



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

Melissa de Almeida Corrêa Alfredo

**EFICÁCIA DA N-ACETILCISTEÍNA ORAL 1200MG NO
TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E
CONTROLADO COM PLACEBO.**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

Botucatu

2024

Melissa de Almeida Corrêa Alfredo

**EFICÁCIA DA N-ACETILCISTEÍNA ORAL 1200MG NO
TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL EM MULHERES:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E
CONTROLADO COM PLACEBO.**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

Botucatu

2024

A392e Alfredo, Melissa de Almeida Corrêa
Eficácia da N-acetilcisteína oral 1200mg no tratamento do melasma facial em mulheres: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. / Melissa de Almeida Corrêa Alfredo. -- Botucatu, 2024
55 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Hélio Amante Miot
Coorientadora: Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos

1. Melanose. 2. Distúrbios de pigmentação da pele. 3. Antioxidante.
I. Título.

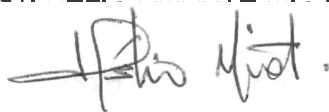
Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MELISSA DE ALMEIDA CORRÊA ALFREDO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 20 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 13:00 horas, no(a) Sala 3 do Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MELISSA DE ALMEIDA CORRÊA ALFREDO, intitulada **Eficácia do uso de N-acetilcisteína oral no tratamento do melasma facial em mulheres: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. GABRIELA RONCADA HADDAD (Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. PAULA BASSO LIMA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Dermatologia / Universidade de Franca. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT



REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO NAS SOCIEDADES DE DISSERTAÇÕES E TESES:

Melasma é uma dermatose prevalente, que acomete cerca de 35% das mulheres brasileiras em idade reprodutiva. Apesar das opções terapêuticas disponíveis, ainda não tem cura e impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Este estudo tem impacto na comunidade científica, pois tem como objetivo avaliar a eficácia de uma medicação com potencial (N-acetilcisteína) para o tratamento da dermatose, o que poderia também melhorar a qualidade de vida das mulheres acometidas.

RECORD OF THE EXPECTED IMPACT ON DISSERTATION AND THESIS SOCIETIES:

Melasma is a prevalent dermatosis that affects around 35% of Brazilian women of reproductive age. Despite the therapeutic options available, it still has no cure and has a negative impact on patients' quality of life. This study has an impact on the scientific community because it aims to evaluate the efficacy of a potential medication (N-acetylcysteine) for the treatment of this dermatosis, which could also improve the quality of life in the affected women.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que coloca grandes sonhos em meu coração e me prepara para alcançá-los.

Aos meus pais, Iraci e Marco, que sempre me incentivaram e confiaram em mim. Sem eles, certamente não chegaria até aqui.

A minha irmã, Natália, com quem compartilho angústias e alegrias, aquela que já estava habituada ao ambiente acadêmico e me deu suporte para iniciar essa jornada.

Aos meus amigos e familiares, que compartilham lutas e vibram minhas conquistas: ter rede de apoio ao longo da caminhada nos faz enxergar além e, conseqüentemente, chegarmos mais longe.

As minhas R iguais que dividiram comigo os aprendizados da residência médica, manejo de pacientes, planejamentos cirúrgicos e cosmiátricos; que também se propuseram a enfrentar o desafio da pós-graduação e trilhar a área acadêmica.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Miot, quem com sabedoria sempre me incentivou e guiou nesse processo.

A minha coorientadora, Prof. Dra. Ana Cláudia Espósito, que com carinho acolheu essa missão e abrilhantou esse projeto.

A minha companheira e grande amiga Ingrid Meireles, presente em todas as fases desse projeto, dividindo ideias, trabalhos e resultados.

Aos queridos Dr Daniel Cassiano e Dra Paula Basso, que contribuíram muito nessa pesquisa.

A todas as pacientes envolvidas neste estudo, que gentilmente cederam parte do seu tempo para comparecer às avaliações e realizaram a intervenção proposta, confiando nos benefícios futuros de incremento ao ensino e literatura médica.

A todos os grandes mestres, preceptores, residentes e funcionários da Dermatologia-UNESP, que me inspiraram, ensinaram e auxiliaram, que estiveram comigo em um momento tão importante da minha carreira profissional e por isso levarei sempre no coração.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

COX-2 – enzima ciclooxygenase 2

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

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

EROs – espécies reativas de oxigênio

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

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

GHS-Px- glutathione peroxidase

H₂O - Água

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

IL17 – interleucina 17

INOS - proteína óxido nítrico sintase induzível

ITT – do inglês *intention-to-treat*: análise segundo intenção de tratamento

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

MC1R – receptor de melanocortina 1

MDA - malondialdeído

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

mMASI – do inglês *modified Melasma Area Severity Index*: Índice modificado de área com Melasma e severidade

NAC – grupo N-acetilcisteína

NO – óxido nítrico

O₂ - oxigênio

O₂- radical superóxido

OH – radical hidroxila

PLAC – grupo placebo

PPG- FCM – Programa de Pós Graduação – Fisiopatologia em Clínica Médica

ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

RUV – radiação ultravioleta

SOD - superóxido-dismutase

T0 – data da inclusão

T8 – oito semanas após a inclusão

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGFβ – fator de transformação do crescimento beta

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

UVA – radiação ultravioleta tipo A

UVB – radiação ultravioleta tipo B

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

αMSH - hormônio estimulador de melanócitos tipo alfa

RESUMO:

INTRODUÇÃO: Melasma é uma discromia crônica e adquirida, prevalente, que acomete principalmente mulheres na menacme. As lesões são manchas acastanhadas a enegrecidas nas áreas fotoexpostas, especialmente na face. Pode ser desencadeado por fotoexposição, gestação e alterações hormonais, porém sua patogênese não é completamente compreendida. Marcadores séricos de estresse oxidativo estão elevados em pacientes com melasma e antioxidantes orais e tópicos vem sendo estudados como opções terapêuticas. A N-acetilcisteína é um composto tiol e atua como doador de L-cisteína, levando à reposição e ao aumento dos níveis da glutathione celular, agindo assim como antioxidante e promovendo efeitos anti-inflamatórios. Entretanto, até o momento, N-Acetilcisteína oral não havia sido avaliado para tratamento do melasma facial.

OBJETIVO: Avaliar eficácia da N-acetilcisteína oral, 1200mg/dia, no tratamento do melasma facial em mulheres.

MÉTODOS: Ensaio clínico duplo-cego, paralelo, randomizado, controlado com placebo, envolvendo 50 mulheres adultas com melasma facial moderado a grave sem tratamento nos últimos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar. As participantes foram randomizadas em dois grupos: um recebeu cápsulas de N-acetilcisteína 600mg (grupo NAC), para uso 2x ao dia, por oito semanas; enquanto o outro grupo (grupo PLAC) recebeu placebo na mesma posologia. Todas as participantes receberam filtro solar de amplo espectro com cor (FPS 60) durante o estudo, sendo orientadas a usar a cada 3 horas. As cápsulas de placebo e N-acetilcisteína eram idênticas quanto ao formato, tamanho e cor. O desfecho principal avaliado foi a redução do mMASI (*Modified Melasma Area and Severity Index*) após oito semanas. Os desfechos secundários foram a análise da colorimetria, da melhora da qualidade de vida (MELASQoL - *Melasma Quality of life Scale*), da escala de melhora global (GAIS - *Global Aesthetic Improvement Scale*), a satisfação dos participantes, a tolerabilidade e efeitos adversos.

RESULTADOS: Das 50 mulheres adultas que participaram do estudo, 49 concluíram o tratamento. Houve um *drop out* no grupo PLAC, sem relação com ocorrência de efeitos adversos. A idade média (DP) das participantes foi de 44,6 (7,4) anos e 42% eram fototipo IV. Após oito semanas, ambos os grupos reduziram o mMASI: houve redução média de 12% (CI 95% 8% a 19%) no grupo NAC e 12% (CI 95% 5% a 21%) no grupo PLAC (p=0.613). A redução de MELASQoL (p=0.941) e da colorimetria (p=0.709) não mostrou diferença entre os grupos. A melhora global do melasma no grupo NAC resultou em 60% (CI 95% 40% a 76%), contra 29% (CI 95% 12% a 44%) do grupo PLAC (p=0.317), também sem diferença

significativa entre os grupos. Dos poucos efeitos adversos relatados, como pirose e epigastria, não interferiram na intervenção deste estudo.

CONCLUSÃO: Apesar da boa tolerabilidade, N-acetilcisteína oral, por oito semanas, não foi superior ao placebo no tratamento do melasma facial.

Palavras-chave: Melasma, Discromia facial, Antioxidante, N-acetilcisteína

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Melasma is a prevalent chronic and acquired dyschromia that mainly affects menacme women. The lesions are brownish to blackish spots on photoexposed areas, especially on the face. It can be triggered by photoexposure, pregnancy and hormonal changes, but its pathogenesis is not fully understood. Serum markers of oxidative stress are elevated in patients with melasma and oral and topical antioxidants have been studied as therapeutic options. N-acetylcysteine is a thiol compound and acts as an L-cysteine donor, leading to the replacement and increase of cellular glutathione levels, thus acting as an antioxidant and promoting anti-inflammatory effects. However, to date, oral N-acetylcysteine has not been evaluated for the treatment of facial melasma.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of oral N-acetylcysteine 1200mg/daily in the treatment of facial melasma in women.

METHODS: Double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial involving 50 adult women with moderate to severe facial melasma without treatment in the last 45 days, except for the use of sunscreen. The participants were randomized into two groups: one received N-acetylcysteine 600mg capsules (NAC group), to be used twice a day for eight weeks; while the other group (PLAC group) received placebo at the same dose. All the participants received tinted broad-spectrum sunscreen (SPF 60) during the study, with advice to use it every 3 hours. The placebo and N-acetylcysteine capsules were identical in shape, size and color. The main outcome assessed was the reduction in mMASI (*Modified Melasma Area and Severity Index*) after eight weeks. The secondary outcomes were the analysis of colorimetry, improvement in quality of life (MELASQoL - *Melasma Quality of life Scale*), GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*), participant satisfaction, tolerability and adverse effects.

RESULTS: Of the 50 adult women who took part in the study, 49 completed the treatment. There was one *drop-out* in the PLAC group, with no relation to the occurrence of adverse effects. The mean age of the participants was 44.6 (7.4) years and 42% were phototype IV. After eight weeks, both groups had reduced mMASI: there was an average reduction of 12% (CI 95% 8% to 19%) in the NAC group and 12% (CI 95% 5% to 21%) in the PLAC group ($p=0.613$). The reduction in MELASQoL ($p=0.941$) and colorimetry ($p=0.709$) showed no difference between the groups. The overall improvement in melasma in the NAC group resulted in 60% (CI 95% 40% to 76%), compared to 29% (CI 95% 12% to 44%) in the PLAC group ($p=0.317$), also with no significant difference between the groups. The few adverse

effects reported, such as heartburn and epigastralgia, did not interfere with the intervention in this trial.

