

Eficácia de um sérum despigmentante contendo ácido tranexâmico + niacinamida + 4-butilresorcinol e complexo de hidroxiácidos em comparação com hidroquinona no tratamento do melasma: ensaio clínico comparativo, randomizado e duplo-cego

Efficacy of a depigmenting serum containing tranexamic acid + niacinamide + 4-butylresorcinol and hydroxy acids complex compared to hydroquinone in the treatment of melasma: a randomized, double-blind, comparative clinical trial

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2026180564>

RESUMO

Introdução: O melasma é uma dermatose hiperpigmentária frequente. A hidroquinona é amplamente utilizada no tratamento do melasma, mas seu uso é limitado por seus efeitos adversos. O ácido tranexâmico tópico (TXA), isolado ou em combinação com outros agentes, é uma alternativa.

Objetivos: Avaliar a não inferioridade de uma nova combinação quádrupla (QC), contendo 3% de TXA, niacinamida, 4-butilresorcinol e complexo de hidroxiácidos, em comparação com 4% de hidroquinona (HQ4) no tratamento do melasma.

Métodos: Foram incluídos e randomizados 80 participantes com melasma em dois grupos: QC e HQ4. O estudo teve duração de 120 dias. Os critérios de eficácia incluíram mMASI, colorimetria (ITA e L*) e MELASQOL.

Resultados: Observou-se melhora significativa dos escores de mMASI, ITA, L* e MELASQOL em ambos os grupos ($p < 0,05$), sem diferença estatística ($p > 0,05$) entre eles, indicando a não inferioridade do sérum QC em relação ao HQ4. Notavelmente, o novo sérum apresentou resultados superiores para mMASI, ITA e L* no D30 em comparação com HQ4, sugerindo uma maior resposta inicial ao tratamento.

Conclusão: O novo sérum QC demonstrou ser não inferior ao HQ4 após 12 semanas de tratamento. Além disso, seus benefícios foram mantidos 4 semanas após a interrupção do tratamento. O sérum QC representa uma alternativa segura e eficaz ao HQ4 no tratamento do melasma facial.

Palavras-chave: Hiperpigmentação; Melanose; Ácido Tranexâmico; Niacinamida

ABSTRACT

Background: Melasma is a common hyperpigmentary disorder. Hydroquinone is widely used to treat melasma, but its use may be limited by adverse effects. Topical tranexamic acid (TXA), alone or combined with other agents, is a potential alternative.

Objectives: To evaluate the noninferiority of a new quadruple combination (QC) containing 3% TXA, niacinamide, 4-butylresorcinol and a hydroxyacid complex compared with 4% hydroquinone (HQ4) in the treatment of melasma.

Methods: Eighty participants with melasma were included and randomly assigned to 2 groups: QC and HQ4. The study duration was 120 days. Efficacy criteria include mMASI, colorimetry (ITA and L*) and MELASQOL.

Results: There was a significant improvement in mMASI, ITA, L* and MELASQOL in both groups ($p < 0.05$) with no statistical difference ($p > 0.05$) between them, indicating the noninferiority of QC serum compared with HQ4. Notably, the new serum showed greater improvements in mMASI, ITA and L* at D30 compared with HQ4, suggesting a greater initial response to treatment.

Conclusion: The new QC serum demonstrated non-inferiority to HQ4 after 12 weeks of treatment. In addition, its benefits were maintained for 4 weeks after treatment discontinuation. QC serum may represent a safe and effective alternative to HQ4 in the treatment of facial melasma.

Keywords: Hyperpigmentation; Melanosis; Tranexamic Acid; Niacinamide

Artigo Original

Autores:

Sergio Schalka¹
Denise Steiner²
Marta Furmanczyk³
Anthony Brown³
Monica Foyaca³
Jaime Piquero Casals⁴

1. Medcin Pesquisa Clínica, Osasco, São Paulo (SP), Brazil
2. Universidade de Mogi das Cruzes, Dermatology, Mogi das Cruzes, São Paulo (SP), Brazil
3. ISDIN, Innovation and Development, Barcelona, Catalonia, Spain
4. Dermacentric Health & Aesthetics, Barcelona, Catalonia, Spain

Correspondência:

Sergio Schalka
E-mail: sergio.schalka@medcin.com.br

Fonte de financiamento: Todos os estudos e custos de publicação foram financiados pela ISDIN, fabricante do produto estudado.

Conflito de interesses: Todos os estudos e custos de publicação foram financiados pela ISDIN, fabricante do produto estudado.

É ensaio clínico? ISRCTN16361887

Número CAAE de aprovação no Comitê de Ética: 70186923.2.0000.5514

Data de submissão: 16/03/2026

Decisão final: 25/06/2026

Como citar este artigo:

Schalka S, Steiner D, Furmanczyk M, Brown A, Foyaca M, Casals JP. Eficácia de um sérum despigmentante contendo ácido tranexâmico + niacinamida + 4-butilresorcinol e complexo de hidroxiácidos em comparação com hidroquinona no tratamento do melasma: ensaio clínico comparativo, randomizado e duplo-cego. Surg Cosmet Dermatol. 2026;18(3):e20260564.



