



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Eficácia da utilização de Thiamidol[®] em produtos cosméticos na abordagem da hiperpigmentação

Beatriz Isabel Gonçalves Baião

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

Eficácia da utilização de Thiamidol[®] em produtos cosméticos na abordagem da hiperpigmentação

Beatriz Isabel Gonçalves Baião

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Tânia Nascimento

2025

Eficácia da utilização de Thiamidol[®] em produtos cosméticos na abordagem 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.

Copyright© 2023 Beatriz Baião

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.

Agradecimentos

A conclusão desta dissertação representa o culminar de um percurso desafiante e enriquecedor, que não teria sido possível sem o apoio e incentivo de várias pessoas, às quais quero expressar a minha sincera gratidão.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Tânia Nascimento, pelo apoio, paciência, orientação e partilha de conhecimento ao longo deste processo. A sua experiência e disponibilidade foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha família, que sempre acreditou em mim, me motivou a seguir este caminho e nunca me deixou desistir, um enorme obrigado pelo amor incondicional e pelo apoio em todos os momentos. Sem vocês, este percurso não teria sido possível.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelo apoio, pela partilha de conhecimentos e pelas conversas que aliviaram a pressão nos momentos mais exigentes. A vossa companhia tornou esta jornada mais leve e motivadora.

Por fim, um agradecimento especial a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização desta dissertação, seja através de palavras de incentivo, pela partilha de conhecimentos ou simples gestos de apoio.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

A hiperpigmentação cutânea é uma condição comum que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, sendo mais prevalente em mulheres entre os 30 e os 50 anos e em fototipos cutâneos mais elevados. O Thiamidol[®], um inibidor seletivo da tirosinase humana, tem vindo a destacar-se como uma alternativa promissora aos agentes despigmentantes clássicos, como a hidroquinona. Esta dissertação teve como objetivo avaliar, através de uma revisão sistemática da literatura científica, a eficácia e segurança do Thiamidol[®] na abordagem da hiperpigmentação facial. Foi realizada uma pesquisa na Pubmed e Web of Science, utilizando uma equação de pesquisa desenvolvida para o efeito e incluídos ensaios clínicos que avaliassem a eficácia e segurança de produtos de aplicação sobre a pele do rosto contendo apenas Thiamidol[®] como agente despigmentante. Foram incluídos 8 ensaios clínicos, desenvolvidos maioritariamente em mulheres, com condições clínicas de como melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e lentigos solares, os quais demonstraram reduções estatisticamente significativas nos principais desfechos clínicos (Índice de Área e Gravidade do Melasma modificado, Ângulo de Tipologia Individual e índice de melanina), com boa tolerabilidade e baixo risco de efeitos adversos. A eficácia foi observada tanto em formulações isoladas como em regimes combinados, com ou sem fotoproteção. Os dados obtidos sustentam a utilização do Thiamidol[®] como uma estratégia eficaz e segura na gestão de condições de hiperpigmentação, com base científica sólida e aplicabilidade prática em contextos clínicos e cosméticos.

Palavras-chave: Despigmentante; Hiperpigmentação; *Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol*; Melasma; Thiamidol[®]; Tirosinase.

Abstract

Skin hyperpigmentation is a common condition that significantly affects individuals' quality of life, being more prevalent in women between the ages of 30 and 50 and in higher skin phototypes. Thiamidol[®], a selective inhibitor of human tyrosinase, has emerged as a promising alternative to classic depigmenting agents such as hydroquinone. The aim of this dissertation was to evaluate, through a systematic review of the scientific literature, the efficacy and safety of Thiamidol[®] in treating facial hyperpigmentation. A search was conducted in Pubmed and Web of Science, using a search equation developed for this purpose, and clinical trials evaluating the efficacy and safety of products applied to the skin of the face containing only Thiamidol[®] as a depigmenting agent were included. Eight clinical trials were included, conducted mainly in women with clinical conditions such as melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, and solar lentigines, which demonstrated statistically significant reductions in the main clinical outcomes (modified Melasma Area and Severity Index, Individual Typology Angle, and Melanin Index), with good tolerability and low risk of adverse effects. Efficacy was observed in both isolated formulations and combined regimens, with or without photoprotection. The data obtained support the use of Thiamidol[®] as an effective and safe strategy in the management of hyperpigmentation conditions, with a solid scientific basis and practical applicability in clinical and cosmetic contexts.

Keywords: Depigmenting; Hyperpigmentation; *Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol*; Melasma; Thiamidol[®]; Tyrosinase.

Índice

Agradecimentos.....	IV
Resumo.....	V
Abstract	VI
Índice.....	VII
Índice de tabelas	X
Índice de quadros	xi
Lista de abreviaturas e acrónimos	XI
1. Introdução.....	1
1.1. Estrutura e função da pele	1
1.2. Melanogénese.....	2
1.3. Hiperpigmentação	5
1.3.1. Moduladores da pigmentação.....	6
1.3.2. Patologias associadas: melasma e outras desordens pigmentares	9
1.3.2.1. Hiperpigmentação Pós-Inflamatória	10
1.3.2.2. Melasma	11
1.3.2.3. Lentigos Solares e Efélides	13
1.4. Estratégias terapêuticas para a correção da hiperpigmentação cutânea	14
1.4.1. Procedimentos médico-estéticos	15
1.4.2. Substâncias Tópicas Despigmentantes	16
1.4.3. Abordagem combinada	19
2. Caraterização do Thiamidol®	20
2.1. Caraterização química	20
2.2. Mecanismo de ação	21
2.3. Utilização em Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal	23
3. Objetivos	24

4. Metodologia	25
4.1. Estratégia de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão.....	25
4.2. Equação de pesquisa.....	25
4.3. Processo de Seleção dos Estudos (PRISMA).....	26
4.3.1. Identificação	26
4.3.2. Triagem	26
4.3.3. Elegibilidade.....	27
4.3.4. Critérios de inclusão e exclusão	27
4.4. Extração e sistematização dos dados.....	27
4.4.1. Variáveis extraídas	27
4.4.2. Sistematização e verificação de dados	28
5. Resultados	29
5.1. Caracterização geral dos estudos.....	30
5.2. Eficácia e Segurança	36
6. Discussão.....	44
7. Conclusão	48
8. Referências bibliográficas	50

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Segmento de camadas da pele.	2
Figura 1.2 - Etapas no processo da melanogénese	3
Figura 1.3 - Estágios do desenvolvimento dos melanócitos, formação e melanização dos melanossomas e transferência de melanina para os queratinócitos.....	4
Figura 1.4 – Síntese de Eumelanina e Feomelanina.....	4
Figura 1.5 - Hiperpigmentação pós-inflamatória.	10
Figura 1.6 – Utente com melasma facial, apresentando máculas hiperpigmentadas simétricas.	11
Figura 1.7 - Visão sistemática das alterações histológicas no melasma.	13
Figura 1.8 - Exemplo de lentigo solar (A) e efélide (B).	14
Figura 2.1 – Estrutura química do Thiamidol®	20
Figura 2.2 - Processo de melanogénese (A) e Mecanismo de ação do Thiamidol®.....	20
Figura 5.1 - Fluxograma PRISMA	30

Índice de tabelas

Tabela 1.1 - Transtornos de hiperpigmentação e populações suscetíveis.	9
Tabela 1.2- Fototipos cutâneos segundo a classificação de Fitzpatrick.	10
Tabela 2.1 - Propriedades físico-químicas do Thiamidol®	21
Tabela 5.1 – Caracterização detalhada dos estudos incluídos na análise.....	32
Tabela 5.2 – Resumo das características metodológicas dos estudos incluídos	34
Tabela 5.3 - Resumo dos outcomes de interesse dos estudos incluídos.....	40

Lista de abreviaturas e acrónimos

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

AH - Ácido hialurónico

DNA - ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*

DOPA - 3,4-diidroxifenilalanina

FPS - Fator de Proteção Solar

HPI – Hiperpigmentação pós-inflamatória

INCI - *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients*

IL-1 - interleucina-1

ITA° - Individual Typology Angle

LIP - Luz Intensa Pulsada

MC1R - *Melanocortin-1 Receptor*

MITF - *Microphthalmia-associated Transcription Factor*

mMASI - *Modified Melasma Area and Severity Index*

MMPs - metaloproteinases da matriz

PCHC - Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

POMC – pro-opiomelanocortina

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PRP - Plasma Rico em Plaquetas

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS - Espécies reativas de oxigénio

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TRP1 - Proteína 1 relacionada com a Tirosinase

TRP2 - Proteína 2 relacionada com a Tirosinase

TXA - Ácido Tranexâmico

UV – Ultravioleta

1. Introdução

1.1. Estrutura e função da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha funções vitais, sendo a primeira linha de defesa das estruturas internas do corpo contra o ambiente externo (1). É constituída por três camadas (Figura 1.1):

- A **epiderme**, que constitui a camada mais externa. É composta por queratinócitos que formam uma barreira física que confere proteção contra as agressões exteriores e pela impermeabilização da pele, mantendo a água na sua superfície. Nesta camada mais superficial encontram-se também os melanócitos, sendo estes responsáveis pela produção do pigmento que confere cor à pele, a melanina. É ainda nesta camada que se encontram as estruturas visíveis das unhas e pelos (2,3).

- A **derme** corresponde à camada intermédia, sendo constituída essencialmente por colagénio e elastina, que permite conferir resistência e elasticidade à pele. Nesta camada encontram-se várias estruturas relacionadas com a epiderme (pelos, glândulas sudoríparas e sebáceas), vasos sanguíneos e linfáticos, bem como os nervos e terminações nervosas, que estabelecem a comunicação da pele com o restante organismo. Divide-se em camada papilar (superficial) e reticular (profunda) (2,3).

- A **hipoderme** caracteriza-se por ser a camada mais profunda da pele, constituída por tecido adiposo que atua como isolante térmico e reserva de energia (2,3).

No que diz respeito às suas funções, a pele atua como barreira do organismo contra agressões físicas, químicas e microbiológicas devido à queratinização da epiderme que forma uma camada córnea rica em queratina, conferindo proteção. Neste sentido, atua também como uma barreira imunológica, prevenindo a entrada de microrganismos patogénicos. A epiderme contém péptidos antimicrobianos e células de Langerhans, que atuam como células apresentadoras de antígenos, iniciando respostas autoimunes contra agentes infecciosos. Outra função fundamental da pele consiste em prevenir a perda de água e eletrólitos, permitindo evitar a desidratação. É ainda responsável pela regulação térmica, na medida em que permite regular a temperatura corporal através da sudorese e vasodilatação/vasoconstrição. Apresenta também funções sensoriais através da presença de recetores que permitem a perceção de estímulos como toque, dor e temperatura. Outra das suas funções passa pela síntese de vitamina D, através da exposição à radiação ultravioleta (UV), levando à conversão de 7-

dehidrocolesterol em colesterciferol (vitamina D3), sendo esta a principal fonte de vitamina D em indivíduos saudáveis essencial para a saúde óssea. Além disso, permite também proteger os tecidos subjacentes dos danos causados pela exposição à radiação através da produção de melanina pelos melanócitos, o que confere proteção do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*). Com o envelhecimento, há uma diminuição na eficácia da melanogénese, tornando a pele mais suscetível a danos solares. (4,5).

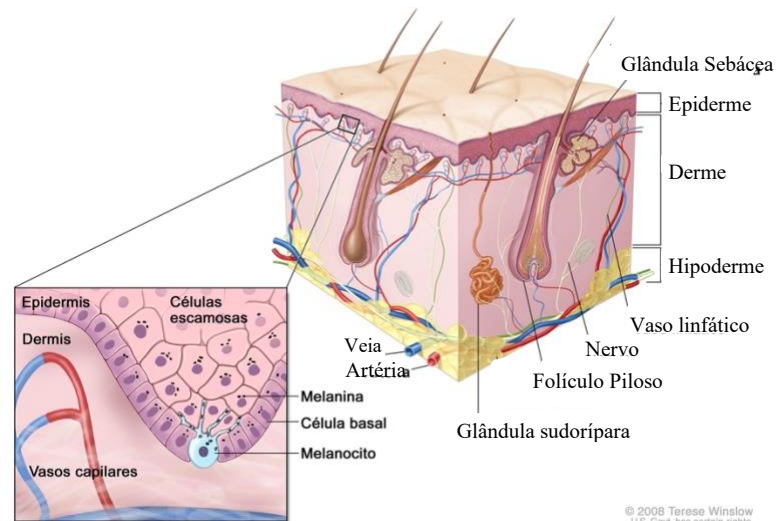


Figura 1.1 – Segmento de camadas da pele. Adaptado de: Instituto Nacional del câncer. Melanoma. Disponível em: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/melanoma>

1.2. Melanogénese

Os melanócitos são células responsáveis pela produção de melanina, o pigmento que determina a cor da pele, cabelo e olhos. Por sua vez, esta confere proteção da pele contra os danos causados pela radiação UV, reduzindo o risco de danos no DNA e desenvolvimento de melanomas. A principal função da melanina é proteger contra agressores externos, como é o caso da radiação solar. A exposição da epiderme à luz solar desencadeia a produção de melanina, aumentando a fotoproteção da pele e provocando a sua pigmentação, e consequentemente, o bronzeamento. O papel fotoprotetor da melanina traduz-se na absorção de um largo espectro de radiações UVA, UVB e visível e da dissipação de até 90% desta energia absorvida sob a forma de calor, agindo assim como escudo contra os danos que a radiação pode provocar no DNA das células da epiderme (6,7). O processo de síntese e distribuição da melanina designa-se melanogénese (8,9).

Na derme, os melanoblastos diferenciam-se em melanócitos (2), que por sua vez migram para a epiderme (3), onde sofrem divisão mitótica (4).

A produção de melanina ocorre no melanócito, predominantemente numa estrutura semelhante a um lisossoma, conhecida como melanossoma. Os melanócitos localizados na camada basal da epiderme, sintetizam melanina através da tirosinase, a enzima chave no processo de melanogénese (Figura 1.2), que catalisa a conversão da tirosina em dopaquinona, o precursor da melanina. Por sua vez, a dopaquinona converte-se em melanina após sucessivas transformações (8).

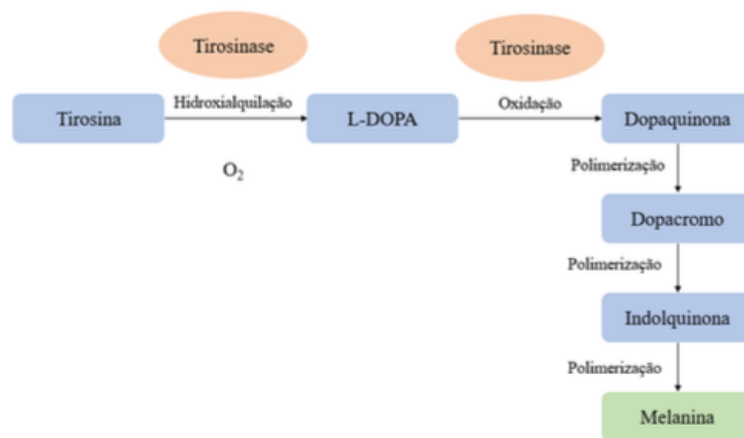


Figura 1.2 - Etapas no processo da melanogénese

Após ser sintetizada, a melanina é armazenada dentro dos melanossomas, que são posteriormente transportados até aos queratinócitos na epiderme (Figura 1.3). Este processo inicia-se pelos melanossomas que se desenvolvem na crista neural e migram para a derme (1). Dentro do melanócito, a tirosinase é sintetizada pelo retículo endoplasmático rugoso e transportada para o complexo de Golgi, onde é modificada (5). A tirosinase e as proteínas relacionadas com a tirosinase saem do complexo de Golgi sob a forma de vesículas integrando posteriormente os melanossomas de estágio I (6). A melanização dos melanossomas ocorre e formam-se os melanossomas dos estágios II, III e IV (7). Estes melanossomas são transportados ao longo de microtúbulos através da proteína motora cinesina até à extremidade do dendrito do melanócito, onde o melanossoma, via Rab27a e melanofilina, interage com a miosina-Va, que se associa à rede periférica de actina no dendrito. A transferência dos melanossomas do melanócito para os queratinócitos circundantes ocorre nesta fase (8). À medida que os queratinócitos se diferenciam e migram para as camadas superiores da epiderme, até ao estrato córneo, os melanossomas começam a degradar-se (9). Este processo permite a distribuição da melanina pelas camadas superficiais da pele (8,9).

Os dois principais tipos de melanina são a Eumelanina (de cor castanha/preta), que proporciona proteção contra a radiação UV, e a Feomelanina (de cor vermelha/amarela), que confere menos proteção e está associada a um maior risco de danos a nível celular. As quantidades e proporções de melanina dependem do fotótipo de cada pessoa. A eumelanina é mais abundante em pessoas de pele negra, enquanto a isoforma da melanina predominante em indivíduos com a pele e o cabelo claros é a feomelanina. Nos leucodermos existem pontos localizados de alta concentração de eumelanina como manchas ou sinais, enquanto a feomelanina em maiores concentrações se localiza, por exemplo, nas sardas, nos lábios ou nos mamilos (8,9).

