

Melatonina e Dermatite Atópica: Novos Conhecimentos sobre a Fisiopatologia e o seu Papel nas Perturbações do Sono

Borges, A.S.¹, Brasileiro. A.¹, Mendes-Bastos, P.²

¹Serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

RESUMO – As perturbações do sono são frequentes em crianças com dermatite atópica, com impacto negativo significativo na sua qualidade de vida e com consequências no seu comportamento e desempenho cognitivo. Porém, a fisiopatologia das perturbações do sono associadas à dermatite atópica é ainda pouco compreendida. Inicialmente consideradas consequência direta do prurido e do ato de escoriar associado durante o período noturno, hoje sabe-se que as perturbações do sono resultam de uma complexa interligação entre diversos fatores. Estudos recentes têm sugerido que a melatonina possa estar envolvida, não só pela função primordial de controlo do ciclo circadiano, mas também pelas características anti-inflamatória e antioxidante. Nesta revisão, os autores abordam os novos conhecimentos fisiopatológicos sobre os distúrbios do sono em crianças com dermatite atópica, focando o papel da melatonina e sua possível aplicação terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; Dermatite Atópica; Melatonina/uso terapêutico; Transtornos do Sono-Vigília/fisiopatologia.

Melatonin and Atopic Dermatitis: New Insights in Pathophysiology and its Role in Sleep Disturbance

ABSTRACT – Sleep disturbance is common in children with atopic dermatitis, with a significant impact in their quality of life and negative effects on behavior and neurocognitive function. However, the pathophysiology of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis is not well understood. It was thought to be consequence of pruritus and scratching, but nowadays we know to a consequence of multiple factors. Recent studies have suggested that melatonin could be involved, not only because of its primordial effect on sleep induction, but also its effects on immunomodulation and as anti-oxidant. In this review, the authors summarize the new insights about the sleep disturbances in children with atopic dermatitis, emphasizing the role of melatonin and its possible therapeutic implication.

KEYWORDS – Child; Dermatitis, Atopic; Melatonin /therapeutic use; Sleep Wake Disorders physiopathology.

Correspondência: Ana Sofia Borges
Serviço de Dermatovenerologia - Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda S. António dos Capuchos
169-050 – Lisboa, Portugal
E-mail: a.sofia.r.borges@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.4.965>

Recebido/Received
28 Junho/June 2018
Aceite/Accepted
31 Outubro/October 2018

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose muito frequente, de carácter crónico-recidivante, que afeta cerca de 15% - 30% das crianças em todo o mundo.¹ As perturbações do sono afetam 47% a 60% das crianças com DA e têm um impacto significativo na sua qualidade de vida,²⁻⁴ estando associadas a alterações do comportamento e baixo desempenho neurocognitivo.⁵⁻⁶ Contudo, a investigação nesta área é subjetiva, baseada essencialmente em questionários sobre a qualidade de vida global, constituindo uma limitação à análise das conclusões obtidas.² Os escassos estudos disponíveis com resultados mensuráveis relatam maior fragmentação, dificuldade na indução e redução significativa da eficiência do sono.⁷ Adicionalmente, tem sido verificada uma correlação positiva entre as perturbações do sono e a gravidade da dermatose, sendo aquelas significativamente mais frequentes em doentes com DA grave do que em doentes com doença ligeira.⁷

Embora as consequências e o impacto das perturbações do sono na capacidade de aprendizagem e qualidade de vida destes doentes sejam cada vez mais reconhecidos,⁶ a verdade é que a fisiopatologia é ainda pouco compreendida. Nesta revisão os autores abordam os novos conhecimentos fisiopatológicos das perturbações do sono na DA, focando o papel da melatonina e a sua possível aplicação terapêutica.