INTRODUÇÃO

O melasma é uma doença crônica adquirida de hiperpigmentação da pele, caracterizada clinicamente por máculas acastanhadas, particularmente na face.¹

Embora possa afetar ambos os sexos e diversas etnias, é mais prevalente em mulheres em idade fértil, especialmente naquelas com fototipos de Fitzpatrick intermediários (III a V).²

Embora não seja totalmente compreendida, a etiologia do melasma envolve fatores intrínsecos, como predisposição familiar e perfil hormonal, bem como fatores ambientais, especialmente a exposição à radiação solar (luz ultravioleta e visível).^{2,3,4}

Devido à sua cronicidade e tendência à recidiva, o tratamento do melasma permanece um desafio para os dermatologistas.

A hidroquinona (HQ) tópica é considerada o padrão-ouro, mas pode causar efeitos adversos tanto transitórios (como dermatite de contato) quanto permanentes (como o cronose).^{1,2} Por essas razões, seu uso é recomendado em concentração máxima de 4% e por um período limitado, geralmente de até 90 dias.¹ Isso desincentiva médicos e pacientes a utilizá-la e destaca a necessidade de alternativas mais seguras.

Recentemente, novas opções terapêuticas, com menos efeitos adversos e eficácia comparável à da HQ, foram propostas para o tratamento do melasma.

O ácido tranexâmico (TXA) tem se destacado como uma alternativa atraente. O TXA é utilizado há muitos anos como agente antifibrinolítico no tratamento do sangramento menstrual intenso.^{4,5} Estudos recentes apresentaram resultados promissores com o TXA tópico como tratamento alternativo para o melasma, devido à sua capacidade de inibir o ativador do plasminogênio (AP) e interferir na via plasminogênio/plasmina, reduzindo fatores melanogênicos como prostaglandinas, leucotrienos, fator de crescimento fibroblástico (FGF) e hormônio estimulador de alfa-melanócitos (α -MSH).^{5,6} Além disso, um estudo demonstrou que o TXA reduz o número de vasos sanguíneos CD31+ e regula negativamente a expressão da endotelina-1, um fator melanogênico que induz a pigmentação. Um estudo em porquinhos-da-índia também observou inibição da atividade da tirosinase.⁷

Com base na literatura disponível, o TXA tópico em concentrações que variam de 2% a 5% demonstrou eficácia semelhante à de agentes que contêm HQ, com menos eventos adversos.^{4,7}

O TXA a 2%, nas formulações em emulsão e loção para o tratamento do melasma, demonstrou melhora estatisticamente significativa no escore MASI nas semanas 4 e 8.⁷ Um estudo duplo-cego de face dividida avaliou a eficácia do TXA lipossomal a 5% versus creme de HQ a 4%.⁷ Observou-se redução estatisticamente significativa do escore MASI na semana 12. Embora tenha sido observada maior redução do escore MASI com o TXA lipossomal a 5%, não foi relatada diferença estatística entre os dois tratamentos.⁷

Outros agentes despigmentantes eficazes e amplamente utilizados incluem a niacinamida e o 4-n-butilresorcinol (4nBR).

A niacinamida é a forma ativa da niacina (vitamina B3) e precursora de coenzimas como a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Estudos *in vitro* demonstraram que a niacinamida reduz significativamente a transferência de melanossomos para os queratinócitos.⁸ Também apresenta efeito anti-inflamatório na pele e é considerada segura para uso em pacientes gestantes e lactantes.¹ No melasma, o tratamento com niacinamida a 4% durante 8 semanas resultou em redução de 62% no escore MASI.⁹

Demonstrou-se que o 4nBR inibe a atividade tanto da tirosinase quanto da proteína 1 relacionada à tirosinase, que catalisa a oxidação do intermediário melanogênico ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico. Ensaios clínicos demonstraram a eficácia do 4nBR em concentrações de 0,1% e 0,3%.^{10,11}

Um estudo comparativo duplo-cego, randomizado e de face dividida comparou a eficácia da aplicação de um sérum de 4nBR a 0,3%, duas vezes ao dia, com a do veículo em 28 mulheres com fototipos de Fitzpatrick III-IV e melasma.¹² Após 12 semanas, o 4nBR alcançou escores de pigmentação significativamente menores do que o veículo. Outro estudo duplo-cego, randomizado e de face dividida, envolvendo 23 mulheres coreanas com melasma encontrou redução significativa do índice de melanina após a aplicação de 4nBR a 0,1% encapsulado em lipossomas, em comparação com o veículo, após 8 semanas.¹³

Também foi relatado que os hidroxiácidos são benéficos no tratamento de lesões pigmentares. Os hidroxiácidos são uma classe de ácidos carboxílicos orgânicos com um ou mais grupos hidroxila ligados à posição alfa ou beta do grupo carboxila. Podem ser classificados em alfa-hidroxiácidos (AHAs), beta-hidroxiácidos (BHAs) e poli-hidroxiácidos (PHAs).¹⁴ A principal atividade dos hidroxiácidos está relacionada às suas propriedades queratolíticas e queratoplásticas, que reduzem a espessura do estrato córneo ao mesmo tempo que promovem o aumento da renovação celular, potencializando a eficácia dos agentes despigmentantes.