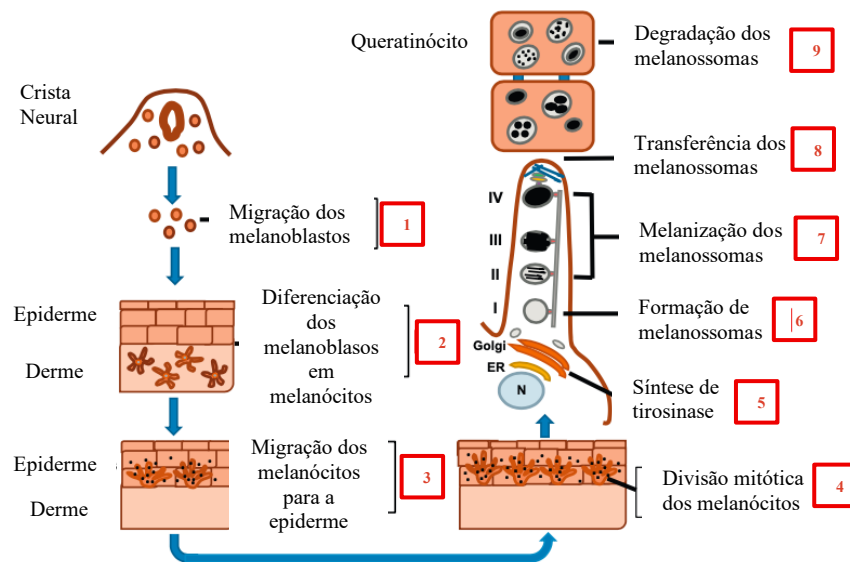


Figura 1.3 - Estágios do desenvolvimento dos melanócitos, formação e melanização dos melanosomas e transferência de melanina para os queratinócitos. Legenda do que querem dizer os número Adaptado de: Lambert MW, Maddukuri S, Karanfilian KM, Elias ML, Lambert WC. The physiology of melanin deposition in health and disease. Clinics in Dermatology [Internet]. setembro de 2019 [citado 27 de fevereiro de 2025];37(5):402–17. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X19301245>

No processo de produção de melanina, dependendo das condições celulares e da presença de cofatores, como a presença de cisteína, a dopaquinona pode originar a eumelanina ou a feomelanina (Figura 1.4.). Estas, apesar de partilharem a molécula precursora e os passos iniciais da sua formação, diferem uma da outra devido aos mecanismos biossintéticos distintos. A feomelanina necessita da tirosinase e do aminoácido cisteína para a sua produção, o que implica que a sua síntese está dependente, não só da atividade da tirosinase, mas também da disponibilidade deste aminoácido. Já na síntese da eumelanina, para além da tirosinase,

intervêm as enzimas, Proteína 1 relacionada com a Tirosinase (TRP1) e Proteína 2 relacionada com a Tirosinase (TRP2), que apenas existem nos eumelanossomas. A fase inicial da síntese destes pigmentos é comum: o aminoácido tirosina é hidroxilado pela tirosinase, transformando-se em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA). De seguida, dá-se a oxidação da DOPA em dopaquinona pela tirosinase. A partir daqui, existem dois mecanismos biossintéticos da eumelanina e da feomelanina. A feomelanina forma-se através da reação do aminoácido cisteína com a dopaquinona. Por outro lado, a formação da eumelanina torna-se possível devido à intervenção das enzimas TRP1 e TRP2 (8,9).

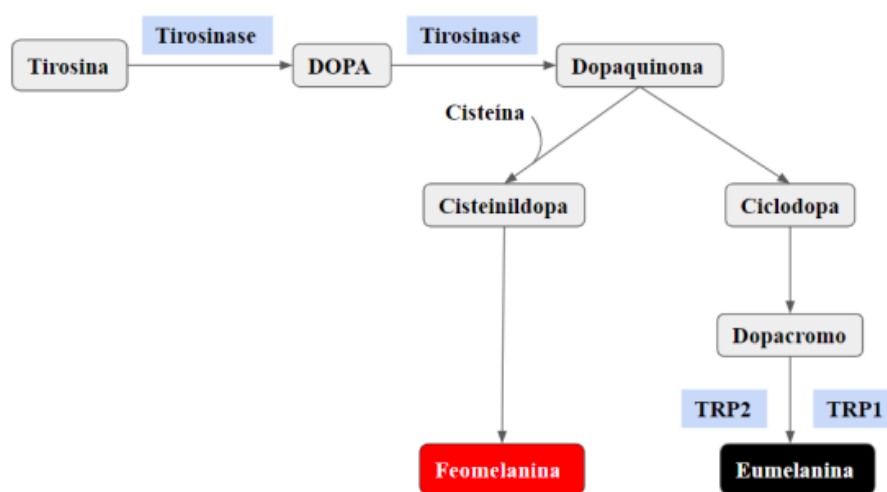


Figura 1.4 - Síntese da Eumelanina e Feomelanina

1.3. Hiperpigmentação

A hiperpigmentação caracteriza-se pelo aparecimento de manchas ou áreas da pele mais escuras do que o tom de pele circundante, resultante da produção excessiva de melanina pelos melanócitos. Esta condição pode manifestar-se em qualquer parte do corpo, sendo mais comum em áreas frequentemente expostas ao sol, como o rosto, antebraços, pescoço, ombros e parte superior das costas. É também mais comum em áreas que sofrem atrito, como a fricção da pele sobre a pele ou na roupa, incluindo a parte interna das coxas, axilas e joelhos. Esta pode desaparecer com o tempo ou persistir durante meses ou anos (6,7).

A hiperpigmentação ocorre devido a uma hiperatividade dos melanócitos ou aumento na transferência de melanossomas para os queratinócitos. Ambos os processos levam a uma

acumulação excessiva de melanina em determinadas áreas da pele, e conseqüentemente a áreas mais escuras que são visíveis a olho nu (8).

1.3.1. Moduladores da pigmentação

A regulação da pigmentação cutânea envolve diversas vias de sinalização molecular, que controlam a produção, armazenamento e distribuição da melanina. Essas vias podem ser ativadas por fatores externos, como a exposição solar, mas também por fatores endógenos, como processos inflamatórios, hormonais e genéticos (8,9).

As principais vias moleculares envolvidas são (8,10,11):

- **Exossomas**

A radiação UV, proveniente da luz solar, ativa cascatas de sinalização que induzem a secreção de hormonas e fatores de crescimento causadores de um aumento na síntese de melanina. A pigmentação da pele assenta na comunicação que existe entre melanócitos e queratinócitos na epiderme. Os queratinócitos libertam exossomas, que têm um papel essencial na regulação da síntese de melanina e, conseqüentemente, da pigmentação da pele, ao terem como alvo os melanócitos e alterarem a expressão genética e a atividade proteica destas células. Os queratinócitos comunicam com os melanócitos através de exossomas contendo miRNAs no seu interior, que têm a capacidade de regular a pigmentação. Quando estas vesículas extracelulares libertadas pelos queratinócitos entram em contacto com os melanócitos, potenciam a atividade da tirosinase e induzem o aumento da expressão de outros genes envolvidos na pigmentação, o que conseqüentemente conduz a uma maior produção de melanina nos melanócitos.

- ***Melanocortin-1 Receptor (MC1R)***

O MC1R é um recetor acoplado à proteína G, expresso na membrana dos melanócitos e tem um papel fundamental na determinação do tipo de melanina produzido. Quando ativado pela hormona estimulante dos melanócitos (α -MSH), o MC1R desencadeia uma cascata de sinalização que aumenta a produção de eumelanina. Mutações a nível deste gene podem levar a um aumento na síntese de feomelanina, o que pode influenciar a predisposição para hiperpigmentação irregular e aumento do risco de danos solares. O fotótipo I, correspondente a pessoas com a pele muito clara e o cabelo ruivo, está associado a variações no gene codificante do MC1R. Estes indivíduos apresentam uma predominância de feomelanina na

sua pele e cabelo e/ou o seu organismo tem uma capacidade de produção de eumelanina inferior.

- ***Microphthalmia-associated Transcription Factor (MITF)***

Considerado como um dos principais reguladores da melanogénese, o MITF é um fator de transcrição essencial para a proliferação, sobrevivência e diferenciação dos melanócitos, uma vez que codifica genes de proteínas envolvidas no crescimento e sobrevivência dos melanócitos, no desenvolvimento estrutural e tráfego de melanossomas. Adicionalmente, atua na regulação direta da expressão dos genes envolvidos na melanogénese, incluindo a tirosinase, TRP1 e TRP2, que são enzimas fundamentais para a síntese de melanina. Quando hiperativado, o MITF aumenta a melanogénese, levando à produção excessiva de melanina, contribuindo deste modo para a hiperpigmentação (12).

- **Via POMC/ α -MSH**

O pro-opiomelanocortina (POMC) é um precursor de várias hormonas, incluindo da α -MSH, que é um forte indutor da melanogénese. A α -MSH liga-se ao MC1R, estimula a via do AMP cíclico e promove a produção de eumelanina. Esta via pode ser exacerbada por fatores como exposição à radiação UV e stress oxidativo, contribuindo para um aumento localizado da pigmentação da pele (12).

- **Inflamação e fatores de crescimento**

Além das vias hormonais, a inflamação pode desempenhar um papel crucial na hiperpigmentação, especialmente na hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI). As citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1) podem estimular os melanócitos e aumentar a síntese de melanina em resposta a lesões ou agressões cutâneas. Já os fatores de crescimento como a Endotelina-1 (ET-1) e o Fator de Crescimento de Fibroblastos, promovem a proliferação e diferenciação dos melanócitos, contribuindo para a pigmentação excessiva (12).

Embora o número de melanócitos se mantenha relativamente constante em diferentes indivíduos e grupos étnicos, a variação da pigmentação cutânea deve-se principalmente a fatores como a quantidade de melanossomas produzidos por melanócito, tamanho e grau de maturação dos melanossomas e distribuição dos melanossomas nos queratinócitos. Estas diferenças explicam a maior predisposição de certos indivíduos para a hiperpigmentação, pois

qualquer fator que aumente a produção ou a transferência dos melanossomas pode resultar num excesso de pigmentação em determinadas regiões da pele (8).

Existem vários fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da pele hiperpigmentada, tais como (12):

- **Exposição solar:** a radiação UV induz a produção de espécies reativas de oxigénio, o que desencadeia um aumento da expressão de α -MSH que, por sua vez, estimula os melanócitos. Além disso, a radiação UV causa danos a nível do DNA, proporcionando um aumento compensatório na produção de melanina como mecanismo de proteção, tornando a pele mais pigmentada. Este processo pode levar à hiperpigmentação no rosto, mãos e outras áreas da pele frequentemente expostas ao sol (7).

- **Alterações hormonais:** especialmente flutuações nos níveis de estrogénio e progesterona podem aumentar a atividade dos melanócitos, o que justifica o aparecimento de melasma durante a gravidez, menopausa e ao tomar contraceptivos hormonais, que podem desencadear ou piorar a condição (13,14).

- **Inflamação da pele:** as condições inflamatórias da pele promovem a libertação de citocinas como TNF- α e IL-1, que desenvolvem a ativação dos melanócitos e estimulam a produção excessiva de melanina. Esta ativação ocorre através da regulação negativa da via de sinalização PKA/p38 MAPK/CREB/MITF, afetando a expressão de genes envolvidos na melanogénese. Estas citocinas podem ser produzidas por queratinócitos, fibroblastos e células inflamatórias em resposta a ferimentos, infeções ou condições dermatológicas como acne, dermatite atópica ou eczema. Como resultado, formam-se manchas hiperpigmentadas na pele durante o processo de cicatrização (15,16).

- **Stress:** o stress é responsável pelo aumento do cortisol, que pode estimular a produção de melanina e desencadear ou piorar a hiperpigmentação. O stress psicológico, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à libertação de cortisol, bem como de outras hormonas e neuropeptidos, incluindo a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e a α -MSH. Estas moléculas atuam localmente na pele através de recetores como o MC1R presentes nos melanócitos, promovendo a melanogénese. Assim, o stress crónico pode desregular o eixo pele-cérebro, contribuindo para o aumento da pigmentação cutânea. Neste sentido, situações de stress prolongado podem agravar condições pigmentares como o melasma ou HPI, ao potenciar a produção de melanina (17,18).

- **Medicamentos:** alguns medicamentos como antibióticos, antineoplásicos, antimaláricos, antidepressivos tricíclicos e anticoncepcionais hormonais podem causar hiperpigmentação (6,19).

1.3.2. Patologias associadas: melasma e outras desordens pigmentares

Os distúrbios mais comuns de hiperpigmentação incluem hiperpigmentação pós-inflamatória, melasma, lentigos solares e efélides. Estas condições variam em aparência, apresentam várias etiologias e a sua frequência depende do fototipo de pele (Tabela 1.1), que geralmente é definido de acordo com a escala de resposta de *Fitzpatrick* à exposição à radiação UV (20,21).

Tabela 1.1 - Transtornos de hiperpigmentação e populações suscetíveis. Adaptado de (21)

Transtorno de Hiperpigmentação	Aparência	Localização das Lesões	Etiologia	Tipo de Pele Mais Comumente Afetado
HPI	Máculas ou manchas escuras irregulares	Locais anteriores de inflamação ou lesão	Trauma ou inflamação	Fototipo III–VI (tons de pele mais escuros)
Melasma	Máculas castanhas ou acinzentadas bem definidas	Rosto, antebraços	Gravidez, uso de contraceptivos orais, fenitoína, idiopática	Fototipo IV–VI (tons de pele mais escuros)
Lentigos solares	Máculas bem definidas entre 1–3 cm. De cor amarela clara a castanho escuro ou com variações de cor	Rosto, mãos, antebraços, peito, costas, canelas	Exposição aos raios UV	Pele caucasiana ou asiática
Efélides	Máculas bem definidas, de 1–2 mm, vermelhas ou castanhas claras	Rosto, pescoço, peito, braços, pernas	Início na infância após exposição solar em indivíduos suscetíveis	Fototipo I ou II (tons de pele mais claros)

O sistema de fotótipos de *Fitzpatrick* (Tabela 1.2.) é amplamente utilizado em dermatologia e cosmetologia para classificar a pele com base na resposta à exposição solar, nomeadamente a tendência para bronzear ou sofrer queimaduras solares. Este sistema divide a pele em seis fotótipos (I a VI), indo da pele muito clara, que queima facilmente e não bronzeia (fototipo I), até à pele muito escura, que raramente queima (fototipo VI) (22).

Contudo, este sistema também apresenta limitações, nomeadamente a dependência de autorrelato e a subjetividade da avaliação clínica, o que o torna suscetível a erros de classificação. Como alternativa a estas limitações, têm sido propostos métodos alternativos, como a colorimetria, a refletância espectrofotométrica e as escalas visuais de tom de tom de pele, uma vez que estas abordagens permitem uma medição mais padronizada da pigmentação

cutânea, reduzindo a variabilidade inter-observador e aumentam a precisão em investigações clínicas e cosméticas (22).

Tabela 1.2- Fototipos cutâneos segundo a classificação de Fitzpatrick. Adaptado de (23)

I	Pele branca, muito clara; sardas; olhos azuis; cabelo ruivo ou loiro
II	Pele branca e clara; olhos azuis, verdes ou castanhos-claros; cabelo ruivo ou loiro
III	Pele branca cremosa e clara, qualquer cor de olhos ou cabelo
IV	Pele morena (típica de descendência mediterrânea)
V	Pele castanha escura (típica de descendentes do Médio Oriente)
VI	Pele negra

1.3.2.1. Hiperpigmentação Pós-Inflamatória

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) é uma hipermelanose adquirida que se desenvolve após uma inflamação cutânea e é mais prevalente em indivíduos com fototipos mais elevados (Figura 1.5). É frequentemente desencadeada por patologias inflamatórias como acne, dermatite atópica, impetigo, ou ainda por causas iatrogénicas (como *peelings* químicos ou procedimentos a laser) e lesões mecânicas. Clinicamente, manifesta-se por máculas hiperpigmentadas nas áreas previamente inflamadas, com coloração variável de castanho a cinzento ou azulada, dependendo da profundidade da deposição de melanina. A exposição à radiação ultravioleta e luz visível pode agravar significativamente o quadro clínico (24).



Figura 1.5 - Hiperpigmentação pós-inflamatória. Adaptado de (24)

Do ponto de vista fisiopatológico, a inflamação induz a proliferação de melanócitos, aumento da atividade enzimática da tirosinase e da síntese de melanina, resultando na deposição

aumentada de melanosomas nos queratinócitos. Em casos de dano à membrana basal, melanosomas podem infiltrar-se na derme, onde são fagocitados por macrófagos, originando melanófagos. Estes acumulam-se na derme e são responsáveis pela pigmentação mais persistente e de difícil tratamento associada à HPI dérmica (24–26).

A HPI pode ter um grande impacto psicológico e tem sido associada à diminuição da qualidade de vida dos indivíduos que apresentam este problema em vários estudos, dado que a hiperpigmentação pode levar vários meses a anos a passar, mesmo com tratamento adequado (27).

1.3.2.2. Melasma

O melasma é uma desordem pigmentar que se caracteriza pelo aparecimento de máculas hiperpigmentadas, principalmente em áreas expostas à radiação UV, como o rosto. Geralmente é simétrico, o que significa que as máculas se desenvolvem em ambas as bochechas ou podem-se formar na testa de forma uniforme (Figura 1.6). Afeta predominantemente mulheres em idade reprodutiva, especialmente aquelas com fototipos mais elevados (28,29).



Figura 1.6 – Utente com melasma facial, apresentando máculas hiperpigmentadas simétricas. Adaptado de (25)

Esta patologia envolve uma complexa interação entre fatores ambientais, hormonais e genéticos, o que se traduz numa ativação de várias vias moleculares e celulares associadas à melanogénese (30–32).

A exposição crónica à radiação UV induz a expressão de α -MSH nos queratinócitos por via da ativação do p53, levando à sua ligação ao recetor MC1R nos melanócitos. Este processo ativa a cascata do AMPc/PKA/CREB, promovendo a transcrição do MITF. Por sua vez, este

estimula a expressão de enzimas-chave como tirosinase, TRP-1 e TRP-2, que são cruciais para a síntese de melanina, promovendo o aumento da pigmentação (30–32).

Outro aspeto importante é a contribuição dos mastócitos, devido à sua libertação de histamina. Esta ao ligar-se aos recetores H₂ nos melanócitos, estimula a via do AMPc e, conseqüentemente, a melanogénese. A triptase, por sua vez, ativa metaloproteinases da matriz (MMPs), que degradam a membrana basal e facilitam a migração dos melanócitos e a infiltração de melanina na derme (30–32).

O papel hormonal também é significativo, pois os estrogénios e progesterona podem estimular a melanogénese, o que explica a maior incidência de melasma durante a gravidez e em mulheres que utilizam contraceptivos orais. O estrogénio aumenta a expressão de PDZK1, uma proteína reguladora da tirosinase e da transferência de melanosomas, intensificando a pigmentação (30–32).