FISIOPATOLOGIA

O prurido e o ato de escoriar são amplamente reconhecidos como as principais razões para a dificuldade de indução e fragmentação do sono nos doentes com DA.⁸⁻¹¹ De facto, estudos demonstram que movimentos de escoriação repetidos durante o sono estão correlacionados com uma maior gravidade da doença, menor eficácia e maior fragmentação do sono.^{7,12} Adicionalmente, níveis séricos elevados de IL-31, um potente indutor do prurido, foram associados a alterações da estrutura do sono.⁷ Porém, admite-se que apenas 15% dos despertares noturnos possam ser justificados com base exclusivamente no prurido,¹³ além de que, segundo Chang *et al*, os despertares noturnos consequentes aos movimentos dos membros associados ao ato de escoriar não se correlacionam significativamente com a eficiência do sono nas crianças com DA.⁷ Assim, atualmente, outros fatores têm sido estudados para tentar explicar as perturbações do sono na DA.

Um desses fatores contributivos é a própria inflamação subjacente à dermatose. São diversas as citocinas e células inflamatórias implicadas na fisiopatologia da DA e elas próprias parecem contribuir para os distúrbios do sono. Tem sido demonstrada a existência de padrões circadianos nas células inflamatórias, com predomínio de células pró-inflamatórias durante a noite e anti-inflamatórias durante o dia.^{14,15} Chang *et al* demonstraram que níveis séricos matinais aumentados de IL-4 se

correlacionam de forma estatisticamente significativa com menor eficiência do sono nos doentes com DA.⁷ Por outro lado, a diferença circadiana que existe nos níveis séricos de outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, parece não ter correlação com o prurido noturno ou perturbação do sono.^{10,16} Adicionalmente, a privação do sono também tem sido implicada como possível indutor de um *shift* Th1/Th2 com predomínio de Th2, que poderia justificar a associação entre perturbações do sono e formas mais graves de DA, embora os mecanismos subjacentes não estejam totalmente esclarecidos.¹⁷ Assim, os dados de que dispomos atualmente não permitem esclarecer sobre o papel da inflamação nas perturbações do sono nestes doentes.

Os alérgenos ambientais também têm sido implicados na fisiopatologia das perturbações do sono na DA. Níveis séricos elevados de IgE específicos contra ácaros, um dos grupos de alérgenos mais frequentemente envolvidos na sensibilização alérgica de doentes com DA, estão associados de forma estatisticamente significativa a perturbações do sono neste grupo.⁷ Por este motivo, alguns autores têm enfatizado a importância da correta higienização da roupa de cama na melhoria do prurido e qualidade do sono, na tentativa de conseguir evicção alérgica.¹⁸ No entanto, os dados atualmente disponíveis sobre o papel da imunoterapia específica (dessensibilização) como arma terapêutica para o controlo da DA não são claros. Um estudo retrospectivo que analisou os efeitos da imunoterapia específica anti-ácaros em 217 crianças acima dos 3 anos com DA observou uma melhoria significativa em 88,4% dos doentes, não só a nível da dermatose e prurido, como também na qualidade do sono.¹⁹ Por outro lado, a recente revisão sistemática da Cochrane demonstrou não haver evidência suficiente para recomendar imunoterapia específica contra antígenos ambientais aos quais os doentes estejam sensibilizados como estratégia terapêutica na DA.²⁰

MELATONINA

A melatonina é uma hormona secretada pela hipófise, essencial para a regulação do ritmo circadiano e indução do sono, atingindo o seu pico por volta das 2-4 horas da madrugada.²¹

Recentemente, Chang *et al* e Abdelgadir *et al* demonstraram um aumento significativo no tempo de indução do sono em crianças, quer no caso da DA, quer no contexto de distúrbios do desenvolvimento.^{22,23} Nos doentes com níveis séricos de melatonina mais elevados verificou-se uma melhor eficiência e menor fragmentação do sono, assim como uma melhoria significativa na dermatose.⁷ Porém, os efeitos da melatonina que justificam o seu possível papel na DA não podem ser explicados unicamente pelo efeito sedativo e de controlo do ritmo circadiano.²³⁻²⁵

Adicionalmente, Marseglia *et al* demonstraram que a melatonina exerce igualmente efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios e que poderá ajudar a controlar a

