\_\_\_\_
11. Tabagista ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_ Anos.Maço
12. G \_\_\_ P \_\_\_ A \_\_\_ C \_\_\_\_\_
13. Antecedente familiar de melasma ( ) Não ( ) Sim – Quem? \_\_\_\_\_
14. Idade do surgimento do melasma: \_\_\_\_\_
15. Primeiro local acometido: \_\_\_\_\_
16. Fator desencadeante: \_\_\_\_\_
17. Tratamentos já empregados: \_\_\_\_\_
18. \_\_\_\_\_

Obs:

## APÊNDICE 2

## 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			
T2 melasma – medida 1			
T2 melasma – medida 2			
T2 melasma – medida 3			
T2 pele adjacente – medida 1			
T2 pele adjacente – medida 2			
T2 pele adjacente – medida 3			
T08 melasma – medida 1			
T08 melasma – medida 2			
T08 melasma – medida 3			
T08 pele adjacente – medida 1			
T08 pele adjacente – medida 2			
T08 pele adjacente – medida 3			

## APÊNDICE 3

## Reavaliação – D14

Nome: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. Fez uso regular do produto?

( ) Sim

( ) Não

Se uso irregular, quantos dias deixou de usá-lo? \_\_\_\_\_

2. Teve efeitos colaterais associados ao uso do produto?

( ) Sim

( ) Não

Se sim, quais? \_\_\_\_\_

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

( ) Sim

( ) Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 4

## Reavaliação – D60

Nome: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. Fez uso regular do produto?

( ) Sim

( ) Não

Se uso irregular, quantos dias deixou de usá-lo? \_\_\_\_\_

2. Teve efeitos colaterais associados ao uso do produto?

( ) Sim

( ) Não

Se sim, quais? \_\_\_\_\_

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

( ) Sim

( ) Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 5

### 1. Receituário

---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA**

---

Paciente: \_\_\_\_\_

### USO TÓPICO

1) Filtro solar com cor de amplo espectro FPS 70 \_\_\_\_\_ uso contínuo

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

2) Produto A gel-creme \_\_\_\_\_ 30 g

Aplicar uma fina camada do produto em todo o rosto, todas as noites, por 2 semanas.

3) Produto B gel-creme \_\_\_\_\_ 60 g

Aplicar uma fina camada do produto em todo o rosto, todas as noites, pelas 6 semanas subsequentes ao uso do produto A.

## APÊNDICE 6

**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 “**Terapia sequencial com clobetasol tópico 0,05% por 14 dias seguido de hidroquinona 4% no tratamento do melasma facial: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado**”, que pretende estudar a eficácia do tratamento do melasma com Clobetasol 0,05% tópico.

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

Cada participante receberá 2 potes, o primeiro (A) - podendo ser Clobetasol 0,05% ou Hidroquinona 4% gel-creme – para usar no rosto 1 vez a noite por 2 semanas, o segundo (B), de Hidroquinona 4% para utilizar pelas demais 6 semanas, do mesmo modo.

São complicações possíveis do tratamento: eritema, pápulas, pústulas, erupção acneiforme, hirsutismo, telangiectasias, *tinea* incógnita, hipo/hiperpigmentação, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, fotossensibilidade, atrofia, prurido, ocronose. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato imediatamente com o pesquisador.

Após 14 e 60 dias do início do estudo, 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. Há o potencial benefício de melhora da qualidade da sua pele com o tratamento.

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

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

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

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

“Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Terapia sequencial com clobetasol tópico 0,05% por 14 dias seguido de hidroquinona 4% no tratamento do melasma facial: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado”**. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.”

Nome do paciente: \_\_\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_.

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

Pesquisador: \_\_\_\_\_.

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_.