O melasma apresenta várias características histopatológicas que se sobrepõem às da pele fotoenvelhecida. Estas incluem elastose solar, alterações da membrana basal, aumento da vascularização e aumento do número de mastócitos (Figura 1.7.) (33). Uma percentagem significativa (83-93%) de doentes com melasma, apresenta diferentes graus de elastose solar, que se caracteriza pela acumulação anormal de tecido elástico na derme devido à exposição solar crónica, sendo esta condição uma característica do fotoenvelhecimento. A rutura da membrana basal é também observada na grande maioria dos doentes com melasma, estando relacionada com o aumento de melanócitos e de melanina na derme, contribuindo para a hiperpigmentação observada no melasma (34). Já a pele do melasma lesional apresenta maior densidade e tamanho dos vasos sanguíneos em comparação com a pele perilesional, assim os níveis elevados de citocinas que promovem a vascularização têm sido observados em indivíduos com melasma (35). Além disso, os mastócitos que estão envolvidas na resposta inflamatória, demonstraram libertar histamina em resposta à exposição à radiação UV. Deste modo, há uma estimulação da melanogénese, o que indica que os mastócitos podem desempenhar um papel ativo no desenvolvimento de melasma como parte do processo de fotoenvelhecimento (36,37).

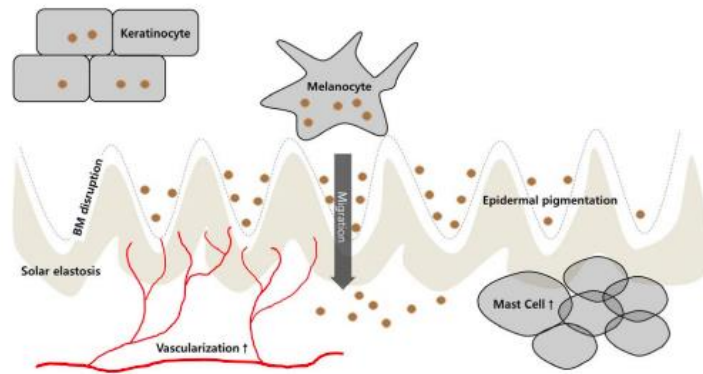


Figura 1.7 - Visão sistemática das alterações histológicas no melasma. Adaptado de: Kwon S, Na J, Choi J, Park K. Melasma: Updates and perspectives. *Experimental Dermatology* [Internet]. junho de 2019 [citado 6 de abril de 2025];28(6):704–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13844>

Dependendo da etnia e da área geográfica, a prevalência do melasma pode variar entre os 8,8% e 40%. Estudos científicos mostram que, a manifestação deste distúrbio cutâneo acontece em maior número em fototipos IV a VI da classificação de Fitzpatrick, representada na Tabela 1.1. (23,38,39).

1.3.2.3. Lentigos Solares e Efélides

Os lentigos solares caracterizam-se por serem máculas hiperpigmentadas resultantes da exposição crônica à radiação UV (Figura 1.8). A nível celular, verifica-se uma hiperplasia local de melanócitos e a tirosinase apresenta níveis cerca de duas vezes superiores nestas regiões hiperpigmentadas, o que promove a melanogénese. Adicionalmente, a radiação UV induz uma resposta inflamatória subjacente, que por sua vez, ativa a produção de TNF- α e IL-1 reforçando a acumulação de melanina na epiderme. Assim, formam-se devido à exposição crônica à radiação UV, que promove a proliferação localizada de melanócitos e aumento da produção de melanina (40–42).

Geralmente aparecem como manchas pequenas e escuras, planas e ovais em áreas expostas ao sol, como o rosto, mãos, ombros, parte superior dos pés e braços. Apresentam um tamanho superior ao das efélides, são mais comuns após os 50 anos de idade devido à exposição solar crônica e a sua pigmentação não é afetada consoante as estações do ano (40).

A efélides, comumente conhecidas como sardas, são pequenas máculas hiperpigmentadas de cor castanho claro que surgem em áreas expostas ao sol, como rosto, braços, pescoço e peito, sendo mais comum em indivíduos de pele clara e com histórico familiar. Embora, neste caso, não exista proliferação de melanócitos, sabe-se que os polimorfismos do gene MC1R regulam

a produção de melanogénese, assim as variantes reduzem a eficiência da via MC1R-cAMP, resultando num balanço patológico entre a eumelanina e a feomelanina, predispondo ao surgimento de efélides.

Surgem aos 2/3 anos de idade e podem aumentar durante a adolescência e ficam mais pigmentadas durante o verão devido à maior exposição à radiação UV. Resultam do aumento da produção de melanina sem proliferação de melanócitos e a sua formação está associada a variantes genéticas, como mutações no gene MC1R (40).

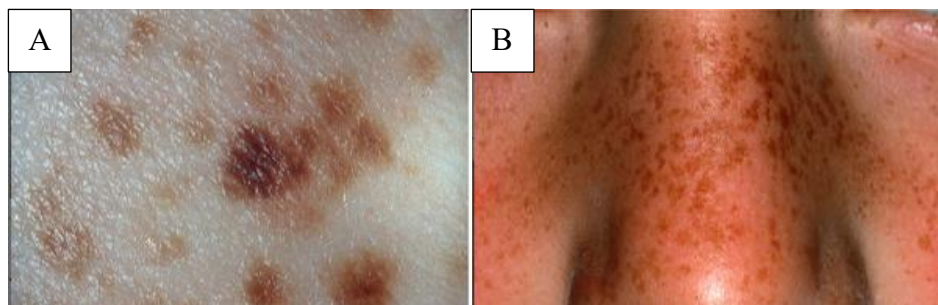


Figura 1.8 - Exemplo de lentigo solar (A) e efélide (B). Adaptado de (40)

1.4. Estratégias terapêuticas para a correção da hiperpigmentação cutânea

A hiperpigmentação cutânea constitui um desafio dermatológico frequente, que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. A abordagem terapêutica desta condição exige uma análise cuidadosa da etiologia, profundidade da pigmentação, tipo de pele e histórico clínico do paciente. De modo geral, as estratégias de tratamento dividem-se em terapias tópicas, procedimentos médico-estéticos e medidas complementares, com destaque para a fotoproteção (43,44).

A fotoproteção diária é uma componente essencial de qualquer regime terapêutico para hiperpigmentação. A exposição à radiação UV estimula diretamente a atividade dos melanócitos, agravando a pigmentação existente. Assim, recomenda-se a aplicação diária de protetores solares de amplo espectro (UVA/UVB), com fator de proteção solar (FPS) igual ou superior a 30, reaplicado ao longo do dia (45,46). Esta abordagem é uma abordagem mais preventiva de desenvolvimento de hiperpigmentação, mas também uma abordagem complementar às terapias tópicas e/ou médico-estéticas.

1.4.1. Procedimentos médico-estéticos

Os procedimentos médico-estéticos são utilizados nos casos mais resistentes ou como complemento às terapias tópicas, apresentando resultados clínicos relevantes. Estes procedimentos incluem os *peelings* químicos, nos quais se utilizam agentes como o ácido glicólico, ácido salicílico, ácido mandélico ou ácido tricloroacético, de forma a promover a esfoliação controlada das camadas superficiais da pele e favorecer a renovação celular. São eficazes na redução de pigmentações epidérmicas, embora possam causar irritação temporária (47).

Outra alternativa consiste em utilizar terapia a laser e Luz Intensa Pulsada (LIP). Estas técnicas visam fragmentar os depósitos de melanina através de energia luminosa e são eficazes, mas requerem uma avaliação cuidadosa, especialmente em fototipos mais elevados, devido ao risco de hiperpigmentação pós-inflamatória. A LIP demonstrou ser eficaz no tratamento de melasma, HPI e efélides em peles mais claras. Contudo, tanto os *peelings* químicos como a terapia a laser também têm as suas limitações. Os *peelings* devem ser aconselhados apenas durante os meses de inverno e devem ser utilizados com muito cuidado em tons de pele mais escuros, pois podem piorar ou desencadear HPI. A terapia a laser, deve ser implementada quando as terapias tópicas não obtiveram resultados após 4 meses. Contudo, pode também piorar a situação pois apesar de remover a hiperpigmentação causada por melasma e lentigos solares, pode deixar manchas escuras de HPI na pele (48–50).

O microagulhamento e a dermoabrasão promovem a renovação epidérmica e a reestruturação da junção dermoepidérmica. O microagulhamento, em particular, é um procedimento minimamente invasivo que estimula a regeneração cutânea e potencia a penetração transdérmica de ativos tópicos. Tem mostrado eficácia em melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória, assim como também proporciona uma melhoria da textura da pele (51).

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) atua através da libertação de fatores de crescimento que modulam o ambiente inflamatório e promovem a regeneração da pele. Este procedimento pode reduzir a expressão da tirosinase, contribuindo deste modo para a melhoria da hiperpigmentação (52). O procedimento consiste em retirar cerca de 10-20 ml de sangue do próprio paciente, posteriormente esta colheita é centrifugada para se obter o PRP que contém elevada concentração de fatores de crescimento. A administração pode ser feita através de múltiplas microinjeções na área do melasma ou através de microagulhamento que facilitam a penetração do PRP que é colocado posteriormente através de aplicação tópica (53).

A administração sistémica de ácido tranexâmico, além da sua utilização tópica, tem demonstrado eficácia ao reduzir a ativação melanocítica induzida pela radiação UV, inflamação e vascularização. Contudo, deve ser cuidadosamente ponderado devido ao risco tromboembólico em indivíduos que apresentam esta predisposição (52).

Um estudo demonstrou que tanto o PRP como a mesoterapia com ácido tranexâmico associada a vitamina C, foram eficazes na melhoria da hiperpigmentação periorbital (54).

O PRP proporcionou uma redução significativa da pigmentação, com resultados visíveis em fotografias clínicas e nas escalas de avaliação utilizadas. Já a combinação do ácido tranexâmico (que inibe a melanogénese) e vitamina C (neutralizada espécies reativas de oxigénio e reduz a oxidação da melanina) também demonstraram redução significativa da pigmentação, embora em alguns parâmetros tenham apresentado uma melhoria ligeiramente inferior ao PRP (54).

O efeito superior do PRP deve-se à presença e ação dos fatores de crescimento que promovem a remodelação dérmica, aumento da síntese de colagénio e normalização da atividade melanocítica (54).

1.4.2. Substâncias Tópicas Despigmmentantes

As terapias tópicas representam a primeira linha de tratamento da hiperpigmentação, dado o seu fácil acesso, baixo custo e menor risco de complicações sistémicas. A sua eficácia depende do mecanismo de ação de cada composto, da formulação utilizada e da adesão ao tratamento (55).

A hidroquinona foi considerada durante décadas como o padrão de referência no tratamento da hiperpigmentação. Atua como inibidor da tirosinase, enzima responsável por converter a L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) em melanina, bloqueando assim a conversão da tirosina em melanina. A hidroquinona além de inibir a tirosinase, exerce uma ação citotóxica sobre os melanócitos ao gerar espécies reativas de oxigénio (ROS) durante o seu metabolismo. Estas ROS induzem danos oxidativos nas membranas celulares, nos melanosomas e nos ácidos nucleicos, o que resulta na degradação dos melanosomas e na inibição da síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA), conduzindo à apoptose dos melanócitos. Apesar da sua eficácia reconhecida, o seu uso prolongado pode causar efeitos adversos significativos, como dermatite de contacto, irritação cutânea e, em casos raros, o cronose exógena (56,57). Por este motivo, a sua comercialização está limitada ou proibida em vários países europeus. Além disso, como

35% a 45% da hidroquinona aplicada topicamente é absorvida sistemicamente e devido ao seu efeito em fetos não ser conhecido, geralmente não é considerada segura em mulheres grávidas ou a amamentar (43,56,58).

A arbutina é um composto de origem natural derivado da hidroquinona. Quimicamente, é um glicosídeo da hidroquinona e pode ser extraída de plantas como a uva-ursina e mirtilo. Atua através da inibição da enzima tirosinase e oferece um efeito despigmentante mais seguro que a hidroquinona, uma vez que apresenta menor risco de irritação cutânea (43,56,58).

O ácido kójico é uma substância de origem fúngica que inibe de forma competitiva a tirosinase e apresenta propriedades antioxidantes através da eliminação de espécies reativas de oxigénio. Apresenta eficácia moderada e é frequentemente utilizado em combinação com outros ativos. É, no entanto, instável em formulações cosméticas e pode causar sensibilização cutânea (59,60).

O ácido azelaico apresenta propriedades queratolíticas, anti-inflamatórias e despigmentantes e é eficaz em casos de melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória. Interfere na síntese de DNA, inibe a oxidorredutase mitocondrial, inibe competitivamente a tirosinase e diminui a formação de radicais livres. Tem uma boa tolerabilidade, sendo assim seguro para uso em peles sensíveis e fototipos elevados (61–63).

O ácido retinoico (tretinoína) promove a renovação celular, aumentando a eliminação de melanina da epiderme. Diminui a transferência de melanossomas, inibe a transcrição da tirosinase e interrompe a síntese de melanina. É frequentemente utilizado como coadjuvante a outros agentes, como a hidroquinona, em formulações combinadas (56,64).

Os retinoides constituem uma das classes de agentes tópicos mais estudados e aplicados no tratamento da HPI, sobretudo em indivíduos com fototipos mais elevados, onde a condição é mais prevalente. Nesta classe incluem-se o retinol, adapaleno, tazaroteno, isotretinoína e tretinoína (já referido). O seu mecanismo de ação é multifatorial: por um lado, estimulam a renovação epidérmica, acelerando a rotatividade dos queratinócitos e promove a eliminação mais rápida da melanina acumulada nas camadas superficiais da epiderme; por outro, favorecem a dispersão mais homogénea dos grânulos de melanina nos queratinócitos, conferindo maior uniformidade ao tom cutâneo. Adicionalmente, inibem a expressão da tirosinase e de proteínas relacionadas (TRP1 e TRP2), reduzindo a síntese de melanina pelos melanócitos. Outro aspecto relevante consiste no facto de os retinoides aumentarem a permeabilidade da barreira cutânea, potenciando a penetração de outros agentes

despigmentantes, como a hidroquinona ou o ácido azelaico, sendo por isso frequentemente utilizados em terapias combinadas (65).

A eficácia clínica dos retinoides tópicos na HPI foi confirmada em múltiplos ensaios, com melhoria significativa da pigmentação, embora a resposta seja gradual e mais evidente após várias semanas de tratamento. Os efeitos adversos, como eritema, descamação e irritação cutânea, são relativamente comuns, mas geralmente transitórios e dependentes da formulação e concentração utilizadas. Apesar destas limitações, os retinoides permanecem uma das abordagens tópicas mais validadas para a HPI, justificando a sua inclusão em protocolos terapêuticos isolados ou combinados (65).

A niacinamida (vitamina B3) atua inibindo a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, contribuindo para a uniformização do tom cutâneo. É bem tolerada e frequentemente incluída em formulações para peles sensíveis (66–68).

O ácido tranexâmico (TXA), aplicado topicamente, exerce uma ação despigmentante eficaz ao inibir a conversão de plasminogénio em plasmina na camada basal da epiderme. A plasmina promove a libertação de ácido araquidónico, precursor de mediadores inflamatórios como prostaglandinas E₂ e leucotrienos, os quais estimulam a melanogénese. Ao impedir este processo, o TXA reduz os níveis de mediadores melanogénicos e, por conseguinte, a síntese excessiva de melanina. Além disso, a inibição da plasmina impede a ativação de fatores inflamatórios e vasculares, como a endotelina-1 (ET-1) e as prostaglandinas, que normalmente promovem a pigmentação ao estimular melanócitos e favorecer a transferência de melanossomas para queratinócitos. Este efeito anti-inflamatório e anti-pigmentante contribui para a redução clínica da hiperpigmentação induzida por radiação solar ou processos inflamatórios (69).

Pode ser administrado por diferentes vias, tais como oral, em que a dose habitual é de 250 mg duas vezes por dia (embora possa variar consoante o protocolo). Apesar de mostrar eficácia na redução da hiperpigmentação, está associada a um maior risco de efeitos adversos sistémicos, como distúrbios gastrointestinais. Topicamente é aplicada sob a forma de cremes com concentração variável, entre 2-5%. Demonstra eficácia no tratamento da hiperpigmentação com um bom perfil de segurança. Via intradérmica, o TXA é injetado diretamente na derme, na área da hiperpigmentação. Esta é considerada a mais vantajosa, combinando uma eficácia mais elevada que as anteriores, baixo custo e menor ocorrência de efeitos adversos (70).

O Thiamidol® é um inibidor seletivo da tirosinase humana, recentemente introduzido no mercado cosmético. Apresenta elevada eficácia despigmentante, aliada a uma excelente tolerabilidade cutânea, posicionando-se como uma alternativa segura e promissora face aos agentes tradicionais mencionados, nomeadamente a hidroquinona (71,72).

1.4.3. Abordagem combinada

As abordagens combinadas são frequentemente mais eficazes do que os tratamentos isolados. Um exemplo clássico é o chamado Trio de Kligman modificado, que combina hidroquinona, ácido retinóico e um corticosteroide, sendo geralmente utilizada entre 3 a 4 meses. Os corticosteroides atuam como supressores não seletivos da melanogénese. Este tipo de abordagem permite atuar em diferentes etapas da melanogénese e minimizar os efeitos adversos. A combinação da utilização de substâncias ativas tópicas com procedimentos estéticos e proteção solar maximiza os resultados e reduz o risco de recidiva. Contudo, existem preocupações relacionadas com a segurança ao utilizar esta combinação, pois tem sido associada a diversos efeitos adversos como eritema, descamação e sensação de queimadura (72,73).