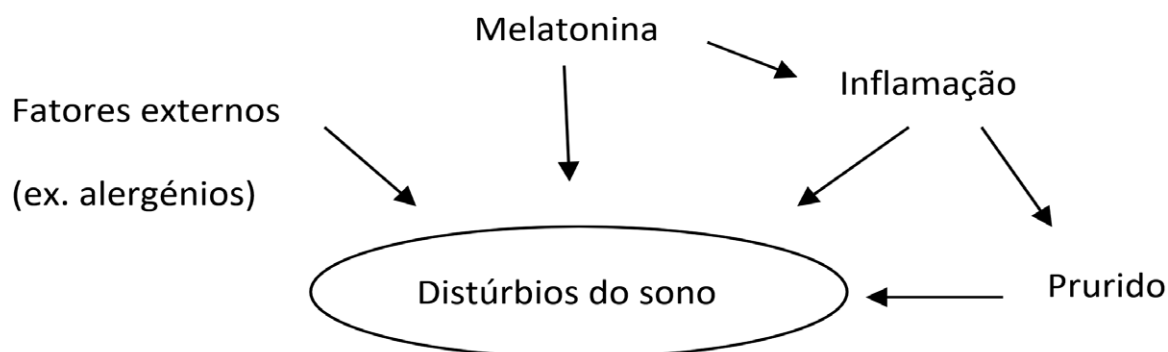


Figura 1 - Fisiopatologia dos distúrbios do sono na DA: A fisiopatologia dos distúrbios do sono na DA é complexa e não deverá ser justificada apenas com base no prurido noturno. De facto, parece existir uma interligação entre sistema imunitário, ritmo circadiano e fatores ambientais. A melatonina é uma neuro-hormona responsável pela indução do sono e regulação do ritmo circadiano. Adicionalmente, tem demonstrado um papel anti-inflamatório, imunomodulador e antioxidante significativo, que poderá influenciar diversas doenças, nomeadamente a DA.

inflamação na pele e a manter a integridade da barreira cutânea nos doentes com DA.²⁶ Em modelos animais, a administração exógena de melatonina foi capaz de inibir o desenvolvimento de lesões cutâneas, o prurido e mesmo os níveis elevados de IL-4 e IgE associados à DA.²⁷ A IL-4 tem um papel fundamental na etiopatogenia da DA através da indução e perpetuação da via inflamatória do tipo Th2.²⁸ Além disso, a IL-4 tem ainda influência na produção de proteínas estruturais (como a filagrina²⁹), de ceramidas e ácidos gordos de cadeias longas,³⁰ todos eles componentes fulcrais para a função barreira da epiderme. A futura validação destes dados poderá apontar a melatonina como uma opção terapêutica valiosa na imunomodulação da DA.

Reforçando o papel imunomodulador da melatonina, Carrillo-Vico *et al* demonstraram que em situações de imunossupressão, esta pode estimular diretamente os linfócitos T, monócitos, neutrófilos e mastócitos. Curiosamente, os mesmos autores verificaram que, em situações de inflamação aguda, a melatonina inibe a expressão aumentada dessas mesmas células atuando como um agente anti-inflamatório.³¹

A melatonina exerce igualmente um importante papel antioxidante estimulando diretamente enzimas antioxidantes responsáveis pela neutralização de radicais livres e estabilização da membrana celular.³²

Mais estudos são necessários para o completo esclarecimento da utilidade do potencial imunomodulador, anti-inflamatório e antioxidante da melatonina no tratamento da DA.

MELATONINA - NOVO ALVO TERAPÊUTICO?

Embora os distúrbios do sono tenham um impacto muito significativo na qualidade de vida das crianças com DA, as opções terapêuticas são escassas e assentam essencialmente no controlo da dermatose, através

da utilização nomeadamente de corticoterapia tópica, ou no efeito sedativo dos anti-histamínicos orais, sendo estes pouco eficazes.