Além disso, demonstrou-se que os AHAs melhoram a arquitetura da pele ao aumentar o ácido hialurônico epidérmico e espessar a derme por meio do aumento da síntese de glicosaminoglicanos e colágeno. Estudos demonstraram que os AHAs estimulam a produção de colágeno e a renovação epidérmica sem induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, sustentando seu perfil de segurança em condições de pele sensível, como o melasma.^{14,15,16} Esses efeitos contribuem para a dispersão da melanina, a reversão da atipia celular e a melhora geral das lesões hiperpigmentadas.¹⁵

A combinação de ingredientes que atuam em diferentes etapas da via da melanogênese constitui uma abordagem moderna e eficiente para o tratamento do melasma.¹⁷ Levando isso em consideração, foi desenvolvido um novo sérum em gel cosmético (QC) que contém múltiplos ingredientes ativos.¹⁸ Essa formulação contém TXA, 4nBR, niacinamida e uma combinação de hidroxiácidos (gluconolactona, ácido fítico, ácido mandélico e ácido salicílico), com propriedades esfoliantes que promovem a

remoção de queratinócitos pigmentados das camadas superiores para clarear a pele.¹⁸

A eficácia dessa formulação foi demonstrada anteriormente.¹⁸ In vitro, ela reduziu a produção de melanina em 67,0% no D21 ($p < 0,001$), em comparação com os controles. A eficácia clínica e a tolerabilidade após aplicações duas vezes ao dia durante 3 meses foram demonstradas em 35 indivíduos com hiperpigmentação facial leve a moderada, por meio de avaliação instrumental e clínica. Esses resultados sustentaram a eficácia e a tolerabilidade dessa nova formulação.

O objetivo deste estudo foi avaliar a não inferioridade dessa nova formulação (QC) no tratamento do melasma em comparação com o tratamento padrão-ouro, a hidroquinona a 4% (HQ4).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e de centro único no Brasil, entre julho e dezembro de 2023.

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes Good Clinical Practices e recebeu aprovação ética em conformidade com as regulamentações federais emitidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco (USF), sob o número CAAE 70186923.2.0000.5514 e parecer nº 6.155.206, em 30 de junho de 2023. As voluntárias assinaram um termo de consentimento no qual concordaram em participar do estudo e autorizaram o uso dos dados para publicação.

Um total de 80 participantes foi incluído no estudo. As idades variaram de 35 a 64 anos, com média de 50 anos.

Os critérios de inclusão compreenderam mulheres com idade entre 35 e 65 anos, com melasma moderado a grave havia pelo menos 1 ano, que não haviam recebido tratamento nos últimos 3 meses. Gestantes e lactantes foram excluídas do estudo.

Os critérios de exclusão incluíram perda de seguimento, desvio de protocolo ou adesão ao tratamento inferior a 80%. As participantes elegíveis foram randomizadas em dois grupos:

Grupo I – Tratamento investigacional – combinação quádrupla (QC): sérum facial com TXA a 3%, NIC a 4,5%, 4nBR a 0,3% e um complexo de hidroxácidos composto por gluconolactona a 5%, ácido fítico a 4% e ácido mandélico a 1,5%, além de protetor solar FPS 50+.

Grupo II – Tratamento comparativo – hidroquinona a 4% (HQ4) mais protetor solar FPS 50+.

As participantes foram orientadas a aplicar o sérum QC (grupo I) ou HQ4 (grupo II) nas lesões faciais duas vezes ao dia (pela manhã e à noite) e a aplicar o protetor solar pela manhã (imediatamente após o tratamento despigmentante) e reaplicá-lo a cada 2 horas. Os produtos foram utilizados durante 90 dias consecutivos.

Avaliações clínicas, medidas colorimétricas e avaliações da qualidade de vida autorrelatadas foram realizadas nas visitas D0 (inicial), D30 (intermediária), D90 (visita final de uso do produto) e D120 (1 mês pós-tratamento).

As avaliações dermatológicas foram realizadas por der-

matologista especialista e incluíram uma avaliação de segurança e a determinação do Melasma Area and Severity Score modificado (mMASI), conforme previamente descrito e validado.¹⁹

A colorimetria foi avaliada pela determinação do parâmetro L* (luminosidade) e do ITA (Individual Typology Angle — Ângulo de Tipologia Individual) na pele afetada pelo melasma em cada visita, por meio do Chroma Meter CR-400 (Konica Minolta).