Como alternativa ao clássico Trio de Kligman, foi desenvolvido um novo creme triplo, substituindo a hidroquinona por Thiamidol®, mantendo o ácido retinoico e o corticosteroide. Esta formulação foi avaliada num ensaio clínico prospetivo, randomizado e duplo-cego, com duração de 24 semanas, em comparação direta com a fórmula tradicional. Os resultados demonstraram que ambas as formulações proporcionaram reduções significativas do *Modified Melasma Area and Severity Index* (mMASI) e melhoria clínica do melasma, com menor incidência de reações adversas relacionadas com irritação cutânea e efeitos esteroideais (74).

Adicionalmente, vários estudos demonstraram que a combinação de ácido tranexâmico 3%, ácido kójico 1% e niacinamida 5%, promoveu uma melhoria das discromias, incluindo o melasma, após 12 semanas de utilização, tendo sido feita uma avaliação clínica. Em geral, esta associação foi bem tolerada, tendo sido relatada irritação ligeira e transitória em alguns participantes (75).

De forma semelhante, uma formulação com niacinamida 4%, arbutina 3%, bisabolol 1% e retinaldeído 0,05% resultou em reduções do mMASI e da área de melasma identificada por imagiologia médica. Nesta associação, o retinaldeído não foi bem tolerado, tendo causado irritação cutânea em alguns participantes (75).

2. Caraterização do Thiamidol®

2.1. Caraterização química

O Thiamidol®, cuja *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients* (INCI) é *Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol*, é um composto de origem sintética desenvolvido para uso dermatológico, cuja estrutura foi otimizada para apresentar elevada seletividade pela enzima tirosinase humana. Designado quimicamente como isobutilamido de ácido dicético, foi descoberto após uma extensa triagem de compostos, com o objetivo de encontrar um agente despigmentante eficaz, estável e com um perfil de segurança superior ao dos agentes clássicos como a hidroquinona. Este ingrediente foi patenteado pela Beiersdorf AG (76).

Quimicamente, apresenta a seguinte designação segundo a nomenclatura IUPAC: (E)-N-isobutyl-2-[3-(3-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]-2-hydroxyacetamide (77). A sua fórmula molecular é $C_{14}H_{18}N_2O_3S$, apresenta uma massa molecular de 294,37 g/mol e o seu número CAS é 864376-71-0 (76).

A estrutura da molécula (Figura 2.1.) inclui um anel resorcinol substituído, responsável pela afinidade com o centro catalítico da tirosinase e um núcleo tiazólico, que confere especificidade à enzima humana. A cadeia lateral isobutilamida está ligada a um grupo ácido dicético, favorecendo a estabilidade em formulações aquosas e a penetração cutânea controlada (76).

Esta arquitetura química permite ao Thiamidol® atuar como um inibidor competitivo, cujo mecanismo de ação se encontra detalhado no ponto 2.2.

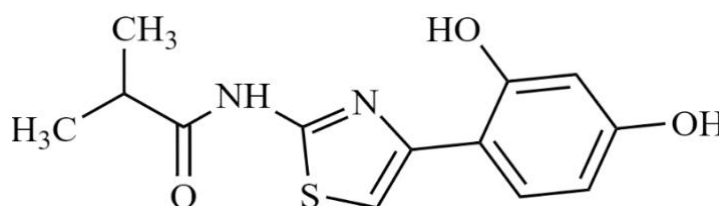


Figura 2.1 – Estrutura química do Thiamidol®

O Thiamidol® apresenta propriedades físico-químicas que o tornam altamente adequado para aplicações dermatológicas, nomeadamente a sua estabilidade à temperatura ambiente e em pH próximo do pH cutâneo (5,0 e 6,5) e a sua moderada lipofilidade que favorece a penetração epidérmica sem atingir níveis sistémicos elevados (Tabela 2.1) (78).

Tabela 2.1 - Propriedades físico-químicas do Thiamidol® (74)

Estado físico	Sólido cristalino
Cor	Branco a ligeiramente amarelado
Solubilidade	Parcialmente solúvel em água e solúvel em solventes orgânicos moderadamente polares
Ponto de fusão	Entre 160°C e 180°C
Estabilidade	Estável a temperatura ambiente e em pH ligeiramente ácido (ideal entre 5,0 e 6,5)
Lipofilicidade	Moderada, o que favorece a penetração epidérmica sem atingir níveis sistémicos elevados.

Este composto integra a classe dos compostos fenólicos sulfidrilos com modificações estruturais que o diferenciam de outros despigmentantes tradicionais. Ao contrário de moléculas com elevado potencial irritativo ou carcinogénico, a configuração química do Thiamidol® foi desenhada para minimizar efeitos adversos, mantendo eficácia tópica. A presença do grupo resorcinol substituído é especialmente relevante, pois potencia a interação com a enzima-alvo mantendo a seletividade específica para a isoforma humana da tirosinase, uma inovação que o diferencia da hidroquinona ou do ácido kójico, cuja ação pode ser menos precisa e mais agressiva para a pele (79–81).

Assim, o Thiamidol® representa uma inovação na área dos agentes despigmentantes pela sua estrutura química racionalmente desenhada, que combina eficácia, especificidade e segurança. Esta base química será a alavanca para a sua ação terapêutica (ponto 2.2) e versatilidade na formulação em produtos cosméticos (ponto 2.3).

2.2. Mecanismo de ação

A melanogénese é o processo biológico responsável pela síntese de melanina. Este processo é regulado por uma série de reações enzimáticas complexas, entre as quais a conversão da tirosina em L-DOPA e, posteriormente, em dopaquinona, etapas catalisadas pela enzima tirosinase. A tirosinase é, assim, considerada a enzima limitante da velocidade na via

biossintética da melanina (Figura 2.2.). Deste modo, a sua inibição constitui um dos principais alvos terapêuticos na abordagem da hiperpigmentação (82).

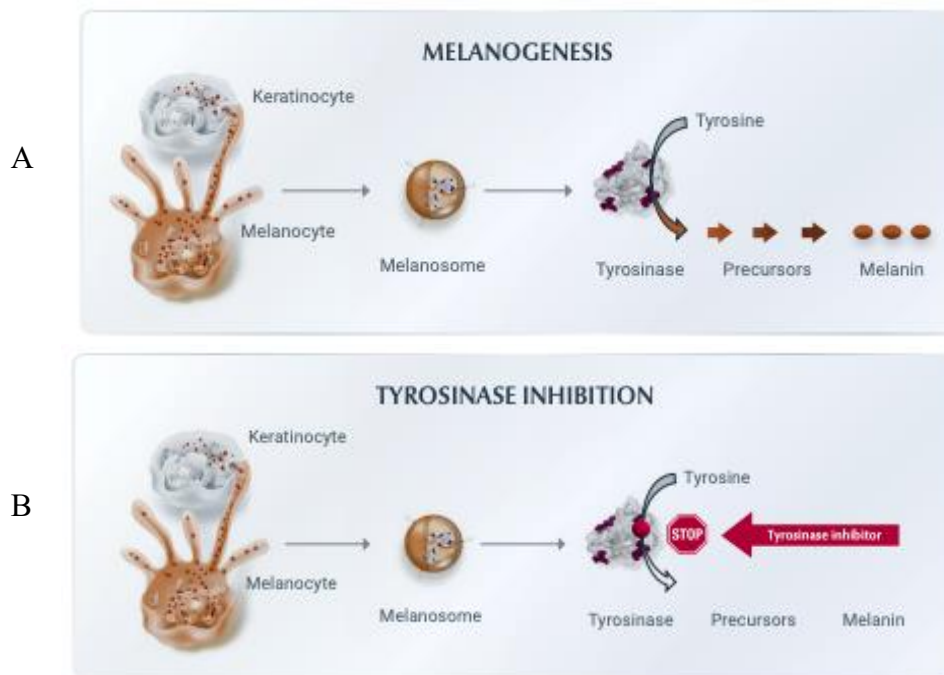


Figura 2.2 - Processo de melanogênese (A) e Mecanismo de ação do Thiamidol®. (B) Adaptado de (63)

O Thiamidol® atua como um inibidor competitivo altamente específico da tirosinase humana. A sua estrutura química foi desenhada para garantir uma afinidade seletiva pelo centro ativo da isoforma humana da tirosinase, contrastando com outras substâncias ativas tradicionais que exibem maior afinidade pela tirosinase de origem fúngica, como o ácido kójico e arbutina, assim como compostos de origem química como a hidroquinona e niacinamida. Contudo, grande parte dos compostos despigmentantes, foram testados na única tirosinase ativa disponível comercialmente, isolada do cogumelo *Agaricus bisporus*. Existem várias diferenças significativas entre a tirosinase do cogumelo e a enzima de mamíferos, tanto em termos de atividade catalítica quanto de especificidades do substrato. Esta diferença é crucial, uma vez que impacta diretamente a eficácia dos tratamentos baseados em inibidores menos específicos. O Thiamidol® é o primeiro inibidor da tirosinase humana identificado (83).

O mecanismo de ação do Thiamidol® baseia-se na sua capacidade de se ligar de forma competitiva ao sítio ativo da tirosinase, bloqueando a conversão da tirosina em L-DOPA e, subsequentemente, da L-DOPA em dopaquinona. Esta ação interrompe a cascata biossintética da melanina, resultando numa diminuição da produção de pigmento cutâneo (84).

Estudos *in vitro* demonstraram que o Thiamidol[®] apresenta uma constante de inibição (K_i) significativamente mais baixo para a tirosinase humana do que outros agentes despigmentantes tradicionais, como o ácido kójico e a hidroquinona, indicando uma maior potência inibitória em concentrações inferiores. Esta elevada especificidade minimiza o risco de efeitos secundários indesejáveis, frequentemente associados a inibidores não seletivos (85).

Além disso, este composto diferencia-se de outros, como a hidroquinona, pela sua maior estabilidade química e pela ausência de formação de metabolitos tóxicos durante a inibição da tirosinase, reduzindo significativamente o potencial de irritação cutânea e de sensibilização (86).

Além da sua ação inibitória direta sobre a tirosinase, o Thiamidol[®] pode exercer efeitos anti-inflamatórios secundários. A sua atuação ajuda a mitigar o stress oxidativo, um conhecido fator de indução da melanogénese, contribuindo adicionalmente para a uniformização do tom da pele. A manutenção da integridade da barreira cutânea também é favorecida pelo Thiamidol[®], facto particularmente importante em peles com tendência a hiperpigmentação pós-inflamatória. Contudo, são necessários estudos adicionais para confirmar estas propriedades deste ativo (82,87).

Assim, o Thiamidol[®] apresenta um perfil de ação altamente eficaz e seguro na inibição seletiva da tirosinase humana, posicionando-se como um agente inovador no tratamento da hiperpigmentação, proporcionando uma inibição eficaz com menor risco de efeitos adversos.

2.3. Utilização em Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

O Thiamidol[®] tem vindo a ganhar destaque como uma substância ativa inovadora em formulações de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC) destinadas ao tratamento da hiperpigmentação. A sua introdução no mercado foi precedida por estudos rigorosos de segurança e eficácia, o que permitiu a sua aplicação em produtos de uso tópico regular (82).

Ao contrário de substâncias como a hidroquinona, cuja sua utilização se encontra restringida ou proibida em diversos países europeus devido ao seu potencial irritativo e carcinogénico, o Thiamidol[®] está aprovado para ser utilizado em diversas formulações de PCHC na União Europeia. A concentração máxima permitida em formulações tópicas é de 0,2% tendo sido estabelecida com base em estudos clínicos que demonstraram um perfil de segurança muito favorável, mesmo com utilização prolongada (88). A sua tolerabilidade é superior à de muitos

despigmentantes clássicos, não estando associado a efeitos adversos relevantes como ocronose exógena ou fotossensibilização (79,86,89).

É utilizado em diversas formulações, tais como cremes despigmentantes de uso diário, geralmente formulados com protetor solar para uso diurno. É também utilizado em sérums concentrados que permitem uma aplicação localizada e intensiva nas áreas hiperpigmentadas. Assim como também é encontrado em emulsões para uso noturno, destinadas à regeneração cutânea e à inibição da melanogênese durante o repouso. Adicionalmente, pode ser também adicionado à formulação de protetores solares, o que possibilita adicionar a fotoproteção à ação despigmentante (90,91).

Deste modo, o Thiamidol® representa uma evolução na abordagem cosmética da hiperpigmentação, adequado para uso diário e prolongado.

3. Objetivos

A presente revisão sistemática tem como principal objetivo avaliar a eficácia e a segurança da utilização do Thiamidol® em PCHC destinados ao tratamento da hiperpigmentação cutânea. Como objetivos específicos foram definidos os seguintes:

- Descrever os resultados clínicos de eficácia do ingrediente ativo, como a redução da intensidade da pigmentação, melhoria da uniformidade do tom de pele e a variação do índice de melanina;
- Descrever a duração média dos tratamentos, bem como o tempo necessário para a obtenção de resultados clinicamente relevantes;
- Descrever a eventual recorrência da hiperpigmentação após a suspensão do tratamento
- Descrever frequência e o tipo de reações adversas associadas à aplicação tópica de Thiamidol®, com especial atenção à sua prevalência e gravidade.

4. Metodologia

4.1. Estratégia de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão

Com o objetivo de reunir evidência científica atualizada sobre a eficácia e segurança do Thiamidol® na abordagem da hiperpigmentação cutânea, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Esta revisão incidiu exclusivamente sobre estudos experimentais em humanos que avaliaram o uso tópico do Thiamidol® em contextos de hiperpigmentação, incluindo melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e lentigos solares.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em junho de 2025, utilizando como bases de dados eletrônicas a *PubMed* (*U.S. National Library of Medicine*) e *Web of Science*. A *PubMed* é uma base de dados de referência na área biomédica e clínica que abrange literatura científica indexada em MEDLINE, enquanto a *Web of Science* caracteriza-se por ser uma base multidisciplinar que possibilita o acesso a artigos com elevado fator de impacto em revistas científicas internacionais.

4.2. Equação de pesquisa

A equação de pesquisa foi construída com base na identificação de quatro valores fundamentais para a presente revisão:

1. A substância ativa (Thiamidol®)
2. A condição dermatológica (hiperpigmentação);
3. O modo de aplicação (tópico/cosmético);
4. O desfecho clínico (eficácia e/ou segurança).

De forma a garantir a abrangência e precisão dos resultados, foram utilizados operadores booleanos (“AND” e “OR”) e termos livres e controlados, incluindo o descritor MeSH “*humans*”, para permitir cruzar os diferentes conceitos.

A equação aplicada na base de dados *PubMed* foi a seguinte:

(Thiamidol OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") AND ("skin hyperpigmentation" OR melasma OR "dark spots" OR "skin whitening" OR "skin lightening" OR "depigmenting agents") AND (cosmetic* OR "topical treatment" OR "topical formulation" OR "topical application") AND (efficacy OR effectiveness OR safety OR "adverse effects" OR tolerability OR toxicity OR "treatment outcome") AND (humans[MeSH]).

Já a equação utilizada para a *Web Of Science* foi:

(TIAMIDOL OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") AND ("skin hyperpigmentation" OR melasma OR "dark spots" OR "skin whitening" OR "skin lightening" OR "depigmenting agents") AND (cosmetic* OR "topical treatment" OR "topical formulation" OR "topical application") AND (efficacy OR effectiveness OR safety OR "adverse effects" OR tolerability OR toxicity OR "treatment outcome") AND (human* OR patient*).

A equação foi introduzida diretamente nas interfaces de pesquisa avançada das bases *PubMed* e *Web of Science*, com aplicação dos seguintes filtros:

- Tipo de estudo: ensaios clínicos (*clinical trials*);
- Língua: inglês e português;
- Acesso ao texto integral.

A aplicação desta estratégia permitiu identificar os artigos mais relevantes para análise qualitativa da eficácia do Thiamidol® como agente despigmentante tópico.

4.3. Processo de Seleção dos Estudos (PRISMA)

O processo de seleção dos estudos seguiu as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com o objetivo de assegurar rastreabilidade, transparência e reprodutibilidade na revisão sistemática. As quatro fases principais — identificação, triagem, elegibilidade e inclusão — foram cuidadosamente documentadas, permitindo compreender a evolução desde a pesquisa inicial até à seleção final dos artigos incluídos na análise qualitativa (92).

4.3.1. Identificação

A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science*, utilizando a equação de pesquisa desenvolvida especificamente para capturar artigos relacionados com a eficácia e segurança do Thiamidol® no tratamento da hiperpigmentação cutânea. A pesquisa e identificação dos artigos foi feita por uma pessoa apenas (autora do trabalho).

4.3.2. Triagem

Após a pesquisa, foram identificados os duplicados e a triagem foi realizada de forma manual, por duas investigadoras, com base nos critérios de inclusão, e confrontados os resultados. Nesta fase foram lidos o título e o resumo. Uma vez que houve consenso nos artigos a incluir, estes passaram para a leitura integral e extração de dados.

4.3.3. Elegibilidade

Foram então lidos na íntegra os artigos selecionados, que aparentavam cumprir todos os critérios de inclusão estabelecidos. A leitura integral permitiu confirmar a elegibilidade dos estudos, pois eram ensaios experimentais em humanos que apresentavam dados originais e abordavam especificamente a utilização tópica do Thiamidol[®] para hiperpigmentação cutânea.

4.3.4. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais, com ensaios clínicos realizados em humanos, estudos que avaliaram a eficácia e/ou segurança do Thiamidol[®] tópico, no tratamento de hiperpigmentações cutâneas, sem restrição temporal. Incluíram-se artigos publicados em português ou inglês, com acesso ao texto integral.

Foram excluídos desta revisão sistemática estudos experimentais em modelos animais ou *in vitro*, revisões narrativas ou sistemáticas e outros tipos de estudo não experimental (descrito, case report, entre outros), artigos que abordassem agentes despigmentantes em geral sem dados específicos sobre o Thiamidol[®], e trabalhos que avaliassem a ação de um produto cosmético que contivesse outros ingredientes com características despigmentantes para além do Thiamidol[®].

4.4. Extração e sistematização dos dados

A extração e sistematização dos dados foram realizadas de forma meticulosa pela autora e foram seguidas as práticas para revisões sistemáticas, de forma a assegurar a consistência e precisão na avaliação dos estudos incluídos.