O controlo do prurido tem um papel fundamental e a otimização da terapêutica tópica com corticóides ou inibidores da calcineurina é crucial para melhorar a qualidade do sono.³³ Tendo em conta o ritmo de produção endógena de cortisol, com níveis mais elevados de manhã, assim como a maior perda hídrica transepidermica e maior fluxo sanguíneo ao final do dia, a aplicação preferencial de emolientes, corticóides ou inibidores da calcineurina ao final do dia poderá ser benéfica.³⁴

Os anti-histamínicos de primeira geração são amplamente utilizados para controlo do prurido e indução do sono em doentes com DA, dada a sua capacidade de antagonizar o efeito anti-inflamatório da histamina a nível cutâneo e de inibir a ação central da histamina no despertar, ao atravessar a barreira hemato-encefálica.³⁵ A histamina é um neurotransmissor fundamental para diversas funções neuronais a nível central, que não estão limitadas à influência no ritmo circadiano. Através dos recetores centrais de histamina, esta também desempenha um papel importante na aprendizagem, controlo da sensação de fome, termorregulação e controlo do sistema adrenérgico e cardiovascular.³⁶ Corroborando o papel fundamental da histamina no processo de aprendizagem, Tsujii *et al* relataram uma redução significativa da atividade do córtex pré-frontal de crianças e conseqüente compromisso de atividades de reconhecimento espacial 3 horas após toma de anti-histamínicos tanto de primeira como de segunda geração.³⁷ Além disso, a ocorrência de tolerância em cerca de 4 a 7 dias de tratamento parece ser frequente; existe variabilidade interindividual dos seus efeitos sedativos e o uso de anti-histamínicos sedativos está também associado a efeitos colaterais anti-colinérgicos.³⁸ Molota e colaboradores publicaram uma revisão sobre

Artigo de Revisão

efeitos adversos com a utilização de anti-histamínicos H1 na população pediátrica. Dos 8918 artigos revistos, os autores verificaram a ocorrência de 19 503 reações adversas, 23% das quais foram classificadas como graves (incluindo morte, hospitalização, sequelas neuro-motoras permanentes, defeitos à nascença).³⁹

A evidência atual demonstra que a pele e os folículos pilosos humanos não só expressam recetores da melatonina como também estão envolvidos na síntese de melatonina extra-hipofisária. Este facto, associado ao papel regulador do sono, anti-inflamatório e antioxidante, tem tornado a melatonina um alvo terapêutico interessante na dermatologia, nomeadamente a nível do fotoenvelhecimento e prevenção do cancro cutâneo.⁴⁰ Contudo, poucos estudos têm sido elaborados no sentido de investigar o efeito da administração exógena de melatonina em humanos. Num estudo que incluiu 73 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 1 e 18 anos com diagnóstico de DA, Chang *et al* verificaram que 3 mg de melatonina oral administrada ao deitar durante 4 semanas reduziu significativamente o tempo de latência do sono. Além disso, verificaram uma redução significativa no SCORAD em 48 dos doentes (66%), não correlacionada com a melhoria na qualidade do sono,²² o que reforça o potencial adicional desta hormona como agente anti-inflamatório e imunomodulador na DA. Apesar de apenas estar aprovada para uso em adultos, a melatonina tem demonstrado um bom perfil de segurança, sem efeitos adversos graves associados, tornando-a uma opção favorável em crianças.²²

Em conclusão, níveis reduzidos de melatonina noturna têm sido associados a menor eficiência do sono e aumento da gravidade da dermatose em crianças com DA. Os efeitos de indução do sono e de regulação do ritmo circadiano da melatonina têm sido associados a efeitos adicionais anti-inflamatórios e antioxidantes tornando esta hormona um alvo terapêutico interessante na DA. A sua administração exógena tem-se demonstrado segura e poderá constituir um coadjuvante terapêutico em alguns doentes. Mais estudos são necessários para a correta avaliação de eficácia e segurança, bem como a dose e duração do tratamento ideais com melatonina exógena.