CONCLUSION: Despite good tolerability, oral N-acetylcysteine for eight weeks was not superior to placebo in the treatment of facial melasma.

Keywords: Melasma, Facial dyschromia, Antioxidant, N-acetylcysteine

SUMÁRIO:

REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO NAS SOCIEDADES DE DISSERTAÇÕES E TESES:	3
AGRADECIMENTOS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO:	11
2. OBJETIVOS:	22
3. METODOLOGIA:	23
4. RESULTADOS:.....	27
5. DISCUSSÃO.....	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
7. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	34
8. CONCLUSÃO:	40
APÊNDICE 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	41
APÊNDICE 2: Questionário de qualidade de vida	43
APÊNDICE 3: Anamnese T0	45
APÊNDICE 4: Colorimetria	46
APÊNDICE 5: Receituário	47
APÊNDICE 6: Avaliação T8	48
ANEXO 1: Comitê de Ética e Pesquisa	49
ANEXO 2: Registro REBEC.....	53

1. INTRODUÇÃO:

1.1 MELASMA

Melasma é uma dermatose crônica e adquirida, caracterizada pela ocorrência de manchas na pele em áreas fotoexpostas, mais predominantemente na face, principalmente em mulheres durante a menacme (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Apresenta-se como máculas de coloração acastanhadas a enegrecidas, simétricas e irregulares, mais frequentes em fototipos III a V de Fitzpatrick (Figura 1), comprometendo a qualidade de vida das pacientes acometidas, devido seu importante envolvimento estético. (TAMEGA et al., 2013). Sua incidência varia conforme a etnia da população, ancestralidade, miscigenação e níveis de exposição solar. Embora ocorra em todos os grupos populacionais, estudos revelam o predomínio nas populações do Japão, Coreia, China, Índia, África Mediterrânea, Oriente Médio, hispano americanos e brasileiros, chegando a acometer até 35% das mulheres adultas no Brasil (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).



Figura 1 – Melasma facial (fonte: HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Sua fisiopatologia não é amplamente compreendida. Sabe-se que, na pele com melasma, há aumento de melanina em todas as camadas da epiderme, assim como hipertrofia dos melanócitos e células dendríticas proeminentes (Figura 2), além de superexpressão de mediadores inflamatórios, como INOS, COX-2, IL17, VEGF, endotelina, α -MSH, WNT1, receptores de hormônios e fatores de crescimento (ESPÓSITO et al., 2020).

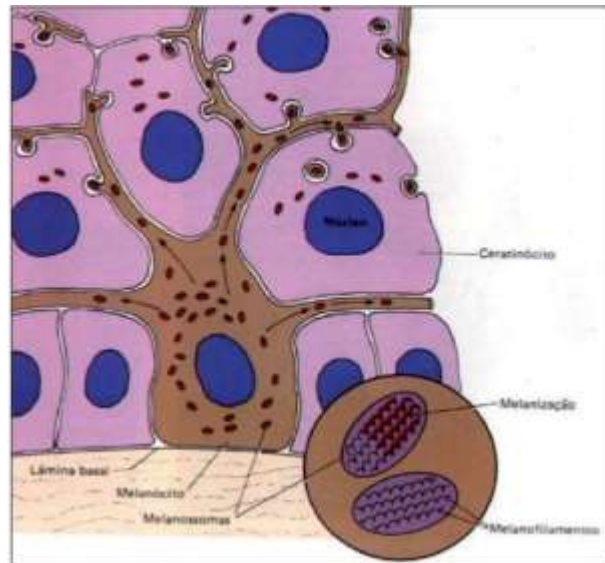


Figura 2: Esquema de produção e distribuição de melanina na epiderme, através dos melanossomos. (MIOT et al., 2009)

É bem fundamentado que a pigmentação da pele e dos cabelos depende da atividade melanogênica. Nos melanócitos, a melanina é sintetizada em estruturas específicas do citoplasma, denominadas melanossomos. O início da melanogênese ocorre através da tirosina, um aminoácido essencial. Ao sofrer ação química da tirosinase e do oxigênio, a tirosina é oxidada em dopa (dioxifenilalanina), e esta, em dopaquinona. Neste momento, a presença ou a ausência da cisteína (glutathiona) e o grau de atividade da tirosinase determinam o rumo da reação para a síntese de eumelanina ou de feomelanina (ITO, 2003).

Na presença de cisteína, a dopaquinona reage formando cisteinildopas, que são oxidadas em intermediários, produzindo posteriormente a feomelanina. Quando a cisteinildopa é depletada, há produção da eumelanina (Figura 3).

A eumelanina é um polímero marrom-enegrecido, alcalino e insolúvel, capaz de absorver e dispersar a luz ultravioleta, reduzindo os danos solares na pele, o que explica o fato de pessoas com fototipos mais elevados (e, portanto, mais eumelanina) se bronzearem mais e se queimarem menos após exposição solar. A feomelanina, entretanto, é um pigmento alcalino, solúvel, amarelo-avermelhado com potencial de gerar radicais livres após estímulo da radiação ultravioleta, o que pode ocasionar dano ao DNA. Isso explica o porquê de indivíduos com a pele clara (e, portanto, mais feomelanina) apresentarem risco aumentado de dano epidérmico e neoplasias cutâneas. A melanina total da pele resulta, então, da mistura dos polímeros descritos, sendo que a síntese de eumelanina e feomelanina é controlada nos melanócitos pelo receptor de melanocortina do tipo 1 (MC1-R). (MIOT et al., 2009).

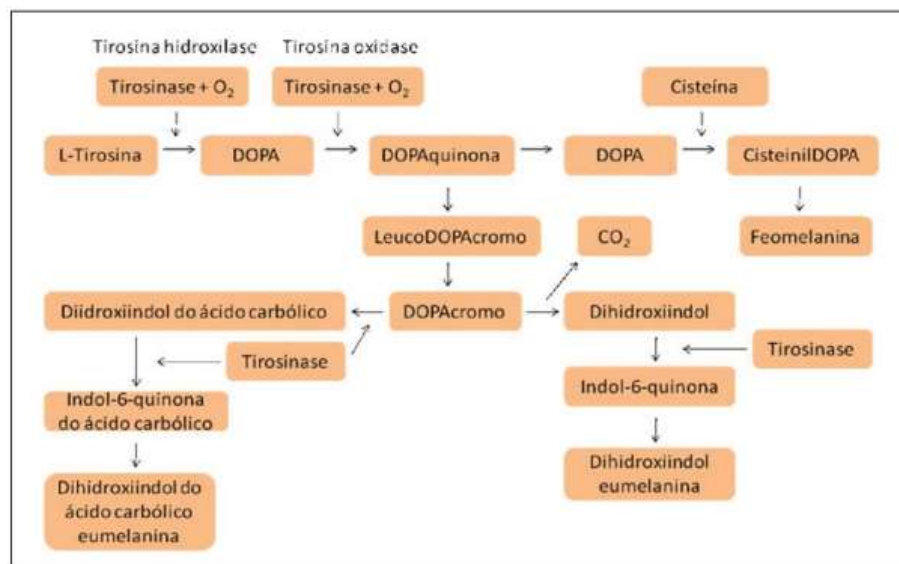


Figura 3: Esquema bioquímico da formação da eumelanina e feomelanina. (MIOT et al., 2009)

Fatores desencadeantes do melasma já foram bem estabelecidos, como exposição solar, gestação, uso de anticoncepcionais e outras drogas, processos inflamatórios e até eventos estressantes. Há forte associação com predisposição genética, sendo 40 a 60% das mulheres com melasma tem acometimento de outros membros da família. (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

O diagnóstico é eminentemente clínico e, em geral, não há necessidade de análise histopatológica para confirmá-lo. Escores são utilizados principalmente para fins de pesquisa, com a finalidade de mensurar a gravidade e o impacto na qualidade de vida pela dermatose:

1. MASI (*Melasma Area and Severity Index*): proposto em 1994 por Kimbrough-Green et al. Vinte anos após o processo de validação, foi modificado (mMASI – *Modified Melasma Area and Severity Index*), passando a variar entre 0 – 24. O mMASI mantém a reprodutibilidade da escala original MASI e seu cálculo abrange: área de envolvimento da face e a gravidade (intensidade) da hiperpigmentação. A intensidade da pigmentação varia entre 0 - 4 pontos, sendo 0 nenhuma, 1- leve, 2- média, 3- marcante e 4- máxima, e a área afetada é mensurada em porcentagens: 0- pele normal, 1 = < 10%, 2 = 10 - 29% , 3 = 30 - 49%, 4 = 50 - 69% , 5 = 70- 89%, 6 = 90-100% (Tabela 1) (BELDA JUNIOR; DI CHIAICCHIO; CRIADO, 2018).

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

	INTENSIDADE DA 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	
mMASI				SOMA

2. MELASQoL (*Melasma Quality of life Scale*): desenvolvido em 2003 por Balkrishnan et al, é um índice com ênfase nos aspectos emocionais e psicossociais do paciente com melasma.(POLLO et al., 2018). Composto por 10 itens, ele varia entre 1 a 7 pontos, de forma que, quanto maior o escore, menor a qualidade de vida. (BELDA JUNIOR; DI CHIAICCHIO; CRIADO, 2018)

Atualmente, apesar dos diversos tratamentos disponíveis, ainda não existe cura para o melasma e as recidivas são frequentes.

A primeira linha de tratamento envolve a associação da fotoproteção de amplo espectro, preferencialmente com cor, e uso de agentes tópicos hipopigmentantes, como hidroquinona,

tretinoína, ácido kójico, ácido azelaico e combinações (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020b). Dentre os tópicos, o que tem maior eficácia clínica é, na verdade, a tripla associação entre tretinoína 0,05%, com hidroquinona 4% e corticoide (fluocinolona acetonida 0,01%). Na segunda linha de tratamento, estão os peelings químicos, laserterapia, luz pulsada - sendo estes passíveis de agravar a pigmentação, se utilizados de maneira inapropriada (CASSIANO et al, 2022)

Atualmente, devido melhor compreensão sobre a etiologia multifatorial do melasma, análises histopatológicas demonstrando interação entre os melanócitos e queratinócitos da epiderme com as alterações da derme (elastose solar, vascularização aumentada, aumento da celularidade) e melhor entendimento sobre os mecanismos oxidativos que acontecem na pele com melasma, estudos com opções orais adjuvantes de tratamento têm comprovado benefício, salvo contraindicações: ácido tranexâmico, extrato de *Polypodium leucatomus* e Pycnogenol, através da ação em diferentes pontos da via da melanogênese, redução da inflamação e da produção de radicais livres. (BELDA JUNIOR; DI CHIAICCHIO; CRIADO, 2018; SARKAR; BANSAL; AILAWADI, 2020).