A partir dos artigos selecionados após o processo PRISMA, foi efetuada a leitura integral de cada estudo, de modo a garantir que todos os dados extraídos correspondessem aos critérios de inclusão definidos e respondessem ao objetivo da presente dissertação. Para uniformizar a extração de dados, foi desenvolvida uma tabela de extração padronizada em Excel, que permitiu organizar e comparar de forma sistemática as principais características e resultados dos estudos.

4.4.1. Variáveis extraídas

Foram consideradas as seguintes variáveis, relevantes para o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do Thiamidol[®] em produtos cosméticos para o tratamento da hiperpigmentação cutânea:

- Título do artigo e autores para referência bibliográfica clara e identificação da autoria;
- Ano de publicação e revista científica com o objetivo de contextualizar a atualidade dos dados e a sua credibilidade;
- Tipo de estudo, no qual se incluiu estudos experimentais;
- Número de participantes e população estudada, de forma a obter informações sobre amostras (idade média, género, fototipo), sendo estas fundamentais para avaliar a aplicabilidade dos resultados a diferentes populações;
- Condição dermatológica, como melasma ou hiperpigmentação pós-inflamatória, permitindo contextualizar a eficácia do Thiamidol® nas várias manifestações clínicas;
- Formulação cosmética testada, ou seja, forma farmacêutica de apresentação;
- Concentração do Thiamidol® utilizada, sendo este um dado essencial para comparação de eficácia e segurança;
- Frequência de aplicação e duração do estudo, sendo estes parâmetros determinantes para avaliar a eficácia despigmentante, bem como a tolerabilidade cutânea;
- Eventos adversos relatados para avaliação da segurança dermatológica;
- Principais resultados e conclusões dos autores, no qual se inclui a síntese dos desfechos clínicos, como por exemplo, a homogeneidade do tom da pele, melhoria na qualidade de vida e recomendações dos autores.

4.4.2. Sistematização e verificação de dados

Os dados recolhidos foram organizados e inseridos na tabela Tabela 5.1., o que permitiu realizar uma análise comparativa entre os diferentes estudos incluídos, identificar padrões e tendências resultantes da utilização desta substância ativa, assim como evidenciar lacunas durante a investigação dos mesmos.

Este processo sistemático e transparente de extração de dados assegura que a análise qualitativa que se seguirá é fundamentada numa base sólida de informação científica. Permite identificar pontos fortes e limitações dos estudos incluídos, bem como fornecer uma síntese crítica que suportará as conclusões da presente dissertação (93).

5. Resultados

A Figura 5.1. representa o fluxograma PRISMA que apresenta de forma estruturada e visual todas as etapas realizadas na presente revisão sistemática, garantindo a transparência e a reprodutibilidade da metodologia.

Na fase de identificação, após aplicação das equações de pesquisa, foram identificados os artigos nas bases de dados eletrónicas, num total de 37 artigos potencialmente relevantes (*PubMed*: 27; *Web of Science*: 10). Após a remoção de 13 artigos duplicados, foram considerados 24 artigos para triagem.

Na fase de triagem, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos desses 24 artigos, com o objetivo de identificar aqueles que correspondiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Neste contexto, foram excluídos 16 artigos por não preencherem os critérios de elegibilidade, nomeadamente:

- Revisões de literatura (n=6) e revisões sistemáticas (n=2), por não apresentarem dados primários;
- Estudos que envolviam combinações de formulações de Thiamidol® com outros ativos ou técnicas como o laser (n=2), que poderiam introduzir viés na análise da eficácia isolada do composto;
- Estudos que não eram ensaios clínicos em humanos (n=5), como estudos *in vitro* ou em modelos animais;
- *Case report* (n=1), considerado como evidência de nível inferior para esta revisão sistemática.

Os 8 artigos restantes foram lidos na íntegra e considerados elegíveis para inclusão na análise qualitativa final. Estes estudos fornecem dados clínicos relevantes sobre a eficácia e segurança do Thiamidol® em diferentes contextos dermatológicos, nomeadamente no tratamento de melasma e HPI.

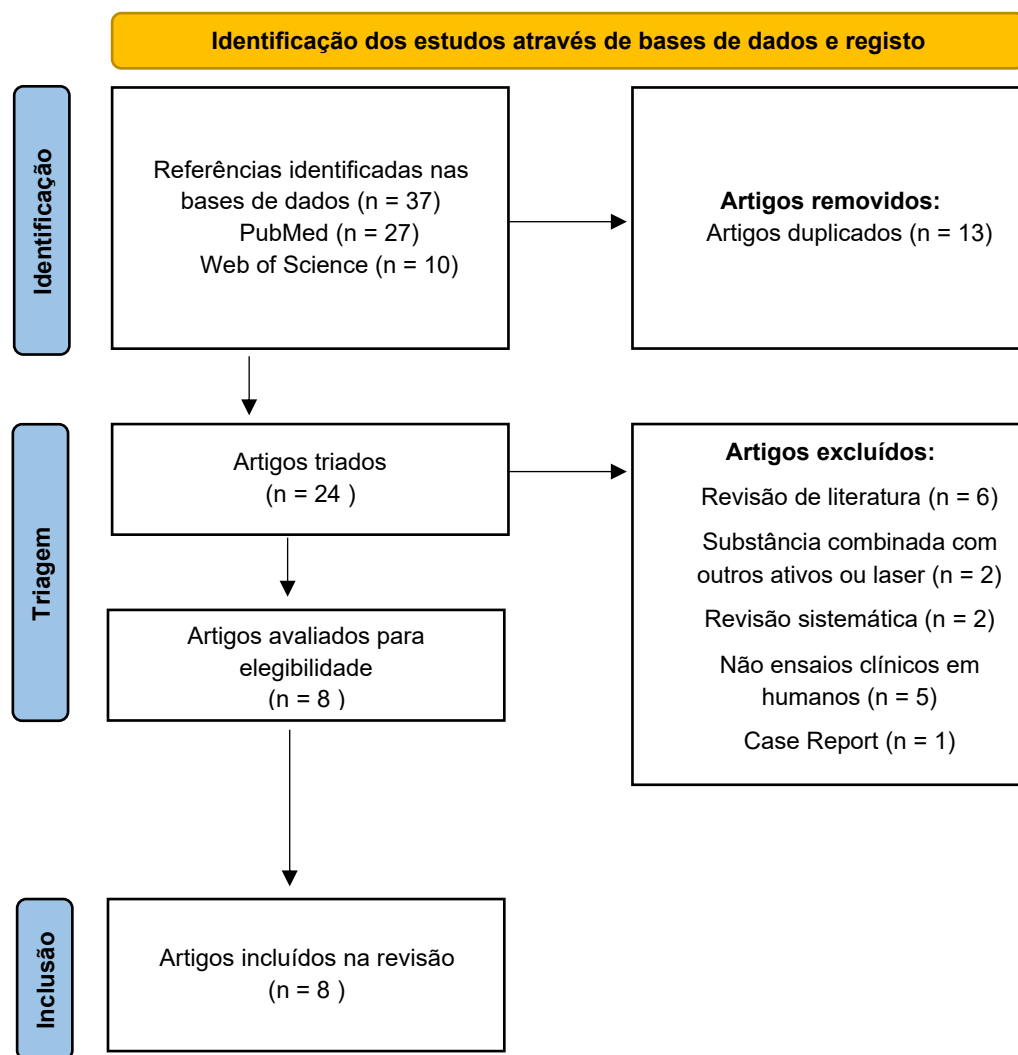


Figura 5.1 - Fluxograma PRISMA

5.1. Caracterização geral dos estudos

A presente revisão sistemática inclui oito ensaios clínicos que avaliam a eficácia e segurança do Thiamidol® em formulações cosméticas para o tratamento e prevenção da hiperpigmentação cutânea, nomeadamente melasma, HPI e hiperpigmentação induzida por radiação UVB. Estes estudos demonstram a versatilidade e aplicabilidade do Thiamidol® em diferentes condições pigmentares.

No total, 420 participantes concluíram os estudos incluídos. Destes, 249 apresentaram melasma como condição dermatológica, enquanto os restantes 171 tinham HPI, relacionada tanto a acne, como a lesões cutâneas ou radiação UV. A maioria dos participantes era do sexo feminino, com idades médias compreendidas entre os 30 e os 65 anos (Tabela 5.1.).

Os estudos incluídos na presente revisão foram conduzidos entre 2020 e 2024, maioritariamente em contextos clínicos internacionais, como a Tailândia (n=3) (94–96), o Brasil (n=2) (85,97) ou os Estados Unidos da América (n=2) (98,99). As amostras, nunca superiores a 100 pessoas, compreenderam populações predominantemente femininas (cerca de 85%). Em termos de fototipo cutâneo, a maioria dos participantes apresentava fototipos III a V de *Fitzpatrick* (Tabela 5.1).

A duração dos estudos variou entre 4 e 24 semanas, sendo que a maioria decorreu numa janela de 12 semanas, permitindo uma avaliação da eficácia e segurança do Thiamidol® a curto e médio prazo. Em alguns estudos, existiu uma fase subsequente de seguimento sem tratamento, de forma a avaliar a manutenção dos resultados (95,100).

Quatro trabalhos (85,96,98,100) avaliaram a capacidade despigmentante do Thiamidol® em situações de melasma, nomeadamente melasma moderado a severo, dois em HPI (95,97) e dois estudos referem situações descritas como hiperpigmentação induzida por radiação UV (94) e hiperpigmentação (101).

Os estudos foram maioritariamente realizados com aplicação tópica dos produtos contendo o composto em estudo uma a duas vezes por dia, conforme a formulação e o protocolo estabelecido em cada investigação (95) (100,102) (85,96). Já o estudo de Arrowitz et al. (103), comparou regimes à base de Thiamidol® vs. Hidroquinona através de um estudo de face dividida, onde cada lado do rosto foi tratado com os diferentes compostos para comparação. No mesmo sentido, o estudo de Philipp-Dormston et al. (101), também permitiu uma comparação direta através da utilização de diferentes formulações cosméticas (sérum e creme) através do estudo de face dividida.

Tabela 5.1 – Caracterização detalhada dos estudos incluídos na análise

Autores (Referência)	Ano de Publicação	Revista	Tipo de Estudo	País	Número de Participantes	Sexo	Idade, anos (média±DP)	Fototipo (Fitzpatrick)	Condição Dermatológica
Vachiramon V, et al. (95)	2024	Journal Cosmetic Dermatology	Ensaio clínico randomizado controlado	Tailândia	24	Sexo feminino (n=21) Sexo masculino (n=8)	64.75 ± 11.52	III, IV e V	Hiperpigmentação pós-inflamatória (PIH) induzida por laser
Vachiramon V, et al. (94)	2021	Journal Cosmetic Dermatology	Estudo piloto randomizado monocego	Tailândia	30	Sexo feminino (n=29) Sexo masculino (n=1)	34.77 ± 9.6	II, III e V	Hiperpigmentação induzida por UVB
Roggenkamp D, et al. (100)	2021	Journal Cosmetic Dermatology	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com fase de seguimento	Maurícias	48	Sexo feminino (n=48)	53 ± 1	III, IV e V	Melasma
Disphanurat W and Srisantithum B (96)	2021	Journal Cosmetic Dermatology	Ensaio clínico randomizado, comparativo, com avaliador cego	Tailândia	92 Thiamidol® + AH n=30; Thiamidol® n=31; AH n=31	Sexo feminino (n=92)	47.37 ± 7.83	IV e V	Melasma
Lima PB, et al. (85)	2021	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Ensaio clínico randomizado, controlado, com avaliador cego	Brasil	50	Sexo feminino (n=50)	43	III, IV e V	Melasma
Arrowitz C, et al. (103)	2019	Journal of Investigative Dermatology	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de face dividida	Estados Unidos da América	59 Thiamidol® vs controlo n=31; Thiamidol® vs hidroquinona n=28	Sexo feminino (n=59)	52.0 ± 8.6	II, III e IV	Melasma

Autores (Referência)	Ano de Publicação	Revista	Tipo de Estudo	País	Número de Participantes	Sexo	Idade, anos (média±DP)	Fototipo (Fitzpatrick)	Condição Dermatológica
Philipp-Dormston WG, et al. (101)	2020	International Journal of Cosmetic Science	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, de face dividida e estudo observacional aberto	Estados Unidos da América (Estudo de face dividida) Alemanha e Argentina (Estudo observacional aberto)	Estudo face dividida: n=34; Estudo observacional aberto: n=83	Sexo feminino (n=117)	49.5 ± 8.5	I, II, III e IV	Hiperpigmentação
Roggenkamp D, et al (97)	2021	International Journal of Cosmetic Science	Estudo clínico randomizado controlado	Estudo I: Alemanha Estudo II: Brasil Estudo III: África	Ensaio I: n=14; Ensaio II: n= 77; Ensaio III: n= 32	Sexo feminino (n=123)	Não reportado	II, III, IV e V	Hiperpigmentação pós-inflamatória

Legenda: DP – desvio padrão

As formulações testadas incluíram principalmente cremes, sérums, cremes de dia com FPS30 e cremes de noite, todos contendo Thiamidol® em concentrações que variaram de 0,15% a 0,2% (Tabela 5.2.).

Num trabalho, o Thiamidol® foi combinado com ácido hialurónico (AH) (96) enquanto nos restantes foi utilizado isoladamente. Um estudo comparou a eficácia diretamente com a hidroquinona a 4% (85), e outro (103) com hidroquinona a 2% reconhecida como a substância padrão em despigmentação, mas com limitações no perfil de segurança devido à ocorrência de reações adversas. Noutros dois ensaios o Thiamidol® foi comparado com placebo cosmético sem substância ativa despigmentante (98,100).

A frequência de aplicação variou entre uma a duas vezes por dia, sendo que os regimes de aplicações mais frequentes demonstraram, em geral, resultados superiores na redução da hiperpigmentação, particularmente no índice mMASI (Tabela 5.2.).

Em 3 estudos, o Thiamidol® foi administrado em regime combinado (sérum + creme de dia + creme de noite) (97,99,100), enquanto os restantes estudos utilizaram apenas uma formulação cosmética (Tabela 5.2.).

Tabela 5.2 – Resumo das características metodológicas dos estudos incluídos

Autores	Forma Cosmética	Concentração (%)	Controlo	Frequência de Aplicação	Duração do Estudo
Vachiramon V, et al. (95)	Creme	Não descrito	Sem aplicação de produto cosmético vs aplicação de Thiamidol® 1x/2x por dia	1x ou 2x por dia	2 semanas antes do laser para prevenção + 8 semanas de seguimento após laser
Vachiramon V, et al. (94)	Creme	0,2%	Sem controlo	1x por dia	12 semanas
Roggenkamp D, et al. (100)	Sérum, creme de dia com FPS30 e creme de noite	0,2%	Mesma rotina de <i>skin care</i> mas com produtos sem Thiamidol®	2x por dia	24 semanas de tratamento + 13 a 20 semanas de seguimento (sem tratamento)

Autores	Forma Cosmética	Concentração (%)	Controlo	Frequência de Aplicação	Duração do Estudo
Disphanurat W and Srisantithum B (96)	Sérum	0,15%	Ácido Hialurónico	2x por dia	12 semanas
Lima PB, et al. (85)	Creme	0,2%	Hidroquinona (4%)	Thiamidol® 2x por dia;	12 semanas
Arrowitz C, et al. (103)	Creme	0,2%	Hidroquinona (2%)	2x por dia;	12 semanas
Philipp-Dormston WG, et al. (101)	Sérum e creme com FPS	Não descrito	Sem controlo	Sérum: 2x dia apenas num lado da face; Creme com FPS: 1x dia em todo o rosto	12 semanas
Roggenkamp D, et al (97)	Sérum e creme	0,2%	Mesma rotina de <i>skin care</i> mas com produtos sem Thiamidol®	2x por dia	12 semanas

5.2. Eficácia e Segurança

A eficácia do Thiamidol® foi avaliada através de vários parâmetros objetivos e subjetivos nos diversos estudos, nomeadamente:

- **Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI):** utilizado em 5 estudos que avaliam a eficácia do composto no melasma, para quantificar a gravidade e extensão das lesões hiperpigmentadas (85,96,98–100);
- **Índice Individual de Tom da Pele (ITA°):** medido por dispositivos cromamétricos, permite refletir a uniformidade do tom cutâneo; esta metodologia foi utilizada em 2 trabalhos (85,100).
- **Avaliação fotográfica:** permite a documentação da melhoria clínica com imagens padronizadas; sendo utilizada por 2 estudos (99,100).
- **Autoavaliação pelos participantes:** avalia percepção de melhoria do tom cutâneo e uniformidade da pele. A percepção individual foi um parâmetro medido em 4 estudos (96–99).

Em todos os estudos, o uso tópico do Thiamidol® demonstrou resultados positivos, com reduções estatisticamente significativas nos valores de mMASI e melhorias nos índices de homogeneidade do tom da pele, nas diversas condições da pele.

5.2.1. Melasma

Roggenkamp et al. (2021) (100), realizou um ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por veículo, avaliou a eficácia de um regime de cuidado da pele contendo 0,2% de Thiamidol® em comparação com um placebo durante 24 semanas. A população estudada consistiu em 48 mulheres (23 no grupo que aplicou Thiamidol® e 25 no grupo que utilizou o veículo) com melasma moderado a severo (Fitzpatrick III-V). O protocolo consistiu na aplicação duas vezes ao dia de um sérum despigmentante, creme de dia com FPS30 e creme de noite, todos contendo Thiamidol®. Os resultados demonstraram uma significativa redução do mMASI no grupo Thiamidol®, em comparação ao placebo, a partir da 4ª semana ($p < 0.001$). Assim como uma melhoria da homogeneidade do tom da pele, sendo que a mesma se manteve durante a fase de seguimento ($p < 0.001$). Todos os participantes relataram uma boa tolerabilidade ao composto, com efeitos adversos limitados a secura transitória e ligeira irritação. Os

autores concluíram que o protocolo aplicado com Thiamidol® mostrou eficácia e segurança durante o tratamento do melasma (Tabela 5.3).