Conflitos de interesse: Pedro Mendes Bastos: Consultor e/ou palestrante - AbbVie, Pfizer, Janssen-Cliag, Leo-Pharma, Novartis, Sanofi, Teva, Bayer e L'Oreal. Investigador em Ensaios Clínicos promovidos pela Abbvie e Novartis.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: Pedro Mendes Bastos: Consultor e/ou palestrante - AbbVie, Pfizer, Janssen-Cliag, Leo-Pharma, Novartis, Sanofi, Teva, Bayer e L'Oreal. Investigador em Ensaios Clínicos promovidos pela Abbvie e Novartis.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-94. doi: 10.1056/NEJMra074081.
2. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev*. 2010; 14:359-69. doi: 10.1016/j.smrv.2010.01.004
3. Ricci G, Bendandi B, Bellini F, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:245-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x
4. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006; 60:984-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x
5. Sadeh A, Gruber R, Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child Dev*. 2002; 73:405-17.
6. Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep*. 2007; 30:1213-9.
7. Chang YS, Chou YT, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Sun C, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics*. 2014; 134:e397-405. doi: 10.1542/peds.2014-0376.
8. Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:415-20. doi: 10.1016/j.jaad.2007.10.010.
9. Hon KL, Lam MC, Wong KY, Leung TF, Ng PC. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol*. 2007; 157:922-5. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08149.x
10. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Fok TF, et al. Are age-specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis? *Int J Dermatol*. 2007; 46:1258-62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08149.x
11. Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: a case control study. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15:264-8.
12. Bender BG, Leung DY. Sleep disorders in patients with asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:1200-1. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.041
13. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153:249-53.
14. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997; 158:4454-64.
15. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links

- between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015; 146:349-58. doi: 10.1111/imm.12525.
16. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Kam WY, Lee KC, Li MC, et al. Nocturnal wrist movements are correlated with objective clinical scores and plasma chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006; 154:629-35. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07213.x
 17. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, Haratani T, Fukui A, Kobayashi F, et al. Coemergence of insomnia and a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 dominance. *Neuroimmunomodulation*. 2002-2003; 10:337-43. doi: 10.1159/000071474
 18. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin. *Int J Mol Sci*. 2016; 17:462. doi: 10.3390/ijms17040462.
 19. Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J*. 2016; 57:393-8. doi: 10.3349/ymj.2016.57.2.393.
 20. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, García Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2:CD008774. doi: 10.1002/14651858.CD008774.pub2.
 21. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997 Jan 16; 336(3):186-95.
 22. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2016; 170:35-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3092.
 23. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2018 (in press). doi: 10.1136/archdischild-2017-314181.
 24. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71:2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
 25. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res*. 2012; 65:437-44. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.003.
 26. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, et al. Melatonin and atopy: role in atopic dermatitis and asthma. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:13482-93. doi: 10.3390/ijms150813482.
 27. Kim TH, Jung JA, Kim GD, Jang AH, Ahn HJ, Park YS, et al. Melatonin inhibits the development of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *J Pineal Res*. 2009; 47:324-9. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00718.x.
 28. Chen L, Lin SX, Overbergh L, Mathieu C, Chan LS. The disease progression in the keratin 14 IL-4-transgenic mouse model of atopic dermatitis parallels the up-regulation of B cell activation molecules, proliferation and surface and serum IgE. *Clin Exp Immunol*. 2005; 142:21-30. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02894.x
 29. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:1344-54. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
 30. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, Bin L, Boguniewicz M, Redzic JS, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:2248-58. doi: 10.1038/ijd.2008.74.
 31. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci*. 2013; 14:8638-83. doi: 10.3390/ijms14048638.
 32. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56:225-37. doi: 10.1111/jpi.12128.
 33. Fishbein AB, Vitaterna O, Haugh IM, Bavishi AA, Zee PC, Turek FW, et al. Nocturnal eczema: Review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136:1170-7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.028.
 34. Gupta MA, Gupta AK. Sleep-wake disorders and dermatology. *Clin Dermatol*. 2013; 31:118-26. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.11.016.
 35. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:198-201.
 36. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol*. 2001; 63:637-72.
 37. Tsujii T, Yamamoto E, Ohira T, Takahashi T, Watanabe S. Antihistamine effects on prefrontal cortex activity during working memory process in preschool children: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Neurosci Res*. 2010; 67:80-5. doi: 10.1016/j.neures.2010.01.010.
 38. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22:511-5.
 39. Motola D, Donati M, Biagi C, Calamelli E, Cipriani F, Melis M, et al. Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26:1164-71.

Artigo de Revisão

doi: 10.1002/pds.4246.
40. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: a cutaneous

perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol.* 2018;138:490-9. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.025.