1.2 ESTRESSE OXIDATIVO E A PELE

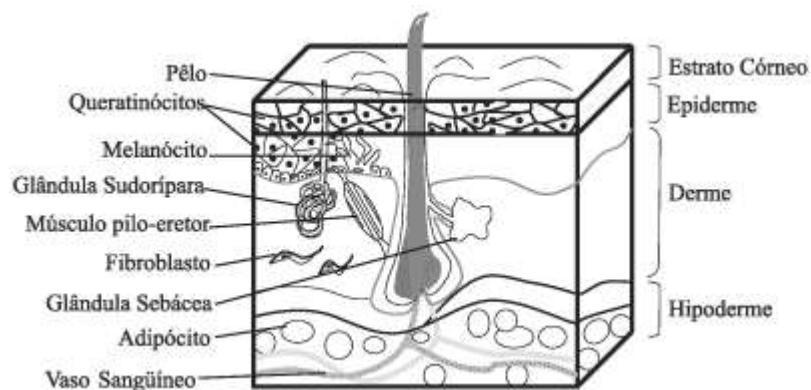


Figura 4: Estrutura esquemática da pele (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2007)

A pele humana (Figura 4) é um dos órgãos mais afetados pelo estresse oxidativo, o que ocorre pela exposição solar diária, além de exposição a estímulos físicos e químicos. (SEÇKIN et al., 2014).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são fundamentais nos mecanismos de sinalização biológica, e são produzidas pelas mitocôndrias das células como subproduto normal durante a conversão do oxigênio molecular (O_2) para água (H_2O). Dentre as EROs temos: radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH) (ZAFARULLAH et al., 2003). Embora essenciais, quando abundantes no organismo têm a capacidade de danificar biomoléculas.(BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020a).

O estresse oxidativo acontece devido à alteração no equilíbrio entre os radicais livres e as defesas antioxidantes (Figura 5). Tal desarmonia ocorre principalmente pelos danos promovidos pela luz solar, em que raios UVA promovem envelhecimento precoce e surgimento de manchas hipopigmentadas; já o UVB promove hiperpigmentação, além de participar da patogênese de tumores cutâneos(LAN et al., 2019). Há relação do estresse oxidativo com diversas doenças dermatológicas, bem como dermatite seborreica, líquen plano, psoríase, vitiligo, esclerodermia, câncer de pele não melanoma, acne vulgar. (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020b).



Figura 5: Fontes e espécies reativas na pele e mecanismos de defesa (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2007)

1.3 ESTRESSE OXIDATIVO NO MELASMA

Em 2014 Seçkin *et al.* realizaram um estudo com 100 pacientes, 50 com melasma e 50 sem a dermatose, comparando nível de marcadores séricos de estresse oxidativo entre os grupos. Foram mensurados os níveis da enzima Superóxido-dismutase (SOD) e Glutathione peroxidase (GHS-Px), Malondialdeído (MDA) e Óxido nítrico (NO).

SOD é a enzima que remove radicais de oxigênio livres, através da conversão de ânions superóxido em Hidrogênio peróxido. GSH-Px é a enzima que converte o peróxido de hidrogênio em oxigênio e água. MDA é o produto final da peroxidação lipídica, seus níveis no plasma são hoje marcadores de danos provocados por radicais livres in vivo. NO é um produto final da oxidação dos tecidos, causando dano endotelial pelo seu próprio efeito tóxico, quando há produção aumentada.

Já é estudada a relação do estresse oxidativo na patogênese de diversas doenças cardiovasculares, neurológicas, imunológicas e infecciosas. No estudo de Seçkin et al, em comparação com o grupo controle, foram encontrados níveis aumentados dos marcadores supracitados, corroborando para a hipótese de aumento do estresse oxidativo no melasma. (SEÇKIN et al., 2014)

Visto que já existem evidências da relação entre melasma e estresse oxidativo, terapêuticas com antioxidantes tópicos e orais já tem sido utilizadas. Antioxidantes são capazes de eliminar as espécies reativas de oxigênio e/ou atuar reduzindo a inflamação endotelial, como Vitamina C, Vitamina E, Niacinamida, *Polypodium leucatomos*, Pycnogenol, Ácido fítico, Zinco e Silymarin. (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020b)(CHOUBEY et al., 2017)

1.4 N-ACETILCISTEINA

A N-acetilcisteína (NAC) é um composto tiol e atua como doador de L-cisteína, levando à reposição e ao aumento dos níveis da glutathione celular, agindo assim como antioxidante e promovendo efeitos anti-inflamatórios. (RUFFMANN, R; WENDEL, A., 1991)

NAC tem peso molecular de 163,2 daltons (Figura 6) e pode ser utilizada por via oral, intravenosa ou tópica, havendo alto metabolismo de primeira passagem, em que o medicamento se liga às proteínas plasmáticas. Na administração endovenosa, a formação de dissulfetos prolonga sua meia vida e, na forma tópica, sua biodisponibilidade é inferior a 3%, sendo excretada na urina após metabolização hepática. As formas de dosagem oral incluem cápsulas, grânulos e comprimidos efervescentes. Após a administração oral, a NAC é absorvida no trato gastrointestinal, atingindo concentração plasmática máxima em 1 a 2 horas e apresentando meia vida terminal de aproximadamente 6 horas. (BORGSTRÖM; KÅGEDAL; PAULSEN, 1986).

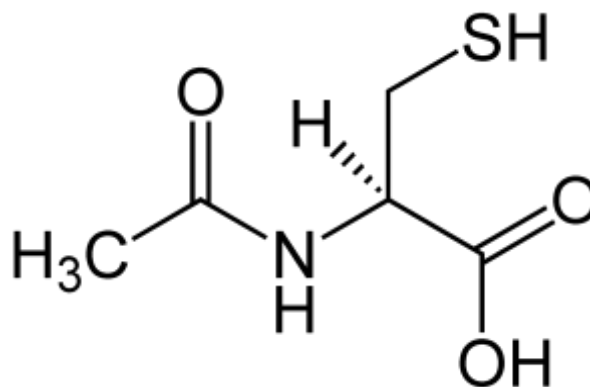


Figura 6: Estrutura molecular da acetilcisteína - $C_5H_9NO_3S$

Há décadas é conhecida por seu efeito mucolítico e bem estabelecida no tratamento da intoxicação por acetaminofeno, sendo indicadas altas doses de NAC quando utilizada como antídoto (100-140mg/kg dose de ataque e 50-70mg/kg – dose de manutenção). Srinivasan, em 2015, relatou um quadro de *overdose* com N-acetilcisteína para o tratamento de intoxicação com acetaminofeno, em que erroneamente foi administrado ao longo de 14 horas, 10 vezes a dose recomendada de NAC intravenoso para o peso da paciente em questão. A paciente evoluiu com sinais laboratoriais de hemólise, sem outras complicações, normalizando alterações laboratoriais alguns dias após interrupção da droga. Os efeitos da overdose de N-acetilcisteína foram relatados em vários casos, após administrações 10-15 vezes além do recomendado, e incluem: hemólise, edema cerebral, estado de mal epilético e morte. (SRINIVASAN; CORWIN; VERCELES, 2015).

Nos últimos anos, por ser uma droga bem tolerada e segura, vem sendo estudada em diversas áreas da medicina, como adjuvante em tratamentos de pacientes críticos, fibrose pulmonar, hepatotoxicidades, transtornos neurológicos, psiquiátricos, degeneração da retina e como agente protetor de nefropatia induzida pós exames contrastados. (ELBINI DHOUIB et al., 2016; PEREIRA et al., 2012)(SCHIMEL et al., 2011)

Estudos realizados por Csontos et al, avaliaram o benefício do uso da NAC no tratamento de grandes queimados, mensurando os níveis séricos de marcadores de estresse oxidativo e avaliando a resposta clínica e laboratorial desses pacientes. Foram randomizados 30 pacientes com >20% da superfície corporal queimada e necessidade de cuidados intensivos, para receber, após protocolo inicial padrão para queimados, NAC 150mg/kg em *bolus*, seguido de administração de 12mg/kg/hora em bomba de infusão contínua por cinco dias. Quinze

pacientes receberam tal posologia, além da terapia padrão, enquanto outros 15 receberam apenas terapia suporte já pré-estabelecida. Csontos et al concluíram que, nos pacientes tratados com NAC, houve o aumento de antioxidantes endógenos e a redução na produção de interleucinas pró-inflamatórias na fase aguda do trauma por queimadura. Além disso, a necessidade de utilização de vasopressores e drogas inotrópicas foram reduzidas nestes pacientes.(CSONTOS et al., 2012)

Também temos como exemplo Berk et al, que em 2011 evidenciaram a eficácia do uso da NAC em pacientes com Transtorno Bipolar. Foram randomizados 149 pacientes na fase depressiva do transtorno para o uso de 1g de NAC, via oral, 2x ao dia, além do tratamento base normal que já realizavam (incluídos no estudo apenas pacientes que preenchiam critérios DSM-IV para Bipolar I/II/NOS com terapia estável por mais de 1 mês antes da randomização, sem outras comorbidades ou uso regular de NAC, selênio ou vitamina E e fazendo uso de anticoncepcional, se mulher sexualmente ativa em idade fértil). Berk et al avaliaram decréscimo nos escores de depressão após oito semanas do uso da NAC, concluindo benefício estatisticamente significativo como tratamento adjuvante do Transtorno Bipolar.(BERK et al., 2011)

Na dermatologia, devido ação inibitória da proliferação de fibroblastos e queratinócitos, aumento de vasodilatação, prevenção de apoptose e redução de citocinas inflamatórias, NAC tem sido utilizada em diversas doenças, em sua forma tópica e oral. Há relatos na literatura sobre o uso da NAC no tratamento de necrólise epidérmica tóxica, tricotilomania, eczema de contato, ictiose, pseudoporfiria, dermatite atópica, alopecia, cicatrização de feridas, entre outras. (Tabela 2) (ADIL; AMIN; M, 2018)(BARROSO et al., 2017)(YAVUZ; EMIROGLU, 2014)(PALACIO; MARKERT; MARTÍNEZ, 2011)

