



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Utilização de Niacinamida na Abordagem Cosmética da Hiperpigmentação

Maria Inês dos Santos Pedrosa Fontinha

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Tânia Nascimento

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Utilização de Niacinamida na Abordagem Cosmética da Hiperpigmentação

Maria Inês dos Santos Pedrosa Fontinha

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Tânia Nascimento

2025

Utilização de Niacinamida na Abordagem Cosmética da Hiperpigmentação

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Maria Inês Fontinha)

Copyright© 2024 Maria Inês Fontinha

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Set your heart ablaze”

Agradecimentos

Este trabalho é o resultado de uma longa jornada académica e pessoal que não teria sido possível sem o apoio e o incentivo de várias pessoas e instituições a quem expresso a minha mais profunda gratidão.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer sinceramente à minha orientadora, a Professora Doutora Tânia Nascimento, pela sua inesgotável paciência, apoio e confiança depositada no meu trabalho. Graças à sua orientação, tive a oportunidade de me dedicar a uma área de estudo que me apaixonou.

Agradeço também à Universidade do Algarve por me ter recebido, e à Faculdade de Ciências e Tecnologia por ter tornado a minha formação uma realidade, estendendo a minha gratidão a todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A minha gratidão estende-se ao ULS Algarve - Hospital de Faro e à Farmácia Almeida, que me abriram as portas para a realização do meu estágio curricular.

Aos amigos que o curso me deu, Bia, Carina, Mafalda, Nuno, Roman e Sara, um agradecimento especial a vocês, por terem tornado a experiência universitária não só agradável, como divertida. As memórias que criámos e os momentos que vivemos serão sempre recordadas.

Ao meu namorado, Tiago, por me ter acompanhado e apoiado incondicionalmente em cada passo. O teu incentivo foi crucial para a conclusão desta etapa e sei que continuará a ser para o que vier a seguir.

Por fim, aos meus pais, pelo amor e confiança que sempre depositaram em mim. O vosso apoio foi um pilar fundamental. E a toda a minha família, por fazerem parte da minha vida e por saber que estarão sempre lá para me apoiar.

A todos, o meu sincero e eterno agradecimento.

Resumo

A hiperpigmentação cutânea é uma condição dermatológica comum, caracterizada pelo aumento da produção e acumulação de melanina na pele, manifestando-se através de manchas escurecidas. Esta condição pode ser desencadeada por diversos fatores, como a exposição solar, inflamação ou utilização de certos fármacos. O tratamento tradicional envolve o uso de agentes farmacológicos, como a hidroquinona, que podem apresentar irritação cutânea e outros efeitos adversos. Neste contexto, a niacinamida emerge como um ingrediente cosmético promissor, com uma ação despigmentante, complementada pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antienvelhecimento.

A presente dissertação teve como objetivo explorar a eficácia da niacinamida como um ativo cosmético para o tratamento da hiperpigmentação da pele. A metodologia da tese consistiu numa revisão bibliográfica de estudos clínicos e experimentais, analisando a eficácia, os mecanismos de ação e a segurança da niacinamida em diversas formulações.

Os resultados da análise demonstram que a niacinamida é um ingrediente promissor e eficaz no tratamento da hiperpigmentação. A sua ação principal é a inibição da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos. Adicionalmente, a niacinamida atua na modulação precoce da resposta inflamatória e na regulação epigenética. Os estudos analisados também indicam que a niacinamida é um ingrediente bem tolerado, com baixo risco de efeitos adversos, o que a torna uma alternativa segura a outros agentes despigmentantes mais agressivos.

Em conclusão, a niacinamida emerge como uma solução eficaz, segura e versátil na abordagem cosmética da hiperpigmentação, quer como tratamento principal, quer em combinação com outros ativos. A sua eficácia despigmentante e a sua boa tolerabilidade justificam a sua crescente relevância na indústria cosmética. É fundamental que a aplicação de niacinamida seja acompanhada pelo uso diário de protetor solar para maximizar os seus benefícios e prevenir o agravamento da hiperpigmentação.

Palavras-chave: Cosmética; Hiperpigmentação; Niacinamida; Pele

Abstract

Cutaneous hyperpigmentation is a widespread dermatological condition resulting from increased melanin production and accumulation in the skin, which manifests as darkened patches. This condition can be triggered by various factors, such as sun exposure, inflammation, or the use of certain drugs. Traditional treatment relies on pharmacological agents like hydroquinone, which can cause skin irritation and other adverse effects. In this context, niacinamide emerges as a promising cosmetic ingredient with depigmenting properties, complemented by its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-aging actions.

This thesis explored the efficacy of niacinamide as a cosmetic approach for the treatment of skin hyperpigmentation. The methodology involved a literature review of clinical and experimental studies, analyzing the efficacy, mechanisms of action, and safety of niacinamide in various formulations.

The results of the analysis demonstrate that niacinamide is a promising and effective compound for the treatment of hyperpigmentation. Its primary action is the inhibition of melanosome transfer from melanocytes to keratinocytes. Additionally, niacinamide modulates the early inflammatory response and participates in epigenetic regulation. The analyzed studies also indicate that niacinamide is a well-tolerated ingredient with a low risk of adverse effects, making it a safe alternative to other more aggressive depigmenting agents.

In summary, niacinamide emerges as an effective, safe, and versatile solution for the cosmetic treatment of hyperpigmentation, whether as a primary treatment or in combination with other active ingredients. Its depigmenting efficacy and good tolerability justify its increasing relevance in the cosmetic industry. It is essential that the application of niacinamide is accompanied by the daily use of sunscreen to maximize its benefits and prevent the worsening of hyperpigmentation.

Keywords: Cosmetics; Hyperpigmentation; Niacinamide; Skin

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract.....	v
Índice	vii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	x
Lista de abreviaturas	xii
1. Introdução.....	1
1.1. Anatomia e Fisiologia da Pele.....	1
1.2. Pigmentação da Pele.....	3
1.3. Hiperpigmentação.....	7
1.3.1. Mecanismos Moleculares	7
1.3.2. Tipos de Hiperpigmentação.....	8
1.4. Abordagens da Hiperpigmentação.....	10
1.4.1. Tratamento Farmacológico.....	10
1.4.2. Procedimentos Estéticos.....	11
1.4.3. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC).....	12
1.5. Niacinamida.....	14
1.5.1. Benefícios na Barreira Cutânea	15
1.5.2. Propriedades Anti-Inflamatórias	16
1.5.3. Propriedades Antioxidantes.....	17
1.5.4. Efeitos Despigmentantes	18
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo Geral.....	19
2.2. Objetivos Específicos	19
3. Metodologia	20
4. Resultados	21
4.1. Caracterização dos estudos	21
4.2. Eficácia.....	26
4.2.1. Redução da Área Hiperpigmentada	27
4.2.2. Métodos Colorimétricos.....	29
4.2.3. Índice MASI, MFI e Avaliação de Melasma.....	31
4.2.4. Metodologias complementares	32

4.2.4.1.	Análise Epigenética.....	32
4.2.4.2.	Transferência de Melanossomas e Ensaio In Vitro	32
4.2.5.	Autoavaliação Subjetiva	35
4.3.	Segurança e Tolerabilidade	35
5.	Discussão	36
5.1.	Eficácia Clínica da Niacinamida.....	36
5.2.	Mecanismos de Ação da Niacinamida	37
5.3.	A Influência de Fatores Externos na Eficácia	39
5.4.	Segurança e Tolerabilidade	41
5.5.	Avaliação Crítica dos Estudos.....	41
6.	Conclusão	43
7.	Bibliografia	44

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Classificação de Fitzpatrick	5
Tabela 4.1 - Caraterização dos ensaios clínicos selecionados	22
Tabela 4.2 - Alterações nos valores colorimétricos (L^* , a^*), no índice MASI e MFI em lesões de melasma tratadas com 4% de niacinamida e placebo; avaliadas no início e no final do estudo	31
Tabela 4.3 - Caraterização dos ensaios in vitro de Hokozaqi et al.	33

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Representação gráfica das camadas da epiderme	2
Figura 1.2 - Síntese da melanina.	4
Figura 1.3 – Categorias de cores da pele projetados no plano L/b* do espaço de cores CIE L a*b*. O ITA é calculado segundo a equação $ITA^{\circ} = [\arctan L * -50b *] \times 180\pi$	6
Figura 1.4 - Ação de ativos despigmentantes sobre as vias da melanogénese e da renovação celular da epiderme	14
Figura 1.5 - Estruturas moleculares da niacina, niacinamida e NAD ⁺	15
Figura 1.6 - Representação esquemática da ação anti-inflamatória da niacinamida. O composto atua como um inibidor da enzima PARP-1, que é ativada por sinais de estresse celular	16
Figura 4.1 - Diagrama de fluxo da metodologia aplicada nesta revisão	21
Figura 4.2 - Redução percentual da área de hiperpigmentação em relação à linha de base para os lados da face tratados com niacinamida e com veículo. Os pontos individuais circutados na mesma semana de utilização indicam diferença significativa.....	27
Figura 4.3 - Avaliação visual média da cor da pele, comparando o período pré-tratamento com a 4ª semana pós-tratamento. Diferenças vs. veículo: **P < 0,05, *P < 0,1 (não significativo).....	28
Figura 4.4 - Variação percentual da fração da área de hiperpigmentação em relação à linha de base na pele facial das participantes japonesas tratadas com a formulação veículo (n = 40) e com a formulação contendo 5% de niacinamida (n = 80). As barras de erro representam o erro padrão (EP). Os asteriscos indicam diferenças estatisticamente significativas. *P = 0.003 vs. veículo	28
Figura 4.5 - Variação percentual da fração da área de hiperpigmentação em relação à linha de base na pele facial das participantes caucasianas tratadas com a formulação veículo e com a formulação contendo 5% de niacinamida. As análises foram baseadas nos	

resultados de 58 a 63 locais de tratamento para cada formulação em cada ponto temporal. As barras de erro representam o erro padrão. Na semana 8, $P = 0,07$ para Niacinamida 5% vs. veículo. 29

Figura 4.6 - (a) Alterações do valor L^* , (b) do valor a^* e (c) do valor b^* em relação à linha de base para o lado da face tratado com protetor solar + niacinamida, apenas com protetor solar e com veículo. Círculos em pontos individuais (mesma semana): diferença significativa ($P < 0,05$). Círculos em pares de pontos (mesma semana): sem diferença significativa. 30

Figura 4.7 - Expressão relativa dos mRNAs de DNMT1 em biópsias de pele de participantes no início e após 8 semanas de tratamento com placebo e niacinamida a 4%, quantificada por RT-qPCR. Os resultados foram normalizados em relação ao gene 18s. Os resultados correspondem à média \pm desvio padrão de cada grupo ($n=10$). * Diferenças significativas antes do tratamento; # diferenças significativas em relação à pele não afetada, com $p < 0,05$ 32

Lista de abreviaturas

AMPc – Monofosfato de adenosina cíclico

ATI – Ângulo de Tipologia Individual

CIE – Comissão Internacional da Iluminação

CIR – *Cosmetic Ingredient Review*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DCT – DOPAcromo tautomerase

DHI – 5,6-Dihidroxiindol

DHICA – 5,6-Dihidroxiindol-2-Carboxílico

DNMT – DNA metiltransferases

DNMT1 – DNA metiltransferase 1

DQ – Dopaquinona

EUA – Estados Unidos da América

EPI – Escurecimento pigmentar imediato

EPP – Escurecimento pigmentar persistentes

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular-1

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina-8

IL-12 – Interleucina-12

LIP – Luz intensa pulsada

MART-1 – Antígeno 1 reconhecido por melanoma

MASI – Índice de área e severidade do melasma

MITF – Fator de Transcrição associado à Microftalmia

MFI – Intensidade média de fluorescência

NAD⁺ – Dinucleotídio de nicotinamida de adenina

NADH – Forma reduzida do NAD⁺

NADP⁺ – Fosfato de dinucleotídio de nicotinamida de adenina

NADPH – Forma reduzida do NADP⁺

NAFL – Lasers fracionados não ablativos

NF-κB – Fator de transcrição nuclear kappa B

PAR-2 – Recetor ativado por protease 2

PARPs - Poli(ADP-ribose) polimerases

PARP-1 – Poli(ADP-ribose) polimerase-1

PCHC – Produtos cosméticos e de higiene corporal

Pmel17 – Proteína pré-melanossomal 17

PREP – Epiderme reconstruída pigmentada

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RT-qPCR – Reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa

TIR – Tirosinase

TNF-α – Fator de necrose tumoral α

TRP-1 – Proteína relacionada à tirosinase 1

EU – União Europeia

UV – Ultravioleta

VCAM-1 – Molécula de adesão celular vascular-1

1. Introdução

1.1. Anatomia e Fisiologia da Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e é constituída por duas camadas principais: a epiderme, mais superficial, e a derme, mais profunda. Abaixo desta encontra-se a hipoderme, cuja função é unir a pele aos órgãos subjacentes, além de contribuir para sua vascularização e inervação. Por não fazer parte da pele, também é designada por tecido subcutâneo (1,2).

A derme é responsável pela resistência estrutural da pele, devido às fibras de colagénio abundantes na camada, sendo classificada como tecido conjuntivo e composta por duas camadas: a papilar, mais superficial, e a reticular, mais profunda (2,3). A camada papilar, abonada em vasos sanguíneos, é constituída por papilas dérmicas que se estendem em direção à epiderme, tendo como função fornecer nutrientes a esta (2). Histologicamente, é descrita como tecido conjuntivo laxo visto terem sido relatadas fibrilas de colagénio que se dispõem de uma forma solta. Por outro lado, a camada reticular é constituída por tecido conjuntivo denso, sendo a principal camada da derme (1). Semelhante à camada papilar, é constituída por fibras de colagénio e elastina, no entanto, são mais numerosas e encontram-se orientadas na mesma direção, formando linhas de tensão. Estas são particularmente relevantes aquando de uma incisão sobre a pele, que deve ser realizada paralelamente a estas linhas, a fim de reduzir o risco de abertura posterior (4).

A epiderme é histologicamente descrita como um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, separado da camada papilar da derme por uma membrana basal (1). A epiderme é subdividida em 5 camadas ou estratos (**Figura 1.1**):

- **Camada basal** – constituída por uma camada única de células, os queratinócitos, é a camada mais profunda da epiderme. Através de hemidesmossomas, assenta sobre a membrana basal, que divide a epiderme da derme. O processo de renovação da pele inicia-se pela divisão mitótica dos queratinócitos que avançam para as camadas superiores, sofrendo queratinização e, posterior, descamação (1,2).

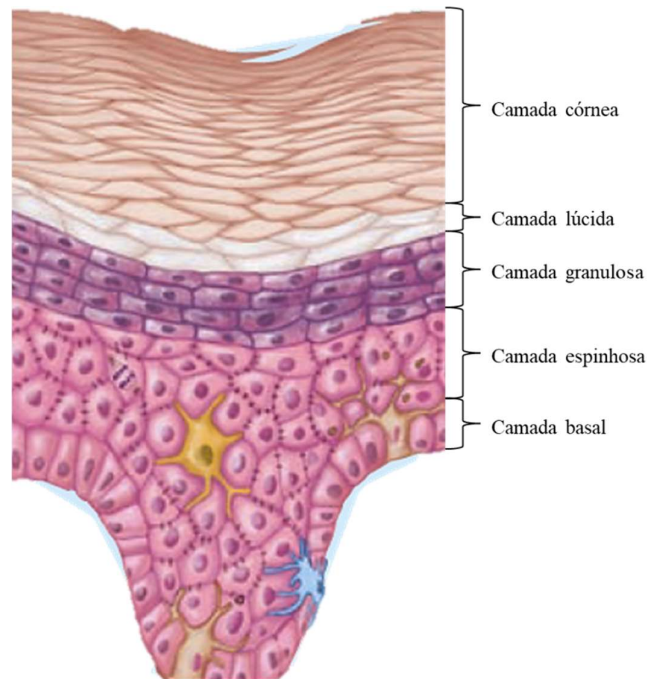


Figura 1.1 - Representação gráfica das camadas da epiderme (adaptado de (1))

- **Camada espinhosa** – responsável por um menor número de divisões mitóticas, sendo por vezes designada, juntamente com a camada basal, camada germinativa. As células, ligeiramente achatadas, com filamentos de queratina e unidas por desmossomas, possuem um aspeto espinhoso responsável pela designação da camada (1–3).
- **Camada granulosa** – as células são achatadas, com um citoplasma repleto de grânulos de querato-hialina (1–3). Nesta camada existem também grânulos lamelares, compostos por lípidos, que deixam a célula para o espaço intercelular, contribuindo para a impermeabilização da pele, diminuindo a perda de água transepidérmica (1).
- **Camada translúcida** – encontrada apenas em áreas onde a pele é mais espessa, como na planta dos pés e na palma das mãos (2). As células perderam todos os organelos, pelo que se encontram mortas, e o citoplasma é composto por fibras de queratina, dando um aspeto transparente às células (1).
- **Camada córnea** – a camada mais superficial da pele, composta por células queratinizadas, achatadas e mortas, que recebem a nomenclatura de corneócitos. Estes encontram-se em constante descamação devido ao rompimento dos desmossomas (2,3).