Já o ensaio clínico realizado por Lima et al. (2021) (104), comparou o Thiamidol® 0,2% com hidroquinona a 4% no tratamento do melasma através de um estudo clínico randomizado, controlado e avaliador-cego, cuja população foi constituída por 50 mulheres, com idade média de 43 anos, sendo que 86% eram fototipo Fitzpatrick III-IV. Este trabalho demonstrou que ambos os grupos apresentaram redução significativa do mMASI ao fim de 90 dias. A redução média de mMASI foi de 43% para o grupo que utilizou Thiamidol® e 33% para o grupo que aplicou hidroquinona. Contudo, os resultados foram bastante semelhantes em ambos os grupos, e sem diferenças estatisticamente significativas, mas com melhor perfil de tolerabilidade no grupo que aplicou Thiamidol®. Os autores concluíram que este composto é uma alternativa eficaz e segura à hidroquinona no tratamento do melasma.

Também Arrowitz et al. (2019) (103) comparou a eficácia do Thiamidol® (0,2%) com a hidroquinona (2%) em mulheres com melasma ligeiro a moderado, durante 12 semanas, mas através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e de face dividida. A amostra incluiu 80 mulheres (idade média de 18-65 anos e fototipo Fitzpatrick II-IV), divididas em dois grupos (A: controlo vs Thiamidol®; B: hidroquinona vs Thiamidol®). No grupo A, foi avaliado o índice mMASI, onde se observou uma redução significativa no lado tratado com Thiamidol® de $9,73 \pm 4,45$ para $6,44 \pm 4,42$ ($p \leq 0,001$), já o lado controlo não apresentou alterações significativas ($8,71 \pm 4,59$ para $8,44 \pm 4,95$) ($p \leq 0,001$). Assim, 83,9% dos participantes mostraram melhoria do mMASI no lado tratado com Thiamidol® após 12 semanas. No grupo B ambos mostraram redução do mMASI, no caso do Thiamidol® de $7,84 \pm 3,56$ para $5,0 \pm 2,5$ e da hidroquinona de $7,98 \pm 2,92$ para $6,46 \pm 2,1$, o que demonstra que o Thiamidol® foi significativamente superior à hidroquinona na redução do mMASI ($p < 0,001$). Neste contexto, 78,6% dos participantes mostraram uma melhoria no lado Thiamidol® comparativamente a 60,7% no lado tratado com hidroquinona. Adicionalmente, foi feita uma avaliação subjetiva, em que o Thiamidol® foi significativamente mais bem avaliado pelos participantes na redução da intensidade das manchas escuras e aparência global da pele. Após 12 semanas, 96,4% dos participantes descreveram melhoria no lado tratado com Thiamidol® vs. 57,1% no lado em que foi aplicada a hidroquinona. Foi também descrito uma menor incidência de efeitos adversos no lado tratado com o Thiamidol®. Em termos de conclusão, segundo os autores,

o estudo demonstrou que o Thiamidol® 0,2% parece ser um agente despigmentante eficaz e seguro para o tratamento do melasma leve a moderado, sendo superior à hidroquinona 2% em eficácia e tolerabilidade. Os resultados sustentam o Thiamidol® como uma alternativa promissora e mais segura no tratamento do melasma.

Um outro trabalho comparou a ação do Thiamidol® associado ao ácido hialurônico ou isolado na abordagem do melasma (96). Este ensaio clínico randomizado, controlado e avaliador-cego comparou a eficácia do Thiamidol® 0,15% combinado com AH versus Thiamidol® isolado e AH isolado. A população incluiu 92 indivíduos com melasma facial moderado e foram criados três grupos de tratamento durante 12 semanas: 0,15% Thiamidol® + AH (n=30); 0,15% Thiamidol® isolado (n=31) e AH isolado (n=31). Os resultados demonstraram que o grupo Thiamidol® + AH obteve uma redução média do mMASI de 30,2% ao fim de 12 semanas, sendo esta superior ao grupo que aplicou Thiamidol® isolado (25,6%), assim como ao grupo que utilizou AH isolado (15,4%) (p = 0.017). Os participantes descreveram uma melhoria subjetiva da qualidade de vida e o tom cutâneo mais homogêneo. Adicionalmente, foi descrito a ocorrência de eritema leve e transitório em 2 participantes do grupo que utilizou os dois compostos associados, mas sem necessidade de suspensão. O trabalho concluiu que a associação de Thiamidol® com AH potencia a eficácia despigmentante, com um bom perfil de segurança. Este estudo fornece informação complementar relevante sobre o comportamento do Thiamidol® em formulações complexas contendo outras substâncias ativas, que refletem muitas vezes a prática clínica.

5.2.2. Hiperpigmentação

O estudo multicêntrico, dividido em duas partes (face dividida e estudo *real-world*), desenvolvido por Philipp-Dormston et al. (2020), decorreu em três países diferentes (Estados Unidos da América, Alemanha e Argentina) e avaliou a eficácia e a segurança de regimes de cuidados de pele contendo Thiamidol® para o tratamento da hiperpigmentação facial (99). O estudo de face dividida, decorreu nos Estados Unidos da América e incluiu 34 mulheres entre os 25 a 64 anos com fototipo *Fitzpatrick* I-IV e que apresentavam hiperpigmentação ligeira a moderada. O protocolo consistiu na aplicação de formulações em sérum e creme com FPS30 contendo Thiamidol® duas vezes por dia, comparativamente à aplicação do creme com FPS30 sem Thiamidol® duas vezes ao dia.

O estudo *real-world* foi constituído por 83 participantes com um centro na Alemanha e dois centros na Argentina, e maioritariamente incluiu mulheres entre os 27 e 71 anos. Neste estudo foi realizada a aplicação de três produtos contendo Thiamidol[®], nomeadamente creme com FPS30, sérum e creme de noite. Sendo que o creme FPS30 foi aplicado uma vez por dia, enquanto à noite foram aplicados o sérum e o creme de noite. Quanto aos principais resultados demonstrados no estudo de face-dividida, observou-se uma melhoria significativa da hiperpigmentação e textura da pele, com uma redução mais acentuada no grupo em que aplicou sérum e creme FPS30 duas vezes por dia (de 6,12 para 3,69, $p \leq 0,001$), comparativamente ao grupo que aplicou apenas o creme FPS30 duas vezes por dia (de 6,42 para 5,15, $p \leq 0,001$). Já no estudo *real-world* observou-se uma redução significativa do mMASI de $8,5 \pm 3,9$ para $3,6 \pm 2,6$, ($p \leq 0,001$) em 12 semanas, bem como um aumento médio de 4,02% da luminosidade da pele ($58,4 \pm 3,5$ para $60,7 \pm 2,8$, $p \leq 0,001$). A nível de autoavaliação dos participantes neste estudo, foi descrito uma melhoria de 79,5% a nível de uniformidade do tom de pele, 55,3% de melhoria de luminosidade e um aumento de 30,5% de melhoria a nível de suavidade e textura da pele. A nível de tolerabilidade, ambas as abordagens foram muito bem toleradas, sem reações adversas relevantes e cerca de 90% dos participantes consideraram os produtos agradáveis e compatíveis com a pele. Em forma de conclusão, o estudo defende que a aplicação dos 3 produtos (sérum, creme FPS30 e creme de noite) duas vezes ao dia, proporciona uma melhoria significativa superior à aplicação apenas do creme FPS30 duas vezes ao dia, sendo que os mesmos demonstraram serem eficazes e adequados para a utilização no quotidiano, com alto grau de aceitação e tolerabilidade. Assim, este estudo reforça a evidência da eficácia e segurança do Thiamidol[®] em formulações cosméticas no tratamento da hiperpigmentação.

Tabela 5.3 - Resumo dos outcomes de interesse dos estudos incluídos

Autores (Referência)	Outcomes de interesse INICIO	Outcomes de interesse FIM	Diferenças estatísticas	Outros outcomes analisados	Segurança	Conclusões
Vachiramón V, et al. (95)	<p>Aplicação 2x dia Incidência de HPI: 0%</p> <p>Aplicação 1x dia Incidência de HPI: 0%</p> <p>Sem aplicação Incidência de HPI: 0%</p>	<p>Aplicação 2x dia Incidência de HPI: 20,83%</p> <p>Aplicação 1x dia Incidência de HPI: 29,17%</p> <p>Sem aplicação Incidência de HPI: 50%</p>	Menor incidência de HPI no grupo que utilizou o composto 2x p/dia comparativamente ao grupo sem tratamento (20,83% vs. 50% , p=0,028)	<p>Índice de melanina: redução em todos os grupos;</p> <p>Luminosidade: aumentou em todos os grupos</p>	Não foram relatados efeitos adversos graves	Redução significativa da incidência de HPI no grupo que aplicou 2x/dia
Vachiramón V, et al. (94)	Índice de luminosidade Semana 0: 38.24 ± 4.69	Índice de luminosidade Semana 4: 39.26 ± 5.17 Semana 7: 38.17 ± 5.01	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	Avaliação clínica por avaliador e autoavaliação do participante, ambas com resultados positivos	Não foram relatados eventos adversos graves	Visível redução (83,9%) da aparência de manchas solares
Roggenkamp D, et al. (100)	<p>mMASI 16.4 ± 5.1 (c/ Thiamidol); 16.2 ± 4.0 (s/ o ativo)</p> <p>ITA° -12.56 (c/ Thiamidol); -18.36 (s/ o ativo)</p>	<p>mMASI -4.2 ± 2.4 (c/ Thiamidol®); -2.3 ± 1.7 (s/ o ativo)</p> <p>ITA° -3.03 (c/ Thiamidol®) -10.43 (s/ o ativo)</p>	<p>mMASI p < 0.001 (ativo vs. baseline); p < 0.001 a 0.043 (ativo vs. placebo)</p> <p>ITA° p < 0.001 (ativo vs. baseline)</p>	<p>Qualidade de vida (p < 0.001 vs. baseline para ambos os grupos);</p> <p>Avaliação fotográfica digital padronizada (melhoria visível)</p> <p>Avaliação da pigmentação em pele não lesional (melhoria significativa no grupo com Thiamidol®)</p>	Não foram relatados eventos adversos graves	O Thiamidol® mostrou-se eficaz e bem tolerado no tratamento do melasma moderado a severo, com efeito sustentado mesmo após suspensão do tratamento.
Disphanurat W and Srisantithum B (96)	<p>mMASI Grupo Thiamidol® + AH: 9.7 ± 5.0 Grupo Thiamidol®: 9.3 ± 4.5 Grupo AH: 9.3 ± 4.5</p>	<p>mMASI Grupo Thiamidol® + AH: 5.7 ± 3.3 Grupo Thiamidol®: 5.8 ± 3.6 Grupo AH: 7.6 ± 4.2</p>	Grupo ITR + AH apresentou redução significativamente maior do mMASI em comparação com o grupo AH (p = 0.017)	<p>Índice de luminosidade</p> <p>Avaliação subjetiva de satisfação dos pacientes</p>	Não foram relatados eventos adversos graves	O grupo com Thiamidol + HA teve melhor uniformidade da pigmentação . O Thiamidol® isolado também foi eficaz, mas com menor impacto na homogeneidade da pele.

Autores (Referência)	Outcomes de interesse INICIO	Outcomes de interesse FIM	Diferenças estatísticas	Outros <i>outcomes</i> analisados	Segurança	Conclusões
Lima PB, et al. (85)	mMASI Grupo Thiamidol®: 6,9 ± 1,7 Grupo HQ: 7,2 ± 2,2	mMASI Grupo Thiamidol®: 4,1 ± 1,9 Grupo HQ: 5,0 ± 2,1	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	Qualidade de vida e ITA° Com melhorias significativas; Avaliação de melhoria clínica com 44% (“muito melhor”) no grupo Thiamidol® vs 36% no HQ (“melhor”)	1 participante (4%) relatou irritação cutânea leve com Thiamidol®; 8 participantes (32%) relataram eritema, ardor e descamação com hidroquinona	Ambos os grupos tiveram melhorias significativas e semelhantes, com melhor tolerabilidade no grupo Thiamidol® (menos efeitos adversos)
Arrowitz C, et al. (103)	mMASI Grupo Thiamidol®: 8,2 ± 4,2 Grupo controlo: 7,8 ± 4,0	mMASI Grupo Thiamidol®: 4,9 ± 3,0 Grupo controlo: 6,7 ± 3,7	Redução do mMASI significativa no grupo Thiamidol vs. controlo (p < 0.001)	Índice de melanina: redução significativa no grupo Thiamidol®; Avaliação de melhoria clínica: melhora visível superior no grupo Thiamidol®; Avaliação subjetiva de satisfação: elevada no grupo Thiamidol®	Menor número de efeitos adversos no lado tratado com Thiamidol®	O Thiamidol® demonstrou eficácia comparável à hidroquinona, com melhor perfil de tolerabilidade.
Philipp-Dormston WG, et al. (101)	Estudo face dividida mMASI Grupo Thiamidol®: 8,26 ± 4,29 Grupo controlo: 8,06 ± 4,17 Estudo <i>Real-world</i> mMASI Grupo Thiamidol®: 8,5 ± 3,9	Estudo face dividida mMASI Grupo Thiamidol®: 4,68 ± 3,13 Grupo controlo: 5,44 ± 3,65 Estudo <i>Real-world</i> mMASI Grupo Thiamidol®: 3,6 ± 2,6	Redução significativa no lado tratado com Thiamidol® vs. controlo (p < 0.001) no estudo de face dividida, assim como no estudo <i>Real-world</i> (p < 0.001)	Avaliação subjetiva da eficácia pelos participantes: maior melhoria com Thiamidol®; Avaliação clínica do investigador: mais eficaz com Thiamidol®; Avaliação fotográfica: melhoria visível	Não foram relatados eventos adversos graves	Melhoria significativa da condição dermatológica e da pele em geral em ambos os estudos

Autores (Referência)	Outcomes de interesse INICIO	Outcomes de interesse FIM	Diferenças estatísticas	Outros <i>outcomes</i> analisados	Segurança	Conclusões
Roggenkamp D, et al (97)	<p>Estudo I ITA° <i>Baseline</i> semelhante entre grupos;</p> <p>Estudo II <i>Baseline</i> semelhante entre Thiamidol® e veículo;</p> <p>Estudo III Índice de melanina 733,4 ± 138,8 Autoavaliação da hiperpigmentação 5,0 ± 1,6</p>	<p>Estudo I ITA° Significativamente mais elevado no grupo Thiamidol® (p=0,009);</p> <p>Estudo II Grupo Thiamidol® com redução significativamente maior da visibilidade da hiperpigmentação em comparação com veículo (p = 0,047)</p> <p>Estudo III Índice de melanina 632,7 ± 97,9 Autoavaliação da hiperpigmentação 7,6 ± 1,7</p>	p<0,001 para melhorias no índice de melanina e autoavaliações	<p>Avaliação fotográfica: melhoria visível;</p> <p>Score de uniformidade da pele: 100% dos participantes sentiram melhoria da hiperpigmentação.</p>	Boa tolerabilidade, sem eventos adversos graves.	<p>Estudo I: aumento do ITA° com diferenças significativas desde 2 semanas;</p> <p>Estudo II: melhoria clínica visível com diferença significativa vs. veículo</p> <p>Estudo III: redução robusta do índice de melanina em 12 semanas, confirmada por avaliação clínica e subjetiva.</p>

Legenda: HQ – Hidroquinona; HPI – Hiperpigmentação pós inflamatória; ITA° - *Individual Typology Angle*; mMASI - *Modified Melasma Area and Severity Index*

Foi também analisada a eficácia do Thiamidol® na abordagem da hiperpigmentação pós-inflamatória. A nível de prevenção de HPI induzida por laser, o ensaio randomizado e controlado, foi constituído por 24 participantes (21 mulheres e 3 homens) com idade compreendida entre 42 e 80 anos (95). O protocolo consistiu na aplicação de Thiamidol® a 0,15% durante 2 semanas antes do laser 1 vez por dia num grupo, duas vezes por dia noutro grupo e outro grupo em que não houve aplicação de qualquer produto (grupo controlo). A incidência de HPI na quarta semana pós-laser foi de 20,83% no grupo em que houve aplicação de Thiamidol® duas vezes por dia, comparativamente a 50% no grupo controlo (valor de P). Adicionalmente, não foram relatados efeitos adversos graves. Os autores concluíram que a aplicação de Thiamidol® duas semanas antes do tratamento com laser pode reduzir potencialmente a incidência de HPI. A aplicação prolongada, inclusive após o procedimento a laser, pode ser ainda mais benéfica para a prevenção de HPI.

Também a nível da redução de HPI, o estudo de Roggenkamp et al. (2021) (97), analisou a eficácia e segurança do Thiamidol®, em três ensaios distintos:

- Ensaio I – Tratamento de HPI induzida por ferimento epidérmico com Thiamidol®.

Este envolveu a participação de 14 voluntários saudáveis com fototipo *Fitzpatrick* II-III, através da aplicação de um sérum contendo Thiamidol® 0,2% duas vezes ao dia nas áreas afetadas. Os resultados demonstraram que após 2 semanas, as áreas tratadas com o produto já apresentavam uma redução da mancha significativamente superior às áreas controlo e esta diferença manteve-se significativa em todas as avaliações posteriores, nomeadamente à 5ª semana, 8ª semana e 12ª semana ($p < 0.001$), não tendo sido reportado nenhum efeito adverso grave. Assim, os autores concluíram que o Thiamidol® promoveu uma melhoria significativa e sustentada no tratamento da HPI induzida por lesões cutâneas.

- Ensaio II – Tratamento de HPI associada a acne em indivíduos com fototipo V

Este ensaio clínico envolveu 77 mulheres (18-74 anos), sendo que apenas 64 completaram o estudo. O protocolo consistiu na aplicação duas vezes ao dia de um creme contendo Thiamidol® 0,2% durante 12 semanas em toda a face. Os resultados mostraram uma redução significativa da visibilidade da hiperpigmentação em comparação com o placebo. A nível de autoavaliação dos participantes, foi demonstrado melhorias

significativas desde a semana 4 até à 12, não tendo sido relatado nenhum efeito adverso significativo, o que demonstra a boa tolerabilidade do composto. Os autores descreveram que o composto demonstrou eficácia na redução da hiperpigmentação pós-acne em fotótipos V, com boa tolerabilidade.