Tabela 2: Mecanismo de ação da NAC e possibilidades de uso na Dermatologia. (ADIL; AMIN; M, 2018)

MECANISMO DE AÇÃO DA N-ACETILCISTEINA	INDICAÇÕES POSSÍVEIS
Ação antioxidante	Necrólise epidérmica tóxica (NET), Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), Onicotilomania, Radiodermatite, Prevenção do Melanoma, Pseudoporfiria, Acne, Psoríase, Alopecia, Cicatrização de feridas
Modulação de neurotransmissores	Tricotilomania, Prurigo subagudo, Onicotilomania, Escoriação neurótica
Ação anti-inflamatória	NET, DRESS, Dermatite atópica, Dermatite de contato, Radiodermatite, Cicatrização de feridas, Acne, Psoríase
Vasodilatação	Pseudoporfiria, Esclerose sistêmica, Cicatrização de feridas
Manutenção da barreira epidérmica	Dermatite atópica, Dermatite de contato
Ação antiproliferativa	Icitose lamelar, Esclerose sistêmica, Psoríase

Em relação ao uso de NAC para o tratamento do melasma, há na literatura um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, com 12 participantes que utilizaram, 2 vezes ao dia, uma formulação em creme com hidroquinona 2% + N-acetilcisteína 4,5% em uma metade do rosto e, na outra, apenas creme a base de filtro solar, além da orientação regular do uso de fotoprotetor. 9 das 10 pacientes que concluíram o estudo observaram clareamento médio a forte no lado da face em que utilizaram a formulação, e nenhuma notou mudança do lado apenas com o creme base.

Apesar do pequeno tamanho da amostra e vieses do ensaio clínico que não comparou com clareador ativo, os autores levantaram a possibilidade da NAC ser adjuvante do efeito clareador já conhecido da hidroquinona, possivelmente pelo estímulo que o aumento da glutatona intracelular promove na síntese de feomelanina, em vez da eumelanina, após ligação

a dopaquinona ou pela inibição da enzima tirosinase (peça chave da melanogênese). (NJOO et al., 1997).

Não há na literatura, até o momento, estudos sistemáticos que avaliem o uso de NAC oral para o tratamento do melasma.

2. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a eficácia do uso da N-acetilcisteína oral, 600mg 2x ao dia, no tratamento do melasma facial, em mulheres.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a redução do escore mMASI no grupo intervenção, comparado com o grupo que receber placebo oral;
- Avaliar a melhora da qualidade de vida através da redução do escore MELASQoL no grupo intervenção, comparado com o grupo que receber placebo oral;
- Avaliar o aspecto colorimétrico do grupo intervenção comparado com o grupo que receber placebo oral;
- Avaliar a melhora subjetiva global através da escala GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*), no grupo intervenção, comparado com o grupo que receber placebo oral;
- Avaliar tolerabilidade e efeitos adversos no grupo intervenção comparado com o grupo que receber placebo oral.

2.3 PERGUNTA NORTEADORA:

O uso da N-acetilcisteína oral, 600mg 2x ao dia, por oito semanas, tem eficácia no tratamento do melasma facial?

3. METODOLOGIA:

O estudo foi conduzido com a inclusão de 50 mulheres adultas, entre 18 e 60 anos, com melasma facial moderado a grave ($mMASI > 5$) - comprovado clinicamente por dermatologista titulado, durante a consulta médica – e que estiveram sem tratamento para o melasma há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar, atendidas em três centros dermatológicos brasileiros – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Botucatu-SP), UNIFESP (São Paulo-SP) e Clínica Corium (Presidente Prudente-SP) – entre os meses de março a junho de 2022 (outono e inverno no Hemisfério Sul).

A amostragem foi realizada por conveniência, utilizando pacientes consecutivos, concordantes, durante suas consultas médicas nas instituições. A todas as participantes convidadas foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

Os critérios de inclusão foram: mulheres entre 18 e 60 anos com melasma facial moderado a grave ($mMASI > 5$), sem tratamento há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar.

Os critérios de não-inclusão foram: portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, melasma com $mMASI$ inferior a 5, história de hipersensibilidade à substância ativa N-acetilcisteína ou a qualquer outro componente da formulação descrita, gestantes ou lactantes.

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

3.1 DESENHO DO ESTUDO:

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, paralelo e controlado com placebo (Figura 7). As participantes foram randomizadas em blocos por simulação computacional e alocadas consecutivamente. Todas as participantes receberam filtro solar facial de amplo espectro e com cor (Vichy Ideal Solei FPS 60), com orientação para reaplicação a cada três horas.

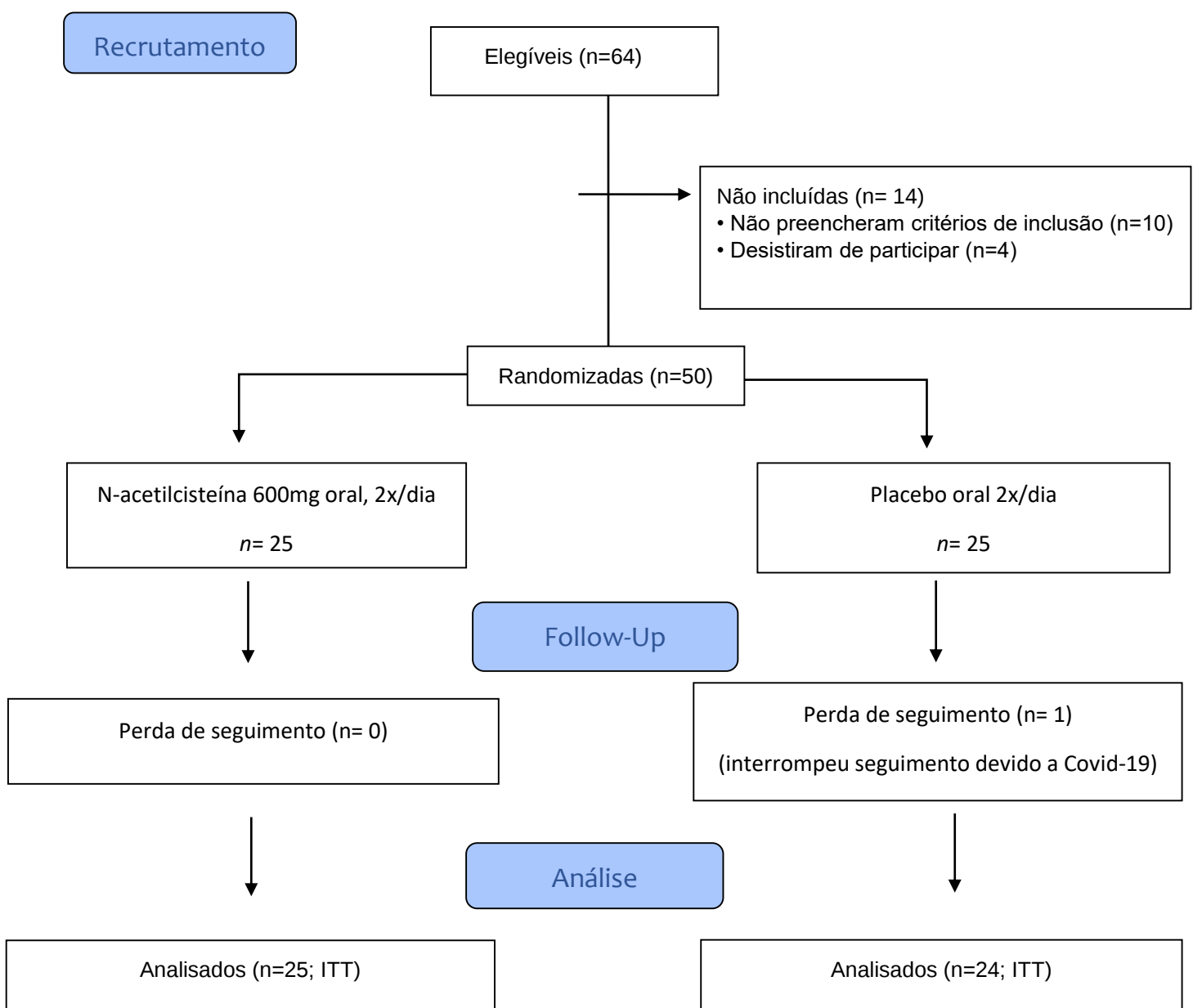


Figura 7. Fluxograma CONSORT do estudo.

As pacientes elegíveis foram avaliadas cegamente, quanto ao grupo de tratamento, por profissional dermatologista experiente. Foram coletados dados clínicos e demográficos na inclusão (T0). Nas visitas, foram realizadas: fotografia padronizada da face, avaliação do mMASI; (escore de gravidade do melasma modificado – tabela1), avaliação do MELASQoL-BP (Escore de qualidade de vida em melasma) (anexo 2), e colorimetria – pele afetada e perilesional nos tempos T0 e T8 (anexo 4).

Para avaliação da colorimetria, foi utilizado o Chromatometer (Minolta CR400, Konica Minolta Sensing Inc, Japão) que realiza medições em sistema de cor em 3 dimensões: L * (luminosidade), a * (eritema) e b (pigmentação). As medidas de L *, a * e b são realizadas em triplicata, para cada região, a fim de se estimar o ângulo tipológico individual (ITAo), da área com melasma e da área de pele sã (distância máxima de 2 cm do limite da lesão).

Na última visita (T8), foram avaliados efeitos adversos e aderência ao tratamento, além da avaliação subjetiva, do participante e avaliador, da melhora clínica através da comparação das imagens, realizada por outro pesquisador do grupo.

3.2 INTERVENÇÃO:

Um grupo recebeu cápsulas manipuladas contendo N-acetilcisteína 600mg a cada 12 horas (NAC); outro recebeu cápsulas de placebo (PLAC), com orientação de uso idêntica ao do ativo. A dose da N-acetilcisteína (1200mg/dia) foi baseada na dose máxima já utilizada em outras doenças dermatológicas, como tricotilomania, com boa segurança documentada. Houve cegamento para os participantes e pesquisadores: os participantes receberam as medicações em pacotes pardos previamente enumerados e lacrados por voluntário externo, impossibilitando a visualização dos frascos. As cápsulas de placebo e de N-acetilcisteína eram idênticas quanto a tamanho, formato, cor. A duração dos tratamentos via oral foi de oito semanas.