A epiderme, além de queratinócitos, contém melanócitos, responsáveis pela síntese de melanina, células de Langerhans, essenciais para a resposta imune cutânea, e células de Merkel, que atuam como mecanorreceptores, permitindo a percepção do toque (1,2).

Os melanócitos, localizados na camada basal da epiderme, estabelecem uma relação com aproximadamente 30 a 40 queratinócitos adjacentes, formando unidades melanoepidérmicas. A razão entre melanócitos e queratinócitos na camada basal é de aproximadamente 1:10 (5).

1.2. Pigmentação da Pele

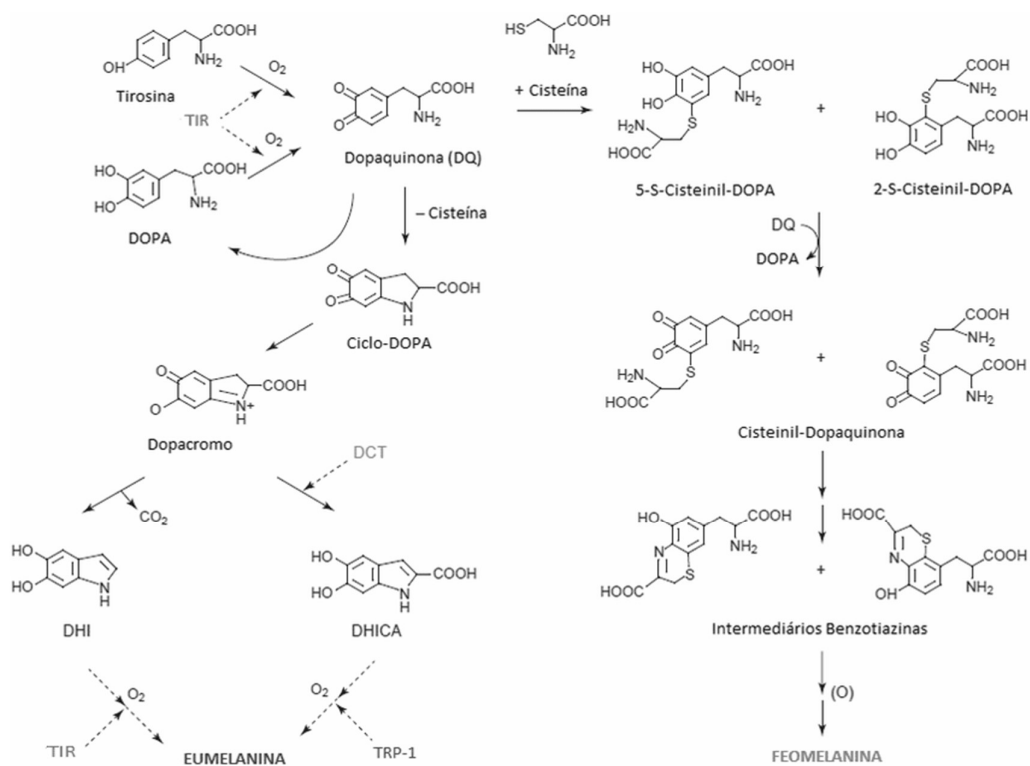
Os melanócitos, são células dendríticas, que contêm, entre outros, um organelo denominado melanossoma, no qual através de uma série de reações, é produzido o pigmento melanina. Este pigmento, através dos prolongamentos dos melanócitos é transferindo para os queratinócitos, sendo responsável por conferir à pele a sua coloração característica (3,6,7).

A pigmentação da pele advém do tipo de melanina produzida pelos melanócitos, dividindo-se em feomelanina, responsável por tons mais claros e eumelanina que origina tons mais escuros de pele. A feomelanina ajuda a controlar a temperatura corporal, mantendo o corpo fresco em condições de calor, refletindo a radiação infravermelha para longe do corpo. Por outro lado, a eumelanina protege a pele de queimaduras, através da absorção de raios ultravioleta (UV) provenientes do sol (8).

Melanogénese é o termo dado à síntese de melanina nos melanossomas, a qual é resultado de complexas vias, envolvendo reações enzimáticas. Os mecanismos de ação dos fatores que desencadeiam este processo, embora bastante estudados, ainda se encontram em análise (9).

A tirosinase (TIR) constitui a enzima central no processo de melanogénese, catalisando as etapas iniciais da biossíntese da melanina, nomeadamente a oxidação do aminoácido tirosina em dopaquinona (DQ). Este composto representa um intermediário chave que é subsequentemente metabolizado através de duas vias distintas, em função da disponibilidade do aminoácido cisteína (10).

A eumelanina é produzida na ausência da cisteína, e a sua síntese é controlada pela TIR, pela proteína relacionada à tirosinase 1 (TRP-1) e pelo dopacromo tautomerase (DCT). Por outro lado, na presença em excesso de cisteína, é produzida a feomelanina a partir da cisteinildopa, que é produzida através da reação da dopaquinona com L-cisteína (**Figura 1.2**) (9,11).



Legenda: DCT – DOPAcromo tautomerase; DHI – 5,6-Dihidroxiindol; DHICA – 5,6-Dihidroxiindol-2-Carboxílico; DQ – dopaquinona; TIR–tirosinase; TRP-1 – Proteína relacionada à tirosinase 1.

Figura 1.2 - Síntese da melanina (adaptado de (12)).

A regulação da pigmentação envolve mais de 150 genes, responsáveis pela diferenciação e sobrevivência dos melanócitos, bem como pela biogénese e função dos melanossomas (13). Estes processos requerem a ação coordenada de diversas enzimas específicas e proteínas estruturais para a maturação e produção de melanina. Entre as enzimas críticas destacam-se a tirosinase, TRP-1 e DCT, cujas mutações têm um impacto significativo na qualidade e quantidade da melanina sintetizada (14).

A pigmentação cutânea resulta de uma combinação complexa de fatores, não dependendo apenas da quantidade e tipo de melanina, como também da distribuição, tamanho e aglomeração dos melanossomas nos queratinócitos (15). Indivíduos com pele mais escura

apresentam uma distribuição mais dispersa dos melanossomas no citoplasma dos queratinócitos, enquanto indivíduos de pele mais clara estes organelos tendem a agrupar-se junto à membrana (16,17). Como referido, o tamanho dos melanossomas também influencia a tonalidade da pele, sendo maiores em indivíduos de ascendência africana e menores em indivíduos de ascendência europeia (18). Cumpre mencionar ainda que a pele fortemente pigmentada pode ser atribuída a uma maior produção de melanossomas por parte dos melanócitos, a um aumento da melanogénese em cada melanossoma e a uma taxa mais lenta de degradação dos melanossomas, em relação a uma pele menos pigmentada (3,19). Curiosamente, apesar das diferenças marcantes na coloração da pele, a densidade de melanócitos é idêntica para ambos os tipos de pele (20,21).

A cor da pele é geralmente definida pela classificação de fototipos de Fitzpatrick, estabelecida em 1975. Este sistema fundamenta-se num questionário de autorrelato, no qual os indivíduos avaliam a sua suscetibilidade ao eritema (após 24h) e a capacidade de bronzeamento (após sete dias) da primeira exposição solar sem proteção no início do verão. A classificação dos fototipos cutâneos I–IV é estabelecida com base na resposta clínica à exposição à radiação ultravioleta (UV), enquanto a categorização nos tipos V–VI é definida pela pigmentação constitutiva ou pela origem étnica dos indivíduos (**Tabela 1.1**) (22).

Tabela 1.1 - Classificação de Fitzpatrick (adaptado de (23))

Fototipo	Crítérios
I	Sempre queima, nunca bronzeia
II	Sempre queima, às vezes bronzeia
III	Às vezes queima, sempre bronzeia
IV	Nunca queima, sempre bronzeia
V	Moderadamente pigmentada
VI	Fortemente pigmentada

O Ângulo de Tipologia Individual (ATI) é uma ferramenta alternativa para a classificação de fototipos cutâneos, baseada no sistema colorimétrico CIE-L*a*b*, estabelecido em 1976 pela Comissão Internacional da Iluminação (CIE), com o objetivo de correlacionar medições objetivas de cor com a perceção visual humana. Este sistema representa cada

cor num espaço tridimensional definido por três eixos: L^* , que representa a luminosidade, a^* , que representa o componente vermelho-verde, e b^* , que representa o componente amarelo-azul. O eritema (vermelhidão da pele causada principalmente pela hemoglobina) é avaliado tipicamente pelo parâmetro a^* . Para quantificar a pigmentação, utilizam-se os parâmetros L^* (que varia do preto, valor 0, ao branco, valor 100) e b^* (que varia do amarelo, valor positivo, ao azul, valor negativo) para calcular o ATI (24). Assim, os fototipos cutâneos são classificados numa escala contínua de seis categorias, sendo que valores menores de ATI correspondem a fototipos mais escuros: muito clara, clara, intermediária, bronzeada, castanha e negra (Figura 1.3) (25).

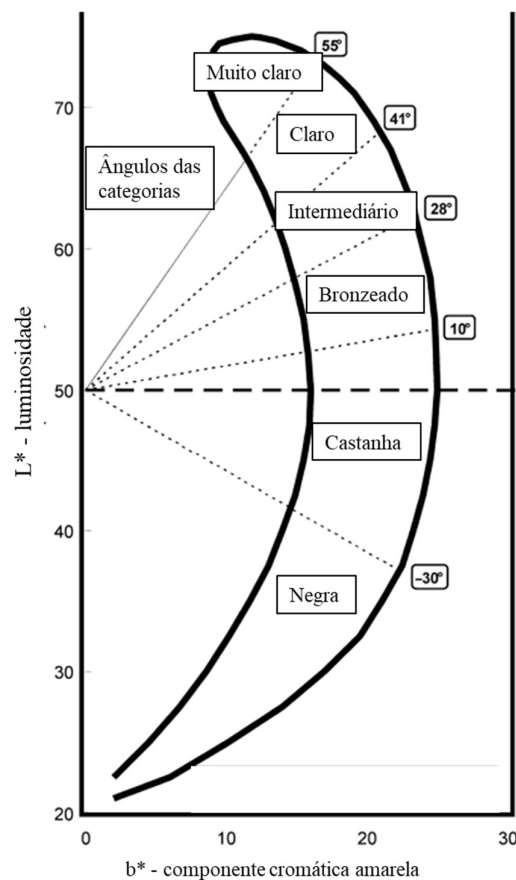


Figura 1.3 – Categorias de cores da pele projetados no plano L/b^* do espaço de cores CIE $L^*a^*b^*$. O ITA é calculado segundo a equação $ITA^\circ = \left[\arctan \left(\frac{L^* - 50}{b^*} \right) \right] \times \frac{180}{\pi}$ (adaptado de (25))

1.3. Hiperpigmentação

A hiperpigmentação da pele é uma condição dermatológica na qual a cor da pele encontra-se escurecida devido a alterações na melanogénese ou distribuição da melanina na pele (9). Estas alterações podem ter origem em fatores internos ou externos como alterações hormonais, inflamação, lesões cutâneas, determinados medicamentos (tetraciclinas, hidroxicloroquina, amiodarona, por exemplo), exposição a radiação UV, entre outros (26).

1.3.1. Mecanismos Moleculares

A hiperpigmentação da pele resulta de alterações nos processos biológicos que regulam a produção, distribuição e degradação da melanina nos queratinócitos. Estes mecanismos são modulados por fatores inflamatórios, stress oxidativo e alterações na transferência de melanossomas, que intensificam a pigmentação cutânea em diferentes contextos (27).

A exposição à radiação UV é o principal fator que influencia a pigmentação da pele humana, induzindo diferentes respostas pigmentares. O escurecimento pigmentar imediato (EPI) ocorre em minutos, especialmente após exposição à radiação UVA, persistindo por algumas horas. Este efeito não se deve à síntese de nova melanina, mas sim à oxidação e polimerização da melanina já existente, bem como à redistribuição dos melanossomas (23). O escurecimento pigmentar persistente (EPP) surge algumas horas após a exposição à radiação UV e pode durar vários dias, também sem envolver síntese de nova melanina (28). Em contraste, o bronzeamento tardio ocorre vários dias após a exposição à radiação UV e depende da ativação da função dos melanócitos. Adicionalmente, a exposição solar induz o aumento da expressão do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), o regulador transcricional crucial da função dos melanócitos (13), resultando no aumento da expressão das suas proteínas envolvidas na melanogénese: proteína pré-melanossomal 17 (Pmel17), antígeno 1 reconhecido por melanoma (MART-1), TIR, TRP-1 e DCT, o que, por sua vez, leva ao aumento do conteúdo de melanina na pele (29).

A exposição à radiação UV também aumenta os níveis do recetor ativado por protease 2 (PAR-2) nos queratinócitos, o que intensifica a captação e distribuição de melanossomas por estas células na epiderme. Este aumento ocorre porque a transferência de

melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos é mediada pelo PAR-2, cuja ativação facilita a fagocitose dos melanossomas pelos queratinócitos. (30). Fatores externos, como a radiação UV, aumentam a ativação do PAR-2, exacerbando a transferência de melanossomas e contribuindo para a hiperpigmentação (31). Este mecanismo explica, em parte, o desenvolvimento de pigmentação mais intensa em áreas expostas ao sol e em regiões sujeitas a processos inflamatórios.

A hiperpigmentação é, ainda, frequentemente associada a processos inflamatórios e ao stress oxidativo. Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), aumentam a expressão de enzimas essenciais para a síntese de melanina, como a tirosinase, estimulando os melanócitos a produzirem maiores quantidades de melanina (32). Simultaneamente, o stress oxidativo, promovido pela exposição à radiação UV, induz a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), que ativam vias de sinalização celular responsáveis pela melanogénese, agravando o escurecimento da pele (33).

1.3.2. Tipos de Hiperpigmentação

Alguns exemplos representativos de hiperpigmentação da pele são a hiperpigmentação induzida por fármacos, o melasma, o lentigo solar e a hiperpigmentação pós-inflamatória.

Na literatura, são descritos quatro mecanismos principais envolvidos na patogénese da hiperpigmentação induzida por fármacos: acumulação de melanina, acumulação do medicamento desencadeante, síntese de pigmentos específicos e deposição de ferro (34,35).

As tetraciclinas, especialmente a minociclina, estão entre os agentes mais frequentemente associados à pigmentação induzida por fármacos. A hiperpigmentação induzida pela minociclina apresenta quatro padrões clínicos distintos: manchas pretas-azuladas em áreas de inflamação prévia ou cicatrizes de acne (tipo I), hiperpigmentação em pele saudável, mais comum nas canelas, tornozelos e braços (tipo II), coloração acastanhada em áreas expostas ao sol (tipo III) e hiperpigmentação dos lábios (tipo IV), podendo, ainda, afetar mucosas, unhas e dentes (35,36).

A hidroxicloroquina causa hiperpigmentação cutânea, geralmente caracterizada por máculas azul-acinzentadas que surgem após alguns meses de tratamento. Estas máculas frequentemente envolvem cabeça, pescoço, tronco e membros, e sem relação com áreas expostas ao sol (34,37,38). O mecanismo exato é desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado à ligação do fármaco à melanina, resultando em depósitos dérmicos sem inflamação associada (37).

A amiodarona é um antiarrítmico conhecido por causar hiperpigmentação cutânea, manifestando-se tipicamente como manchas de coloração azul-acinzentada em áreas expostas ao sol (39). A compreensão do mecanismo exato da hiperpigmentação induzida pela amiodarona ainda não é totalmente clara. A literatura científica apresenta divergências, com alguns autores sugerindo que a deposição do próprio fármaco e de seus metabólitos na pele seja o principal fator, enquanto outros defendem que o acúmulo de lipofuscina, um pigmento celular, e não da amiodarona em si, é o responsável pela alteração pigmentar (35,40,41).

O melasma refere-se a uma hiperpigmentação cutânea caracterizada por manchas irregulares de cor escurecida em regiões da pele expostas a radiação solar resultantes da acumulação de melanina na epiderme, de etiologia diversa (26). A predisposição genética e as alterações hormonais, especialmente durante a gravidez, aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento das manchas, enquanto a exposição solar é o principal fator desencadeante, intensificando a produção de melanina e agravando o problema. Esta condição afeta sobretudo o rosto e pescoço de predominantemente indivíduos do sexo feminino com tipos de pele com fototipo de Fitzpatrick III-IV (42).

O lentigo solar caracteriza-se por inúmeras pequenas manchas escuras de cor e tamanho variados, predominantemente em regiões expostas a radiação solar, como o rosto e o dorso das mãos. Esta condição é comumente designada por “manchas de idade” uma vez que é um tipo de hiperpigmentação associado ao envelhecimento e à exposição solar ao longo da vida (43,44). O mecanismo por detrás desta hiperpigmentação é complexo, no entanto pensa-se haver uma estimulação da proliferação e da melanogénese nos melanócitos afetados (44,45).

Por outro lado, a hiperpigmentação pós-inflamatória atinge particularmente tons de pele mais escuros (Fitzpatrick III-VI) e, assim como remete o próprio nome, tem origem em

processos inflamatórios ou lesões cutâneas, como acne e queimaduras. A inflamação localizada ativa os melanócitos originando um aumento da produção ou distribuição de melanina na epiderme ou na derme, tendo como consequência a hipermelanose e o aparecimento de uma mancha escurecida (46,47).

1.4. Abordagens da Hiperpigmentação

A hiperpigmentação pode ser tratada ou corrigida de diversas formas, abrangendo intervenções farmacológicas, estéticas e soluções cosméticas. Neste capítulo, serão detalhadas as principais abordagens para o tratamento desta condição.

1.4.1. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico da hiperpigmentação baseia-se no uso de agentes tópicos capazes de modular a produção de melanina. Entre esses, destaca-se a hidroquinona, comercializada em Portugal com o nome comercial Quinostasa[®] (48), amplamente reconhecida durante muitos anos como o padrão-ouro, devido à sua capacidade de inibir a tirosinase, uma enzima essencial para a síntese de melanina (49,50). No entanto, o uso de hidroquinona está restrito a formulações prescritas devido a potenciais efeitos adversos, como irritação cutânea, risco de ocronose exógena (hiperpigmentação paradoxal azul-acinzentada da pele) e leucodermia (hipopigmentação da pele) (49,51).

Outra opção amplamente utilizada no tratamento da hiperpigmentação é o ácido retinóico, também conhecido como tretinoína, comercializado em Portugal sob o nome Ketrel[®] (52,53). Este agente atua promovendo a renovação celular, reduzindo, assim, hiperpigmentações superficiais (54,55).

Os corticosteroides tópicos também desempenham um papel importante, especialmente quando combinados com hidroquinona e tretinoína, como no caso da formulação Tri-Luma[®], comercializada nos Estados Unidos da América (56,57). Estes agentes possuem efeitos anti-inflamatórios significativos, contribuindo para a redução da hiperpigmentação associada a processos inflamatórios (58,59).

O ácido azelaico, disponível em Portugal sob o nome comercial Skinoren[®], com concentrações de 15% e 20%, é outro agente relevante. Este composto está aprovado para o tratamento de acne popular-pustular ligeira a moderada e rosácea papulopustular, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (60,61). No entanto, o ácido azelaico também é utilizado como agente despigmentante, particularmente em casos de hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma (62,63). É importante destacar que o ácido azelaico também pode estar presente em produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHP), geralmente em concentrações mais baixas, ainda que não exista um limite legal imposto na União Europeia (EU) para a sua utilização nestes produtos (64).

1.4.2. Procedimentos Estéticos

Os procedimentos estéticos são frequentemente utilizados como coadjuvantes no tratamento da hiperpigmentação, oferecendo resultados mais rápidos e eficazes, especialmente em casos moderados a graves (65).

Entre as opções mais comuns estão os *peelings* químicos, que através da aplicação tópica de ácidos como glicólico, tricloroacético, salicílico, láctico, mandélico ou solução de Jessner, por exemplo, promove-se a esfoliação da pele, removendo as camadas superficiais e induzindo a renovação celular (66,67). A ação desses ácidos resulta na redução da melanina, na diminuição da transferência de melanosomas para os queratinócitos e na estimulação da fagocitose da melanina pelos macrófagos (65). No entanto, o uso de *peelings* químicos exige cautela, especialmente em peles mais escuras, devido ao risco de hiperpigmentação pós-inflamatória (68).

Por outro lado, os lasers e a luz intensa pulsada (LIP), utilizam a energia luminosa para acelerar a remoção da melanina (69). Diferentes tipos de lasers como lasers *Q-switched*, lasers fracionados não ablativos (NAFL), lasers de picosegundos, além da LIP, oferecem diferentes mecanismos de ação para o tratamento da hiperpigmentação (68,70). Os lasers *Q-switched*, por exemplo, agem seletivamente nos melanócitos, destruindo-os enquanto minimizam os danos ao tecido circundante (71). Já os NAFL promovem um aquecimento controlado da pele, estimulando a produção de colagénio e a renovação celular (72). Os lasers de picosegundos, por sua vez, fragmentam a melanina de forma ainda mais precisa, minimizando os riscos de efeitos adversos (73). A LIP, por emitir uma banda larga de luz, atinge diferentes cromóforos na pele, incluindo a melanina, promovendo a sua

degradação (68). Embora eficazes, os tratamentos a laser e a LIP não são curativos e podem resultar em hiperpigmentação ou hipopigmentação pós-inflamatória (68,69).

O microagulhamento por radiofrequência é uma técnica que combina a ação mecânica das microagulhas com a energia térmica da radiofrequência. Os microcanais criados na derme permitem a penetração da energia térmica, estimulando os fibroblastos a libertarem fatores de crescimento, promovendo a produção de colagénio e elastina (65). As lesões controladas criadas aceleram a renovação celular, favorecendo a remoção de melanina, bem como, a redução da proliferação vascular e a restauração da membrana basal (68,70). Este procedimento pode ser combinado com ativos despigmentantes de modo a aumentar a sua eficácia (74).

1.4.3. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC)

A utilização de cosméticos com ativos despigmentantes é uma estratégia complementar que pode ser incorporada na rotina de cuidados diários para prevenir o agravamento da hiperpigmentação e promover o clareamento gradual da pele. Diversos ativos encontrados em PCHC têm sido amplamente utilizados para tratar a hiperpigmentação, atuando em diferentes etapas do processo de melanogénese, oferecendo resultados eficazes no clareamento da pele (75).

A vitamina C, também designada ácido ascórbico, destaca-se pelas suas propriedades antioxidantes, neutralizando os radicais livres gerados pelo stress oxidativo, que podem exacerbar a hiperpigmentação (76). Adicionalmente, a vitamina C também é capaz de inibir a enzima tirosinase, resultando num tom de pele mais uniforme e iluminado (77,78).

Outro antioxidante amplamente usado é o ácido ferúlico, capaz de neutralizar radicais livres, protegendo a pele dos danos causados pela radiação ultravioleta. Estudos também indicam que o ácido ferúlico pode potenciar a eficácia de outros antioxidantes, como as vitaminas C e E, estabilizando-os e aumentando a sua biodisponibilidade (79,80).

Além dos antioxidantes, ingredientes que atuam como inibidores da tirosinase são amplamente utilizados como despigmentantes devido à sua capacidade de bloquear esta enzima e reduzir a produção de melanina. Entre eles, a arbutina, um extrato natural de plantas, oferece uma alternativa mais suave e menos irritativa que a hidroquinona (81,82). O ácido kójico, derivado de fungos, é frequentemente utilizado em combinação com

outros agentes clareadores devido à sua eficácia na inibição da tirosinase (83,84). O thiamidol[®], um derivado de tiazol-resorcinol, é um dos inibidores mais potentes da tirosinase, com estudos *in vitro* demonstrando maior eficácia na inibição da tirosinase humana quando comparado ao ácido kójico, arbutina e hidroquinona (85).

Outro grupo relevante inclui os esfoliantes químicos, a uma concentração inferior relativamente aos *peelings* mencionados anteriormente, como os alfa-hidroxiácidos (AHAs), onde se destacam o ácido glicólico e o ácido láctico. Este tipo de ingredientes atuam promovendo a esfoliação das camadas superficiais da pele, estimulando a renovação celular e ajudando a eliminar as células pigmentadas, o que melhora a textura e uniformização da pele (86). O ácido tranexâmico, inicialmente utilizado na medicina como antifibrinolítico, ganhou destaque na cosmética devido à sua capacidade de inibir a síntese de melanina, bem como, a pigmentação associada a processos inflamatórios, sendo particularmente eficaz em casos de hiperpigmentação pós-inflamatória (87–89).

Adicionalmente a ingredientes sintéticos, diversos extratos botânicos, com eficácia variável dependendo da concentração e combinação de ingredientes, apresentam uma abordagem natural no tratamento da hiperpigmentação. O extrato de alcaçuz contém glabridina, uma substância com propriedades inibidoras da tirosinase e efeito anti-inflamatório (90). O extrato de soja, que contém isoflavonas, vitamina E e inibidores de protease, oferecendo propriedades antioxidantes, contribui para a redução da hiperpigmentação (91–93). O extrato de Aloé vera contém como ativo a aloína que demonstra potencial despigmentante através da estimulação de recetores adrenérgicos nas melanócitos (94).

A diversidade de ativos despigmentantes reflete a complexidade da melanogénese, com cada ingrediente a atuar em diferentes etapas deste processo biológico. Esta abordagem multifacetada permite que as formulações cosméticas abordem a hiperpigmentação de forma abrangente, combinando mecanismos que vão desde a neutralização de radicais livres, inibição enzimática e aceleração da renovação celular, conforme ilustração na **Figura 1.4**.

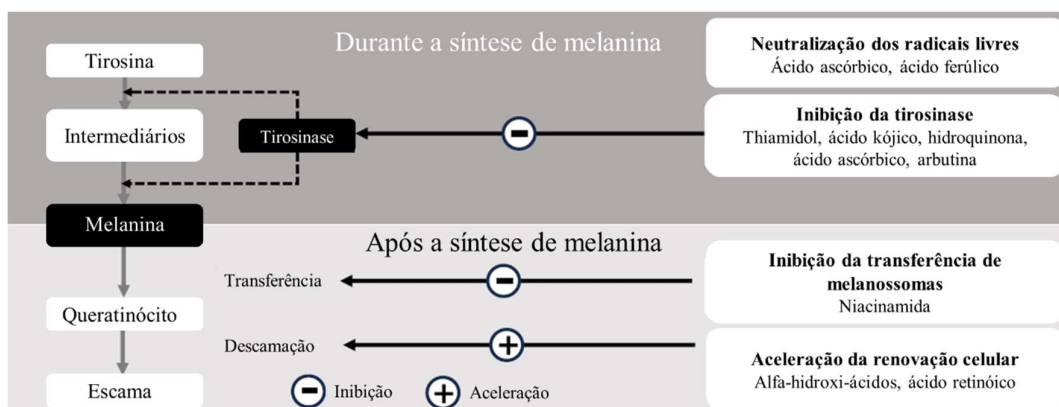


Figura 1.4 - Ação de ativos despigmentantes sobre as vias da melanogênese e da renovação celular da epiderme (adaptado de (65))

Independentemente do ativo utilizado, a eficácia dos tratamentos despigmentantes depende da sua concentração nas formulações e da causa subjacente da hiperpigmentação, bem como do tipo de pele. Além disso, é fundamental salientar que a aplicação diária de protetor solar é indispensável na prevenção e controlo do agravamento da hiperpigmentação, protegendo a pele dos danos induzidos pela radiação UV, garantindo a eficácia dos tratamentos (95,96).

1.5. Niacinamida

A niacinamida ou nicotinamida é um amido da niacina ou vitamina B3, sendo uma substância hidrofílica endógena e um precursor dos cofatores nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) (**Figura 1.5**), bem como, das suas formas reduzidas NADH e NADPH (97). A niacinamida, enquanto ingrediente cosmético, apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antienvhecimento, bem como uma ação despigmentante (98).

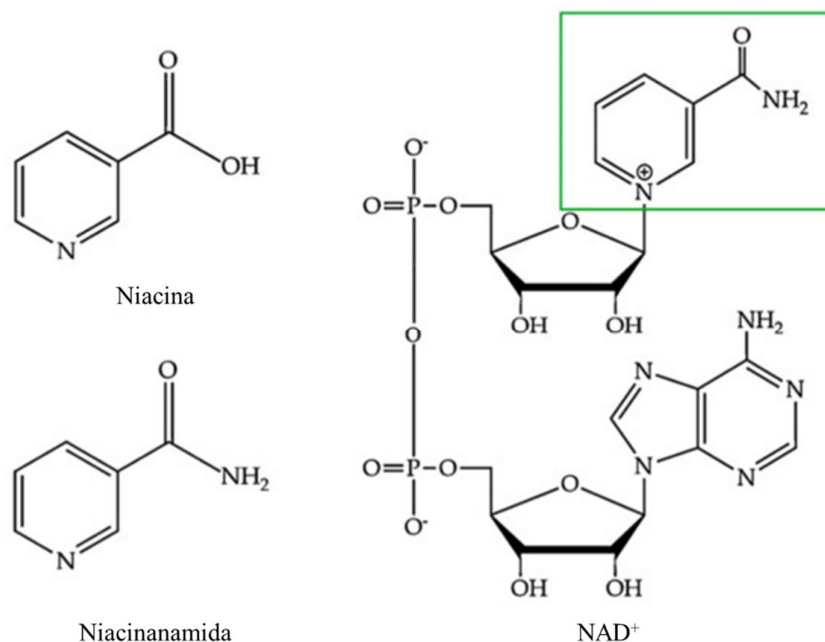


Figura 1.5 - Estruturas moleculares da niacina, niacinamida e NAD⁺ (adaptado de (99))

1.5.1. Benefícios na Barreira Cutânea

A aplicação tópica de niacinamida demonstra um impacto positivo na função de barreira do estrato córneo. Esta ação é atribuída ao aumento do tamanho e maturidade dos corneócitos, intensificando a coesão intercelular e aumentando a espessura do estrato córneo. Tal efeito está diretamente relacionado ao aumento dos níveis de ceramidas e ácidos gordos livres. A consequência direta destes mecanismos é a diminuição da perda de água transepidérmica, um indicador utilizado para avaliar a integridade da barreira epidérmica (100–103).

1.5.2. Propriedades Anti-Inflamatórias

A niacinamida, além dos benefícios para a barreira cutânea, exerce um papel crucial na modulação da resposta inflamatória da pele. Os seus efeitos anti-inflamatórios são mediados através de múltiplos mecanismos. Um dos mais relevantes é a inibição da poli(ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1), uma enzima que regula a transcrição de moléculas de adesão e mediadores pró-inflamatórios através do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B). Estudos indicam que a PARP-1 atua como coativador do NF- κ B, promovendo a expressão de genes inflamatórios em resposta a estímulos específicos (104). Esta interação induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8), a interleucina-12 (IL-12) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), bem como moléculas de adesão, incluindo a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) (105). A niacinamida, como inibidor da PARP-1 (**Figura 1.6**), reduz a produção destas moléculas, atenuando a resposta inflamatória (106,107).

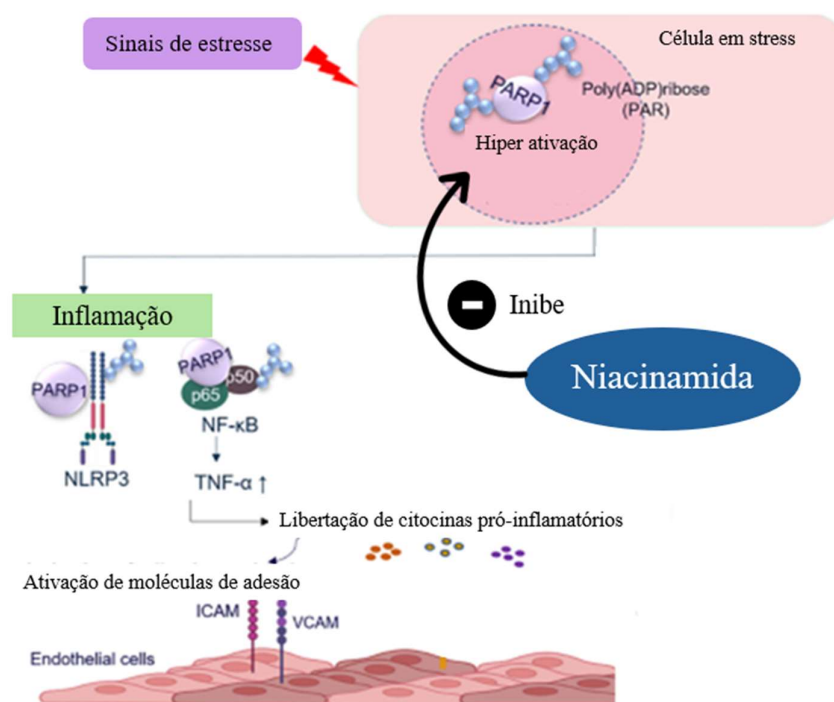


Figura 1.6 - Representação esquemática da ação anti-inflamatória da niacinamida. O composto atua como um inibidor da enzima PARP-1, que é ativada por sinais de estresse celular (adaptado de (104))

Outro mecanismo de ação relevante envolve a estabilização de mastócitos. A niacinamida inibe o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) (108), impedindo a desgranulação mastocitária e a subsequente liberação de histamina, um potente mediador inflamatório (108–110).

Adicionalmente, o composto regula a atividade de enzimas envolvidas na inflamação. A aplicação tópica de niacinamida reduz a atividade da plasmina, uma enzima proteolítica envolvida na degradação de proteínas da matriz extracelular e na ativação de outros mediadores inflamatórios (102).

É importante salientar que, com exceção da modulação enzimática, os demais mecanismos foram predominantemente evidenciados em estudos *in vitro* ou *in vivo* utilizando sistemas biológicos distintos da pele humana, como cultura de células (epitélio não queratinizado), modelos animais ou amostras de sangue, pelo que a sua aplicação tópica pode não seguir exatamente os mesmos padrões. Contudo, estudos clínicos sugerem que a aplicação tópica de niacinamida possui efeitos anti-inflamatórios na pele, embora os mecanismos exatos ainda estejam a ser investigados (111–113).

1.5.3. Propriedades Antioxidantes

Os antioxidantes são substâncias que têm a capacidade de atrasar ou prevenir a oxidação de substratos oxidáveis. Este conceito engloba diversos mecanismos, incluindo a remoção de oxigênio, a eliminação de espécies reativas de oxigênio e azoto, a ligação a íons metálicos e a regulação positiva das defesas antioxidantes endógenas (114).

Izdebska et al. (115), confirmaram os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta na linha celular CHO AA8, bem como o papel protetor da niacinamida contra esses danos. Este efeito protetor parece estar associado à estabilização do citoesqueleto celular, evidenciando o potencial da niacinamida como agente protetor contra os danos oxidativos e estruturais induzidos pela radiação UV.

Estudos também indicam que a niacinamida reduz a peroxidação lipídica, a oxidação proteica e os danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) induzidos por ROS. Estes efeitos conferem proteção às células da pele contra danos ambientais, como a radiação UV e a poluição. Estes efeitos antioxidantes não apenas minimizam os danos oxidativos, como

também previnem a apoptose celular através da estabilização do citoesqueleto e da promoção da reparação do DNA (116).

Além disso, a niacinamida também desempenha um papel crucial na melhoria da eficiência metabólica celular ao restaurar os níveis de NAD⁺, um cofator essencial para a manutenção da homeostase celular. Este mecanismo permite que as células preservem a sua capacidade antioxidante mesmo sob condições de stress oxidativo exacerbado, como na pele envelhecida ou exposta a agentes externos prejudiciais (117).

1.5.4. Efeitos Despigmmentantes

Este composto promove a despigmentação da pele por inibição reversível da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, diminuindo a acumulação de melanina na pele, sem ter efeito sobre a atividade da tirosinase (118,119), contrariamente à maioria dos despigmmentantes (98,120). Assim, a niacinamida é cada vez mais utilizada em produtos cosméticos e de higiene corporal como ingrediente com ação despigmmentante (121).

No contexto da transferência de melanossomas, a ativação do recetor ativado por protease 2 (PAR-2) nos queratinócitos desempenha um papel central na fagocitose de melanossomas. A niacinamida, ao inibir a ativação do PAR-2, reduz a internalização de melanossomas pelos queratinócitos, o que resulta na diminuição da pigmentação cutânea (122). Adicionalmente, a niacinamida atenua a resposta inflamatória induzida por radiação ultravioleta, um fator que amplifica a melanogénese, contribuindo indiretamente para a sua ação despigmmentante (123).

Assim, a niacinamida atua como um agente despigmmentante, inibindo a transferência de melanossomas e modulando vias relacionadas ao citoesqueleto, fagocitose e interação melanócito-queratinócito. Este efeito é complementado pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que reduzem a estimulação de melanócitos por fatores pró-inflamatórios e UV-induzidos, contribuindo para uma diminuição global da melanogénese (119).

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como principal objetivo conhecer e analisar as evidências científicas da utilização da niacinamida como ingrediente cosmético na abordagem cosmética da hiperpigmentação da pele.

2.2. Objetivos Específicos

Foram considerados objetivos específicos deste trabalho:

- Conhecer as condições de hiperpigmentação cutânea onde a niacinamida pode ser utilizada enquanto ingrediente na abordagem cosmética;
- Conhecer e analisar a eficácia da utilização de niacinamida em produtos cosméticos e de higiene corporal na abordagem cosmética da hiperpigmentação da pele;
- Conhecer e analisar a segurança da utilização de niacinamida em produtos cosméticos e de higiene corporal na abordagem cosmética da hiperpigmentação da pele.

3. Metodologia

A metodologia para esta revisão sistemática foi delineada com o objetivo de avaliar de forma rigorosa a eficácia da niacinamida como ingrediente único na hiperpigmentação. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura através da pesquisa bibliográfica na base de dados de literatura científica Pubmed, em junho de 2024, utilizando as palavras-chave: *niacinamide* OR *vitamin B3* OR *nicotinamide* AND *hyperpigmentation*, contidas no título ou no *abstract*.

Foram incluídos todos os artigos científicos originais, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola que descrevessem ensaios clínicos e/ou ensaios controlados randomizados e que avaliassem a ação despigmentante da niacinamida como ingrediente de produtos cosméticos e de higiene corporal, em humanos, sem restrição temporal.

Foram excluídos todos os trabalhos cuja metodologia e/ou desenho do estudo fossem inadequados, nomeadamente estudos não experimentais ou revisões da literatura. Adicionalmente, em linha com o objetivo de isolar o efeito da niacinamida e de forma a evitar a interferência de outros compostos ativos na avaliação da sua eficácia, foram também excluídos trabalhos que utilizassem formulações combinadas de niacinamida com outros ingredientes cosméticos. Esta exclusão foi crucial para garantir que quaisquer resultados obtidos pudessem ser atribuídos diretamente à niacinamida.

Inicialmente, foi realizada a leitura do título e resumo, numa abordagem inicial para aplicação dos critérios acima referidos. Os artigos selecionados foram posteriormente sujeitos a uma leitura integral, que ainda poderia resultar na sua exclusão.

4. Resultados

4.1. Caracterização dos estudos

Após aplicação da equação de pesquisa, foram encontrados 67 artigos. Destes, apenas 16 correspondiam a artigos originais de ensaios clínicos ou ensaios controlados randomizados que utilizavam niacinamida enquanto ingrediente em PCHC para a abordagem da hiperpigmentação. Após leitura integral ou do *abstract*, 13 foram rejeitados. Deste total, 10 foram excluídos por utilizarem formulações combinadas de niacinamida com outros ingredientes, e os restantes 3 por não avaliarem especificamente o efeito da niacinamida na hiperpigmentação, totalizando 3 artigos para a revisão sistemática da literatura (**Figura 4.1**).

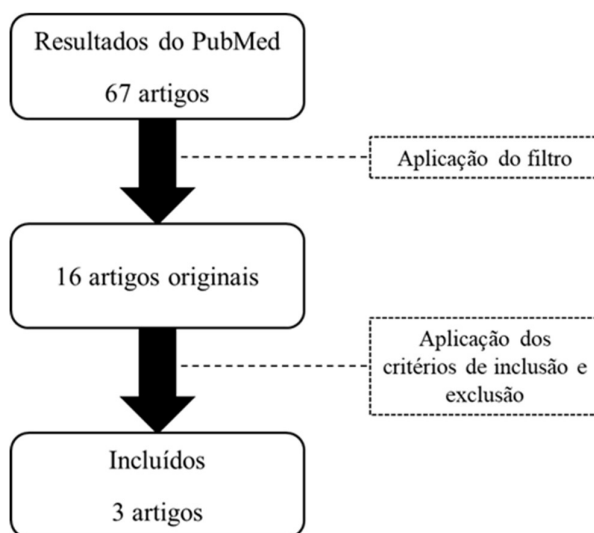


Figura 4.1 - Diagrama de fluxo da metodologia aplicada nesta revisão

Os estudos incluídos foram conduzidos em diferentes regiões geográficas, com destaque para um estudo colaborativo entre os Estados Unidos da América (EUA) e o Japão (124), além de pesquisas independentes no México (125) e no Japão (126). Esta diversidade geográfica demonstra que o interesse no uso da niacinamida como despigmentante ultrapassa barreiras geográficas e étnicas. O trabalho mais antigo foi publicado em 2002 (126) e o mais recente em 2019 (125) (**Tabela 4.1**).

Tabela 4.1 - Caraterização dos ensaios clínicos selecionados

Autores/ Ano	Tipo de estudo e duração	Formulações e participantes	Caraterização das participantes	Métodos	Metodologia de avaliação da hiperpigmentação	Resultados
<p>Hakozaki, T. et al., 2002 (126)</p>	<p>Duplo cego, controlado por placebo, randomizado, com divisão facial</p> <p>10 semanas (2 semanas de período de normalização + 8 semanas de tratamento)</p>	<p>Ensaio clínico I: Controlo: veículo hidratante (emulsão O/A) Intervenção: veículo hidratante + niacinamida a 5%</p>	<p>Nº total de participantes: 18</p> <p>Idades: 25 – 60</p>	<p>Aplicação em um lado do rosto do produto com niacinamida 5% e veículo do outro lado, 2 vezes por dia</p>	<p>Análise de imagem: Análise computacional de fotografias dos dois lados da face</p> <p>Avaliação visual: Avaliação subjetiva por 7 jurados das imagens capturadas</p> <p>Autoavaliação por questionário (escala de – 2 a + 2)</p>	<p>Análise de imagem: Tratamento com niacinamida 5% reduziu a área hiperpigmentada em mais de 10% após 4 semanas e cerca de 25% após 8 semanas ($p < 0,05$)</p> <p>Avaliação visual: Redução média da hiperpigmentação em 0,8 pontos com niacinamida 5%.</p> <p>Autoavaliação: 13/18 participantes relataram melhora na hiperpigmentação após 4 semanas. 15/18 participantes relataram melhora na hiperpigmentação após 8 semanas.</p>
		<p>Ensaio clínico II: Controlo I: veículo (emulsão O/A) Controlo II: veículo com FPS 15 Intervenção: Veículo com FPS 15 + niacinamida a 2%</p>	<p>Número total de participantes: 120</p> <p>1º grupo (n=40): controlo I e controlo II 2º grupo (n=40): controlo II e intervenção</p>	<p>Aplicação 2 vezes por dia das formulações nos respetivos lados do rosto</p>	<p>Análise de imagem: Análise computacional de fotografias dos dois lados da face</p> <p>Avaliação visual: Avaliação subjetiva de 7 jurados, das imagens capturadas</p>	<p>Análise de imagem: Niacinamida + protetor solar aumentou a luminosidade (L^*) em 2 pontos após 6 semanas. A vermelhidão diminuiu 0,5 após 8 semanas com niacinamida + FPS 15.</p>

Autores/ Ano	Tipo de estudo e duração	Formulações e participantes	Caraterização das participantes	Métodos	Metodologia de avaliação da hiperpigmentação	Resultados
			3º grupo (n=40): controlo I e intervenção Idades: 18 – 30		Autoavaliação por questionário (escala de – 2 a + 2)	Após 8 semanas, o amarelecimento reduziu 1,4 para niacinamida + FPS 15. Diferença significativa apenas com o veículo. Avaliação visual: Redução média da hiperpigmentação em 2 pontos com niacinamida + FPS 15. Autoavaliação: Não houve diferenças significativas entre as formulações.
Bissett, D. et al., 2009 (124)	Duplo cego, controlado por placebo, randomizado, com divisão facial 10 semanas (2 semanas de período de normalização + 8 semanas de tratamento)	Estudo japonês: Controlo (n=40): emulsão Intervenção (n=80): emulsão com niacinamida a 5% Estudo caucasiano: Controlo: emulsão Intervenção: emulsão com niacinamida a 5%	Nº total de participantes: 80 Idades: 25 – 55 Nº total de participantes: 152 Idades: 40 – 65	Aplicação em metade do rosto do produto com niacinamida 5% e outra metade com placebo, 2 vezes por dia	Avaliação de imagens digitais através de análise quantitativa da percentagem de área hiperpigmentada no início, após 4 e 8 semanas	Redução da área hiperpigmentada em $\approx 0,01$ pontos percentuais após 8 semanas usando a formulação com niacinamida a 5% ($p =$ $0,003$ vs. controlo) Aumento da área hiperpigmentada em $\approx 0,5$ após 8 semanas usando a formulação com niacinamida a 5% ($P = 0,07$ vs. controlo)

Autores/ Ano	Tipo de estudo e duração	Formulações e participantes	Caraterização das participantes	Métodos	Metodologia de avaliação da hiperpigmentação	Resultados
Campuzano-García, A. et al., 2019 (125)	Randomizado, duplo cego, com grupo controlo 8 semanas	Grupo controlo (n=10): creme hidratante da marca cetaphil® Grupo intervenção (n=10): creme com niacinamida a 4%	Nº total de participantes: 20 Idade média: 18 – 35 Fototipo de pele: IV – V	Aplicação 1 vez por dia à noite	Quantificação da expressão de DNA Metiltransferase 1 (DNMT1) através de Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa com Transcrição Reversa (RT-qPCR) Parâmetros avaliados usando um espectrofotómetro de refletância: luminosidade, eritema, Índice de Área e Severidade do Melasma (MASI) e Intensidade Média de Fluorescência (MFI), no início a após 8 semanas	Grupo da niacinamida a 4%: Expressão de DNMT1: após 8 semanas passou de 7 para 0,5 (p < 0,05) MFI: após 8 semanas passou de 70 para 50 (p = 0,04) MASI: após 8 semanas passou de 15,4 para 10,4 (p = 0,03)

Legenda: DNMT1 - DNA Metiltransferase 1; MASI - Índice de Área e Severidade do Melasma; MFI - Intensidade Média de Fluorescência; RT-qPCR - Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa com Transcrição Reversa.

Todos os estudos demonstraram uma melhoria da hiperpigmentação através do uso de uma formulação contendo apenas niacinamida a uma concentração de 2 – 5%. Dados referentes a outras formulações ou combinações de substâncias não foram incluídos para maior clareza na apresentação dos efeitos da niacinamida enquanto ingrediente despigmentante.

Os três estudos incluídos (124–126) avaliaram a eficácia despigmentante da niacinamida em mulheres adultas, com idades entre 18 e 65 anos, afetadas por hiperpigmentação de etiologia diversa (lentigos solares, melasma e/ou hiperpigmentação pós-inflamatória). O período de intervenção situou-se, em geral, entre 8 e 10 semanas, muitas vezes precedido por uma fase de normalização (primeiras 2 semanas), em que se restringiu o uso de produtos tópicos (124,126).

Adicionalmente, 4 dos 5 protocolos de estudo incorporaram protetor solar (FPS 15 ou 50+) como parte do regime. No estudo remanescente (126), a inclusão de um grupo controlo sem protetor solar permitiu verificar potenciais efeitos sinérgicos com o tratamento. Do ponto de vista metodológico, a divisão facial (*split-face*) foi frequentemente utilizado (124,126).

Nos ensaios clínicos conduzidos por Hakozaiki et al. (126), realizados entre maio e julho de 1998, implementaram-se três métodos de avaliação: análise computacional, avaliação visual subjetiva por jurados independentes e autoavaliação pelas participantes, em ambos os estudos. Adicionalmente, no ensaio clínico II, as imagens da análise computacional foram submetidas a um sistema de processamento que quantificou as alterações nos parâmetros cromáticos L^* , a^* e b^* .

A análise computacional baseou-se em fotografias de alta resolução capturadas de ambos os lados da face das participantes no início do estudo (semana 0) e nas semanas 4 e 8. Estas imagens foram submetidas a um sistema de processamento que mediu a área total de hiperpigmentação em milímetros quadrados (mm^2), permitindo uma comparação objetiva com os valores iniciais (126).

Complementarmente, foi realizada uma avaliação visual por sete jurados independentes, que compararam as imagens capturadas no início e nas semanas 4, 6 (para o ensaio clínico II) e 8. Os jurados, cegos quanto ao tipo de tratamento aplicado e à ordem cronológica das imagens, classificaram a magnitude das alterações percebidas numa escala de 1 a 4.

Este método visou validar e complementar os resultados obtidos pela análise computacional (126).

A autoavaliação das participantes foi conduzida através de questionários aplicados nas semanas 4 e 8. As participantes avaliaram as alterações percebidas na quantidade e na intensidade das áreas hiperpigmentadas, utilizando uma escala de -2 a +2, onde valores positivos indicavam melhoria e valores negativos indicavam agravamento (126).

Dois estudos clínicos realizados por Bisset et al. (124) avaliaram o efeito de uma formulação contendo niacinamida a 5% na hiperpigmentação cutânea. Estes estudos, um conduzido no Japão e outro nos EUA, ambos entre março e maio, utilizaram imagens digitais padronizadas para quantificar a área hiperpigmentada, no início, após 4 semanas e após 8 semanas.

Campuzando-García et al. (125) apenas selecionaram mulheres diagnosticadas com melasma malar, excluindo participantes com outras condições de pigmentação. Foram realizadas biópsias cutâneas nas lesões e em áreas adjacentes não afetadas para determinar o estado de metilação global e a expressão das enzimas DNA metiltransferases (DNMT). As amostras foram congeladas, processadas e analisadas posteriormente por imunofluorescência, RT-qPCR e microscopia de fluorescência, permitindo a avaliação detalhada da metilação de citosinas nos tecidos afetados.

4.2. Eficácia

A eficácia da niacinamida em PCHC foi avaliada nos três trabalhos com metodologias diferentes. Todos utilizaram metodologias de análise clínica, como os métodos colorimétricos e medidas de avaliação da pigmentação. Contudo, Campuzano-García et al. (125) e Hokazaki et al. (126) utilizaram metodologias complementares de avaliação da eficácia da niacinamida, enquanto agente despigmentante.

4.2.1. Redução da Área Hiperpigmentada

Em todos os trabalhos analisados (124–126), a diferença entre o grupo ou lado tratado com niacinamida e o grupo ou lado controlo tornou-se estatisticamente significativa a partir da quarta semana, mantendo-se ou aumentando até à oitava semana. Num dos estudos (126), o efeito adicional da niacinamida foi especialmente notório no início da aplicação.

No ensaio clínico I de Hakozaki et al., (126) a análise de imagem revelou que o tratamento com niacinamida 5% reduziu a área total de hiperpigmentação em mais de 10% após quatro semanas e cerca de 25% após oito semanas, em relação aos valores basais. Embora o veículo também tenha demonstrado uma redução na área de hiperpigmentação (cerca de 15% após 8 semanas), a diferença entre as reduções obtidas com niacinamida e com o veículo foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$) e manteve-se inalterada desde a quarta semana até ao final do estudo (**Figura 4.2**).

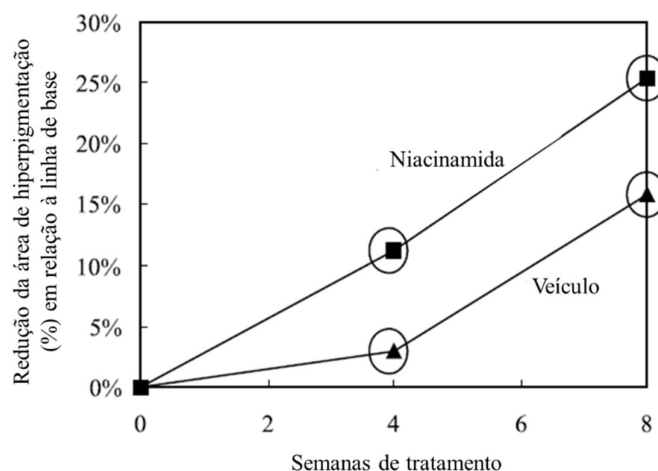


Figura 4.2 - Redução percentual da área de hiperpigmentação em relação à linha de base para os lados da face tratados com niacinamida e com veículo. Os pontos individuais circunscritos na mesma semana de utilização indicam diferença significativa (adaptado de (126))

No ensaio clínico II de Hakozaki et al., (126) a avaliação visual revelou que, após quatro semanas de tratamento, a metade do rosto tratada com a combinação de niacinamida com protetor solar apresentou um aumento significativo na luminosidade da pele em comparação à metade facial tratada com o veículo ($P < 0,05$). Em contraste, o uso de protetor solar isolado, no mesmo período, não resultou em diferenças significativas em relação ao veículo (**Figura 4.3**).

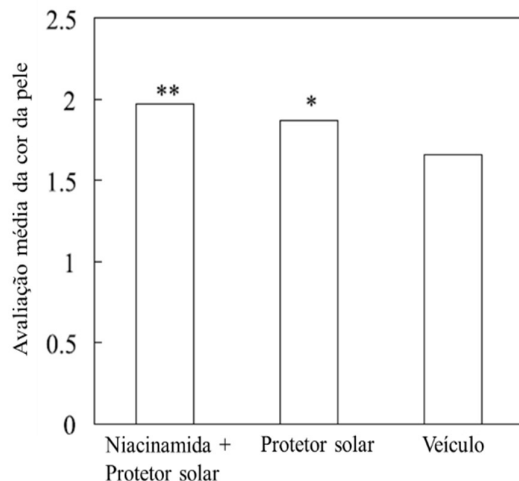


Figura 4.3 - Avaliação visual média da cor da pele, comparando o período pré-tratamento com a 4ª semana pós-tratamento. Diferenças vs. veículo: **P < 0,05, *P < 0,1 (não significativo) (adaptado de (125)).

No estudo japonês de Bissett et al. (124), observou-se uma redução na área hiperpigmentada com ambas as formulações na quarta semana; contudo, as diferenças em relação ao controlo não foram estatisticamente significativas. Na oitava semana, os resultados demonstraram uma redução significativa na área hiperpigmentada no lado tratado com a formulação contendo niacinamida a 5%, comparativamente ao início do estudo. Em contraste, no lado controlo, a área hiperpigmentada apresentou um aumento, evidenciando uma piora no quadro sem intervenção (**Figura 4.4**). A diferença entre os dois lados foi estatisticamente significativa (P = 0,003), reforçando a eficácia da niacinamida na redução da hiperpigmentação cutânea ao longo de 8 semanas.

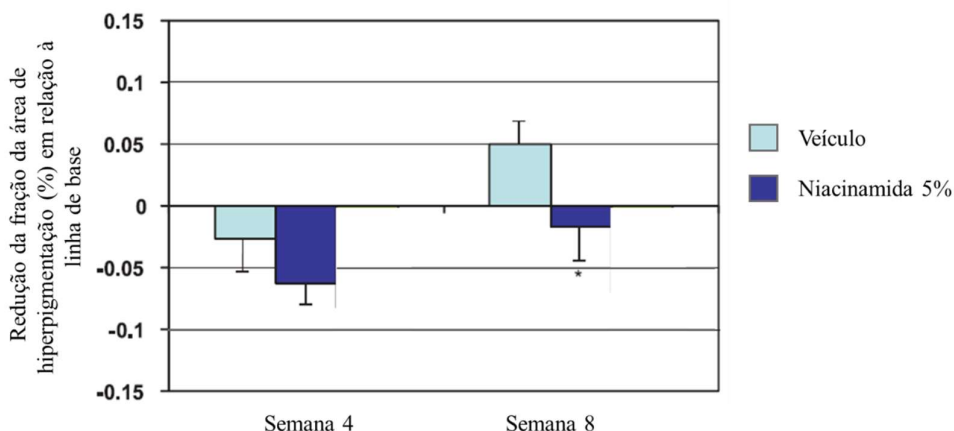


Figura 4.4 - Variação percentual da fração da área de hiperpigmentação em relação à linha de base na pele facial das participantes japonesas tratadas com a formulação veículo (n = 40) e com a formulação contendo 5% de niacinamida (n = 80). As barras de erro representam o erro padrão (EP). Os asteriscos indicam diferenças estatisticamente significativas. *P = 0.003 vs. veículo (adaptado de (124)).

No estudo realizado em caucasianos (124), observou-se que na quarta semana a área hiperpigmentada aumentou nas zonas tratadas com a formulação controlo, enquanto permaneceu praticamente inalterada nas áreas tratadas com niacinamida a 5%. Após oito semanas, verificou-se um aumento médio da área hiperpigmentada em todos os grupos. Contudo, o aumento nas áreas tratadas com niacinamida a 5% foi menor em comparação ao controlo (**Figura 4.5**). Apesar disso, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($P = 0,07$).

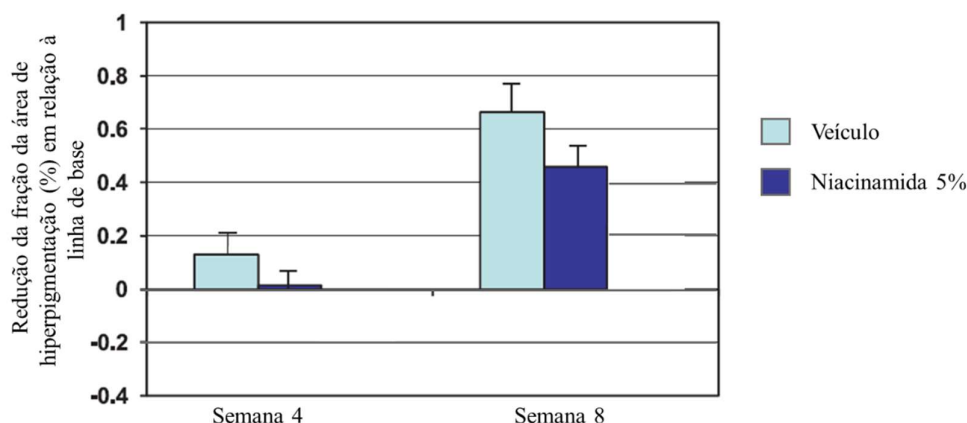


Figura 4.5 - Variação percentual da fração da área de hiperpigmentação em relação à linha de base na pele facial das participantes caucasianas tratadas com a formulação veículo e com a formulação contendo 5% de niacinamida. As análises foram baseadas nos resultados de 58 a 63 locais de tratamento para cada formulação em cada ponto temporal. As barras de erro representam o erro padrão. Na semana 8, $P = 0,07$ para Niacinamida 5% vs. veículo (adaptado de (124)).

4.2.2. Métodos Colorimétricos

O uso de colorimetria foi incluído em dois dos trabalhos (125,126), concentrando-se na análise dos parâmetros L^* , a^* e b^* . O parâmetro L^* reflete a luminosidade da pele, enquanto a^* e b^* correspondem às tonalidades vermelha e amarela, respetivamente (24).

Na generalidade, o aumento significativo de L^* foi observado após aplicação continuada de niacinamida, sendo por vezes mais notório quando combinada com protetor solar (126). As variações dos parâmetros a^* e b^* mostraram-se geralmente coerentes com a redução de eritema e amarelecimento, respetivamente (24,127).

O estudo clínico II de Hokazaki et al., (126) demonstrou um aumento progressivo no valor de L^* ao longo do período de avaliação, independentemente da formulação

utilizada. A aplicação isolada de protetor solar resultou num aumento significativo na luminosidade cutânea em comparação com o veículo após quatro semanas, efeito que se intensificou até à oitava semana. Contudo, o tratamento com a combinação de niacinamida e protetor solar exibiu uma eficácia superior, com um incremento contínuo ao longo das semanas. A diferença entre o uso combinado de niacinamida + protetor solar e o uso de protetor solar isolado foi estatisticamente significativa após quatro semanas ($P < 0,05$), mas não se manteve na oitava semana (**Figura 4.6a**).

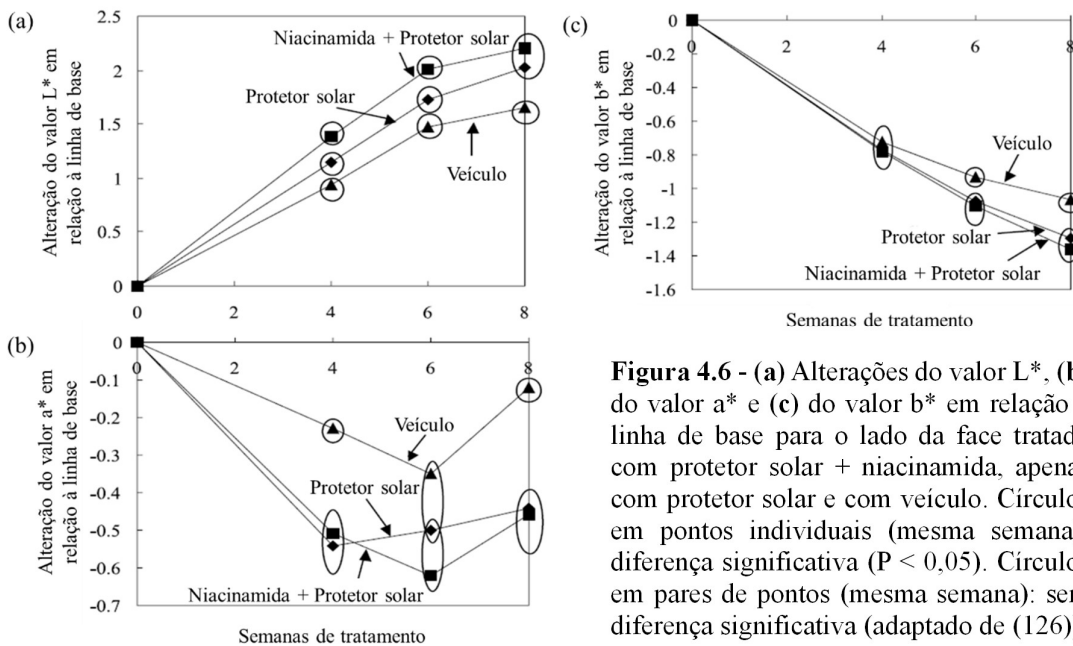


Figura 4.6 - (a) Alterações do valor L*, **(b)** do valor a* e **(c)** do valor b* em relação à linha de base para o lado da face tratado com protetor solar + niacinamida, apenas com protetor solar e com veículo. Círculos em pontos individuais (mesma semana): diferença significativa ($P < 0,05$). Círculos em pares de pontos (mesma semana): sem diferença significativa (adaptado de (126)).

Em relação ao valor a*, observou-se uma redução após quatro semanas de tratamento, com um mínimo registado às seis semanas no grupo que utilizou niacinamida + protetor solar. Após quatro semanas, ambas as metades faciais tratadas com niacinamida + protetor solar e as tratadas apenas com protetor solar apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa no valor de a* em comparação com o veículo. Contudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em nenhum momento do estudo (126) (**Figura 4.6b**).

O estudo de Hokazaki et al. (126) reportou uma diminuição expressiva do valor b* em todos os grupos, indicando uma melhoria global do tom de pele. O uso de protetor solar isolado e a combinação de niacinamida e protetor solar apresentaram uma redução

significativamente superior no valor de b^* em comparação com o veículo nos períodos de seis e oito semanas. Contudo, a análise comparativa direta a combinação de niacinamida e protetor solar e o protetor solar isolado não revelou diferenças estatisticamente significativas (**Figura 4.6c**).

Em Campuzano-García et al. (125), o grupo tratado com niacinamida demonstrou um aumento significativo da luminosidade cutânea, em contraste com a ausência de efeito no grupo placebo. Adicionalmente, não se verificou variação significativa do eritema em nenhum dos grupos avaliados (**Tabela 4.2**).

Tabela 4.2 - Alterações nos valores colorimétricos (L^* , a^*), no índice MASI e MFI em lesões de melasma tratadas com 4% de niacinamida e placebo; avaliadas no início e no final do estudo (adaptado de (125))

	Valores Iniciais		Valores após 8 semanas	
	Niacinamida 4% (n=10)	Placebo (n=10)	Niacinamida 4% (n=10)	Placebo (n=10)
L^*	46.5 ± 3.8	47.7 ± 3.8	52.7 ± 2.3	48.4 ± 4.2
a^*	11.7 ± 1.8	12.7 ± 0.9	11.4 ± 1.2	12.6 ± 2.5
MASI	15.4 ± 6.7	9.1 ± 1.4	10.4 ± 5.1	7.1 ± 1.2
MFI	70 ± 5	68 ± 3	50 ± 3	64 ± 2

4.2.3. Índice MASI, MFI e Avaliação de Melasma

O Índice de Área e Severidade do Melasma (MASI), a Intensidade Média de Fluorescência (MFI) e avaliação de melasma, foram parâmetros de avaliação da eficácia da ação da niacinamida utilizados num estudo de Campuzano-García et al. (125). A avaliação do MASI foi o parâmetro determinante para quantificar a progressão das lesões melásmicas, refletindo a sua extensão e gravidade. Os participantes que utilizaram niacinamida a 4% apresentaram uma redução estatisticamente significativa no MASI (15 a 35% de diminuição) em comparação com o grupo placebo. Em paralelo, a MFI também demonstrou uma diminuição significativa. Por outro lado, o grupo placebo não exibiu alterações relevantes nesse parâmetro (**Tabela 4.2**).

4.2.4. Metodologias complementares

4.2.4.1. Análise Epigenética

O estudo de Campuzano-García et al. (125) investigou parâmetros moleculares, em particular a expressão de DNMTs, como metodologia complementar ao MASI e MFI. Os resultados iniciais revelaram níveis elevados de DNMT1 em áreas hiperpigmentadas de melasma, face à pele não lesionada ($P = 0,02$). Após 8 semanas de tratamento tópico com niacinamida a 4%, verificou-se redução significativa da expressão de DNMT1, associada à melhoria clínica do melasma, evidenciada pela diminuição do MASI e da MFI (**Figura 4.7**).

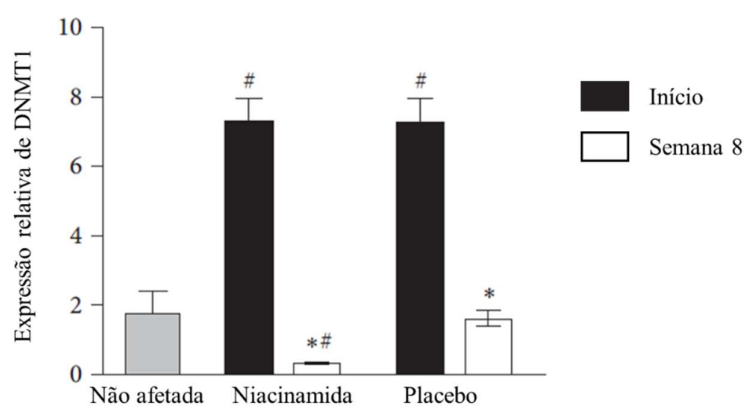


Figura 4.7 - Expressão relativa dos mRNAs de DNMT1 em biópsias de pele de participantes no início e após 8 semanas de tratamento com placebo e niacinamida a 4%, quantificada por RT-qPCR. Os resultados foram normalizados em relação ao gene 18s. Os resultados correspondem à média \pm desvio padrão de cada grupo ($n=10$). * Diferenças significativas antes do tratamento; # diferenças significativas em relação à pele não afetada, com $p < 0,05$. (adaptado de (125))

A análise da via epigenética não foi abordada nos estudos das populações japonesa e caucasiana (124,126).

4.2.4.2. Transferência de Melanossomas e Ensaio *In Vitro*

Para avaliar o impacto da niacinamida em diversos processos relacionados à melanogénese e pigmentação cutânea, Hokazaki et al. (126) conduziram cinco ensaios *in vitro* com abordagens metodológicas distintas (**Tabela 2.3**).

Tabela 2.3 - Caracterização dos ensaios in vitro de Hokozaki et al. (126)

Tipo de ensaio	Objetivo	Método	Resultados
Ensaio de inibição da tirosinase	Avaliar a interferência da niacinamida na atividade catalítica da tirosinase	Diferentes doses de niacinamida foram adicionadas a uma mistura de tirosinase de cogumelo e L-tirosina, e a produção de melanina foi medida pela absorvância a 490 nm após 24 horas, com e sem niacinamida.	A absorvância foi semelhante para concentrações de 0,1 mM a 10 mM de niacinamida e sua ausência ($0,20 < A_{490} < 0,30$)
Ensaio de melanina com monocultura de melanócitos	Investigar o efeito da niacinamida na produção de melanina e na viabilidade de melanócitos em cultura.	Melanócitos humanos foram cultivados na presença (1,0 mmol/L) ou ausência de niacinamida por 12 dias. A quantidade de melanina foi avaliada visualmente nos <i>pellets</i> celulares e quantificada espectralmente após a solubilização dos <i>pellets</i> .	A niacinamida não alterou a quantidade de melanina observada nos <i>pellets</i> celulares ou quantificada espectralmente ($0,3 < A_{490} < 0,4$)
Ensaio de tirosinase hidroxilase e DOPA oxidase	Avaliar o efeito da niacinamida em diferentes parâmetros relacionados à melanogénese em culturas de melanócitos e queratinócitos	<p>Melanócitos foram tratados com 0,1 mmol/L ou 1,0 μmol/L de niacinamida por 7 dias e avaliados quanto ao número de células, atividade da tirosinase hidroxilase e atividade da DOPA oxidase.</p> <p>Queratinócitos foram tratados com 1,0 mmol/L, 0,1 mmol/L ou 1,0 μmol/L de niacinamida, e a proliferação celular foi avaliada.</p>	<p>Número de melanócitos ($\times 10^{-4}$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não tratados $\approx 34,00$; • Niacinamida a 0,1 mmol/L $\approx 36,50$; • Niacinamida a 1,0 μmol/L $\approx 35,50$ <p>Atividade da tirosinase hidroxilase ($\times 10^6$ /min.h.mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não tratados $\approx 0,25$; • Niacinamida a 0,1 mmol/L $\approx 0,33$; • Niacinamida a 1,0 μmol/L $\approx 0,32$ <p>Atividade da DOPA oxidase (/h.mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não tratados $\approx 0,84$; • Niacinamida a 0,1 mmol/L $\approx 0,92$; • Niacinamida a 1,0 μmol/L $\approx 1,00$ <p>Número de queratinócitos ($\times 10^{-4}$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não tratados $\approx 18,25$; • Niacinamida a 1,0 mmol/L $\approx 11,13$;

Tipo de ensaio	Objetivo	Método	Resultados
			<ul style="list-style-type: none"> • Niacinamida a 0,1 mmol/L \approx 12,25; • Niacinamida a 1,0 μmol/L \approx 25,88 <p>Nenhum valor foi estatisticamente significativo</p>
Ensaio com Epiderme Reconstruída Pigmentada (PREP):	Avaliar o efeito da niacinamida na pigmentação em um modelo de pele tridimensional que inclui queratinócitos e melanócitos.	Foram construídas seis preparações (PREPs), sendo três tratadas com 1,0 mmol/L de niacinamida por 10 dias e três mantidas como controlo (não tratadas). A pigmentação foi avaliada visualmente.	Todas as PREPs tratadas com niacinamida apresentaram uma pigmentação visivelmente mais clara do que as PREPs controlo.
Ensaio de transferência de melanossomas em co-cultura de melanócitos e queratinócitos	Investigar a influência da niacinamida na transferência de melanossomas de melanócitos para queratinócitos	Melanócitos e queratinócitos foram cultivados em co-cultura na presença ou ausência de 1,0 mmol/L de niacinamida por 6 dias. A transferência de melanossomas foi avaliada por citometria de fluxo, utilizando um fluorocromo para marcar os melanossomas	A niacinamida reduziu a quantidade de melanossomas transferidos em aproximadamente 35 – 68%, dependendo da linha celular de queratinócitos utilizada.

Legenda: PREP - Epiderme Reconstruída Pigmentada

No ensaio de inibição da tirosinase, a niacinamida não demonstrou interferência direta com a enzima, contrastando com outros agentes despigmentantes previamente discutidos. Adicionalmente, no ensaio de monocultura de melanócitos, não se observou alteração na quantidade de melanina produzida, sugerindo que a niacinamida não atua diretamente na síntese de melanina em melanócitos isolados. No ensaio de tirosinase hidroxilase e DOPA oxidase, parâmetros relacionados à melanogénese foram avaliados em culturas de melanócitos e queratinócitos submetidas a diferentes concentrações de niacinamida. Embora tenham sido observadas ligeiras variações no número de células e na atividade enzimática, os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (126).

Contrariamente, em ensaios de co-cultura (melanócitos + queratinócitos) e em modelos de epiderme reconstruída pigmentada (PREP), a presença de niacinamida resultou numa diminuição significativa (35% a 68%) da internalização de melanossomas pelos queratinócitos, confirmando a sua atuação numa etapa crucial do processo de pigmentação (126). Em conjunto, estes resultados de ensaios *in vitro* apontam para que o mecanismo principal através do qual a niacinamida influencia a pigmentação cutânea seja a modulação da interação melanócito-queratinócito.

4.2.5. Autoavaliação Subjetiva

Apesar de a avaliação quantitativa ser predominante, Hakozaiki et al. (126) incluíram questionários de autoavaliação para aferir a perceção das participantes sobre clareamento e uniformização do tom de pele. No ensaio clínico I, após oito semanas, aproximadamente 80% das participantes reportaram uma redução na cor e cerca de 70% uma diminuição no número de áreas hiperpigmentadas nas suas autoavaliações. Esses resultados foram consistentes com os dados instrumentais. Em contraste, no ensaio clínico II, as autoavaliações das participantes revelaram que a cor da pele permaneceu inalterada ou apresentou clareamento a partir das quatro semanas, com todos os grupos a reportar uma melhoria na cor da pele às oito semanas. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento em nenhum dos momentos de avaliação.

4.3. Segurança e Tolerabilidade

A niacinamida demonstrou um bom perfil de segurança. Registou-se apenas uma desistência por irritação cutânea ligeira no estudo japonês (124), enquanto no estudo caucasiano (124) cinco participantes desistiram por motivos não relacionados com o tratamento, sem relatos de eventos adversos associados ao uso da formulação. Os demais estudos não fizeram referência a desistências ou ao surgimento de reações adversas.

5. Discussão

A análise conjunta dos estudos incluídos (124–126) confirma a eficácia e o perfil de segurança favorável da niacinamida, em concentrações de 2% a 5%, como um ingrediente ativo relevante na abordagem cosmética da hiperpigmentação cutânea. Mais do que uma simples confirmação, a leitura cruzada destes trabalhos permite aprofundar a compreensão dos seus mecanismos de ação, das nuances da sua eficácia clínica e dos fatores contextuais que modulam a sua resposta, como a etnia e a exposição solar.

5.1. Eficácia Clínica da Niacinamida

A eficácia clínica da niacinamida foi consistentemente demonstrada através de diversas metodologias. No estudo I de Hakozaki et al. (126), a formulação a 5% resultou numa redução significativa da área hiperpigmentada (superior a 10% após quatro semanas e a alcançar aproximadamente 25% em oito semanas), um dado corroborado tanto por avaliações visuais independentes como pela autoavaliação das participantes, onde uma parte significativa reportou melhorias. De forma semelhante, Campuzano-García et al. (125) observaram uma diminuição expressiva do índice MASI (15-35%) em mulheres com melasma tratadas com niacinamida a 4%. A eficácia foi igualmente notória no estudo de Bissett et al. (124) com a população japonesa, onde se observou uma redução estatisticamente significativa da pigmentação.

Esses achados de eficácia da niacinamida são consistentes com um crescente corpo de evidências na literatura que apontam para a capacidade da niacinamida em modular a pigmentação. Um estudo recente demonstrou que a niacinamida a 3% foi capaz de reduzir o conteúdo de melanina e aumentar a luminosidade num modelo equivalente de pele 3D, mesmo quando utilizada isoladamente (128). Adicionalmente, um ensaio clínico conduzido no mesmo artigo reforçou estes achados, evidenciando melhorias significativas na cor e luminosidade na pele, com progressos contínuos ao longo de 12 semanas de avaliação (128).

No entanto, a convergência entre dados objetivos e subjetivos não foi universal. Embora o ensaio clínico II de Hakozaki et al. (126) tenha revelado melhorias nos métodos colorimétricos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na perceção

das participantes entre os diferentes grupos. Esta discrepância pode ser atribuída à natureza gradual e subtil da mudança, que pode dificultar a perceção subjetiva das melhorias que são objetivamente detetáveis por instrumentos (129,130). Esta observação sublinha a importância de complementar a avaliação subjetiva com métodos instrumentais objetivos para uma compreensão mais completa da eficácia.

Um ponto de discussão relevante, levantado por Hakozaki et al. (126), é a aparente estabilização do efeito terapêutico, uma vez que a diferença entre o tratamento e o veículo não continuou a aumentar após as primeiras quatro semanas. Uma hipótese plausível é o estabelecimento de um equilíbrio entre a regulação positiva da melanogénese nas áreas hiperpigmentadas e a regulação negativa induzida pela niacinamida. Este equilíbrio sugere que, após um certo nível de redução, a produção de melanina estabiliza, limitando o efeito adicional do tratamento. Alternativamente, é possível que apenas uma fração da hiperpigmentação seja sensível à niacinamida, com as áreas restantes a serem menos recetivas ao tratamento. Esta heterogeneidade na resposta pode ser, em parte, explicada pela diversidade de etiologias da hiperpigmentação (lentigos, melasma, entre outros) nas amostras, cujos mecanismos fisiopatológicos distintos podem responder de forma variável à intervenção da niacinamida. Ainda assim, a eficácia da niacinamida na redução da área hiperpigmentada, que se tornou estatisticamente significativa a partir da quarta semana, reforça a rapidez do seu início de ação, sugerindo uma modulação precoce da resposta inflamatória (124,126).

5.2. Mecanismos de Ação da Niacinamida

A base para os resultados clínicos é fornecida pelos ensaios *in vitro* de Hakozaki et al. (126). Estes ensaios foram cruciais para demonstrar que o principal mecanismo de ação da niacinamida não reside na inibição direta da enzima tirosinase nem na redução da produção de melanina em melanócitos isolados, demonstrados pelas avaliações da atividade catalítica da tirosinase, da produção direta de melanina e do número de células em sistemas de monocultura de melanócitos, bem como da proliferação de queratinócitos, nos quais nenhum revelou alterações estatisticamente significativas. Pelo contrário, o seu efeito despigmentante deriva da sua capacidade de inibir a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos circundantes, com uma redução reportada até

68%. Esta interferência na etapa final da distribuição da melanina na epiderme, validada em modelos de co-cultura e de pele reconstruída, explica a redução visível da pigmentação observada clinicamente nos diferentes estudos. Este efeito é consistente com a literatura que descreve a capacidade da niacinamida de inibir processos mediados por proteínas envolvidas na transferência de melanossomas, sem impactar diretamente a tirosinase (118,131).

Adicionando uma nova camada de complexidade, o trabalho de Campuzano-García et al. (125) sugere um mecanismo de ação complementar, de natureza epigenética, não abordado nos outros dois estudos. A investigação revelou que as lesões de melasma apresentavam níveis basais elevados da enzima DNMT1, indicando um estado de hipermetilação do DNA. Este achado é consistente com a hipótese de que o melasma está associado a alterações epigenéticas que modulam a atividade dos melanócitos e de outras células envolvidas na pigmentação cutânea (132).

Após 8 semanas de tratamento com niacinamida a 4%, observou-se uma redução drástica e estatisticamente significativa na expressão desta enzima, que se correlacionou diretamente com a melhoria clínica do melasma, medida pela redução dos índices MASI e MFI (125). Esta descoberta sugere que a niacinamida pode exercer o seu efeito despigmentante, pelo menos em parte, através de um mecanismo epigenético que envolve a modulação da hipermetilação do DNA em melanócitos hiperativos.

A hipótese mais plausível para este efeito reside no papel da niacinamida como precursora de NAD^+ , um cofator essencial para enzimas como as PARPs (Poli(ADP-ribose) polimerases), que participam na reparação do DNA e na regulação genómica (104,133). Ao aumentar os níveis intracelulares de NAD^+ , a niacinamida pode facilitar a remoção de grupos metilo do DNA, promovendo uma expressão génica mais equilibrada nas lesões de melasma. Esta hipótese é coerente com estudos prévios que demonstraram a capacidade da niacinamida em reparar danos oxidativos e melhorar a estabilidade genómica em diferentes contextos celulares (134).

Assim, a niacinamida parece atuar através de uma abordagem dupla: um mecanismo já estabelecido de bloqueio da transferência de pigmento e um mecanismo inovador de modulação epigenética, particularmente relevante na fisiopatologia do melasma. No entanto, é importante ressaltar que a via epigenética carece de mais investigação para ser confirmada.

5.3. A Influência de Fatores Externos na Eficácia

O trabalho de Bissett et al. (124) é particularmente elucidativo ao demonstrar como fatores externos e diferenças étnicas podem modular a eficácia da niacinamida. No estudo com a população japonesa, a niacinamida revelou uma eficácia robusta e estatisticamente significativa ($P = 0,003$), cujo impacto se torna ainda mais evidente ao observar que o lado tratado apenas com o veículo demonstrou um agravamento da hiperpigmentação, sublinhando a importância da intervenção ativa. Em contraste, no estudo com a população caucasiana, não só a diferença face ao controlo não atingiu significância estatística ($P = 0,07$), como se verificou um aumento da área hiperpigmentada em todos os grupos, incluindo no lado tratado com niacinamida.

A explicação mais provável para esta discrepância, segundo os autores, não reside numa diferença biológica intrínseca na resposta à niacinamida, mas sim em hábitos culturais relacionados com a exposição solar e a fotoproteção. É amplamente reconhecido que a população japonesa, em geral, demonstra uma adesão mais rigorosa ao uso de protetor solar e a outras práticas de fotoproteção do que a maioria das populações ocidentais (135). É importante notar que ambos os estudos, o caucasiano e o japonês, foram conduzidos entre março e maio, um período de intensificação da radiação UV. Contudo, enquanto a adesão rigorosa ao protetor solar na população japonesa criou um ambiente mais controlado para a observação dos efeitos da niacinamida, a maior exposição solar acidental no grupo caucasiano pode ter atenuado ou até mesmo mascarado os benefícios do tratamento. Este contraste reforça o papel primordial da proteção solar na resposta terapêutica a agentes despigmentantes, tal como evidenciado pela literatura (96,136).

Este papel reside no facto de a proteção solar desempenhar um papel crucial na prevenção e tratamento de irregularidades pigmentares, como a hiperpigmentação pós-inflamatória, melasma, entre outros (137,138). A exposição à radiação solar (incluindo não apenas a

radiação UV, mas também a luz visível) é um fator comum que desencadeia ou agrava esses distúrbios, especialmente em fototipos de pele mais escuros, que são mais suscetíveis à pigmentação intensa e duradoura (139,140). Tradicionalmente, a fotoproteção concentra-se principalmente na filtração da radiação UV, cujo dano ao DNA é bem documentado (141). Contudo, a investigação recente sublinha o papel crítico da luz visível, especialmente na gama de comprimentos de onda azuis, na indução de hiperpigmentação. Contrariamente à radiação UV, a luz visível não causa danos diretos ao DNA, mas ativa diretamente os melanócitos através de vias fotorreceptoras, resultando na produção de melanina. Este mecanismo é particularmente relevante em fototipos mais escuros (142). Isto destaca a necessidade de uma abordagem integrada que combine agentes tópicos com estratégias de fotoproteção robustas, que não se limitem a filtros UV, mas incluam também ingredientes que protejam contra a luz visível, como os óxidos de ferro (143).

Esta conclusão é reforçada experimentalmente pelo ensaio clínico II de Hakozaki et al. (126), que testou niacinamida em combinação com um protetor solar (FPS 15). Embora o protetor solar isolado já promovesse um aumento na luminosidade da pele, refletido pelo incremento nos valores de L^* , a sua combinação com niacinamida resultou num benefício adicional e estatisticamente superior, particularmente notório nas fases iniciais do tratamento. Este efeito sinérgico inicial pode ser atribuído à ação anti-inflamatória e inibidora da transferência de melanossomas da niacinamida, mecanismos já bem documentados na literatura (98,111,119).

A análise dos valores cromáticos a^* (eritema) e b^* (amarelecimento) detalha esta interação, indicando uma melhoria geral no tom de pele. O tratamento combinado reduziu significativamente ambos os parâmetros em comparação com o veículo, com a redução do eritema a ser mais pronunciada nas primeiras seis semanas, sugerindo um efeito calmante transitório. A redução do eritema, em particular, é corroborada por outros estudos, que também demonstraram a capacidade da niacinamida em diminuir o parâmetro a^* após quatro semanas de aplicação (144). Contudo, para ambos os parâmetros, a diferença entre o tratamento combinado e o protetor solar isolado não se revelou estatisticamente significativa (126). Este dado sublinha que, embora a niacinamida ofereça um benefício complementar, o impacto do filtro solar é um fator dominante na modulação da pigmentação a longo prazo.

5.4. Segurança e Tolerabilidade

Comprovou-se que a niacinamida a 5% teve uma boa tolerabilidade, tanto no estudo japonês como no caucasiano, com apenas uma participante do primeiro a relatar uma ligeira irritação e sem quaisquer eventos adversos no segundo (124). Este perfil de segurança destaca o potencial da niacinamida como um ingrediente eficaz e seguro, mesmo para uso prolongado, em linha com o que a literatura demonstra. Testes clínicos em humanos confirmam consistentemente a natureza não irritante, não sensibilizante e não fotossensibilizante da niacinamida em doses de uso cosmético, com relatos de efeitos adversos pelos participantes sendo raros (145,146). Essa evidência é ainda reforçada pela conclusão do Painel de Especialistas do *Cosmetic Ingredient Review* (CIR), que a considera segura nas práticas atuais de uso e concentração em produtos cosméticos (147).

5.5. Avaliação Crítica dos Estudos

Do ponto de vista metodológico, a utilização do design *split-face* (divisão facial) na maioria dos estudos (124,126) é um ponto forte, minimizando a variabilidade interindividual e proporcionando controlo interno para comparações mais fiáveis entre formulações. Contudo, não elimina a possibilidade de viés por assimetrias naturais ou de exposição solar desigual. Simultaneamente, os modelos *in vitro*, embora fundamentais para elucidar mecanismos, são simplificações que não replicam a complexidade do ambiente cutâneo *in vivo*. A ausência da barreira epidérmica, da vascularização e da exposição a estímulos ambientais, como a radiação UV, impede a reprodução fiel da fisiologia da pele humana e das suas respostas a agentes externos, limitando a capacidade de extrapolar os resultados para o contexto clínico (148,149).

As limitações partilhadas pelos estudos clínicos, como o tamanho reduzido das amostras, a curta duração e a heterogeneidade das hiperpigmentações, restringem a generalização dos resultados. Futuras investigações seriam valiosas para avaliar os efeitos da niacinamida a longo prazo, em populações mais vastas e diversificadas, e com um controlo mais rigoroso da exposição solar. Seria particularmente interessante desenhar estudos que estratifiquem os resultados por tipo de hiperpigmentação, para clarificar a sua eficácia específica em cada condição.

Apesar da promissora via epigenética na ação da niacinamida, conforme evidenciado por Campuzano-García et al. (125), é crucial salientar a aparente singularidade deste achado na literatura consultada. Embora se reconheça a capacidade da niacinamida em inibir a hipermetilação do DNA em outros contextos (por exemplo, DNA viral) (150), e a hipermetilação do DNA seja um tópico relevante em pele hiperpigmentada (151), na pesquisa realizada para esta dissertação, este estudo foi o único que estabeleceu uma ligação direta entre a niacinamida e a inibição da hipermetilação do DNA especificamente associada à hiperpigmentação. Esta observação sublinha a necessidade de validação independente e aprofundamento desta via em futuras investigações para consolidar o seu papel nos mecanismos despigmentantes.

No panorama das abordagens terapêuticas para a hiperpigmentação, a literatura aponta para a importância crescente de estratégias que otimizem os resultados e superem as limitações da monoterapia. Neste sentido, a niacinamida demonstra um promissor potencial para formulações combinadas, conforme evidenciado pela investigação que explorou a sua sinergia com outros ativos despigmentantes, como ácido tranexâmico, arbutina, retinaldeído, resorcinol (128,152–155). Especificamente, observou-se que a niacinamida a 3% combinada com um inibidor da tirosinase resultou numa redução do conteúdo de melanina significativamente superior ($p < 0,05$) em comparação com os ativos isolados (126). Além disso, em ensaio clínico, o tratamento combinado foi estatisticamente superior à niacinamida sozinha na melhoria da luminosidade nas manchas de hiperpigmentação selecionadas, a partir da segunda semana (126). Estes resultados salientam o valioso papel da niacinamida em regimes de terapia combinada para o tratamento da hiperpigmentação, sugerindo uma vantagem potencial desta abordagem em relação à monoterapia.

6. Conclusão

A análise realizada nesta dissertação confirma o papel relevante da niacinamida na abordagem cosmética da hiperpigmentação, evidenciando a sua eficácia na redução de manchas e no controlo do tom de pele. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos em humanos corroboram a capacidade da niacinamida de inibir a transferência de melanossomas, principal mecanismo despigmentante identificado, sem interferir diretamente na atividade da tirosinase, conforme apontado por estudos anteriores. Assim, a niacinamida consolida-se como um ingrediente cosmético multifacetado, cuja ação despigmentante assenta primariamente na inibição da transferência de melanossomas, mas que também demonstra potencial em abordagens de modulação epigenética.

O sucesso terapêutico, contudo, está intrinsecamente ligado à implementação de uma fotoproteção rigorosa, um fator determinante que medeia a eficácia clínica final e que se mostrou essencial para minimizar a recorrência das manchas. Este facto sublinha a importância de estratégias integradas no tratamento da hiperpigmentação cutânea.

A niacinamida parece ser um ingrediente seguro e eficaz para a abordagem cosmética da hiperpigmentação, com potencial de aplicação em diferentes tipos de pele e associação a diversos veículos. No entanto, são necessários ensaios clínicos com amostras maiores e maior duração, a fim de confirmar e expandir a evidência acerca da eficácia da niacinamida.

7. Bibliografia

1. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology. 13th ed. McGraw-Hill Education; 2013.
2. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia e Fisiologia. 6th ed. Lusociência; 2005.
3. Kolarsick PAJB, Kolarsick, Maria Ann MSN A-C, Goodwin, Carolyn APRN-BC F. Anatomy and physiology of the skin. *J Dermatol Nurses Assoc.* 2011;3(4):203–13.
4. Vanputte CL, Regan JL, Russo AF. Seeley's Essentials of Anatomy and Physiology. 9th ed. Vol. 9, Journal of Thoracic Disease. McGraw-Hill Education; 2016.
5. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: Biology and development. *Postep Dermatol Alergol.* 2013;30(1):30–41.
6. Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochem Photobiol.* 2008;84:539–49.
7. Lee KW, Kim M, Lee SH, Kim KD. The Function of Autophagy as a Regulator of Melanin Homeostasis. *Cells.* 2022;11(2085).
8. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment—A Review. *Molecules.* 2023;28(12).
9. Hirobe T. Role of Dermal Factors Involved in Regulating the Melanin and Melanogenesis of Mammalian Melanocytes in Normal and Abnormal Skin. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4560).
10. Ito S, Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis - Pivotal roles of dopaquinone. *Photochem Photobiol.* 2008;84(3):582–92.
11. Prota G. Progress in the Chemistry of Melanins and Related Metabolites. *Med Res Rev.* 1998;8(4):525–56.
12. Sturm RA, Frudakis TN. Eye colour: Portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends Genet.* 2004;20(8):327–32.
13. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors.* 2009;35(2):193–9.
14. Slominski A, Zmijewski MA, Pawelek J. L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:14–27.
15. Jimbow K, Quevedo WC, Fitzpatrick TB, Szabo G. Some aspects of melanin biology: 1950-1975. *J Invest Dermatol.* 1976;67:72–89.
16. Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC, Wickett RR, Boissy RE. Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. *J Invest Dermatol.* 2001;117:341–7.
17. Thong HY, Jee SH, Sun CC, Boissy RE. The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. *Br J Dermatol.* 2003;149:498–505.

18. Alaluf S, Atkins D, Barrett K, Blount M, Carter N, Heath A. Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res.* 2002;15:112–8.
19. Flaxman BA, Sosis AC, Van Scott EJ. Changes in melanosome distribution in Caucasoid skin following topical application of nitrogen mustard. *J Invest Dermatol.* 1973;60(5):321–6.
20. Szabó G. The number of melanocytes in human epidermis. *Br Med J.* 1954;1016–8.
21. Staricco RJ, Pinkus H. Quantitative and qualitative data on the pigment cells of adult human epidermis. *J Invest Dermatol.* 1957;28:33–45.
22. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869–71.
23. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2668):1–44.
24. Chardon A, Cretois I, Hourseau C. Skin colour typology and suntanning pathways. *Int J Cosmet Sci.* 1991;13(4):191–208.
25. Del Bino S, Sok J, Bessac E, Bernerd F. Relationship between skin response to ultraviolet exposure and skin color type. *Pigment Cell Res.* 2006;19(6):606–14.
26. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34(6):1000–14.
27. Vashi NA, Kundu R V. Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol.* 2013;169(SUPPL. 3):41–56.
28. Young AR. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):80–5.
29. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res.* 2006;20:2–13.
30. Choi E, Kang Y, Kim J, Hwang J. Macelignan Inhibits Melanosome Transfer Mediated by Protease- Activated Receptor-2 in Keratinocytes. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):748–54.
31. Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res.* 2001;14(4):236–42.
32. Yang CY, Guo Y, Wu WJ, Man MQ, Tu Y, He L. UVB-Induced Secretion of IL-1 β Promotes Melanogenesis by Upregulating TYR/TRP-1 Expression In Vitro. *Biomed Res Int.* 2022;2022:1–9.
33. Bernerd F, Passeron T, Castiel I, Marionnet C. The Damaging Effects of Long UVA (UVA1) Rays: A Major Challenge to Preserve Skin Health and Integrity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8243):1–33.
34. Cho EB, Kim BC, Park EJ, Kwon IH, Cho HJ, Kim KH, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation. *J Dermatol.* 2012;39(10):850–

- 60.
35. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(4):253–62.
 36. Eisen D, Hakim MD. Minocycline-induced pigmentation: Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 1998;18(6):431–40.
 37. Mir A, Boyd KP, Meehan SA, McLellan B. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation. *Dermatol Online J*. 2013;19(12):19.
 38. Amichai B, Gat A, Grunwald MH. Cutaneous hyperpigmentation during therapy with hydroxychloroquine. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(2):113.
 39. Stähli BE, Schwab S. Amiodarone-induced skin hyperpigmentation. *Q J Med*. 2011;104(8):723–4.
 40. Ammoury A, Michaud S, Paul C, Prost-Squarcioni C, Alvarez F, Lamant L, et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: Molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):92–6.
 41. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior DA. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*. 2014;20:2369–72.
 42. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics*. 2021;8(82).
 43. Choi W, Yin L, Smuda C, Batzer J, Hearing VJ, Kolbe L. Molecular and histological characterization of age spots. *Exp Dermatol*. 2017;26(3):242–8.
 44. Holzle E. Pigmented lesions as a sign of photodamage. *Br J Dermatol*. 1992;127(SUPPL. 41):48–50.
 45. Imokawa G. Melanocyte activation mechanisms and rational therapeutic treatments of solar lentigos. *Int J Mol Sci*. 2019;20.
 46. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory Hyperpigmentation: A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(7).
 47. Mar K, Khalid B, Maazi M, Ahmed R, Wang OJ, Khosravi-Hafshejani T. Treatment of Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Colour: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2024;
 48. Resumo das características do medicamento, Quinostasa. Lisboa: Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P. (Infarmed); 2018.
 49. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: Safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat*. 2010;21(5):272–5.
 50. Gan C, Rodrigues M. An Update on New and Existing Treatments for the Management of Melasma. *Am J Clin Dermatol [Internet]*. 2024;25(5):717–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00863-2>
 51. Ennes SBP, Paschoalick RC, Alchorne MMDA. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a

- depigmenting agent in melasma. *J Dermatolog Treat.* 2000;11(3):173–9.
52. Resumo das características do medicamento, Ketrel. Lisboa: Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
 53. Bulengo-Ransby SM, Griffiths CEM, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ. Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Therapy for Hyperpigmented Lesions Caused by Inflammation of the Skin in Black Patients. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1438–43.
 54. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(1):4–11.
 55. Takami Y, Yamamoto I, Tsubouchi H, Gohda E. Modulation of hepatocyte growth factor induction in human skin fibroblasts by retinoic acid. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2005;1743(1–2):49–56.
 56. TRI-LUMA (fluocinolone acetone 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) Cream. Dallas, TX: Galderma Laboratories, L.P.; 2014.
 57. Nasrollahi SA, Nematzadeh MS, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (Hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:437–44.
 58. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology.* 1994;188(2):170.
 59. Nutjira Cheyasa K, Manuskiatti W, Maneprasopcho KP, Wanitpha Kdee Decha R. Topical Corticosteroids Minimise the Risk of Postinflammatory Hyper-pigmentation After Ablative Fractional CO₂ Laser Resurfacing in Asians. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):201–5.
 60. Resumo das características do medicamento, Skinoren. Lisboa: Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
 61. Schallreuter KU, Wood JW. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1990;282(3):168–71.
 62. Kircik LH. Efficacy and Safety of Azelaic Acid (AzA) Gel 15% in the Treatment of Post-Inflammatory Hyperpigmentation and Acne: A 16-Week, Baseline-Controlled Study. *J Drugs Dermatology.* 2011;10(6):586–90.
 63. Nguyen QH, Bui TP. Azelaic Acid: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Its Therapeutic Role in Hyperpigmentary Disorders and Acne. *Int J Dermatol.* 1995;34(2):75–84.
 64. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos. Publicado no Jornal Oficial da União Europeia, L 342, 22 de dezembro de 2009.
 65. Philipp-Dormston WG. Melasma: A Step-by-Step Approach Towards a Multimodal Combination Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024;17:1203–16.
 66. Sarkar R, Garg V, Bansal S, Sethi S, Gupta C. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of glycolic acid, salicylic Mandelic acid, and Phytic acid combination peels in Melasma. *Dermatologic Surg.* 2016;42(3):384–91.

67. Abdel-Meguid AM, Taha EA, Ismail SA. Combined jessner solution and trichloroacetic acid versus trichloroacetic acid alone in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatologic Surg.* 2017;43(5):651–6.
68. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2017;3(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.004>
69. Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Understanding Melasma-How Can Pharmacology and Cosmetology Procedures and Prevention Help to Achieve Optimal Treatment Results? A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12084.
70. Mehrabi JN, Bar-Ilan E, Wasim S, Koren A, Zusmanovitch L, Salameh F, et al. A review of combined treatments for melasma involving energy-based devices and proposed pathogenesis-oriented combinations. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):461–72.
71. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective Treatment of Refractory Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation by Q-switched Ruby Laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(9):592–7.
72. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med.* 2004;34(5):426–38.
73. Choi YJ, Nam JH, Kim JY, Min JH, Park KY, Ko EJ, et al. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1064 and 595 nm on patients with melasma: A prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream-controlled clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2017;49(10):899–907.
74. Mamdouh Kamal S, Hegab DS, Mohamed El Maghraby G, Ahmad El- Ashmawy A. Efficacy and Safety of Topical Tranexamic Acid Alone or in Combination with Either Fractional Carbon Dioxide Laser or Microneedling for the Treatment of Melasma. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(3):1–10.
75. Levin J, del Rosso JQ, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(2):22–41.
76. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol.* 1992;127:247–53.
77. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim JW, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-Ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(2):74–81.
78. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Acad J Clin Aesthetic Dermatology.* 2017;14(7):14–7.
79. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2005;125(4):826–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23768.x>
80. Burns EM, Tober KL, Riggenbach JA, Kusewitt DF, Young GS, Oberyszyn TM.

Differential Effects of Topical Vitamin E and C E Ferulic® Treatments on Ultraviolet Light B-Induced Cutaneous Tumor Development in Skh-1 Mice. *PLoS One*. 2013;8(5):1–9.

81. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: A novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol*. 2005;14:601–8.
82. Morag M, Nawrot J, Siatkowski I, Adamski Z, Fedorowicz T, Dawid-Pac R, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of *Serratulae quinquefoliae folium*, a new source of β -arbutin, in selected skin hyperpigmentations. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14:185–90.
83. Khezri K, Saedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Hedayatizadeh-Omran A. A promising and effective platform for delivering hydrophilic depigmenting agents in the treatment of cutaneous hyperpigmentation: kojic acid nanostructured lipid carrier. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol* [Internet]. 2021;49(1):38–47. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1865993>
84. Saedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;110(2019):582–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.006>
85. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601–8.
86. Alpha Hydroxy Acids. U.S: Food and Drug Administration (FDA) [04-01-2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/alpha-hydroxy-acids#q3>.
87. Ebrahim HM, Said Abdelshafy A, Khattab F, Gharib K. Tranexamic Acid for Melasma Treatment: A Split-Face Study. *Dermatologic Surg*. 2020;46:e102–7.
88. Sahu PJ, Singh AL, Kulkarni S, Madke B, Saoji V, Jawade S. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman’s regimen in treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1456–1462.
89. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480–5.
90. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The Inhibitory Effect of Glabridin from Licorice Extracts on Melanogenesis and Inflammation. *Pigment Cell Res*. 1998;11:355–61.
91. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, et al. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp Cell Res*. 2000;254:25–32.
92. Leyden JJ, Shergill B, Micali G, Downie J, Wallo W. Natural options for the management of hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(10):1140–5.
93. Murphy MJ, Dow AA. Natural Cosmeceutical Ingredients for the Management of

- Hyperpigmentation in Hispanic and Latino Women. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):52–6.
94. Ali S, Galgut J, Choudhary R. On the novel action of melanolysis by a leaf extract of Aloe vera and its active ingredient aloin, potent skin depigmenting agents. *Planta Med*. 2012;78:767–71.
 95. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(6):515–21.
 96. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The Role of Sunscreen in Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):5–10.
 97. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2010;162:435–41.
 98. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide-mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):311–5.
 99. Marques C, Hadjab F, Porcello A, Lourenço K, Scaletta C, Abdel-Sayed P, et al. Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants*. 2024;13(425).
 100. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*. 2000;143:524–31.
 101. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci*. 2004;26:231–8.
 102. Mohammed D, Crowther JM, Matts PJ, Hadgraft J, Lane ME. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm*. 2013;441(1–2):192–201.
 103. Crowther JM, Sieg A, Blenkiron P, Marcott C, Matts PJ, Kaczvinsky JR, et al. Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. *Br J Dermatol*. 2008;159:567–77.
 104. Safdar R, Mishra A, Shah GM, Ashraf MZ. Poly (ADP-ribose) Polymerase-1 modulations in the genesis of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:743–53.
 105. Biirkle A. Poly(ADP-Ribosyl)ation. Springer; 2006.
 106. Rankin PW, Jacobson EL, Benjamin RC, Moss J, Jacobson MK. Quantitative studies of inhibitors of ADP-ribosylation in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 1989;264(8):4312–7.
 107. Ungerstedt JS, Blombäck M, Söderström T. Nicotinamide is a potent inhibitor of

- proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:48–52.
108. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(2):137–44.
 109. BEKIER E, Maslinski C. Antihistaminic Action of Nicotinamide. *Agents Actions.* 1974;4/3:196.
 110. PARROT J-L, WYCZOLKOWSKA Y, SANTAIS MC, RUFF F, MORDELET-DAMBRINE M. The Action of Nicotinamide on the Release of Histamine. *Agents Actions.* 1974;4/3:202.
 111. Bierman JC, Laughlin T, Tamura M, Hulette BC, Mack CE, Sherrill JD, et al. Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42:501–11.
 112. SHALITA AR, SMITH JG, PARISH LC, SOFMAN MS, CHALKER DK. Topical Nicotinamide Compared With Clindamycin Gel in the Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris. *Int J Dermatol.* 1995;34(6):434–7.
 113. Hakozaiki T, Wang J, Laughlin T, Jarrold B, Zhao W, Furue M. Role of interleukin-6 and endothelin-1 receptors in enhanced melanocyte dendricity of facial spots and suppression of their ligands by niacinamide and tranexamic acid. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2024;38(Suppl. 2):3–10.
 114. Halliwell B. Antioxidants: The Basics—What They Are and How to Evaluate Them. *Adv Pharmacol.* 1996;38:3–20.
 115. Izdebska M, Hałas-Wisniewska M, Adamczyk I, Lewandowska I, Kwiatkowska I, Gagat M, et al. The protective effect of niacinamide on CHO AA8 cell line against ultraviolet radiation in the context of main cytoskeletal proteins. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(3):367–78.
 116. Chhabra G, Garvey DR, Singh CK, Mintie CA, Ahmad N. Effects and Mechanism of Nicotinamide Against UVA- and/or UVB-mediated DNA Damages in Normal Melanocytes. *Photochem Photobiol.* 2019;95:331–7.
 117. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatologic Surg.* 2005;31(7 Part 2):860–5.
 118. Greatens A, Hakozaiki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G, et al. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol.* 2005;14:498–508.
 119. Boo YC. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (Niacinamide) to control skin aging and pigmentation. *Antioxidants.* 2021;10.
 120. Singh R, Maheshwari P, Madke B. A review on Topical Management of Melasma. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ.* 2023;18:815–20.
 121. Hu S, Laughter MR, Anderson JB, Sadeghpour M. Emerging topical therapies to treat pigmentary disorders: an evidence-based approach. *J Dermatolog Treat.* 2021;
 122. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, et

- al. Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):162–7.
123. Kim B, Hwang JS, Kim HS. N-Nicotinoyl dopamine inhibits skin pigmentation by suppressing of melanosome transfer. *Eur J Pharmacol.* 2015;769:250–6.
 124. Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS, Miyamoto K, Hakozaiki T, Li J, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-undecyl-10-enoyl-L-phenylalanine and its combination with niacinamide. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8:260–6.
 125. Campuzano-García AE, Torres-Alvarez B, Hernández-Blanco D, Fuentes-Ahumada C, Cortés-García JD, Castanedo-Cázares JP. DNA Methyltransferases in Malar Melasma and Their Modification by Sunscreen in Combination with 4% Niacinamide, 0.05% Retinoic Acid, or Placebo. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
 126. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002;147:20–31.
 127. Yun IS, Lee WJ, Rah DK, Kim YO, Park B young Y. Skin color analysis using a spectrophotometer in Asians. *Ski Res Technol.* 2010;16:311–5.
 128. Shariff R, Du Y, Dutta M, Kumar S, Thimmaiah S, Doraiswamy C, et al. Superior even skin tone and anti-ageing benefit of a combination of 4-hexylresorcinol and niacinamide. *Int J Cosmet Sci.* 2022;44:103–17.
 129. Frey HG, Koenig L, He BJ, Brascamp JW. A novel, semi-automatic procedure for generating slow change blindness stimuli. *Neurosci Conscious.* 2024;2024(1):1–11.
 130. Tütüncü EK, Slater M. Perception in Flux: Investigating Memory and Attention During Gradual Environmental Transformations in Virtual Reality. 2025 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces Abstracts and Workshops (VRW). 2025;1166–9.
 131. Park HJ, Byun KA, Oh S, Kim HM, Chung MS, Son KH, et al. The Combination of Niacinamide, Vitamin C, and PDRN Mitigates Melanogenesis by Modulating Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase. *Molecules.* 2022;27(4923):1–17.
 132. Wilson M, Peters G, Bennetts B, McGillivray G, Wu ZH, Poon C, et al. The Clinical Phenotype of Mosaicism for Genome-Wide Paternal Uniparental Disomy: Two New Reports. *Am J Med Genet.* 2008;Part A:137–48.
 133. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):119–41.
 134. Thompson BC, Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in primary melanocytes. *Exp Dermatol.* 2014;23(7):509–11.
 135. Morita A, Lim HW, Passeron T, Goh CL, Kang HY, Ly F, et al. Attitudes and behaviors regarding sun exposure in Japan compared to Europe and North America. *J Dermatol.* 2024;51:1004–9.
 136. Troya-Martín M, Rodríguez-Martínez A, Rivas-Ruiz F, Subert A, Arellano-

- Mendoza MI, Calzavara-Pinton P, et al. Personalized Photoprotection: Expert Consensus and Recommendations From a Delphi Study Among Dermatologists. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2025;41:1–12.
137. Mar K, Maazi M, Khalid B, Ahmed R, Wang OJ, Khosravi-Hafshejani T. Prevention of Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Colour: A Systematic Review. *Australas J Dermatol*. 2025;66:119–26.
 138. Pedić L, Pondeljak N, Šitum M. Recent information on photoaging mechanisms and the preventive role of topical sunscreen products. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2020;29:201–7.
 139. Sarkar R, Garg VK, Jain A, Agarwal D. A randomized study to evaluate the efficacy and effectiveness of two sunscreen formulations on Indian skin types IV and V with pigmentation irregularities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(2):160–8.
 140. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;35:1460–9.
 141. Brar G, Dhaliwal A, Brar AS, Sreedevi M, Ahmadi Y, Irfan M, et al. A Comprehensive Review of the Role of UV Radiation in Photoaging Processes Between Different Types of Skin. *Cureus*. 2025;17(3).
 142. Setty SRG. Opsin3 — A Link to Visible Light-Induced Skin Pigmentation. 2018;138(1):13–5.
 143. Schalka S, Corrêa M de P, Sawada LY, Canale CC, de Andrade TN. A novel method for evaluating sun visible light protection factor and pigmentation protection factor of sunscreens. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:605–16.
 144. Rusic D, Ivic M, Slugan A, Leskur D, Modun D, Durdov T, et al. Pilot Study on the Effects of a Cosmetic Serum Containing Niacinamide, Postbiotics and Peptides on Facial Skin in Healthy Participants: A Randomized Controlled Trial. *Life*. 2024;14, 1677.
 145. Hindritiani R, Nazlia F, Octavia N, Rizqandaru T, Puspitosari D, Ruchiatan K. A Split-Face Comparative Study in Efficacy and Safety between the Combination of 4% Niacinamide and 4% Kojic Acid Cream versus 4% Hydroquinone Cream for Epidermal Melasma. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2023;35(2):93–9.
 146. Brady RT, Shah-Desai S. Clinical Efficacy of a Novel Topical Formulation on Periorbital Dark Circles: An Objective Analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24:1–10.
 147. Cosmetic I, Dictionary I. Final Report of the Safety Assessment of Niacinamide and Niacin. *Int J Toxicol*. 2005;24(Suppl. 5):1–31.
 148. Ponc M. Skin constructs for replacement of skin tissues for in vitro testing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(Suppl. 1):19–30.
 149. Mathes SH, Ruffner H, Graf-Hausner U. The use of skin models in drug development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;69–70:81–102.
 150. Razin A, Goren D, Friedman J. Studies on the biological role of DNA methylation:

- inhibition of methylation and maturation of the bacteriophage phichi174 by nicotinamide. *Nucleic Acids Res.* 1975;2(10):1967–74.
151. Zhou S, Zeng H, Huang J, Lei L, Tong X, Li S, et al. Epigenetic regulation of melanogenesis. *Ageing Res Rev.* 2021;69:1–14.
 152. Jung YS, Lee JH, Bae JM, Lee DW, Kim GM. Assessment of the efficacy and safety of a new complex skin cream in Asian women: A controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16:253–7.
 153. Jerajani H, Mizoguchi H, Li J, Whittenbarger D, Marmor M. The effects of a daily facial lotion containing vitamins B3 and E and provitamin B5 on the facial skin of Indian women: A randomized, double-blind trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):20–6.
 154. Crocco E I, Veasey J V, Boin M F, Lellis R F, Alves R O. A Novel Cream Formulation Containing Nicotinamide 4%, Arbutin 3%, Bisabolol 1%, and Retinaldehyde 0.05% for Treatment of Epidermal Melasma | *MDedge Dermatology. Cutis.* 2015;96:337–42.
 155. Lee DH, Oh IY, Koo KT, Suk JM, Jung SW, Park JO, et al. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Ski Res Technol.* 2014;20(2):208–12.