- Ensaio III – Estudo observacional em fotótipos V-VI

Este ensaio incluiu a participação de 32 participantes, tendo sido completado apenas por 29. O protocolo baseou-se na aplicação de 3 produtos (sérum, creme de dia com FPS30 e creme de noite, todos contendo Thiamidol®) durante 12 semanas. Os resultados demonstraram uma redução significativa do índice de melanina de $733,4 \pm 138,8$ para $632,7 \pm 97,9$ ($p < 0.001$), a avaliação dermatológica foi avaliada com uma melhoria “muito boa” em 58,6% dos participantes e “boa” em 27,6% dos participantes. Adicionalmente, a nível de autoavaliação, 100% dos participantes concordaram que as manchas escuras se encontravam menos pronunciadas, tendo sido descrita ainda uma excelente tolerabilidade.

A conclusão geral do trabalho realizado foi que o Thiamidol® é eficaz e seguro na redução de HPI de várias origens (ferimento epidérmico ou acne) e que a sua ação despigmentante ocorre tanto em fotótipos claros como em escuros, consolidando-o como uma opção de destaque no mercado dos PCHC (97).

O perfil de segurança do Thiamidol® revelou-se favorável, sendo que praticamente todos os estudos reportaram baixa incidência de efeitos adversos. Em quase todos os estudos, os estes foram leves e transitórios, consistindo principalmente em eritema discreto, ardor ligeiro ou secura cutânea, com apenas um estudo a relatar um caso isolado de eritema cutânea no grupo que utilizou Thiamidol® (85), o qual foi transitório e não exigiu suspensão do tratamento. A maioria dos participantes avaliou os produtos como bem tolerados e agradáveis de utilizar.

6. Discussão

Os ensaios clínicos analisados apresentaram amostras relativamente pequenas (≤ 100 participantes), compostas predominantemente por mulheres (cerca de 85 %) com idades entre 30 e 50 anos — uma faixa etária e género conhecidos por maior incidência de hiperpigmentação, nomeadamente melasma (28,29). Os fototipos cutâneos dos

participantes restringiram-se principalmente entre os tipos III e V da escala de Fitzpatrick, o que reflete não apenas a maior prevalência, mas também a maior visibilidade clínica da hiperpigmentação em peles mais escuras (28,29).

O Thiamidol® foi integrado em diferentes formas farmacêuticas com objetivos de integrar diferentes etapas do regime de cuidados com a pele, surgindo em sérum, creme de dia e/ou creme de noite. Esta variedade permite identificar o seu potencial despigmentante tanto em utilização integrada na rotina cosmética diária quanto de forma isolada, sendo que ambos os métodos revelaram eficácia relevante. Contudo, a fórmula utilizada poderá influenciar a permeação cutânea e possivelmente a eficácia dos produtos.

A eficácia clínica dos agentes despigmentantes não depende apenas da sua atividade intrínseca, mas também da forma farmacêutica e do veículo utilizado, que determinam a penetração do ativo na epiderme e a sua biodisponibilidade local. Estudos de permeação cutânea têm demonstrado que diferentes formulações do mesmo composto podem originar resultados distintos. Por exemplo, na comparação entre creme e pomada, verificou-se que a forma em creme promoveu uma absorção percutânea significativamente maior, tanto *in vitro* como *in vivo*, do que a forma em pomada, evidenciando a influência do veículo na liberação e penetração do fármaco através da barreira cutânea (105).

Além do veículo, a função barreira da pele desempenha um papel crucial na absorção. A espessura do estrato córneo, a quantidade de lípidos intercelulares e o grau de hidratação cutânea são determinantes no transporte transepidérmico. Fatores individuais, como idade, localização anatômica e estado fisiológico da pele (presença de inflamação, cicatrização ou lesão), podem modificar a sua permeabilidade e, conseqüentemente, a eficácia de agentes tópicos (106).

Neste sentido, os resultados clínicos obtidos com despigmentantes tópicos, como o Thiamidol®, podem variar não apenas pela concentração do ativo, mas também pelo tipo de formulação e pelos fatores relacionados com a barreira cutânea do indivíduo. Assim, torna-se fundamental considerar as características do veículo e as condições fisiológicas da pele ao interpretar os resultados dos ensaios clínicos e ao extrapolar a eficácia para a prática real.

Para maximizar os benefícios deste composto, é recomendada a aplicação duas vezes por dia (manhã e noite), na pele limpa, diretamente sobre as áreas hiperpigmentadas. É

fundamental a utilização complementar de protetor solar de amplo espectro (FPS \geq 30), para prevenir a indução de melanina pela radiação UV. É ainda recomendado um período mínimo de tratamento de 8 a 12 semanas, com avaliação regular da evolução. A descontinuação prematura do tratamento ou a exposição solar sem proteção adequada podem comprometer os resultados obtidos, conduzindo à recidiva da pigmentação (80,94).

No que respeita ao uso de fotoproteção, dois estudos (99,100) integraram um produto com FPS no protocolo, o que trouxe uma oportunidade para comparar diretamente os impactos em relação aos tratamentos sem proteção solar. Os resultados apontam para melhor controlo da hiperpigmentação quando combinada com proteção solar, reforçando a importância clínica e preventiva do filtro solar na gestão da pigmentação cutânea. Estudos pré-clínicos, em modelos *in vitro* e em animais, também evidenciam que a radiação UV aumenta a atividade dos melanócitos e a produção de melanina, bem como agrava condições como melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória, o que sustenta a relevância do FPS em combinação com tratamentos despigmentantes (29,99,100)

A redução de mMASI e ITA foi consistentemente significativa em quase todos os estudos com Thiamidol[®], o que aponta para benefícios clínicos robustos. Em particular, em ensaios que compararam Thiamidol[®] com hidroquinona, observou-se eficácia similar, e em alguns casos significa redução de pigmentação mais rápida com Thiamidol[®], sem diferenças estatisticamente significativas entre os produtos, mas com melhor tolerabilidade no grupo Thiamidol[®], como demonstrado pelo número limitado de efeitos adversos (104). As evidências pré-clínicas sustentam os mecanismos moleculares propostos, nomeadamente a inibição seletiva da tirosinase humana e a redução da expressão de MITF. Estes mecanismos sustentam os efeitos observados nos ensaios clínicos, conferindo-lhe uma base farmacológica sólida (107).

As análises globais e colorimétricas reforçam que a pigmentação da pele melhora com aplicação tópica de Thiamidol[®], sem perdas de eficácia quando utilizado de forma consistente na rotina. Adicionalmente, também foi demonstrado que não há regressão do tratamento após parar a utilização do produto. É também de realçar que em estudos com regimes combinados, as melhorias foram comparáveis às de formulações isoladas, sugerindo que a eficácia do Thiamidol[®] pode não necessitar de formulações complexas para ser eficaz, embora estas possam favorecer a adesão e potenciar os resultados (95,100).

Um aspeto relevante a considerar é a avaliação do Thiamidol® em combinação com AH. Embora o AH não possua capacidade despigmentante direta, a sua inclusão justifica-se pelas propriedades benéficas na hidratação cutânea, na manutenção da integridade da barreira epidérmica e na promoção da reparação tecidular. Estas características podem contribuir indiretamente para a eficácia global do tratamento, uma vez que uma pele hidratada e com barreira cutânea íntegra apresenta menor risco de irritação, maior tolerabilidade e melhor penetração dos ingredientes ativos. Esta associação não visa potenciar diretamente a inibição da melanogénese, mas antes otimizar a tolerabilidade, uniformidade do tom cutâneo e adesão ao tratamento cosmético, aspetos cruciais em regimes de uso prolongado para a hiperpigmentação (96).

No que diz respeito à segurança, o Thiamidol® foi bem avaliado. Os eventos adversos registados foram em grande parte leves, incluindo eritema, descamação, prurido ou dermatite de contacto, todos mais frequentes em regimes com hidroquinona ou em combinações instáveis. Um exemplo clássico é a hidroquinona em combinação com tretinoína e corticosteroide (fórmula de Kligman), que apesar de eficaz sabe-se que a hidroquinona é quimicamente instável, especialmente quando exposta a luz, calor e oxigénio, podendo oxidar e formar produtos que irritam a pele. Outras combinações com ácidos (como glicólico, kójico ou ascórbico) também podem acelerar a degradação e originar instabilidade. Neste sentido, podem originar um maior risco de ocorrência de efeitos adversos cutâneos. (60,74).

Nos estudos incluídos nesta revisão que comparam diretamente o Thiamidol® com a hidroquinona (85,98), verificou-se que o primeiro foi globalmente melhor tolerado. Este facto enfatiza o seu perfil de segurança, um requisito importante em produtos de uso cosmético diário. Apesar da eficácia descrita para a hidroquinona tópica na abordagem da hiperpigmentação cutânea, são diversas as reações adversas descritas na literatura. Efeitos a curto prazo como dermatite de contacto alérgica ou irritativa, hipopigmentação ou HPI, são os mais descritos. Já a utilização prolongada pode levar a situações de ocronose exógena. Esta patologia caracteriza-se pela deposição dérmica de pigmento ocrónico, clinicamente manifestada como máculas hiperpigmentadas azul-acastanhadas, geralmente em áreas fotoexpostas do rosto. Esta condição tem sido fortemente associada ao uso prolongado e descontrolado de hidroquinona, particularmente em concentrações elevadas. O mecanismo proposto envolve a oxidação da hidroquinona em benzoquinonas, que polimerizam e se depositam na derme, levando

a pigmentação persistente e de difícil tratamento. Embora considerada incomum, a sua incidência tende a aumentar em regiões onde o acesso a despigmentantes com hidroquinona não é regulado de forma adequada (108). Ainda que não seja uma situação prevalente, e que possa ser corrigida com tratamentos com laser Alexandrite Q-switched e microagulhamento, a incidência desta reação adversa poderá aumentar pelo maior acesso a produtos despigmentantes (109,110).

A relevância dos resultados clínicos é suportada por estudos *in vitro* que demonstram que o Thiamidol® inibe fortemente a tirosinase e reduz níveis de MITF, na ausência de toxicidade celular significativa. Ensaio *in vivo* em modelos animal demonstram ainda que a aplicação tópica reduz pigmentação induzida por UV e melhora a uniformidade do tom da pele (111,112). Estes dados reforçam os resultados clínicos e justificam a continuidade de investigações.

Apesar dos resultados promissores, é importante referir algumas limitações dos estudos experimentais em humanos, nomeadamente a dimensão amostral reduzida dos estudos, a curta duração dos estudos e dos seguimentos, ou mesmo a falta de seguimento da amostra após final do estudo para avaliar persistência dos resultados. Estudos de maior escala, com seguimentos prolongados são recomendados para aprofundar o conhecimento sobre o impacto do Thiamidol® a longo prazo, nomeadamente na prevenção de recidivas.

A presente revisão apresenta igualmente algumas limitações metodológicas. A triagem dos artigos foi realizada apenas por uma revisora, o que pode aumentar o risco de viés na seleção dos estudos. Outra limitação prende-se com o número reduzido de ensaios clínicos disponíveis, a maioria com amostras pequenas (<100 participantes), o que condiciona a generalização dos resultados.

Para o futuro, será essencial desenvolver ensaios multicêntricos, com maior dimensão amostral e acompanhamento prolongado, que avaliem não só a eficácia e segurança do Thiamidol®, mas também o seu papel na prevenção de recidivas e manutenção dos resultados. Adicionalmente, a investigação em populações mais diversas, incluindo diferentes fototipos e grupos etários, bem como a comparação direta com outras terapêuticas de referência, poderá fornecer evidência mais robusta e orientar a integração clínica deste ingrediente ativo em protocolos de tratamento.

7. Conclusão

A hiperpigmentação cutânea, uma condição frequentemente associada a fatores genéticos, hormonais, inflamatórios e ambientais, representa um desafio terapêutico relevante na dermatologia estética e clínica. A busca por tratamentos eficazes e seguros tem conduzido à investigação de novas substâncias despigmentantes, entre as quais o Thiamidol® se destaca pela sua elevada especificidade e eficácia na inibição da tirosinase humana.

A presente revisão sistemática evidencia de forma consistente a eficácia e segurança do Thiamidol® na abordagem da hiperpigmentação cutânea, nomeadamente em condições como o melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e lentigos solares. A maioria dos estudos clínicos analisados revelaram resultados consistentes, onde se demonstrou reduções estatisticamente significativas nos índices de pigmentação, como o mMASI e ITA°, após a utilização tópica de formulações contendo Thiamidol®, tanto de forma isolada como em regimes combinados, o que reforça a flexibilidade da substância na prática clínica.

No que respeita à sua segurança, observou-se uma boa tolerabilidade global, com poucos eventos adversos relatados e, na sua maioria, de carácter ligeiro.

Apesar da variabilidade nos regimes cosméticos, os dados sugerem que a inclusão de protetor solar potencia os efeitos despigmentantes e deve ser considerada uma prática recomendada.

Em suma, esta dissertação confirma que o Thiamidol® constitui ingrediente cosmético eficaz, seguro e bem tolerado na abordagem da hiperpigmentação facial, representando uma alternativa válida aos despigmentantes tradicionais e oferecendo um elevado potencial de integração em regimes cosméticos diários e protocolos médicos estéticos.

8. Referências bibliográficas

1. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. *Journal of Dermatological Science* [Internet]. novembro de 2023 [citado 18 de fevereiro de 2025];112(2):48–53. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181123001834>
2. Lotfollahi Z. The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. *Wound Practice and Research*. 2024;32(1):6–10. doi:10.33235/wpr.32.1.6-10
3. McKnight G, Shah J, Hargest R. Physiology of the skin. *Surgery (Oxford)* [Internet]. janeiro de 2022 [citado 13 de julho de 2025];40(1):8–12. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931921002398>
4. Hwa C, Bauer EA, Cohen DE. Skin biology: Systems that enhance drug delivery - skin biology. *Dermatologic Therapy* [Internet]. setembro de 2011 [citado 18 de fevereiro de 2025];24(5):464–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2012.01460.x>
5. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology* [Internet]. maio de 2018 [citado 18 de fevereiro de 2025];24(2):165–74. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/srt.12424>
6. Dictionary of Cancer Terms - NCI. Definition of hyperpigmentation [Internet]. 2011 [citado 20 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hyperpigmentation>
7. American Osteopathic College of Dermatology (AOCD). Hyperpigmentation [Internet]. [citado 20 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.aocd.org/page/Hyperpigmentation?>
8. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* [Internet]. fevereiro de 2007 [citado 27 de fevereiro de 2025];445(7130):843–50. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature05660>

9. Lambert MW, Maddukuri S, Karanfilian KM, Elias ML, Lambert WC. The physiology of melanin deposition in health and disease. *Clinics in Dermatology* [Internet]. setembro de 2019 [citado 27 de fevereiro de 2025];37(5):402–17. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X19301245>
10. Wakamatsu K, Ito A, Tamura Y, Hida T, Kamiya T, Torigoe T, et al. Molecular Events in the Melanogenesis Cascade as Novel Melanoma-Targeted Small Molecules: Principle and Development. *Cancers* [Internet]. 14 de novembro de 2022 [citado 13 de julho de 2025];14(22):5588. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/22/5588>
11. Wang F, Ma W, Fan D, Hu J, An X, Wang Z. The biochemistry of melanogenesis: an insight into the function and mechanism of melanogenesis-related proteins. *Front Mol Biosci* [Internet]. 20 de agosto de 2024 [citado 13 de julho de 2025];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2024.1440187/full>
12. Curtis L. Hyperpigmentation on Skin: Causes and Treatments. *Verywell Health* [Internet]. 12 de setembro de 2024 [citado 20 de fevereiro de 2025]; Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/hyperpigmentation-8702838>
13. MedlinePlus Medical Encyclopedia. Melasma [Internet]. [citado 27 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000836.htm>
14. Ludmann P. Melasma: Diagnosis and treatment. *American Academy of Dermatology Association* [Internet]. 15 de fevereiro de 2022 [citado 20 de fevereiro de 2025]; Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/melasma-treatment>
15. Fu C, Chen J, Lu J, Yi L, Tong X, Kang L, et al. Roles of inflammation factors in melanogenesis (Review). *Mol Med Report* [Internet]. 17 de janeiro de 2020 [citado 13 de julho de 2025]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.10950>
16. Lawrence E, Syed HA, Al Aboud KM. Postinflammatory Hyperpigmentation. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 27 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/>
17. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, Kouris A, Kontochristopoulos G, Nikolaidou E, et al. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective

- Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. maio de 2023 [citado 27 de fevereiro de 2025];13(5):1127–36. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-023-00915-1>
18. Ascsillán AA, Kemény LV. The Skin–Brain Axis: From UV and Pigmentation to Behaviour Modulation. *IJMS* [Internet]. 4 de junho de 2024 [citado 13 de julho de 2025];25(11):6199. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/11/6199>
19. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment—A Review. *Molecules* [Internet]. 18 de junho de 2023 [citado 27 de fevereiro de 2025];28(12):4839. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/12/4839>
20. Barrell A. Clinical Practice Insights for Hyperpigmentation Treatment. *EMJ* [Internet]. 12 de setembro de 2024 [citado 1 de maio de 2025];30–8. Disponível em: <https://www.emjreviews.com/flagship-journal/article/clinical-practice-insights-for-hyperpigmentation-treatment-j190324/>
21. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2017 Dec 15;96(12):797–804. PMID: 29431372
22. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology* [Internet]. setembro de 2019 [citado 20 de julho de 2025];37(5):430–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X1930121X>
23. Coleman W, Mariwalla K, Grimes P. Updating the Fitzpatrick Classification: The Skin Color and Ethnicity Scale. *Dermatologic Surgery* [Internet]. agosto de 2023 [citado 19 de abril de 2025];49(8):725. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/abstract/2023/08000/updating_the_fitzpatrick_classification__the_skin.1.aspx
24. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. agosto de 2018 [citado 6 de abril de 2025];19(4):489–503. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-017-0333-6>
25. Lacz NL, Vafaie J, Kihiczak NI, Schwartz RA. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatology* [Internet]. maio de 2004 [citado