A colorimetria permite quantificar a intensidade do eritema e da pigmentação da pele. O colorímetro possibilita a mensuração rápida e não invasiva da cor da pele, com base no sistema de coordenadas L*a*b*, estabelecido pela Commission Internationale de l'Éclairage (CIE). A determinação é realizada por meio de uma lâmpada policromática de arco de xenônio, que fornece iluminação à pele, e de seis fotocélulas de silicone de alta sensibilidade, três das quais monitoram a luz produzida pela lâmpada, enquanto as demais medem a luz refletida pela amostra. Um pulso de luz visível é emitido pela fonte sobre a superfície da pele, e a luz refletida é analisada por um único sistema óptico conectado a um microprocessador, que calcula o resultado.²⁰

O sistema L*a*b* é a ferramenta mais amplamente utilizada para quantificar a cor da superfície da pele. A medida L* varia em uma escala do preto ao branco, com valores de 0 a 100, respectivamente. A coordenada a* representa valores de cor que variam do verde (valores negativos) ao vermelho (valores positivos), e a coordenada b* representa valores que variam do azul (valores negativos) ao amarelo (valores positivos). A coordenada L* (luminosidade) correlaciona-se com o índice de melanina.²⁰

O ITA (Individual Typology Angle), determinado pela equação $ITA^\circ = [\text{Tangente do Arco } ((L^* - 50) / b^*)] \cdot 180 / 3,14159$ e expresso em radianos, representa o tom da pele e apresenta boa correlação com a pigmentação cutânea.²⁰

Em cada visita, as participantes foram instruídas a preencher a Melasma Quality of Life Scale (MELASQOL), um questionário de qualidade de vida validado.²¹

O desfecho primário foi avaliar a não inferioridade do sérum QC em comparação com HQ4 para o tratamento do melasma facial, considerando como desfecho a alteração do mMASI após 90 dias (D90) de uso e 30 dias após a suspensão do tratamento (D120).

Os desfechos secundários foram a alteração dos parâmetros colorimétricos (ITA e L*) e da qualidade de vida, como medido pelo questionário MELASQOL.

O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. Quando a hipótese de normalidade não foi rejeitada, utilizou-se o teste t de Student para dados pareados para comparar os diferentes tempos experimentais e o teste t de Student para amostras independentes para comparar os tratamentos.

Quando a normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste de Wilcoxon para dados pareados para comparar os diferentes tempos experimentais. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos ao nível de significância de 5% ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

Das 80 participantes previamente randomizadas, 58 concluíram o estudo: 30 participantes no grupo I e 28 participantes no grupo II.

Vinte e uma participantes abandonaram o estudo e foram excluídas devido à perda de seguimento. Uma participante abandonou o estudo na visita D30 por motivos pessoais não relacionados ao estudo e uma participante foi excluída do estudo porque sua adesão ao tratamento foi inferior a 80%, o que constituía um dos critérios de exclusão. A taxa de perda de seguimento, superior à esperada, esteve relacionada principalmente ao longo período de seguimento e ao cronograma rigoroso de visitas, que muitas vezes podem limitar a adesão em estudos cosméticos, e

não a eventos adversos relacionados ao tratamento.

O fluxograma do estudo, de acordo com o CONSORT 2010, é apresentado na figura 1.

As principais variáveis clínicas e demográficas dos grupos no momento da inclusão são apresentadas na Tabela 1.

Em relação à segurança, foram observados eventos adversos não graves nas voluntárias tratadas tanto com o sêrum QC quanto com HQ4. Os eventos foram considerados leves, consistindo principalmente em ardência e queimação, compatíveis com dermatite irritativa, e se resolveram apesar da continuidade do tratamento.

Quanto à eficácia, os resultados dos desfechos predefinidos são apresentados a seguir:

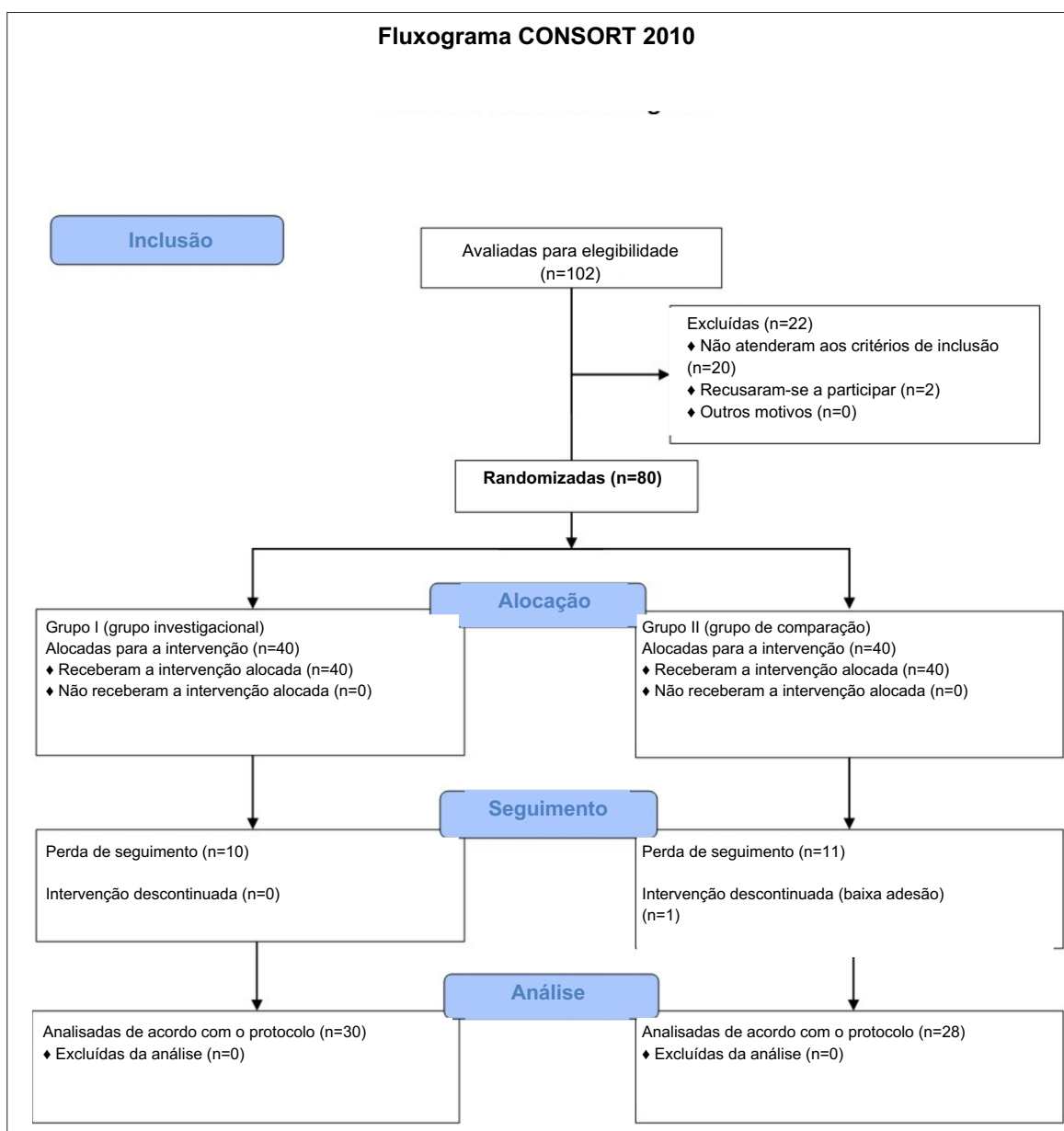


FIGURA 1. Fluxograma CONSORT

A – Avaliação Clínica (mMASI)

Os resultados e a variação (redução) do mMASI de D0 para D30, D90 e D120 são apresentados na Tabela 2.

Os dois grupos apresentaram uma redução estatisticamente significativa do mMASI em todas as visitas em relação à visita inicial. Esses resultados demonstram a eficácia de ambos os tratamentos na redução dos sinais clínicos do melasma durante o período de tratamento de 90 dias e o período pós-tratamento de 30 dias.

Deve-se ressaltar que, em D30, o grupo tratado com o sérum QC apresentou maior redução relativa do mMASI (-10,43%) em comparação com HQ4 (-2,65%). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, observou-se uma tendência a uma resposta inicial mais rápida com o sérum. São necessárias investigações adicionais para confirmar esse possível benefício.

O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar as alterações ao longo do tempo entre os dois grupos. Em comparação com D0, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o sérum QC e HQ4 em nenhuma das visitas ($p > 0,05$), indicando a não inferioridade do sérum QC em comparação com HQ4% na avaliação do mMASI.

Embora o estudo não tenha sido originalmente dimensionado nem delineado para estabelecer uma margem formal de não inferioridade, a ausência de diferenças estatisticamente significativas em todos os desfechos sugere que os dois tratamentos têm eficácia comparável.

B – Ângulo de Tipologia Individual (ITA)

Os resultados e a variação (aumento) do ITA de D0 para D30, D90 e D120 são apresentados na Tabela 3.

Os resultados apresentados na Tabela 3 mostraram que ambos os tratamentos foram eficazes em aumentar o ITA e, logo, reduzir a intensidade da pigmentação do melasma. Ambos os tratamentos apresentaram alterações estatisticamente significativas na comparação de D30, D90 e D120 com a visita inicial. Deve-se ressaltar que o efeito do sérum no aumento do ITA foi mais intenso em D30 (27,36%) do que o de HQ4% (20,25%), o que sugere uma resposta inicial mais rápida, em consonância com a observada para o mMASI.