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

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

3.3 DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS:

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

O desfecho primário foi a redução do escore mMASI. A avaliação do mMASI foi realizada por pesquisador “cego” quanto aos grupos alocados, durante as avaliações presenciais nos dois momentos (T0 e T8).

Os desfechos secundários foram avaliados através do MELASQoL, dermatoscopia, diferencial colorimétrico entre pele sã e melasma, GAIS, tolerabilidade, efeitos adversos e avaliação clínica pelo pesquisador. Efeitos adversos foram questionados no T8.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas os participantes que foram incluídas e randomizadas no estudo faziam parte do grupo segundo intenção de tratamento (ITT). As variáveis categóricas, representadas por suas porcentagens, foram comparadas entre os grupos usando o teste qui-quadrado de Pearson e o teste qui-quadrado para tendência (MIOT, H.A, 2020). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk; sendo representados por médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25–p75), se indicado (MIOT, H.A, 2017).

As variações dos escores foram comparadas de acordo os grupos e ajustados pelos valores iniciais usando modelos lineares generalizados com análise robusta. (MIOT, H.A, 2023)

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

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. (MIOLA, A.C; MIOT, H.A, 2021)

O tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença maior que 10% na mudança no escore mMASI entre os grupos no T8, com coeficiente de correlação de 0,75 e desvio padrão de 18%, considerando um poder de 80% e um nível alfa de 5%, resultando em 25 pacientes em cada grupo ($n = 50$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número 4.699.752 – Anexo 7). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento para participação no

estudo. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; RBR-73zrnjh – Anexo 8).

4. RESULTADOS:

Das 50 mulheres incluídas, quarenta e nove concluíram o estudo, havendo um *dropout* no grupo PLAC por razões não dependentes do tratamento (interrompeu o tratamento e o seguimento por conta própria, devido diagnóstico de COVID-19).

Os principais dados clínicos e demográficos da amostra estão dispostos na tabela 4, e não diferiram entre os grupos ($p>0,1$). A idade média das participantes foi de 44,6 anos, e os fototipos dos grupos estudados englobaram III, IV e V na classificação de Fitzpatrick.

Tabela 4 – Principais dados clínicos e demográficos da amostra.

	N-ACETILCISTEÍNA	PLACEBO	TOTAL
<i>n</i>	25	25	50
Idade (anos), média (dp)	44,1 (7,5)	45,1 (7,4)	44,6 (7,4)
Fototipo, n (%)			
III	7 (28%)	7 (28%)	14 (28%)
IV	10 (40%)	11 (44%)	21 (42%)
V	8 (32%)	7 (28%)	15 (30%)
História familiar, n (%)	21 (84%)	15 (60%)	36 (72%)
ACO, n (%)	6 (24%)	6 (24%)	12 (24%)
Exposição solar diária (min/d), mediana (p25-p75)	20 (0-60)	20 (0-60)	20 (0-60)
Gestações, mediana (p25-p75)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Idade de início (anos), média (dp)	27,4 (7,5)	30,5 (9,2)	30,0 (8,4)
mMASI, média (dp)	9,8 (3,7)	10,1 (3,9)	9,8 (3,4)
MELASQoL, média (dp)	47,7 (15,7)	53,2 (13,7)	50,5 (14,8)
Dif-L, média (dp)	6,0 (2,3)	5,9 (1,7)	6,0 (2,0)

ACO: Anticoncepcional oral; mMASI: Modified Melasma Area and Severity Index; MELASQoL: Melasma Quality of life Scale; Dif-L: diferença entre luminosidade colorimétrica (*L) do melasma e a área de pele sã adjacente.

Os principais desfechos estão demonstrados na figura 8 e exemplificados nas figuras 9 e 10. Após oito semanas, ambos os grupos reduziram o escore de gravidade (mMASI): houve redução de 12% (CI 95% 8% a 19%) no grupo NAC e 12% (CI 95% 5% a 21%) no grupo PLAC ($p=0,613$).

A redução de MELASQoL ($p=0,941$) e do dif-L ($p=0,709$) não mostraram diferença entre os grupos. De acordo com a análise de fotografias, o grupo NAC resultou em 60% (CI 95% 40% a 76%) de melhora global (GAIS) contra 29% (CI 95% 12% a 44%) do grupo PLAC ($p=0,317$).

A medicação foi bem tolerada pelas participantes, apenas oito mulheres (NAC) e duas (PLAC) relataram pirose ou epigastralgia, sem necessidade de interromper o tratamento; duas mulheres (NAC) e três (PLAC) referiram sonolência, e uma (NAC) relatou sensação de boca seca.

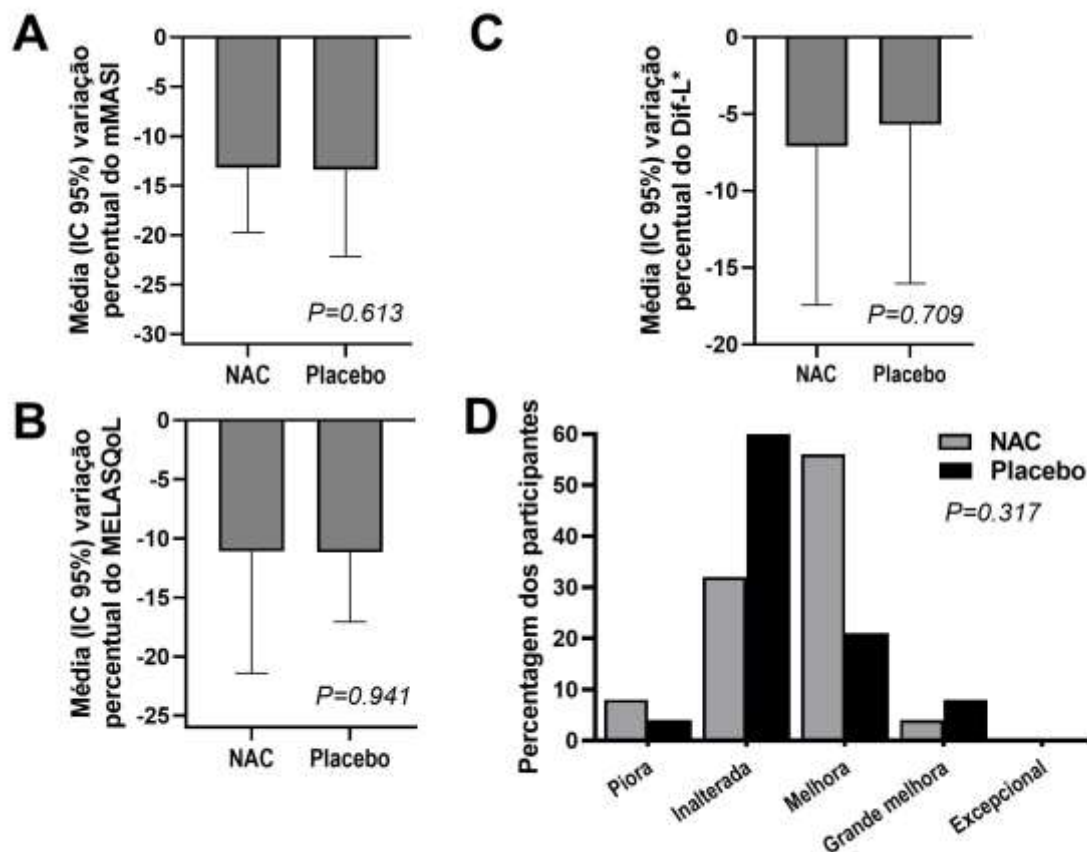


Figura 8: Gráficos da variação do mMASI, MELASQoL, colorimetria (Dif-*L), e avaliação da melhora entre os grupos estudados (GAIS), no T8.

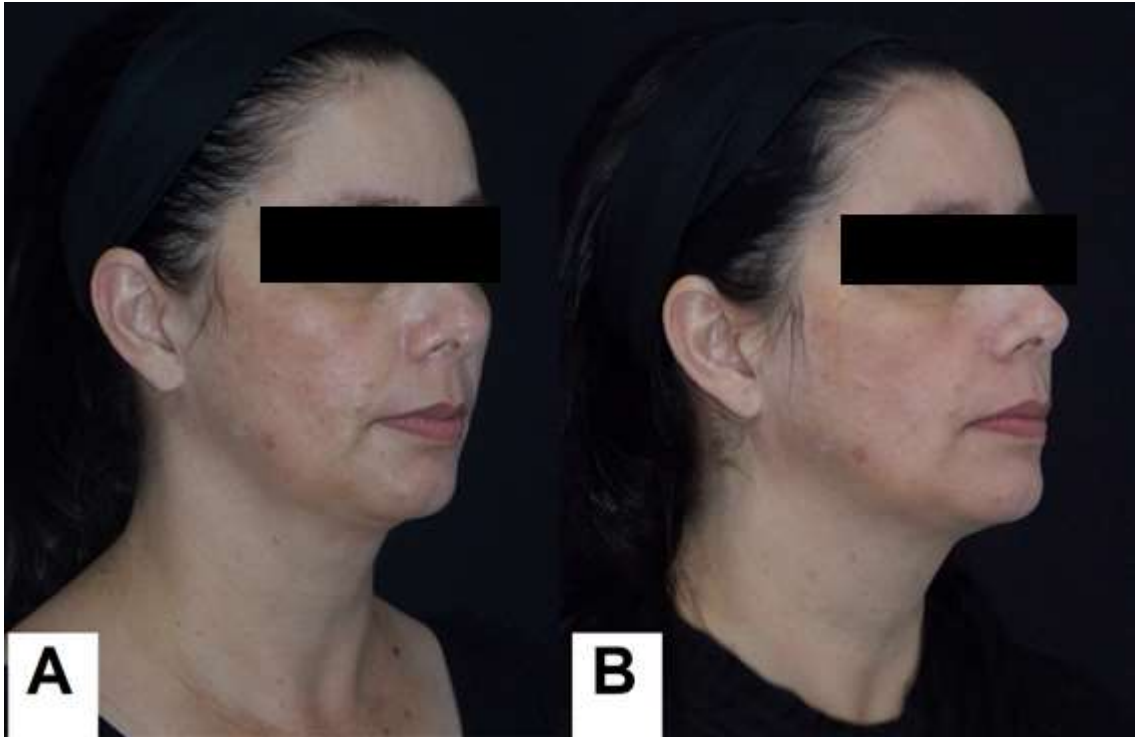


Figura 9: Melasma facial tratado com fotoproteção e N-acetilcisteína oral, por 8 semanas. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento.



Figura 10: Melasma facial tratado com fotoproteção e placebo oral, por 8 semanas. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento.