- 6 de abril de 2025];43(5):362–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02267.x>
26. Maghfour J, Olayinka J, Hamzavi IH, Mohammad TF. A Focused review on the pathophysiology of post-inflammatory hyperpigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. maio de 2022 [citado 20 de julho de 2025];35(3):320–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.13038>
27. França K, Keri J. Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. *An Bras Dermatol* [Internet]. agosto de 2017 [citado 6 de abril de 2025];92(4):505–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962017000400505&lng=en&tlng=en
28. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. julho de 2018 [citado 6 de abril de 2025];31(4):461–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12684>
29. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *J of Cosmetic Dermatology* [Internet]. novembro de 2021 [citado 6 de abril de 2025];20(11):3432–45. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14382>
30. Espósito ACC, Cassiano DP, Da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. setembro de 2022 [citado 13 de julho de 2025];12(9):1967–88. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-022-00779-x>
31. Khanna R, Nowah A, Morris D, Desai SR. Pathogenesis of melasma. *Dermatological Reviews* [Internet]. fevereiro de 2023 [citado 13 de julho de 2025];4(1):12–6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/der2.178>
32. Zheng H, Pei Q, Yao M. Understanding Melasma: From Pathogenesis to Innovative Treatments. Handler MZ, editor. *Dermatologic Therapy* [Internet]. janeiro de 2024 [citado 13 de julho de 2025];2024(1). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2024/2206130>

33. Kwon S, Na J, Choi J, Park K. Melasma: Updates and perspectives. *Experimental Dermatology* [Internet]. junho de 2019 [citado 6 de abril de 2025];28(6):704–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13844>
34. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and Immunohistochemical Study in Melasma: Evidence of Damage in the Basal Membrane. *The American Journal of Dermatopathology* [Internet]. maio de 2011 [citado 6 de abril de 2025];33(3):291–5. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000372-201105000-00010>
35. Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, Cardot-Leccia N, Ambrosetti D, Bahadoran P, et al. Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 6 de abril de 2025];135(12):3096–104. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15601774>
36. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *IJMS* [Internet]. 26 de maio de 2016 [citado 6 de abril de 2025];17(6):824. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/6/824>
37. Rajanala S, Maymone MBDC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatology Online Journal* [Internet]. 2019 [citado 6 de abril de 2025];25(10). Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/47b7r28c>
38. Sharma AN, Kincaid CM, Mesinkovska NA. The Burden of Melasma: Race, Ethnicity, and Comorbidities. *JDD* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 19 de abril de 2025];23(8):691–3. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961624P8233X>
39. Neagu N, Conforti Claudio, Agozzino Marina, Marangi Giovanni Francesco, Morariu Silviu Horia, Pellacani Giovanni, et al. Melasma treatment: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 19 de maio de 2022 [citado 19 de abril de 2025];33(4):1816–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1914313>
40. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. maio de 2014 [citado 6 de abril de 2025];27(5):501–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12188>

- 2025];27(3):339–50. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12232>
41. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. fevereiro de 2023 [citado 6 de abril de 2025];88(2):271–88. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962222002511>
42. Choi W, Yin L, Smuda C, Batzer J, Hearing VJ, Kolbe L. Molecular and histological characterization of age spots. *Experimental Dermatology* [Internet]. março de 2017 [citado 20 de julho de 2025];26(3):242–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13203>
43. Kashetsky N, Feschuk A, Pratt ME. Post-inflammatory hyperpigmentation: A systematic review of treatment outcomes. *Acad Dermatol Venereol* [Internet]. março de 2024 [citado 18 de abril de 2025];38(3):470–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.19566>
44. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. novembro de 2021 [citado 18 de abril de 2025];34(6):1000–14. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12986>
45. Desai SR, Alexis AF, Elbuluk N, Grimes PE, Weiss J, Hamzavi IH, et al. Best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. fevereiro de 2024 [citado 18 de abril de 2025];90(2):269–79. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962223028505>
46. Ko D, Wang RF, Ozog DM, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):291–320. doi:10.1016/j.jaad.2021.12.065.
47. Sarkar R, Katoch S. Chemical Peels in Treatment of Melasma. *Dermatologic Clinics* [Internet]. 1 de janeiro de 2024 [citado 18 de abril de 2025];42(1):21–32. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863523000542>

48. Sowash M, Alster T. Review of Laser Treatments for Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Color. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. maio de 2023 [citado 18 de abril de 2025];24(3):381–96. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40257-023-00759-7>
49. Jiryis B, Toledano O, Avitan-Hersh E, Khamaysi Z. Management of Melasma: Laser and Other Therapies—Review Study. *JCM* [Internet]. 3 de março de 2024 [citado 18 de abril de 2025];13(5):1468. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/5/1468>
50. Lai D, Zhou S, Cheng S, Liu H, Cui Y. Laser therapy in the treatment of melasma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* [Internet]. junho de 2022 [citado 18 de abril de 2025];37(4):2099–110. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10103-022-03514-2>
51. Bailey AJM, Li HOY, Tan MG, Cheng W, Dover JS. Microneedling as an adjuvant to topical therapies for melasma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. abril de 2022 [citado 18 de abril de 2025];86(4):797–810. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962221007672>
52. Cassiano DP, Espósito ACC, Da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. setembro de 2022 [citado 20 de julho de 2025];12(9):1989–2012. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-022-00780-4>
53. Zhao L, Hu M, Xiao Q, Zhou R, Li Y, Xiong L, et al. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma in Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. outubro de 2021 [citado 22 de agosto de 2025];11(5):1587–97. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-021-00575-z>
54. Zhao L, Hu M, Xiao Q, Zhou R, Li Y, Xiong L, et al. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma in Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 16 de julho de 2021 [citado 23 de agosto de 2025];11(5):1587–97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8484406/>
55. 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. *IJERPH* [Internet]. 24 de setembro de 2022

- [citado 18 de abril de 2025];19(19):12084. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12084>
56. Ko D, Wang RF, Ozog D, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. fevereiro de 2023 [citado 18 de abril de 2025];88(2):291–320. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962222002523>
57. Ribas J, Schettini APM, Cavalcante MDSM. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. *An Bras Dermatol* [Internet]. outubro de 2010 [citado 18 de abril de 2025];85(5):699–703. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500017&lng=pt&tlng=pt
58. Charoo NA. Hyperpigmentation: Looking beyond hydroquinone. *J of Cosmetic Dermatology* [Internet]. outubro de 2022 [citado 18 de abril de 2025];21(10):4133–45. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14746>
59. Chib S, Jamwal VL, Kumar V, Gandhi SG, Saran S. Fungal production of kojic acid and its industrial applications. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. abril de 2023 [citado 18 de abril de 2025];107(7–8):2111–30. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00253-023-12451-1>
60. Ashooriha M, Ahmadi R, Ahadi H, Emami S. Application of kojic acid scaffold in the design of non-tyrosinase enzyme inhibitors. *Chem Biol Drug Des* [Internet]. agosto de 2022 [citado 18 de abril de 2025];100(2):290–303. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cbdd.14065>
61. Searle T, Ali ,Faisal R., and Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 17 de fevereiro de 2022 [citado 18 de abril de 2025];33(2):722–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1800579>
62. Sauer N, Oślizło M, Brzostek M, Wolska J, Lubaszka K, Karłowicz-Bodalska K. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. *pdia* [Internet]. 2023 [citado 18 de abril de 2025];40(6):716–24. Disponível em: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/ada.2023.133955>

63. King S, Campbell J, Rowe R, Daly M, Moncrieff G, Maybury C. A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging. *J of Cosmetic Dermatology* [Internet]. outubro de 2023 [citado 18 de abril de 2025];22(10):2650–62. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15923>
64. Milosheska D, Roškar R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Adv Ther* [Internet]. dezembro de 2022 [citado 18 de abril de 2025];39(12):5351–75. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-022-02319-7>
65. Mar K, Khalid B, Maazi M, Ahmed R, Wang OJ (Emilie), Khosravi-Hafshejani T. Treatment of Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Colour: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de setembro de 2024 [citado 23 de agosto de 2025];28(5):473–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/12034754241265716>
66. Madaan P, Sikka P, Malik DS. Cosmeceutical Aptitudes of Niacinamide: A Review. *Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery* [Internet]. [citado 18 de abril de 2025];16(3):196–208. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/119112>
67. Kalasho BD, Minokadeh A, Zhang-Nunes S, Zoumalan RA, Shemirani NL, Waldman AR, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of a Topical Formulation Containing Epidermal Growth Factor, Tranexamic Acid, Vitamin C, Arbutin, Niacinamide and Other Ingredients as Hydroquinone 4% Alternatives to Improve Hyperpigmentation: A Prospective, Randomized, Controlled Split Face Study. *J Cosmet Sci*. 2020;71(5):263–90.
68. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants* [Internet]. 21 de agosto de 2021 [citado 18 de abril de 2025];10(8):1315. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/8/1315>
69. Maeda K. Mechanism of Action of Topical Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma and Sun-Induced Skin Hyperpigmentation. *Cosmetics* [Internet]. outubro de 2022 [citado 23 de agosto de 2025];9(5):108. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/9/5/108>
70. Alsharif SH, Alghamdi AS, Alwayel ZA, Alaklabi SN, Alyamani NA, Sabsabee MA, et al. Efficacy and Best Mode of Delivery for Tranexamic Acid in Post-

- Inflammatory Hyperpigmentation: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 28 de dezembro de 2022 [citado 23 de agosto de 2025];15:2873–82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9805721/>
71. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. outubro de 2011 [citado 27 de julho de 2025];65(4):699–714. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962211006281>
72. Aung T, Elghblawi E, Aung ST. Melasma management in primary care. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 19 de dezembro de 2024 [citado 18 de abril de 2025];53(12 Suppl):S56–60. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2024/supplement-december/melasma-management-in-primary-care>
73. Wong ITY, Richer V. Prophylaxis of Post-Inflammatory Hyperpigmentation From Energy-Based Device Treatments: A Review. *J Cutan Med Surg* [Internet]. janeiro de 2021 [citado 18 de abril de 2025];25(1):77–86. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475420957633>
74. Bertold C, Fontas E, Singh T, Gastaut N, Ruitort S, Wehrlen Pugliese S, et al. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman’s trio for melasma: A 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2023 [citado 1 de maio de 2025];37(12):2601–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.19455>
75. Gan C, Rodrigues M. An Update on New and Existing Treatments for the Management of Melasma. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. setembro de 2024 [citado 23 de agosto de 2025];25(5):717–33. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40257-024-00863-2>
76. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, et al. Thiamidol (isobutylamido thiazolyl resorcinol): A Highly Specific Human Tyrosinase Inhibitor for the Treatment of Hyperpigmentation. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine* [Internet]. 17 de março de 2025 [citado 25 de abril de 2025];9(2):s543–s543. Disponível em: <https://skin.derm squared.com>
77. PubChem. Isobutylamido thiazolyl resorcinol [Internet]. [citado 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/363714118>

78. MedchemExpress.com [Internet]. [citado 25 de abril de 2025]. Isobutylamido thiazolyl resorcinol | Tyrosinase Inhibitor | MedChemExpress. Disponível em: <https://www.medchemexpress.eu/isobutylamido-thiazolyl-resorcinol.html>
79. Kumari S, Thng S, Verma N, Gautam H. Melanogenesis Inhibitors. *Acta Derm Venerol* [Internet]. 2018 [citado 27 de julho de 2025];98(10):924–31. Disponível em: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/2820>
80. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Clinical Evaluation of the Human Tyrosinase Inhibitor Thiamidol (isobutylamido thiazolyl resorcinol) in Prevention of UVB-induced Hyperpigmentation. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine* [Internet]. 17 de março de 2025 [citado 25 de abril de 2025];9(2):s545–s545. Disponível em: <https://skin.dermsquared.com>
81. Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol (Thiamidol) for Combatting Hyperpigmentation: A Systematic Review of Clinical Studies [Internet]. *JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology*. [citado 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/isobutylamido-thiazolyl-resorcinol-thiamidol-combatting-hyperpigmentation-systematic-review-of-clinical-studies-S1545961624P7985X/>
82. Kolbe DL. Thiamidol® - Study Book. 2023;2nd Edition.
83. 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. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. julho de 2018 [citado 27 de abril de 2025];138(7):1601–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X18301003>
84. Achar A, Rathi SK. MELASMA: A CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF 312 CASES. *Indian Journal of Dermatology* [Internet]. agosto de 2011 [citado 12 de agosto de 2025];56(4):380. Disponível em: https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2011/56040/melasma__a_clinico_epidemiologic_al_study_of_312.4.aspx
85. Lima P b., Dias J a. f., Cassiano D p., Esposito A c. c., Miot L d. b., Bagatin E, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*

- [Internet]. 2021 [citado 27 de abril de 2025];35(9):1881–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.17344>
86. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. abril de 2020 [citado 27 de julho de 2025];21(2):173–225. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-019-00488-w>
87. Zhang J, Wang L, Liu Y, Wu H, Gong Y. Implications of Oxidative Stress in the Pathogenesis and Treatment of Hyperpigmentation Disorders [Internet]. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7881717. [citado 27 de abril de 2025]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2022/7881717>
88. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. 2009.
89. Achar A, Rathi S. Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2011 [citado 27 de julho de 2025];56(4):380. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.4103/0019-5154.84722>
90. Eucerin®. Our research | Behind the science of Anti-Pigment [Internet]. [citado 1 de maio de 2025]. Disponível em: <https://int.eucerin.com/our-research/behind-the-science/hyperpigmentation-and-anti-pigment>
91. Eucerin®. What is Thiamidol and how does it work? [Internet]. [citado 1 de maio de 2025]. Disponível em: <https://int.eucerin.com/skin-concerns/uneven-skin/thiamidol>
92. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 30 de dezembro de 2022 [citado 20 de julho de 2025];46:1. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56882>
93. Büchter RB, Weise A, Pieper D. Development, testing and use of data extraction forms in systematic reviews: a review of methodological guidance. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 24 de agosto de 2025];20(1):259. Disponível em:

<https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01143-3>

94. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol*. março de 2021;20(3):987–92.
95. Vachiramon V, Sakpuwadol N, Yongpisarn T, Anuntrangsee T, Palakornkitti P. Efficacy of isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of laser-induced post-inflammatory hyperpigmentation: A randomized, controlled trial. *J of Cosmetic Dermatology* [Internet]. julho de 2024 [citado 10 de junho de 2025];23(7):2450–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.16287>
96. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. *J of Cosmetic Dermatology* [Internet]. novembro de 2021 [citado 10 de junho de 2025];20(11):3563–72. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14031>
97. Roggenkamp D, Dlova N, Mann T, Batzer J, Riedel J, Kausch M, et al. Effective reduction of post-inflammatory hyperpigmentation with the tyrosinase inhibitor isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Thiamidol). *Intern J of Cosmetic Sci* [Internet]. junho de 2021 [citado 10 de junho de 2025];43(3):292–301. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ics.12694>
98. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. agosto de 2019 [citado 10 de junho de 2025];139(8):1691-1698.e6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1930137X>
99. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Intern J of Cosmetic Sci* [Internet]. agosto de 2020 [citado 10 de junho de 2025];42(4):377–87. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ics.12626>

100. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, Kausch M, Passeron T, Kolbe L. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma- 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J Dermatol*. 2021;48(12):1871–6. doi:10.1111/1346-8138.16080.
101. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Intern J of Cosmetic Sci* [Internet]. agosto de 2020 [citado 8 de março de 2025];42(4):377–87. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ics.12626>
102. Roggenkamp D, Dlova N, Mann T, Batzer J, Riedel J, Kausch M, et al. Effective reduction of post-inflammatory hyperpigmentation with the tyrosinase inhibitor isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Thiamidol). *Intern J of Cosmetic Sci* [Internet]. junho de 2021 [citado 27 de abril de 2025];43(3):292–301. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ics.12694>
103. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. agosto de 2019 [citado 27 de abril de 2025];139(8):1691-1698.e6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1930137X>
104. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma- an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Sep;35(9):1881–7. doi:10.1111/jdv.17344.
105. Günther C, Kowal K, Schmidt T, Jambrecina A, Toner F, Nave R. Comparison of In Vitro and In Vivo Percutaneous Absorption Across Human Skin Using BAY1003803 Formulated as Ointment and Cream. *Clinical Pharm in Drug Dev* [Internet]. julho de 2020 [citado 24 de agosto de 2025];9(5):582–92. Disponível em: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.736>

106. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology* [Internet]. maio de 2018 [citado 24 de agosto de 2025];24(2):165–74. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/srt.12424>
107. Mann T, Scherner C, Röhm KH, Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci* [Internet]. 28 de fevereiro de 2018 [citado 24 de agosto de 2025];19(3):690. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877551/>
108. Bhattar PA, Zawar VP, Godse KV, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM. Exogenous Ochronosis. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 24 de agosto de 2025];60(6):537–43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681189/>
109. Lazar A, Tronnier H, Heinrich U. Exogenous ochronosis-successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser. [Internet]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(6):708–10. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/235878980_Exogenous_ochronosis-successful_outcome_after_treatment_with_Q-switched_NdYAG_laser
110. Bellew SG, Alster TS. Treatment of exogenous ochronosis with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser. *Dermatol Surg*. abril de 2004;30(4 Pt 1):555–8.
111. Beaumet M, Lazinski LM, Maresca M, Haudecoeur R. Tyrosinase Inhibition and Antimelanogenic Effects of Resorcinol-Containing Compounds. *ChemMedChem* [Internet]. 2 de dezembro de 2024 [citado 21 de julho de 2025];19(23). Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.202400314>
112. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggert K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. julho de 2018 [citado 21 de julho de 2025];138(7):1601–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X18301003>