Surpreendentemente, após a suspensão do tratamento, houve aumento contínuo do ITA, em particular no grupo tratado com o sérum QC (Δ ITA D120 vs. D90: 0,9 para o sérum QC vs. -0,8 para HQ4%), demonstrando um efeito residual

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos das participantes (n = 58).

Parâmetros	Grupo I (Sérum QC)		Grupo II (HQ4%)
Idade	35-39	1 (3,33%)	2 (7,14%)
	40-49	12 (40,00%)	10 (35,71%)
	50-59	12 (40,00%)	14 (50,00%)
	60+	5 (16,67%)	2 (7,14%)
Fototipo	I	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	II	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	III	8 (26,67%)	12 (40,00%)
	IV	18 (60,00%)	15 (50,00%)
	V	4 (13,33%)	1 (3,33%)
	VI	0 (0,00%)	0 (0,00%)
mMASI, mediana (quartis) em D0 L*,	8,15 (6,4 - 10,8)		7,55 (3,95 - 11,15)
mediana (quartis) em D0	51,8 (48,1; 54,3)		51,1 (47,7; 55,4)
ITA, mediana (quartis) em D0	2,96 (-3,04; 4,04)		2,37 (-3,49; 3,96)
MELASQOL, mediana (quartis) em D0	48,3 (13,1)		46,5 (16,6)

Tabela 2. Comparação intragrupo de D30, D90 e D120 com D0 nos grupos I (Sérum QC) e II (HQ4). n = 58. Dados apresentados como mediana e quartis.

	Grupo I (Sérum QC)	Grupo II (HQ4)
mMASI	% de redução em comparação com D0 mMASI	% de redução em comparação com D0
D0	8,15 (6,4 - 10,8) -	7,55 (3,95 - 11,15) -
D30	7,30 (5,2 - 10,5) -10,43%*	7,35 (3,5 - 10,2) -2,65%*
D90	5,95 (4 - 9,6) -26,99%*	4,90 (2,8 - 6,85) -35,10%*
D120	4,95 (3,4 - 8,3) -39,26%*	3,45 (2,2 - 5,55) -54,30%*

* ($p < 0,05$) Teste de Wilcoxon. Comparação entre Dx e D0.

Tabela 3. Comparação intragrupo de D30, D90 e D120 com D0 para os grupos I e II. n=58. Dados apresentados como mediana e quartis.

	Grupo I (Sérum QC)	Grupo II (HQ4%)
	ITA mediano (radianos) % increase compared with D0 ITA (radianos)	% de aumento em comparação com D0
D0	2,96 (-3,04; 4,04) -	2,37 (-3,49; 3,96) -
D30	3,77 (-2,86; 4,23) 27,36%*	2,85 (-1,63; 4,37) 20,25%*
D90	3,56 (-0,24; 4,3) 20,27%*	3,92 (0,82; 4,27) 65,40%*
D120	3,98 (2,15; 4,45) 34,46%*	3,85 (-0,39; 4,20) 62,45%*

* (p<0,05) Teste de Wilcoxon. Comparação entre Dx e D0.

mesmo após a suspensão. A análise do Δ ITA entre a lesão e a pele saudável perilesional (dados não apresentados) identificou melhora progressiva da uniformidade da pigmentação com ambos os tratamentos, sendo que o grupo do sérum QC alcançou uma redução cumulativa de 56,25% em D120, em comparação com 50,00% para HQ4. Embora a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa, a redução sustentada observada no grupo do sérum sugere eficácia consistente e duradoura na melhora da uniformidade do tom da pele.

Não houve diferença estatisticamente significativa (teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$, conforme apresentado no original) na variação do ITA entre os dois grupos, sugerindo eficácia equivalente dos tratamentos na redução da intensidade da pigmentação nas lesões de melasma.

C – Luminosidade (L*)

Os resultados e a variação (aumento) do parâmetro L* (luminosidade) de D0 para D30, D90 e D120 são apresentados na Tabela 4.

Houve aumento significativo da luminosidade das lesões de melasma durante e após os tratamentos em ambos os grupos. Conforme observado para o ITA, o aumento do parâmetro L* persistiu mesmo após a suspensão do tratamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa (teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$, conforme apresentado no original) na variação de L* entre os dois grupos, destacando a eficácia comparável dos dois regimes terapêuticos no clareamento das lesões de melasma.

D – MELASQOL

Os resultados dos questionários preenchidos pelas voluntárias para avaliar a qualidade de vida das pacientes com melasma (MELASQOL) são apresentados na Tabela 5.

