

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/06/2024.



**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- glutationa 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 glutatona 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).

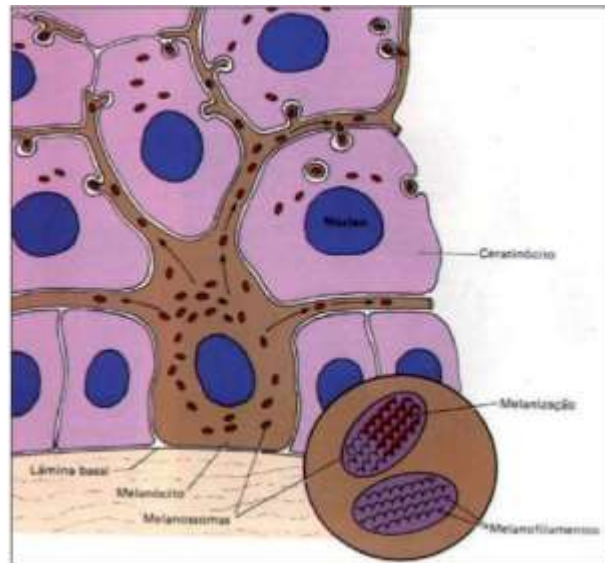


Figura 2: Esquema de produção e distribuição de melanina na epiderme, através dos melanossomas. (MIOT et al., 2009)

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 melanossomas. 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 (glutaciona) 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-enegecido, 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).

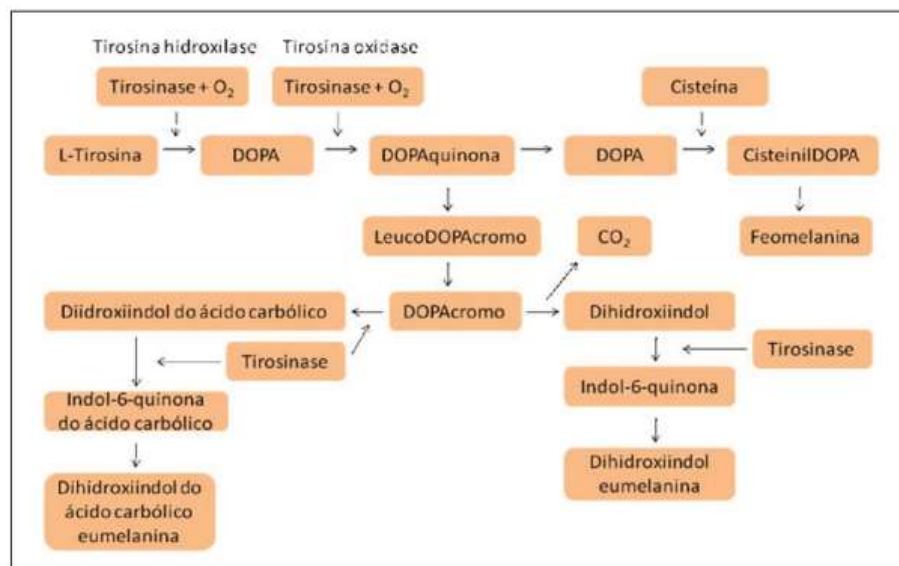


Figura 3: Esquema bioquímico da formação da eumelanina e feomelanina. (MIOT et al., 2009)

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 CHIA CCHIO; 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 CHIA CCHIO; 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,

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. Arjinpathana 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.