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

Pesquisadora: Rebecca Perez de Amorim, Rua Salim Kahil, 470 - Botucatu. Fone: (91) 99185-4243. E-mail: [rebeccapamorim@outlook.com](mailto:rebeccapamorim@outlook.com)

Pesquisadora: Mayla Martins Conti Barbosa, Rua Doutor Cardoso de Almeida, 2581 - Botucatu. Fone: (63) 99954-7471. E-mail: [mayla\\_conti@hotmail.com](mailto:mayla_conti@hotmail.com)

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

## ANEXOS

## ANEXO 1

Questionário qualidade de vida

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

Nome: \_\_\_\_\_

**Questionário de qualidade de vida**

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

**1. A aparência da sua pele:**

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

**2. Frustração pela condição da sua pele:**

- Nem um pouco incomodado
- Não incomodado na maioria das vezes
- Não incomodado algumas vezes

- Neutro
- Incomodado algumas vezes
- Incomodado na maioria das vezes
- Incomodado todo tempo

**3. Constrangimento pela condição da sua pele**

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

**4. Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele**

- Nem um pouco incomodado
- Não incomodado na maioria das vezes

Não incomodado algumas vezes

Neutro

Incomodado algumas vezes

Incomodado na maioria das vezes

Incomodado todo tempo

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

Nem um pouco incomodado

Não incomodado na maioria 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 vez

## ANEXO 2

International Journal of  
Dermatology

Original article - Pigmentary Diseases

## Sequential therapy with topical clobetasol for 14 days followed by hydroquinone versus hydroquinone alone in facial melasma treatment: a randomized, double-blind, controlled clinical trial

Rebecca P. de Amorim,<sup>1</sup> Mayla M. C. Barbosa,<sup>1</sup> Daniel P. Cassiano,<sup>2</sup>  
Ana C. C. Esposito,<sup>3</sup> Marina O. Dias,<sup>1</sup> Ana F. T. de Abreu,<sup>1</sup> Ediléia Bagatin,<sup>2</sup>  and  
Hélio A. Miot,<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Medical School, Botucatu, Brazil, <sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brazil; and <sup>3</sup>Universidade do Oeste Paulista, Unoeste, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil

**Keywords**

clinical trials; melasma; hyperpigmentation; hyperchromia; pigmentation disorders; melanocytes; hydroquinone; clobetasol.

**Correspondence**

Hélio A. Miot  
Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, sn  
UNESP  
Campus Botucatu  
Botucatu 18618687  
Brazil  
E-mail: [heliotmiot@gmail.com](mailto:heliotmiot@gmail.com)

Name of the institutions at which the research was conducted: Departamento de Dermatologia, UNESP Medical School, Botucatu, SP, Brazil; Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brazil; Corium Clinic, Presidente Prudente, SP, Brazil.

Conflict of interest: None.

Funding source: The funding for this study was provided by FUNADERSP (#001/2022).

doi: 10.1111/ijd.17094

**Introduction**

Melasma is a chronic acquired pigmentation disorder characterized by brown to blackish, symmetric, and irregular macules

**Abstract**

**Background** Clobetasol has demonstrated remarkable results in treating melasma within a short time frame; however, its use is limited because of the risk of local side effects. To date, there is no controlled trial on sequential clobetasol/hydroquinone for melasma. This study aimed to investigate the tolerability and efficacy of 0.05% clobetasol followed by 4% hydroquinone (CLOB-HQ) in comparison to the isolated use of 4% hydroquinone (HQ).

**Methods** A double-blinded, randomized clinical trial involving 50 women with facial melasma was performed. They were directed to apply 0.05% clobetasol every night for 14 days, followed by 4% hydroquinone for 46 days (CLOB-HQ group), or the use of hydroquinone for 60 days (HQ group). Evaluations were carried out at inclusion, and after 14 and 60 days of treatment, measuring modified Melasma Area and Severity Index (mMASI), Melasma Quality of Life scale (MELASQoL), and colorimetry. The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was assessed by a blinded evaluator.

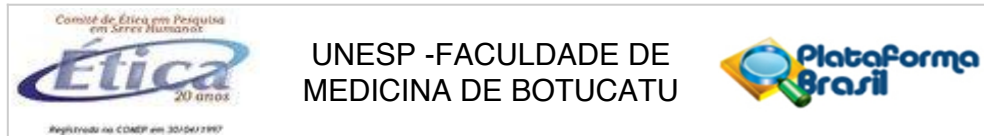
**Results** There was no difference in the main outcomes at D14 and D60 ( $P > 0.1$ ). For CLOB-HQ, the mean (CI 95%) reduction in mMASI was 13.2% (5.1–21.3%) and 43.1% (32.2–54.0%) at D14 and D60, and for HQ, they were 10.6% (5.9–27.5%) and 44.8% (33.2–52.3%). The MELASQoL, colorimetric luminosity, and GAIS showed a progressive improvement for both groups despite no difference between them. No severe side effects were identified. No cases of telangiectasias, atrophy, or perioral dermatitis were associated with the use of CLOB.

**Conclusion** The sequential CLOB-HQ regimen was safe and well tolerated, even though its efficacy was not different from HQ after 14 or 60 days of treatment. Based on these findings, the use of clobetasol 14 days before hydroquinone is not advisable for the treatment of melasma.

typically occurring in sun-exposed areas, especially on the face.<sup>1</sup> Despite various available treatments, there is currently no cure for melasma, and relapses are common. The therapeutic

1

## ANEXO 3



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Clobetasol tópico como adjuvante ao tratamento com hidroquinona 4% no melasma facial moderado a grave: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

**Pesquisador:** Hélio Amante Miot

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 59640922.0.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.532.720

**Apresentação do Projeto:**

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

O melasma, considerado uma discromia crônica adquirida, é caracterizado por máculas acastanhadas a enegrecidas, simétricas e irregulares, presentes em áreas fotoexpostas, especialmente na face. Os corticosteroides têm ação de reduzir o processo inflamatório associado ao fotoenvelhecimento e reduzir o estímulo inflamatório aos melanócitos. Os esteroides tópicos de alta potência têm a vantagem de produzir uma excelente resposta ao melasma em um curto período de tempo. Entretanto, tendem a ter curto período de remissão por não poderem ser utilizados a longo prazo devido aos seus efeitos colaterais locais. Cursos curtos e controlados de clobetasol com poucos efeitos colaterais e boas respostas iniciais foram descritas. Não existe estudo disponível na literatura a respeito do uso do clobetasol tópico como adjuvante ao tratamento com hidroquinona. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia aditiva do clobetasol 0,05% creme à hidroquinona 4% creme, no tratamento do melasma facial, em mulheres. Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado, envolvendo 50 mulheres adultas com melasma facial moderado a grave. Todas as participantes receberão filtro solar de amplo espectro com cor (FPS 60) durante o estudo. As participantes serão randomizadas em dois grupos, sendo que um receberá clobetasol creme

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

## ANEXO 4

**RBR-4mzcpw The extra benefit of using topical Clobetasol before Hydroquinone 4% in the treatment of Melasma**Date of registration: 12/28/2022 (mm/dd/yyyy)Last approval date : 12/28/2022 (mm/dd/yyyy)**Study type:**

Interventional

**Scientific title:****en**

Topical Clobetasol as an adjunct treatment to 4% Hydroquinone in moderate to severe facial Melasma: a randomized, double-blind, controlled clinical trial

**pt-br**

Clobetasol tópico como adjuvante ao tratamento com Hidroquinona 4% no Melasma facial moderado a grave: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

**es**

Topical Clobetasol as an adjunct treatment to 4% Hydroquinone in moderate to severe facial Melasma: a randomized, double-blind, controlled clinical trial

**Trial identification**

- **UTN code:** U1111-1281-6589
- **Public title:**

**en**

The extra benefit of using topical Clobetasol before Hydroquinone 4% in the treatment of Melasma

**pt-br**

O benefício extra do uso do Clobetasol tópico antes da Hidroquinona 4% no tratamento do Melasma