Os resultados demonstraram redução estatisticamente significativa nos escores do MELASQOL em ambos os grupos em todas as visitas. Os resultados refletem a autopercepção das participantes quanto à melhora da qualidade de vida em relação ao melasma.

Não houve diferença estatisticamente significativa (teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$) na variação do MELASQOL entre os dois grupos, sugerindo que ambos os tratamentos foram bem percebidos pelas participantes quanto à redução do impacto do melasma na qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram não inferioridade nos desfechos clínicos, colorimétricos e de qualidade de vida nas voluntárias tratadas com a nova combinação despigmentante (QC), contendo ácido tranexâmico a 3%, niacinamida a 4,5%, 4-butilresorcinol a 0,3% e um complexo de hidroxiácidos contendo gluconolactona a 5%, ácido fítico a 4% e ácido mandélico a 1,5%, em comparação com o tratamento padrão-ouro, hidroquinona a 4%. Inicialmente, o mMASI foi avaliado como desfecho primário, demonstrando redução significativa ($p < 0,05$) de 10,43% após 30 dias de tratamento com a nova combinação, que continuou a melhorar ao longo de 90 dias (26,99%) e mesmo após 30 dias da suspensão do tratamento (39,26%). Deve-se

Tabela 4. Comparação intragrupo de D30, D90 e D120 com D0 para os grupos I e II. n=58. Dados apresentados como mediana e quartis.

	Grupo I (Sérum QC)	Grupo II (HQ4)
	L* % de aumento em comparação com D0	L* % de aumento em comparação com D0
D0	51,8 (48,1; 54,3) -	51,1 (47,7; 55,4) -
D30	54,0 (48,6; 55,4) 4,25%*	51,7 (49,4; 56,1) 1,17%*
D90	53,0 (49,9; 56,9) 2,32%*	54,9 (50,3; 58,1) 7,44%*
D120	53,9 (50,8; 59,2) 4,05%*	54,1 (49,8; 56,5) 5,87%*

* (p<0,05) Teste de Wilcoxon. Comparação entre Dx e D0.

Tabela 5. Comparação intragrupo de D30, D90 e D120 com D0 para os grupos I e II. n=58. Dados apresentados como mediana e quartis.

	Grupo I (Sérum QC)	Grupo II (HQ4)
	MELASQOL % de redução em comparação com D0	MELASQOL % de redução em comparação com D0
D0	48,3 (13,1) -	46,5 (16,6) -
D30	38,7 (16,8) -19,88%*	34,9 (17,1) -24,95%*
D90	32,7 (17) -32,30%*	31,5 (18) -32,26%*
D120	35,1 (17,9) -27,33%*	32,8 (19,3) -29,46%*

* (p<0,05) Teste de Wilcoxon. Comparação entre Dx e D0.

ressaltar que o efeito do sérum QC foi mais intenso do que o da HQ4 nesse momento. Destaca-se o efeito residual do sérum QC após a suspensão do tratamento, sugerindo atividade continuada dos agentes despigmentantes na epiderme. Em comparação com a HQ4, não houve diferença estatisticamente significativa no mMASI, indicando eficácia comparável entre o produto investigacional e a HQ4%.

Como o estudo não foi dimensionado para um desenho formal de não inferioridade, essa afirmação deve ser interpretada como eficácia comparável, e não como não inferioridade estatística estrita. Nas avaliações colorimétricas, os resultados seguiram a mesma tendência, com melhora significativa observada após 30 dias de tratamento e evolução positiva nas visitas subsequentes, com atividade residual após a suspensão.

A ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos sustenta a eficácia comparável do sérum QC e da HQ4. Além disso, o sérum QC demonstrou melhora sustentada, com efeitos residuais significativos no mMASI, ITA e L* após a suspensão do tratamento, destacando seu potencial como alternativa de longo prazo e bem tolerada.

A avaliação do MELASQOL foi consistente com os achados anteriores, com melhora significativa desde a visita inicial até 90 dias. Os dois grupos evoluíram de maneira semelhante, e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre eles.

Sintomas leves de ardência e queimação, compatíveis com dermatite irritativa, foram relatados tanto com o sérum QC quanto com a HQ4. Essas manifestações clínicas têm sido amplamente relatadas em pacientes tratados com hidroquinona. Em relação ao produto investigacional, os sintomas podem estar relacionados à presença do complexo de hidroxíácidos, cuja ação queratolítica pode afetar a integridade da barreira cutânea e produzir os sintomas descritos.

Publicações anteriores que compararam produtos que continham niacinamida e outros ingredientes despigmentantes encontraram resultados semelhantes, com redução de aproximadamente 30% no mMASI em 16 semanas,¹ uma melhora alcançada após 12 semanas de tratamento no presente estudo. Considerando esses estudos, os resultados do presente estudo apresentaram ação mais rápida da QC.