5. DISCUSSÃO

Conforme Instrução normativa nº 003/2023 - PPG– FCM, a discussão deste manuscrito será apresentada no formato do artigo, já aceito para publicação nos Anais Brasileiros de Dermatologia:

“Artigo 4º- A Dissertação ou Tese elaborada no formato de manuscrito estendido para publicação deverá conter Introdução e o Material e Métodos não idênticos ao do manuscrito/publicação, pois no manuscrito/publicação essas seções são muito resumidas. Da mesma forma, recomenda-se que os Resultados não fiquem restritos aos resultados do manuscrito/publicação. O manuscrito/publicação poderá ser redigido na língua inglesa.”

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADIL, M.; AMIN, S.; M, M. N- acetylcysteine in dermatology. **Ind J Dermatol Venereol Leprol**, v. 84, p. 652–659, 2018.
- ARJINPATHANA, N.; ASAWANONDA, P. Glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Dermatolog Treat**, v. 23, p.97-102. feb. 2012
- BABBUSH, K. M.; BABBUSH, R. A.; KHACHEMOUNE, A. The Therapeutic Use of Antioxidants for Melasma. **J Drugs Dermatol**, v. 19, n. 8, p. 788–792, 1 ago. 2020a.
- BABBUSH, K. M.; BABBUSH, R. A.; KHACHEMOUNE, A. Treatment of melasma: a review of less commonly used antioxidants. **Int J Dermatol**, p. ijd.15133, 20 ago. 2020b.
- BARROSO, L. A. L. et al. Trichotillomania: A good response to treatment with N-acetylcysteine. **An Bras Dermatol**, v. 92, n. 4, p. 537–539, 1 jul. 2017.
- BELDA JUNIOR, Walter.; DI CHIACCHIO, Nilton.; CRIADO, Paulo Ricardo. **Tratado de Dermatologia**. 3ª edição ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2018.
- BERK, M. et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial. **J Affect Disord**, v. 135, n. 1–3, p. 389–394, dez. 2011.
- BORGSTRÖM, L.; KÅGEDAL, B.; PAULSEN, O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. **Eur J Pharmacol**, v. 31, n. 2, p. 217–222, mar. 1986.
- CASSIANO, D. P. et al. Update on Melasma—Part II: Treatment. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n. 9, p. 1989–2012, 29 jul. 2022.
- CHOUBEY, V. et al. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. **Int J Dermatol**, v. 56, n. 9, p. 939–943, 1 set. 2017.
- CSONTOS, C. et al. Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. **Burns**, v. 38, n. 3, p. 428–437, maio 2012.
- ELBINI DHOUIB, I. et al. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. **Life Sciences Elsevier Inc.**,v 151,p. 359-363, abr. 2016.
- ESPÓSITO, A. C. C. et al. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. **Arch Dermatol Res**, v. 312, n. 3, p. 223–227, abr. 2020.
- ESPÓSITO A. C. C., et al. Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. **Dermatol Ther**, v. 12, p. 1967-1988, sep. 2022.
- FARAHAT A-SA, LAMIA ;, EL-GARHY H, EL-MAHDY NA, ALI BM. Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical and Oral Glutathione in Treatment of Melasma. **Med J Cairo Univ**, v.86, p. 3083-3092, sep. 2018.
- GUARATINI, T.; MEDEIROS, M. H. G.; COLEPICOLO, P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: Uso e avaliação de sua eficácia. **Química Nova SBQ**, v.30, n.1, p. 206-213, jan. 2007.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: A clinical and epidemiological review. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 5, p. 771–782, 2014.

ITO, S. A Chemist's View of Melanogenesis. **Pigment Cell Res.**, v. 16, n. 3, p. 230–236, 1 jun. 2003.

LAN, C. C. E. et al. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. **J Dermatol Sci**, v. 94, n. 1, p. 220–228, 1 abr. 2019.

LIMA, P.B; DIAS J.A.F.; ESPOSITO, A.C.C; MIOT, L.D.B, MIOT, H.A. 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**, v.35, p. 502-508, feb. 2021;

MIOLA, A.C, MIOT, H.A. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. **J Vasc Bras**, v. 20, p. e20210038, jul. 2021.

MIOT, H.A; Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. **J Vasc Bras**, v.19, p. e20200185, nov.2020

MIOT, H.A; Assessing normality of data in clinical and experimental trials. **J Vasc Bras**. v.16, p. 88-91, apr-jun. 2017.

MIOT, H.A. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. **J Vasc Bras**, v.22, p. e20220150, mar. 2023.

MIOT, L.D.B; MIOT, H.A; DA SILVA, M.G; MARQUES, M.E.A. Fisiopatologia do melasma. **An Bras Dermatol**. v. 84, n. 6, p. 623-635, nov. 2009.

NJOO, M. D. et al. N-Acetylcysteine as a bleaching agent in the treatment of melasma. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 9, n. 1, p. 86–87, jul. 1997.

PALACIO, J. R.; MARKERT, U. R.; MARTÍNEZ, P. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide- activated macrophages. **Inflamm. Res.** v. 60, n. 7, p. 695–704, jul. 2011.

PEREIRA, L. V. B. et al. N-Acetylcysteine protects rats with chronic renal failure from gadolinium-chelate nephrotoxicity. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, e39528, jul. 2012.

POLLO, C. F. et al. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v. 40, n. 3, p. 313–316, 2018.

RUFFMANN, R; WENDEL, A. GSH Rescue by N-Acetylcysteine. **Klin Wochenschr**, v.69, p. 857-862, 1991.

SARKAR, R.; BANSAL, A.; AILAWADI, P. Future therapies in melasma: What lies ahead? **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 86, n. 1, p. 8–17, 2020.

SCHIMEL, A. M. et al. N-acetylcysteine amide (NACA) prevents retinal degeneration by up-regulating reduced glutathione production and reversing lipid peroxidation. **Am. J. Pathol.**, v. 178, n. 5, p. 2032–2043, 2011.

SEÇKIN, H. Y. et al. Oxidative stress status in patients with melasma. **Cutan Ocul Toxicol**, v. 33, n. 3, p. 212–217, set. 2014.

SRINIVASAN, V.; CORWIN, D.; VERCELES, A. C. An accidental overdose of N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen toxicity. **Clinical Toxicol**, v. 53, n. 5, p.

500, jun. 2015.

TAMEGA, A. D. A. et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol**, v. 27, n. 2, p. 151-156, feb. 2013.

YAVUZ, H.; EMIROGLU, M. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. **Pediatr Int**, v. 56, n. 5, p. e52–e54, out. 2014.

ZAFARULLAH, M. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. **Cell. Mol. Life Sci**, v. 60, n. 1, p. 6-20, jan. 2003.

7. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO **ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA**

Título: Ausência de eficácia da N-acetilcisteína oral no tratamento do melasma facial em mulheres: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.

Prezado editor,

Melasma é discromia crônica adquirida, mais prevalente em mulheres na menacme e caracterizado por hipermelanose cutânea em áreas fotoexpostas, especialmente a face. Pode ser desencadeado por fotoexposição, gestação, alterações hormonais e medicamentos, porém sua patogênese não é completamente compreendida, refletindo-se na frequente recorrência após o tratamento.^{1,2}

O estresse oxidativo, causado por fatores externos como exposição à radiação solar, distúrbios do sono, poluição, inflamação da pele e estresse emocional, pode induzir e perpetuar a melanogênese independentemente da irradiação ultravioleta. ademais, a eumelanogênese é um processo oxidativo intracelular.¹ Marcadores séricos de estresse oxidativo são elevados em pacientes com melasma, havendo forte correlação entre níveis de glutathione peroxidase plasmática e sua gravidade.^{1,3}

Nos últimos anos, antioxidantes orais e tópicos mostraram-se eficazes no seu tratamento, entretanto, nenhum ensaio clínico foi conduzido com N-Acetilcisteína, que constitui composto “tiol” e atua como doador de L-cisteína, levando a reposição e aumento dos níveis da glutathione intracelular.^{2,4-6} O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia do uso da N-acetilcisteína oral, por oito semanas, no tratamento do melasma facial, em mulheres adultas.

Entre abril e julho/2022 conduziu-se ensaio clínico randomizado, paralelo, multicêntrico (XXInst1, Inst2, Inst3XX), duplo-cego, e controlado com placebo em 50 mulheres. Os critérios de inclusão foram: mulheres entre 18 e 60 anos com melasma facial moderado a grave (mMASI >4), sem tratamento há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar. Não foram incluídas portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, história de hipersensibilidade à N-acetilcisteína, gestantes ou lactantes.

As participantes foram randomizadas (1:1) compondo 25 blocos com duas participantes cada, a partir de simulação computacional (randomização central), e alocadas consecutivamente segundo sequência numérica dos produtos acondicionados em envelopes pardos. O grupo NAC recebeu cápsulas contendo N-acetilcisteína 600mg duas vezes ao dia por oito semanas, e o grupo PLAC recebeu cápsulas de placebo, idênticas quanto à cor e formato do ativo. Todas receberam filtro solar de amplo espectro (FPS 60) com cor e orientadas para uso cada 3h.

As participantes foram avaliadas na inclusão (T0) e após oito semanas (T8). O desfecho primário foi a redução do escore mMASI (*modified Melasma Area and Severity Index*), aferido por pesquisador “cego” quanto aos grupos. Os desfechos secundários foram: MELASQoL (*Melasma Quality of Life Scale*), colorimetria (Dif-L: diferença entre a luminosidade *L entre pele sã e melasma), GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) por avaliação fotográfica cega, e efeitos adversos.

O tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença maior que 10% na mudança no escore mMASI entre os grupos no T8, com coeficiente de correlação de 0,75 e desvio padrão de 18%, considerando poder de 80% e nível alfa de 5%, resultando em 25 pacientes em cada grupo ($n=50$). Os dados foram analisados por intenção de tratamento (quanto à aderência), e casos faltantes (*dropouts*) não foram analisados. As variações dos escores foram comparadas de acordo os grupos e ajustados pelos valores iniciais usando modelos lineares generalizados com análise robusta. Os escores GAIS foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Considerou-se significativo $p < 0.05$.⁷ O estudo foi aprovado no comitê de ética e registrado no REBEC (RBR-73zrnjh).

Dentre 64 mulheres elegíveis, 10 não preencheram os critérios de inclusão, e quatro não concordaram em participar do estudo. Das 50 mulheres incluídas, 49 concluíram o estudo, havendo um *dropout* no grupo PLAC por razão independente do tratamento. Os principais dados clínicos e demográficos da amostra estão dispostos na tabela 1, e não diferiram entre os grupos ($p > 0,1$).

Os desfechos e ilustrações clínicas estão demonstrados nas figuras 1 a 3. Após oito semanas, ambos os grupos reduziram o escore de gravidade (mMASI): houve redução de 12% (CI 95% 8%-19%) no grupo NAC e 12% (CI 95% 5%-21%) no grupo PLAC ($p=0.613$). MELASQoL e colorimetria reduziram nos participantes de ambos os grupos ($p < 0,03$), entretanto suas reduções não mostraram diferença entre os grupos ($p > 0.7$). De acordo com a análise de fotografias, o grupo NAC resultou em 60% (CI 95% 40%-76%) de melhora global (GAIS), contra 29% (CI 95% 12%-44%) do grupo PLAC ($p = 0.317$).

A medicação foi bem tolerada pelas participantes, apenas oito mulheres (NAC) e duas (PLAC) relataram pirose ou epigastria, sem necessidade de interromper o tratamento; duas mulheres (NAC) e três (PLAC) referiram sonolência, e uma (NAC) relatou sensação de boca seca.

Este ensaio foi o primeiro a avaliar o uso da N-aceticisteína oral, em regime isolado associada a filtro solar de amplo espectro, para o tratamento do melasma. Demonstrando, que, embora bem tolerada, N-Acetilcisteína oral, no regime testado, não reduziu os escores objetivos e subjetivos avaliados, quando comparado ao desempenho do placebo oral.

NAC oral é potente antioxidante com potencial de restaurar a glutathione intracelular. Em dermatologia, é empregado principalmente no tratamento de dermatocompulsões, e na pseudoporfiria.^{8,9} Em ensaio não randomizado com 30 mulheres egípcias, um grupo ($n = 10$) recebeu glutathione oral 500mg/dia, outro utilizou glutathione tópica 2%, e outro utilizou placebo por quatro semanas, sempre associado com filtro solar com FPS 30. Houve superioridade no desempenho dos grupos oral e tópico, sem registros de efeitos adversos. O estudo utilizou uma pequena amostra, não empregou as métricas convencionais (p.ex. mMASI), e foi de curta duração; entretanto, seus resultados reiteram o papel de antioxidantes no tratamento do melasma.¹⁰

As possíveis limitações deste estudo incluem a brevidade da intervenção (8 semanas), entretanto, espera-se que após dois ciclos de renovação do epitélio possa-se perceber uma mínima interferência na melanização, como evidenciado em outros ensaios terapêuticos no melasma com ativos orais.^{6, 11,12} Além disso, a inclusão de apenas adultos do sexo feminino, e com melasma moderado a grave (mMASI >4) reduzem a generalização dos resultados. Outros estudos devem ser conduzidos para prospectar substâncias antioxidantes no tratamento do melasma, ou na prevenção de sua recorrência.

Em conclusão, apesar de bem tolerado no regime empregado, N-acetilcisteína oral não foi eficaz no tratamento do melasma.

Tabela 1 - Principais dados clínicos e demográficos da amostra.

	N- ACETILCISTEÍNA	PLACEBO	TOTAL
<i>n</i>	25	25	50
Idade (anos), média (dp)	44,1 (7,5)	45,1 (7,4)	44,6 (7,4)
Fototipo, n (%)			
III	7 (28%)	7 (28%)	14 (28%)
IV	10 (40%)	11 (44%)	21 (42%)
V	8 (32%)	7 (28%)	15 (30%)
História familiar, n (%)	21 (84%)	15 (60%)	36 (72%)
ACO, n (%)	6 (24%)	6 (24%)	12 (24%)
Exposição solar diária (min/d), mediana (p25-p75)	20 (0-60)	20 (0-60)	20 (0-60)
Gestações, mediana (p25-p75)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Idade de início (anos), média (dp)	27,4 (7,5)	30,5 (9,2)	30,0 (8,4)
mMASI, média (dp)	9,8 (3,7)	10,1 (3,9)	9,8 (3,4)
MELASQoL, média (dp)	47,7 (15,7)	53,2 (13,7)	50,5 (14,8)
Dif-L, média (dp)	6,0 (2,3)	5,9 (1,7)	6,0 (2,0)

ACO: Anticoncepcional oral; mMASI: *modified Melasma Area and Severity Index*; MELASQoL: *Melasma Quality of Life Scale*; Dif-L: Dif-L: diferença entre a luminosidade (*L) entre pele adjacente e melasma.

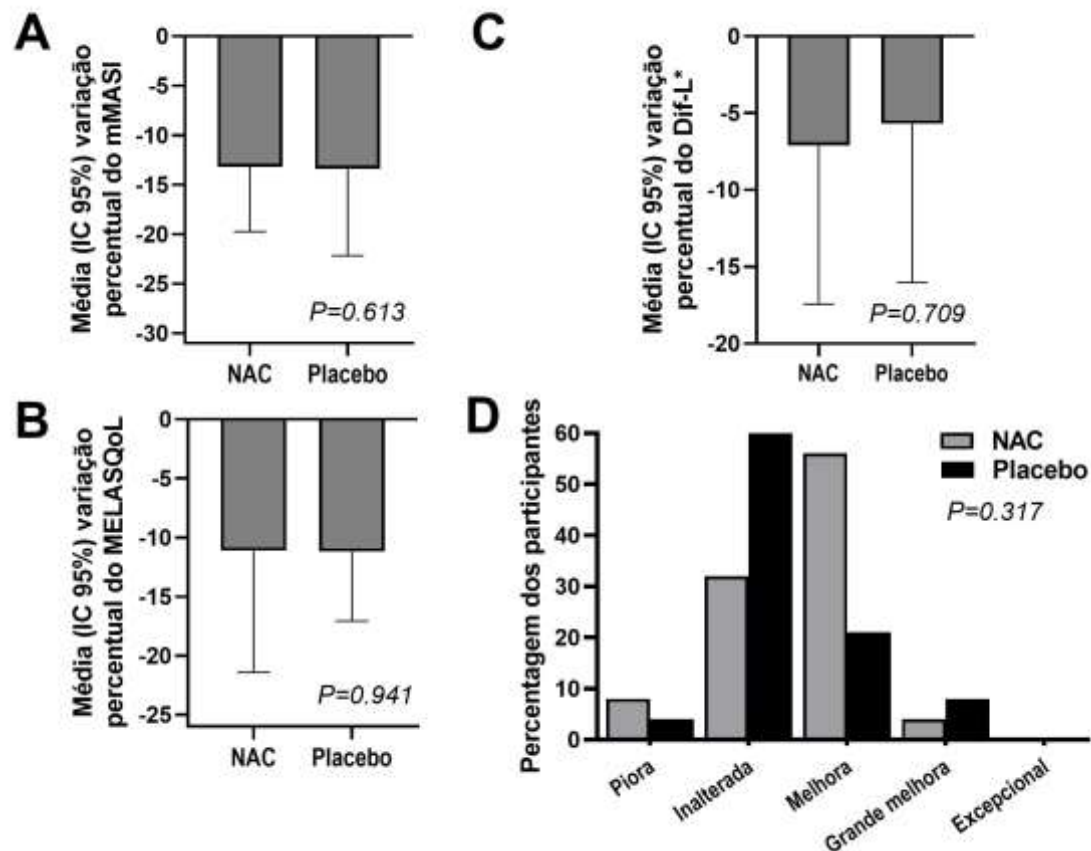
**Figura 1:** Gráficos da variação do mMASI, MELASQoL, colorimetria (Dif-*L), e avaliação da melhora entre os grupos estudados (GAIS - *Global Aesthetic Improvement Scale*), no T8.



Figura 2: Melasma facial tratado com fotoproteção e N-acetilcisteína oral, por 8 semanas. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento.



Figura 3: Melasma facial tratado com fotoproteção e placebo oral, por 8 semanas. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento.

REFERÊNCIAS:

1. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1967-88.
2. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma-Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1989-2012.
3. Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y, Akbaş A, Önder Y, Özyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:212–7.
4. Njoo MD, Menke HE, Pavel S, Westerhof W. N-Acetylcysteine as a bleaching agent in the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1997;9:86–7.
5. Arjinpauthana N, Asawanonda P. Glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:97-102.
6. 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;35:502-8.
7. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038.
8. Nwankwo CO, Jafferany M. N-Acetylcysteine in psychodermatological disorders. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13073.
9. Guiotoku MM, Pereira Fde P, Miot HA, Marques ME. Pseudoporphyria induced by dialysis treated with oral N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol*. 2011;86:383-5.
10. Farahat AA, El-Garhy H, El-Mahdy NA, Ali BM. Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical and Oral Glutathione in Treatment of Melasma. *Cairo Univ*. 2018;86:3083–92.
11. Dias JAF, Lima PB, Cassiano DP, Esposito 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:e123-e5.
12. Cassiano D, Esposito ACC, Hassun K, Bagatin E, Lima M, Lima EVA, Miot LDB, Miot HA: 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, 83:1176-8.

8. **CONCLUSÃO:**

Este estudo demonstrou que, embora bem tolerada, a N-acetilcisteína oral na dose de 600mg administrada duas vezes ao dia não foi capaz de reduzir significativamente os escores objetivos e subjetivos que avaliam melhora clínica do melasma facial, quando comparado ao placebo oral em mulheres adultas com melasma facial.

9. APÊNDICES:

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado “**Eficácia do uso de N-acetilcisteína oral no tratamento de melasma facial em mulheres: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo**”, que pretende estudar a eficácia do tratamento do melasma com N-acetilcisteína oral.

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

Cada participante receberá um frasco com comprimidos, que pode ser de N-acetilcisteína ou apenas comprimidos sem ativos, que devem ser tomados: 1 comprimido a cada 12 horas (ou seja, 2 comprimidos ao dia).

São complicações possíveis do tratamento oral: reações pouco comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) – reações gastrointestinais, vermelhidão na pele, coceira; reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): hipersensibilidade, dor de cabeça, zumbido nos ouvidos, palpitações, vômito, diarreia, dor abdominal, náusea, febre e hipotensão; reações raras (entre 0,01% e 0,1% dos pacientes): broncoespasmo, falta de ar e indigestão; reações muito raras (menos de 0,01% dos pacientes): choque anafilático, reação anafilática, anafilactoide e hemorragia. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato imediatamente com o pesquisador.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

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

Pesquisador: _____

Data: ____/____/____ Assinatura: _____

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

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

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

2. Questionário de 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 das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes

☐ Incomodado na maioria das vezes

☐ Incomodado todo tempo

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

☐ Nem um pouco incomodado

☐ Não incomodado na maioria 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

3. ANAMNESE T0



Data: / /
Grupo_____

Nome:_____

Telefone de contato:_____

Data de Nascimento: _____

Profissão/Ocupação:_____

Fototipo:_____

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

Comorbidades:_____

Medicamentos em uso:_____

Uso de ACO:_____Tempo uso:_____

Tabagista () Não () Sim:_____Anos.Maço

G___P___A___C___

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

Idade do surgimento do melasma:_____

Primeiro local acometido:_____

Fator desencadeante:_____

Tratamentos já empregados:_____

Obs:

4. COLORIMETRIA:

Nome da participante: _____

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

5. RECEITUÁRIO:



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Paciente: _____

USO ORAL

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

Tomar 1 comprimido, pela manhã e outro comprimido à noite, antes de dormir, durante 60 dias.

USO TÓPICO

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

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



6. AVALIAÇÃO (T8):

Nome: _____

Data ____/____/____

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

Se uso irregular, quantos comprimidos sobraram no frasco? _____

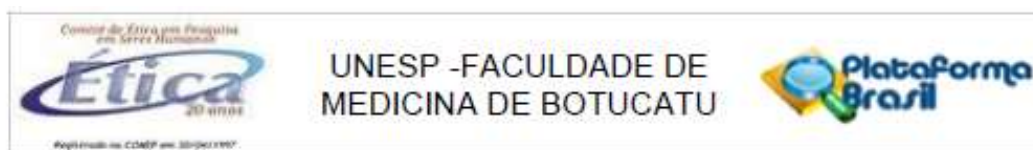
2) Efeitos Colaterais do comprimido () Não () Sim

Se sim, quais? _____

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

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

ANEXO 1: Aprovação comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia do uso de N-acetilcisteína oral no tratamento do melasma facial em mulheres: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.

Pesquisador: Melissa de Almeida Corrêa Alfredo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45891121.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.699.752

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.

Trata-se de estudo clínico com metodologia clara e objetiva. Participarão 50 mulheres com melasma facial, sendo alocadas em 2 grupos (intervenção com uso diário de N-acetilcisteína ou placebo), todas farão uso de protetor solar fator 80. Serão os desfechos avaliados com escalas específicas de cunho dermatológico.

Critério de Inclusão:

Mulheres entre 18 e 60 anos com melasma facial moderado a grave (mMASI > 5), sem tratamento há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar.

Critério de Exclusão: Retirada do consentimento; perda de seguimento; utilização de outros métodos de tratamento do melasma diferentes do proposto; evento adverso sério, a critério do investigador; gravidez durante o seguimento.

Endereço: Chácara Butignotti, s/n

Bairro: Rubião Junior

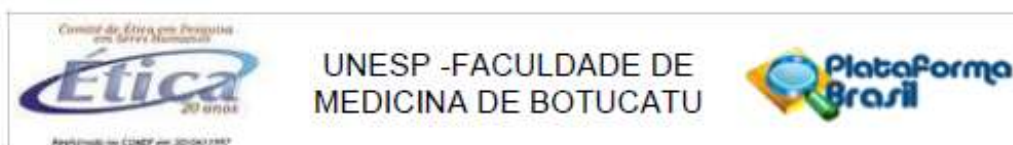
CEP: 16.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.699.752

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do uso da N-acetilcisteína oral no tratamento do Melasma facial, em mulheres.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os potenciais riscos são complicações possíveis do tratamento oral: reações pouco comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) – reações gastrointestinais, vermelhidão na pele, coceira; reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): hipersensibilidade, dor de cabeça, zumbido nos ouvidos, palpitações, vômito, diarreia, dor abdominal, náusea, febre e hipotensão; reações raras (entre 0,01% e 0,1% dos pacientes): broncoespasmo, falta de ar e indigestão; reações muito raras (menos de 0,01% dos pacientes): choque anafilático, reação anafilática, anafilatoide e hemorragia. São benefícios possíveis: melhora das manchas acastanhadas da pele, melhora do aspecto global da pele e melhora da autoestima.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse clínico, bem desenhada, com clareza metodológica, sendo exequível e factível. Tem orçamento estimado de R\$8926,00. Consta financiamento próprio. Cronograma de execução: início de seleção de pacientes para inclusão no estudo em 01/09/2021 e encerramento do estudo em 31/12/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados: folha de rosto, anuências institucionais (FMB e HCFMB), projeto de pesquisa e TCLE aos participantes maiores de 18 anos.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

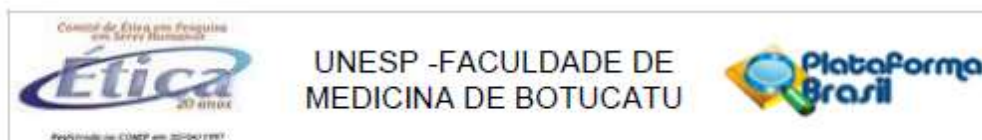
Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/05/2021, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

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

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na

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: 4.699.752

forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1717703.pdf	30/03/2021 21:58:30		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe702021.pdf	30/03/2021 21:57:47	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	26/03/2021 11:46:39	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
Orçamento	OrcamentoNAC.pdf	24/03/2021 11:50:41	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
Cronograma	CronogramaNAC.pdf	24/03/2021 11:47:21	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETONACFINALCEP.pdf	24/03/2021 11:47:10	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjetoNAC.pdf	24/03/2021 11:40:53	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	24/03/2021 11:35:48	Melissa de Almeida Corrêa Alfredo	Aceito

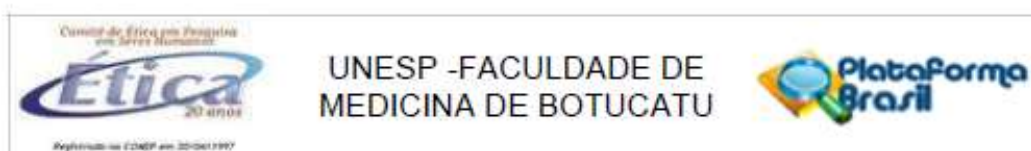
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.616-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.699.752

BOTUCATU, 08 de Maio de 2021

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

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

ANEXO 2: Registro REBEC

RBR-73zrnjh Efficacy of the oral use of the drug N-acetylcysteine in the treatment of facial melasma in women

Date of registration: 02/21/2022 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 02/21/2022 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en

Efficacy of the use of oral N-acetylcysteine in the treatment of facial melasma in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

pt-br

Eficácia do uso de N-acetilcisteína oral no tratamento do melasma facial em mulheres: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

es

Efficacy of the use of oral N-acetylcysteine in the treatment of facial melasma in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Trial identification

- UTN code: U1111-1266-3079
- Public title:

en

Efficacy of the oral use of the drug N-acetylcysteine in the treatment of facial melasma in women

pt-br

Eficácia do uso oral do medicamento N-acetilcisteína no tratamento do melasma facial em mulheres

- Scientific acronym:
- Public acronym:

• Secondaries identifiers:

- Número parecer CEP: 4.767.182
Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu
- CAAE: 46715721.4.0000.5411
Issuing authority: Plataforma Brasil

Sponsors

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

Health conditions

- Health conditions:

en

Melasma

pt-br

Melasma

- General descriptors for health conditions:

en

C17 Skin and connective tissue diseases

pt-br

C17 Doenças da pele e do tecido conjuntivo

- Specific descriptors:

en
Q22 Melasma

pt-br
Q22 Melasma

Interventions

- Interventions:

en
N-acetylcysteine intervention group: 25 participants (women with facial melasma); ingestion of one capsule containing n-acetylcysteine 600mg twice a day, morning and evening. During the day, facial sunscreen with color should be used (replication advice every 3 hours) Avène color sunscreen - Dry touch sun emulsion SPF 70 Color - Universal (topical) Control Group: 25 participants (women with facial melasma); ingestion of a capsule containing placebo, with instructions for use identical to the active one, twice a day. During the day, facial sunscreen with color should be used (replication advice every 3 hours) Avène color sunscreen - Dry touch sun emulsion SPF 70 Color - Universal (topical)

pt-br
Grupo intervenção N-acetilcisteína: 25 participantes (mulheres com melasma facial); ingestão de uma cápsula contendo n-acetilcisteína 600mg duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Durante o dia, deve ser utilizado filtro solar facial com cor (orientação para reaplicação a cada 3 horas) Protetor solar com cor Avène - Emulsão solar toque seco FPS 70 Color - Universal (via tópica) Grupo Controle: 25 participantes (mulheres com melasma facial); ingestão de uma cápsula contendo placebo, com orientação de uso idêntica ao do ativo, duas vezes ao dia. Durante o dia, deve ser utilizado filtro solar facial com cor (orientação para reaplicação a cada 3 horas) Protetor solar com cor Avène - Emulsão solar toque seco FPS 70 Color - Universal (via tópica)

- Descriptors:

en
C17.800.621.430.530 Melanosis

pt-br
C17.800.621.430.530 Melanose

Recruitment

- Study status: Not yet recruiting

Countries
• Brazil

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

- Target sample size: Gender: Minimum age: Maximum age:

50 F 18Y 60Y

- Inclusion criteria:

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

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

- Exclusion criteria:

en
Patients with other concomitant facial skin diseases, skin diseases with photosensitivity, melasma with mMASI less than 5, history of hypersensitivity to the active substance, oral melatonin or to

pt-br
Portadoras de outras dermatoses faciais concomitantes, dermatoses com fotossensibilidade, melasma com mMASI inferior a 5, história de hipersensibilidade à substância

Study type

- Study design:

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

Outcomes

- Primary outcomes:

en

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

pt-br

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

- Secondary outcomes:

en

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

pt-br

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

Contacts

- Public contact

- Full name: Helio Amante Miot
- Address: Distrito de Rubião Junior, s/n
- City: Botucatu / Brazil
- Zip code: 18610-000
- Phone: +55-14-99671-5656
- Email: heliomiot@gmail.com
- Affiliation: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)

- Scientific contact

- Full name: Helio Amante Miot
- Address: Distrito de Rubião Junior, s/n
- City: Botucatu / Brazil
- Zip code: 18610-000
- Phone: +55-14-99671-5656
- Email: heliomiot@gmail.com
- Affiliation: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)

- Site contact

- Full name: Helio Amante Miot
- Address: Distrito de Rubião Junior, s/n
- City: Botucatu / Brazil
- Zip code: 18610-000
- Phone: +55-14-99671-5656
- Email: heliomiot@gmail.com
- Affiliation: Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB Unesp)