Em comparação com o estudo anterior realizado com o mesmo produto, foram observadas algumas diferenças nos resultados. O mMASI apresentou maior redução no estudo anterior após 90 dias de tratamento (63%) em comparação com os resultados encontrados no presente estudo (27%). Essa diferença pode estar relacionada às diferenças nas populações avaliadas (participantes brasileiras versus portuguesas) e, possivelmente, à época do ano em que os estudos foram realizados. Como está bem documentado, o melasma tende a piorar após a exposição solar, mesmo com o uso de filtro solar. Os demais parâmetros não podem ser comparados diretamente entre os estudos.

Do ponto de vista clínico, a possibilidade de utilizar um tratamento tópico com eficácia comparável à da hidroquinona a 4%, mas com início de ação mais rápido, é altamente atraente tanto para dermatologistas quanto para seus pacientes.

Este estudo apresenta algumas limitações. Foi realizado em um único centro, com tamanho amostral relativamente pequeno, o que pode limitar a generalização dos resultados. A taxa de perdas foi maior do que a ideal, principalmente relacionada ao longo período de seguimento e ao cronograma de visitas, e não a eventos relacionados ao tratamento. Além disso, não foi definida uma margem de não inferioridade pré-especificada, e o estudo não teve poder estatístico para uma análise formal de não inferioridade. Contudo, o desenho randomizado e duplo-cego e a consistência dos resultados em todos os desfechos sustentam a robustez dos achados. Estudos multicêntricos futuros, com populações maiores e mais diversas, são necessários para confirmar e ampliar esses resultados.

CONCLUSÃO

O sérum despigmentante contendo ácido tranexâmico, niacinamida, 4-butilresorcinol e hidroxíácidos foi eficaz na redução dos parâmetros clínicos e colorimétricos e na melhora da qualidade de vida em pacientes com melasma após 12 semanas de tratamento. Sua eficácia foi comparável à da hidroquinona a 4%, ao mesmo tempo que demonstrou efeito despigmentante inicial mais rápido e benefício residual após a suspensão do tratamento. Esses achados sustentam o sérum QC como uma alternativa segura e eficaz para o manejo do melasma. ●

REFERÊNCIAS:

1. Cassiano DP, Espósito ACC, Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma-Part II: treatment. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2022;12(9):1989-2012.
2. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):271-88.
3. Chang YF, Lee TL, Oyerinde O, Desai SR, Aljabban A, Bay CP, et al. Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1168-76.
4. Desai SR, Chan LC, Handog E. Optimizing melasma management with topical tranexamic acid: an expert consensus. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(4):386-92.
5. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci*. 2014;19(8):753-7.
6. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14(3):150-4.
7. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(3):174-7.
8. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical treatments for melasma and their mechanism of action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28.
9. Navarrete-Solis J, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, Gonzalez FJ, et al. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:379173.
10. Konda S, Geria AN, Halder RM. New horizons in treating disorders of hyperpigmentation in skin of color. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(2):133-9.
11. Lee SJ, Son YH, Lee KB. 4-n-butylresorcinol enhances proteolytic degradation of tyrosinase in B16F10 melanoma cells. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(3):248-55.
12. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with Melasma: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;156:997-1004.
13. Huh SY, Shin JW, Na JI. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of Melasma: a randomized controlled split-face trial. *J Dermatol*. 2010;37:311-5.
14. Houshmand EB. Effect of glycolic acid, phytic acid, soothing complex containing emulsion on hyperpigmentation and skin luminosity: a clinical evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):776-80.
15. Narda M, Trullas C, Brown A, Piquero-Casals J, Granger C, Fabbrocini G. Glycolic acid adjusted to pH 4 stimulates collagen production and epidermal renewal without affecting levels of proinflammatory TNF-alpha in human skin explants. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(2):513-21.
16. Kar HK, Gupta L, Chauhan A. A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:165-71.
17. Desai S, Ayres E, Bak H. Effect of a tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide containing serum on facial dyschromia: a clinical evaluation. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):454-9.
18. Furmanczyk M, Brown A, Bustos J, de Henestrosa ARF, Trullas C, Granger C. Efficacy and tolerability of a depigmenting gel serum comprising tranexamic acid, niacinamide, 4-butylresorcinol, phytic acid, and a mixture of hydroxy acids that targets the biological processes regulating skin melanogenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(6):2058-65.
19. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83.
20. Piérard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(1):1-11.
21. Zhu Y, Zeng X, Ying J, Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262833.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Sergio Schalka  0000-0003-2425-7962

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Denise Steiner  0000-0001-6450-9234

Aprovação da versão final do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito

Marta Furmanczyk  0000-0003-3524-514X

Aprovação da versão final do manuscrito. Concepção e planejamento do estudo, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica do manuscrito

Anthony Brown  0000-0002-1271-310X

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Monica Foyaca  0009-0005-3244-6626

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Jaime Piquero Casals  0000-0002-4481-5602

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito