

A eficácia de um sérum e creme de dupla camada com ação clareadora e antienvelhecimento contendo ácido gama-aminobutírico (GABA) 3%, dimetilaminoetanol (DMAE) 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1%

The effectiveness of a whitening and anti-aging double-layer serum and cream containing gamma-aminobutyric acid (GABA) 3%, dimethylaminoethanol (DMAE) 2%, cysteamine 2.5%, and bakuchiol 1%

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2026180574>

RESUMO

Introdução: As terapias combinadas que visam múltiplos mecanismos de envelhecimento cutâneo e de hiperpigmentação para o clareamento da pele e o antienvelhecimento são cada vez mais exploradas. Contudo, a eficácia combinada de ácido gama-aminobutírico (GABA), dimetilaminoetanol (DMAE), cisteamina e bakuchiol ainda é limitada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de um sérum e creme em camadas (double-layer) contendo GABA 3%, DMAE 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1% em relação à luminosidade da pele, diminuição dos poros e redução das rugas. **Métodos:** Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de 8 semanas, 50 participantes foram randomizadas e 44 completaram o estudo. Os desfechos incluíram rugas, poros, luminosidade (valor L) e índice de melanina, avaliados na data de início e nas semanas 2, 4, 6 e 8. Os dados foram analisados com o uso de MANOVA de medidas repetidas. **Resultados:** Houve interação tempo $\times$ grupo significativa para o valor L ($p < 0,001$), com aumento modesto no grupo tratamento (+1,63) e mudança mínima no controle (-0,49). As rugas variaram ao longo do tempo em ambos os grupos, sem diferença clinicamente relevante. Não houve efeito significativo nos poros ou no índice de melanina. **Conclusão:** A formulação melhorou a luminosidade da pele, sem evidência de efeito despigmentante ou antienvelhecimento estrutural em 8 semanas.

Palavras-chave: Agentes GABAérgicos; Envelhecimento; Cisteamina

ABSTRACT

Background: Combination therapies targeting multiple pathways of skin aging and hyperpigmentation are increasingly explored. However, the combined efficacy of gamma-aminobutyric acid (GABA), dimethylaminoethanol (DMAE), cysteamine, and bakuchiol remains limited. **Objectives:** To assess the efficacy of a double-layer serum and cream containing GABA 3%, DMAE 2%, cysteamine 2.5%, and bakuchiol 1% on skin brightness, pore count, and wrinkles. **Methods:** In this 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, 50 participants were randomized, and 44 completed the study. Subjects received either the active formulation or a placebo. Outcomes included wrinkle scores, pore counts, skin brightness (L-value), and melanin index assessed at baseline and weeks 2, 4, 6, and 8. Data were analyzed using repeated-measures MANOVA. **Results:** A significant time-by-group interaction was observed for L-value ($p < 0.001$), with the treatment group showing a modest increase (+1.63) compared to minimal change in controls (-0.49). Wrinkle scores changed over time in both groups without clinically meaningful between-group differences. No significant treatment effects were observed for pore counts or melanin index. **Conclusion:** The formulation improved measured skin brightness but did not demonstrate significant depigmenting or structural anti-aging effects over 8 weeks, suggesting primarily cosmetic benefits.

Keywords: GABA Agents; Cysteamine; Aging

Artigo Original

Autores:

Widya Widita¹
Andi Hardianty¹
Anis Irawan Anwar¹
Andi Alfian Zainuddin²
Wong Lip Wih³
Cynthia Sandra Kuncoro¹
Annisa Alviariza¹
Adhisti Prihastuti¹
Andi Dhidit Dwiputra¹

- ¹ Universidade de Hasanuddin, Dermatologia, Venereologia e Estética, Makassar, Sulawesi do Sul, Indonésia
- ² Universidade de Hasanuddin, Departamento de Saúde Pública e Medicina Comunitária, Makassar, Sulawesi do Sul, Indonésia
- ³ Lipwih Synergylab Company, Lipwih Synergylab Company, Bekasi, West Java, Indonésia

Correspondência:

Widya Widita
E-mail: widya.widita@med.unhas.ac.id

Submetido em: 30 de abril de 2026

Decisão final: 29 de julho de 2026

Como citar este artigo:

Widita W, Hardianty A, Anwar AI, Zainuddin AA, Wih WL, Kuncoro CS, Alviariza A, Prihastuti A, Dwiputra AD. A eficácia de um sérum e creme de dupla camada com ação clareadora e antienvelhecimento contendo ácido gama-aminobutírico (GABA) 3%, dimetilaminoetanol (DMAE) 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1%. Surg Cosmet Dermatol. 2026;18(3):e20260574.



INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo e os distúrbios de pigmentação continuam a ser preocupações importantes na prática dermatológica e na ciência cosmética. As queixas comuns incluem envelhecimento cutâneo, rugas, pigmentação, ressecamento e aspecto opaco da pele. Muitos pesquisadores continuam a buscar diversas estratégias e soluções para abordar essas questões.¹ A pele mais clara ainda é considerada uma vantagem estética entre certos grupos étnicos, particularmente entre mulheres de ascendência asiática e africana com fototipos de Fitzpatrick IV–VI.² A preferência por uma pele mais clara entre as mulheres indonésias reflete padrões de beleza mais amplos predominantes em toda a Ásia, onde o mercado de produtos de clareamento da pele está se expandindo rapidamente. Um estudo clínico realizado em Yogyakarta com 74 mulheres indonésias demonstrou a demanda por produtos de clareamento da pele.^{3,4}

As alterações nas camadas epidérmica e dérmica decorrentes do processo de envelhecimento resultam em alterações estruturais e funcionais da pele. Novas pesquisas têm se concentrado em diversos compostos ativos, como ácido gama-aminobutírico (GABA), dimetilaminoetanol (DMAE), cisteamina e bakuchiol.²

O GABA é amplamente distribuído entre os neurônios corticais, reduzindo a excitabilidade neuronal ao diminuir a frequência dos potenciais de ação neuronais. Em aplicações dermatológicas, demonstrou-se que o GABA aumenta significativamente a proliferação de células dérmicas, retarda os processos de envelhecimento cutâneo, atenua a senescência celular epidérmica e melhora a hidratação da pele.^{5,6}

O DMAE é considerado um precursor indireto da acetilcolina. A substância contribui para a síntese de colágeno dérmico e desempenha um papel nos mecanismos antienvelhecimento.⁷

O bakuchiol é um meroterpeno fenólico natural isolado dos frutos da planta *Psoralea corylifolia*. É reconhecido por sua ampla variedade de efeitos farmacológicos, incluindo atividades antienvelhedora, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e antineoplásica. A cisteamina é conhecida como um agente eficaz e seguro para o tratamento do melasma, por reduzir o conteúdo de melanina. A despigmentação ocorre por meio da inibição da atividade da tirosinase.⁷

O uso de séruns e cremes destinados à luminosidade da pele e ao tratamento antienvelhecimento aumentou substancialmente em muitos países, incluindo a Indonésia. Entretanto, estudos que demonstrem a eficácia da combinação de GABA, DMAE, cisteamina e bakuchiol como agentes de clareamento e antienvelhecimento ainda são limitados. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de um sérum e creme de dupla camada para clareamento e ação antienvelhecimento contendo esses componentes ativos.

OBJETIVO

Determinar se, em comparação com placebo, um regime de sérum-creme de dupla camada, com duração de 8 semanas e

contendo GABA 3%, DMAE 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1%, melhora o valor L da pele na semana 8 e afeta o escore de rugas, o escore de poros, o índice de melanina e os eventos adversos em mulheres de 30–50 anos com fototipos III–V de Fitzpatrick.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Este foi um ensaio clínico unicêntrico, de dois grupos, paralelo, de superioridade, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com alocação individual na proporção de 1:1 e seguimento de 8 semanas. O ensaio foi realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Hasanuddin/Hasanuddin University Hospital, Makassar, Sulawesi do Sul, Indonésia, de março a agosto de 2025.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade de Hasanuddin (93/UN4.6.4.5.31/PP36/2025). Todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito. O ensaio foi registrado retrospectivamente no ClinicalTrials.gov (NCT07477288) em março de 2026.

Envolvimento de pacientes e do público

Pacientes e membros do público não participaram do desenho, condução, análise, interpretação ou relato deste ensaio.

Alterações no protocolo

Não foram realizadas alterações importantes nos critérios de elegibilidade, nas intervenções, nos desfechos primários ou secundários, na duração do seguimento ou no tamanho amostral planejado após o início do estudo.

Participantes

As participantes elegíveis eram mulheres de 30–50 anos com fototipos de Fitzpatrick III–V que compareceram às clínicas de dermatologia participantes, estavam dispostas a seguir o regime do estudo e assinaram os termos de consentimento informado. O protocolo também especificava a não utilização de vitamina C, selênio ou outros suplementos antioxidantes durante o mês anterior.

Os critérios de exclusão foram gestação, amamentação, menopausa, terapia hormonal ou contracepção hormonal, uso de tratamento tópico ou sistêmico para clareamento da pele durante o mês anterior, lesões hiperpigmentadas nos locais de medição (incluindo melasma, lentigos ou efélides) e histórico de hipersensibilidade a GABA, DMAE, cisteamina ou bakuchiol.

Tamanho da amostra

O protocolo calculou um mínimo de 20 participantes por grupo, utilizando proporções de resposta presumidas de 80% e 40%, alfa bicaudal de 0,05 ($Z\alpha = 1,96$) e poder de 80% ($Z\beta$

= 0,84). Após considerar uma taxa de perdas de 10%, o tamanho amostral planejado foi de 22 participantes por grupo (44 no total). O recrutamento foi ampliado para 25 participantes por grupo. Por fim, 50 participantes foram randomizadas.

Randomização, alocação e cegamento

As participantes foram alocadas na proporção de 1:1 por randomização simples para o grupo ativo (Grupo A) ou para o grupo placebo (Grupo B). As participantes e os avaliadores dos desfechos estavam cegados. Os produtos ativos e o placebo foram fornecidos em embalagens de aparência idêntica. Foi utilizada randomização simples, sem estratificação ou bloqueio. Os participantes e os avaliadores dos desfechos estavam cegados quanto à alocação do tratamento.

Intervenções

Os participantes de ambos os grupos higienizavam o rosto com cinco gotas do sabonete facial fornecido pela manhã e à noite. Em seguida, o grupo ativo aplicava duas gotas do sérum ativo em todo o rosto, aguardava 1 minuto e aplicava uma unidade de ponta do dedo do creme ativo em todo o rosto. A mesma sequência era repetida 2 vezes ao dia durante 8 semanas. Os produtos ativos continham GABA 3%, DMAE 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1%.

O grupo placebo seguia a mesma sequência de higienização, aplicação do sérum, espera e aplicação do creme, utilizando produtos placebo sem os ingredientes ativos. A adesão foi avaliada por autorrelato das participantes durante as consultas de seguimento; não foi especificado um limiar quantitativo de adesão. O uso concomitante de agentes clareadores e suplementos antioxidantes não era permitido, conforme definido nos critérios de elegibilidade. A adesão ao tratamento foi avaliada pelas participantes em cada consulta de seguimento.

Desfechos e avaliações

O desfecho primário pré-especificado para este relato foi a variação na luminosidade da pele (valor L) entre o início do estudo e a semana 8. Os desfechos secundários foram as mudanças no escore de rugas, no escore de poros e no índice de melanina. As avaliações foram realizadas no início do estudo e nas semanas 2, 4, 6 e 8.

A luminosidade da pele foi medida com um Chromameter (Konica Minolta, Japão), no qual L = 0 representa preto e L = 100 representa branco. O índice de melanina foi medido com um Mexameter MX 18 (Courage + Khazaka, Alemanha). O protocolo especificava medições na testa e em ambas as bochechas, repetidas 3 vezes nos mesmos locais. Os escores de rugas e poros foram obtidos utilizando o sistema de análise facial Janus-III (PIE Co., Coreia do Sul).

Em cada consulta, as participantes foram questionadas sobre tolerabilidade e eventos adversos, incluindo prurido ou ardor, eritema, irritação e formação de bolhas. Eventos adversos graves e suspensões do tratamento devido a eventos adversos foram monitorados durante todo o período de 8 semanas.

Fotografia clínica

Fotografias faciais foram obtidas no início do estudo e até a semana 8 utilizando uma câmera Nikon D3100 com lente de 18–55 mm e o sistema de análise facial Janus-III. As fotografias foram obtidas utilizando a mesma posição facial, distância da câmera, iluminação e fundo em cada consulta.

Eventos adversos e adesão

Nenhum evento adverso grave foi relatado. O número e o tipo de eventos adversos não graves, as desistências devido a eventos adversos e os dados quantitativos relativos à adesão não estavam disponíveis na análise fornecida.

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando o SPSS versão 22.0. As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios-padrão. As comparações entre os grupos em consultas individuais utilizaram o teste t para amostras independentes para dados com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para dados com distribuição não normal. A análise de variância multivariada (MANOVA) para medidas repetidas, utilizando o traço de Pillai, avaliou os efeitos do tempo, do grupo e da interação tempo × grupo. Um valor de p bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, e o eta quadrado parcial foi relatado como medida do tamanho do efeito.

A análise de eficácia foi uma análise de casos completos das participantes com dados até a semana 8, analisados de acordo com seus grupos de randomização; não foi realizada imputação de dados ausentes nem análise de sensibilidade. As diferenças entre os grupos na mudança entre o início do estudo e a semana 8 e os intervalos de confiança de 95% foram calculados *post hoc* a partir dos termos de erro dos contrastes de medidas repetidas correspondentes. Não foi realizada análise interina nem utilizado um critério de interrupção.

RESULTADOS

Das 50 participantes, 44 completaram o seguimento de 8 semanas e foram incluídas na análise final (Figura 1). Durante o seguimento, 3 participantes do grupo ativo e 3 do grupo placebo foram perdidas do seguimento. As características basais eram comparáveis entre os grupos. A idade média das participantes do Grupo A foi de 38 anos, em comparação com 39 anos no Grupo B. Todas as participantes foram classificadas como fototipo de Fitzpatrick III. IMC, etnia, gravidade da hiperpigmentação basal e tipo de pele categórico não foram registrados no banco de dados do estudo. Foram observadas mudanças ao longo do tempo na contagem de poros, nos escores de rugas, no valor L e no índice de melanina em ambos os grupos durante o período de 8 semanas. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o período do estudo. Nenhum evento adverso grave foi relatado.

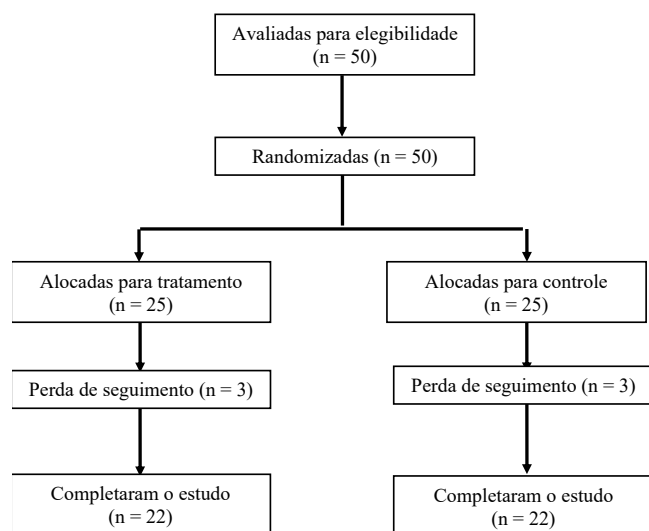


FIGURA 1: Fluxograma CONSORT

Desfechos de eficácia

Na semana 8, o valor L médio aumentou de 48,21 para 49,84 no grupo ativo, correspondendo a uma mudança média de +1,63. No grupo placebo, o valor L médio diminuiu de 48,62 para 48,13, correspondendo a uma mudança média de -0,49. A diferença entre os grupos na variação foi de 2,11 unidades (IC 95%, 0,90–3,33; $p = 0,001$). Também foi observada uma interação tempo $\times$ grupo significativa ($p < 0,001$).

O escore médio de rugas variou de 63,14 para 65,32 no grupo ativo e de 66,32 para 66,00 no grupo placebo. A diferença entre os grupos na variação foi de 2,50 pontos (IC 95%, 1,33–3,67; $p < 0,001$), representando uma melhora. A relevância clínica da diferença observada permanece incerta (Figura 2).

Não foi observada interação tempo $\times$ grupo estatisticamente significativa para o escore de poros ($p = 0,236$). Não foi observado efeito de tratamento significativo no índice de melanina durante o seguimento de 8 semanas. No início do estudo, os escores de rugas eram comparáveis entre os grupos (média [DP]: tratamento 63,14 [6,01] vs. controle 66,32 [4,55]). Os escores de rugas variaram ao longo do tempo (efeito intrassujeitos, traço de Pillai; $p = 0,009$) (Tabela 1, Figura 2).

Os escores de rugas variaram ao longo do tempo em ambos os grupos (efeito intrassujeitos, $p = 0,009$). Embora tenha sido observada uma interação tempo $\times$ grupo significativa para os escores de rugas ($p < 0,001$), a magnitude clínica dessa variação foi mínima e não representou uma redução substancial na gravidade das rugas durante o período de 8 semanas.

As contagens de poros basais foram semelhantes entre os grupos (tratamento 56,14 [10,82] vs. controle 53,96 [12,23]). As medidas de poros variaram ao longo do tempo (efeito intrassujeitos; $p = 0,006$), refletindo uma variação geral entre as consultas (Tabela 2, Figura 3).

Entretanto, a interação tempo $\times$ grupo não foi significativa ($p = 0,236$), e não foram observadas diferenças consistentes entre os grupos nos momentos individuais, indicando que a variação temporal observada não poderia ser atribuída ao tratamento designado.

Os valores L médios no início do estudo foram semelhantes (tratamento 48,21 [4,25] vs. controle 48,62 [2,49]). O efeito geral do tempo sobre os valores L aproximou-se, mas não atingiu, a significância convencional ($p = 0,065$). É importante ressaltar que houve uma interação tempo $\times$ grupo ($p < 0,001$), indicando que os grupos de tratamento e controle apresentaram trajetórias de luminosidade diferentes ao longo do tempo (Tabela 3, Figura 4).

Em termos absolutos, o grupo de tratamento apresentou um pequeno aumento nos valores L entre o início do estudo e a semana 8 ($\approx +1,63$), enquanto o grupo controle apresentou variação mínima ($\approx -0,49$), o que é consistente com um aumento da luminosidade cutânea medida, mesmo sem uma redução significativa no índice de melanina. Embora mensurável estatisticamente, a magnitude da variação no valor L foi relativamente modesta, e sua perceptibilidade clínica permanece incerta. Os valores basais do Mexameter foram semelhantes entre os grupos (tratamento 218,5 [63,4] vs. controle 211,3 [34,7]) (Tabela 4, Figura 5).

O efeito temporal geral apresentou uma tendência de melhora ($p = 0,051$), mas a interação tempo $\times$ grupo não foi significativa, e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas consultas individuais. Assim, as leituras do Mexameter não demonstraram um efeito de tratamento claro ao longo de 8 semanas.

Fotografias clínicas padronizadas representativas de 2 participantes do grupo ativo e 2 participantes do grupo placebo no início do estudo e na semana 8 são apresentadas nas Figuras 6 e 7. Essas fotografias são apresentadas apenas para fins de ilustração visual e não foram utilizadas para substituir as medidas quantitativas de desfecho pré-especificadas.

DISCUSSÃO

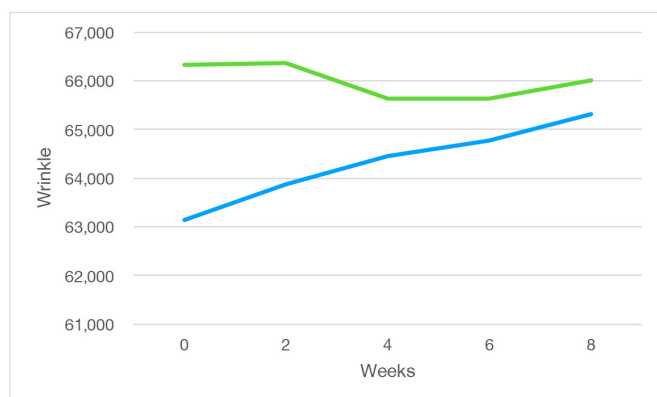
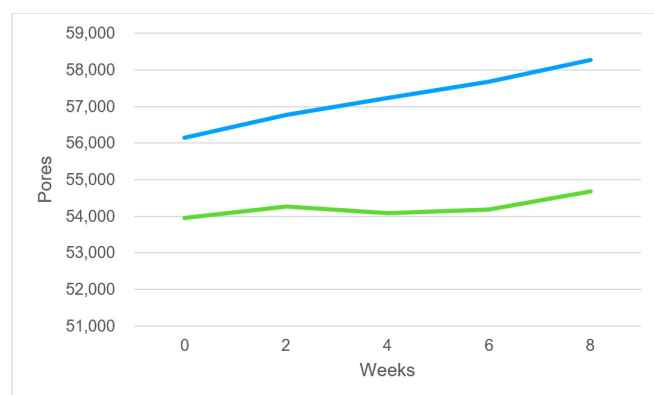
No envelhecimento cronológico, as espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas principalmente por meio do metabolismo oxidativo celular, enquanto o envelhecimento extrínseco resulta da perda do equilíbrio redox causada por fatores ambientais, como a radiação ultravioleta (UV).⁸ A pigmentação da pele é determinada principalmente pela síntese de melanina nos melanócitos. A pigmentação anormal é um sintoma comum associado ao envelhecimento cutâneo.⁹ A radiação UV e a luz visível aumentam a expressão de genes específicos dos melanócitos (tirosinase, Tyrp1 e tautomerase da dopacroma) e estimulam a produção do hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH).¹⁰ Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) se acumulam no colágeno e na elastina dérmicos, ligam-se aos receptores para AGEs (RAGE) nos melanócitos e ativam a fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e da

Tabela 1. Comparação dos escores de rugas nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas.

	Grupo A	Grupo B	Total
Rugas S-0	63.136	66.318	64.727
Rugas S-2	63.864	66.364	65.114
Rugas S-4	64.455	65.636	65.045
Rugas S-6	64.773	65.636	65.205
Rugas S-8	65.318	66.000	65.659

Tabela 2. Comparação dos escores de poros nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas.

	Grupo A	Grupo B	Total
Poros S-0	56.136	53.955	55.045
Poros S-2	56.773	54.273	55.523
Poros S-4	57.227	54.091	55.659
Poros S-6	57.682	54.182	55.932
Poros S-8	58.273	54.682	56.477

**FIGURA 2 ::** Variações nos escores de rugas (azul = Grupo A, verde = Grupo B) nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas. Fonte: arquivo dos autores.**FIGURA 3:** Variações nos escores de poros (azul = Grupo A, verde = Grupo B) nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas. Fonte: arquivo dos autores.

proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), levando ao aumento da expressão do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF) e da tirosinase.¹¹

A radiação UV e as EROs intrínsecas ativam as vias da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), levando à formação da proteína ativadora 1 (AP-1), que estimula a transcrição de diversas enzimas responsáveis pela degradação do colágeno, incluindo as metaloproteinases de matriz 1 (MMP-1), 3 e 9.¹² O acúmulo intracelular mediado por AGEs gera EROs, danifi-

cando proteínas dérmicas e desencadeando uma resposta de sinalização inflamatória que contribui para o fotoenvelhecimento, como o surgimento de rugas.¹¹ Acredita-se que o afinamento da derme seja causado pela redução da secreção de colágeno pelos fibroblastos dérmicos.

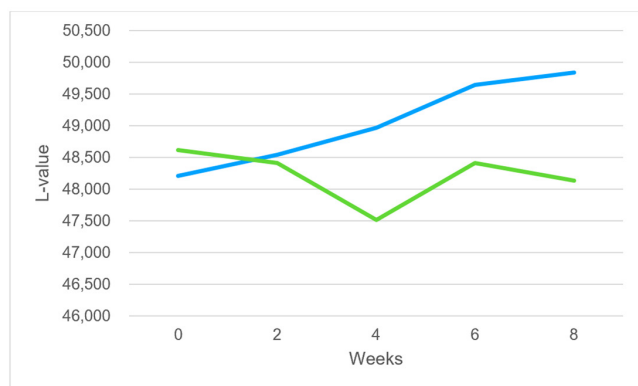
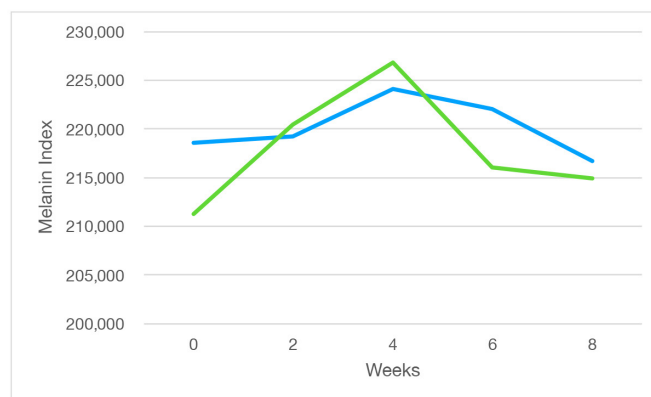
O afinamento da derme é responsável por alterações morfológicas importantes nas rugas cutâneas.¹³ Os poros cutâneos são aberturas aumentadas dos folículos pilossebáceos que podem ser afetadas pela idade, sexo, genética, exposição à ra-

Tabela 3. Comparação dos escores de valor L nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas.

	Grupo A	Grupo B	Total
Valor L S-0	48.207	48.615	48.411
Valor L S-2	48.544	48.413	48.478
Valor L S-4	48.965	47.509	48.237
Valor L S-6	49.642	48.411	49.027
Valor L S-8	49.835	48.129	48.982

Tabela 4. Comparação dos escores de índice de melanina nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas.

	Grupo A	Grupo B	Total
Mexameter S-0	218.544	211.288	214.916
Mexameter S-2	219.182	220.424	219.803
Mexameter S-4	224.136	226.818	225.477
Mexameter S-6	222.015	216.015	219.015
Mexameter S-8	216.682	214.955	215.818

**FIGURA 4:** Variações nos escores de valor L (azul = Grupo A, verde = Grupo B) nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas. Fonte: arquivo dos autores.**FIGURA 5:** Variações nos escores de índice de melanina (azul = Grupo A, verde = Grupo B) nas participantes do estudo durante o período de tratamento de 8 semanas. Fonte: arquivo dos autores.

dição UV, etnia e secreção sebácea.¹⁴ A exposição crônica à radiação UV induz enzimas degradativas na derme, reduzindo o colágeno e a elastina e exacerbando a dilatação dos poros.¹⁵

Neste estudo, observamos os efeitos de um regime de dupla camada, composto por um sêrum e um creme contendo GABA 3%, DMAE 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1%, sobre a luminosidade da pele (valor L), a contagem de poros e os esco-

res de rugas. Embora estatisticamente detectável, a magnitude da variação no valor L foi modesta e pode não representar uma melhora clinicamente significativa. A ausência de alterações significativas no índice de melanina sugere que um efeito despigmentante real não foi demonstrado durante o período de 8 semanas.

Demonstrou-se que o GABA aumenta a expressão de filagrina, promovendo, assim, a formação e a função adequadas da



FIGURA 6: Fotografias clínicas dos grupos A e B.



FIGURA 7: Fotografias clínicas dos grupos A e B.

barreira cutânea.¹⁶ O tratamento com GABA aumenta os níveis de transcritos de colágeno tipo I ao mesmo tempo que reduz a expressão de MMP-1, uma enzima responsável pela degradação do colágeno. Por esse mecanismo, o GABA regula a expressão do colágeno tipo I, contribuindo para a melhora da elasticidade cutânea.¹⁷ Também ajuda a atenuar a senescência das células epidérmicas e aumenta a hidratação da pele, melhorando coletivamente a integridade e a aparência geral da pele.¹⁶

O GABA inibe a melanogênese induzida por α -MSH por meio da ativação dos receptores GABA_A e GABA_B, levando à regulação negativa da cascata de sinalização cAMP-CREB-MITF-tyrosinase e à supressão dos níveis intracelulares de Ca²⁺. Como o Ca²⁺ atua como um mensageiro secundário importante que medeia a ativação dos melanócitos por meio de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como o MC1R, sua elevação promove tanto a síntese de melanina quanto a transferência de melanossomas para os queratinócitos. O GABA atenua a biosíntese de melanina induzida por α -MSH, principalmente por meio da redução da sinalização intracelular de Ca²⁺, ressaltando seu papel regulador na modulação da melanogênese.¹⁸

O DMAE é considerado um precursor indireto da acetilcolina ou um análogo da vitamina B colina. Seu mecanismo de ação proposto envolve a participação na contração muscular sob a derme, bem como na adesão celular entre a epiderme e a derme. O aumento do tônus muscular pode proporcionar um efeito lifting não cirúrgico. Além disso, o DMAE pode influenciar a síntese de colágeno dérmico.^{7,19} O DMAE apresenta atividade de sequestro de radicais hidroxila que compete com a prolina e a hidroxiprolina, ambas capazes de reduzir radicais hidroxila ($\bullet$ OH) e formar radicais nitroxila. Esse achado demonstra a capacidade do DMAE de neutralizar radicais hidroxila livres, sugerindo, assim, seu mecanismo de ação antienvhecimento.⁷ Demonstrou-se que o gel de DMAE a 3% é seguro e eficaz na atenuação de linhas da testa e rugas finas periorbitárias, bem como na melhora do volume e do formato dos lábios e da aparência geral da pele facial.¹⁹ As melhoras nos desfechos relacionados às rugas são sustentadas pelos efeitos biológicos estabelecidos dos ingredientes ativos. As contribuições do DMAE e do GABA podem ser mediadas pela firmeza dérmica, pela estabilização das membranas e pela modulação da inflamação neurogênica ou do tônus muscular cutâneo, complementando, assim, as ações estimuladoras do colágeno.

A cisteamina é um composto aminotiol sintetizado fisiologicamente nas células humanas e atua como agente despigmentante. Demonstrou-se que é eficaz e segura no tratamento do melasma, por reduzir o conteúdo de melanina. A despigmentação ocorre por meio da inibição da atividade da tirosinase, uma enzima que desempenha papel fundamental no processo de melanogênese.²⁰

A cisteamina é um poderoso antioxidante endógeno que degrada o peróxido de hidrogênio nas células e, teoricamente, pode atuar como agente antienvhecimento. A cisteamina tópica pode reduzir significativamente a hiperpigmentação dos lenti-

gos solares, mesmo sem a mistura com retinol ou ácido glicólico. A cisteamina exerce seu efeito antimelanogênico, em parte, por sua capacidade de quelar metais. Ela se liga a íons de metais de transição, incluindo ferro e cobre, e neutraliza os radicais hidroxila produzidos por meio de reações do tipo Fenton, regulando negativamente, de forma indireta, a cascata de melanogênese.²¹ Em um estudo controlado aberto, pacientes com melasma que receberam cisteamina a 5% apresentaram uma redução de 11,5% no conteúdo de melanina após 12 semanas em comparação com o início do estudo.²² O aumento observado no valor L pode ser explicado pelas propriedades farmacológicas conhecidas dos componentes individuais.

Entretanto, esse aumento ocorreu sem reduções correspondentes no índice de melanina, sugerindo que efeitos ópticos ou de superfície podem ter contribuído para o resultado. Em uma série de casos de 16 semanas envolvendo 7 participantes, a aplicação tópica de um complexo de cisteamina-isobionamicamida resultou em uma redução perceptível do tamanho dos poros e melhora da textura da pele na análise tridimensional por imagem, acompanhadas de suavização visível de linhas finas e rugas.²¹

Demonstrou-se que o bakuchiol inibe a síntese de melanina e suprime a formação de cílios primários em células dendríticas, levando à inibição da melanogênese.²³ O mecanismo proposto envolve a regulação negativa da expressão da tirosinase e a inibição das vias de sinalização dependentes de Rho, ambas as quais desempenham papéis fundamentais na regulação da melanogênese. Além disso, o bakuchiol pode bloquear a atividade do α -MSH e da tirosinase, o que resulta, em última análise, na redução da intensidade da pigmentação na superfície da pele.²⁴

Demonstrou-se que um sêrum contendo uma combinação de extrato de bakuchiol previne a expressão excessiva de IL-8 e p16 na pele exposta à radiação UVA, exercendo, assim, um efeito firmador sobre a pele. O bakuchiol também promove a síntese dos colágenos tipos I, III e IV, contribuindo para a melhora da estrutura e da elasticidade dérmicas. Além disso, o bakuchiol aumenta a permeabilidade da pele, favorecendo a liberação de ingredientes ativos, e apresenta propriedades antienvhecimento, hidratantes e rejuvenescedoras que, em conjunto, melhoram a condição e a aparência geral da pele.²⁴

Demonstrou-se que o bakuchiol apresenta efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios potentes e proporciona benefícios antienvhecimento semelhantes aos do retinol, sem as reações adversas típicas associadas aos retinoides. Ele atua como um sequestrante eficaz de radicais peroxila do ácido linoleico, radicais DPPH, radicais hidroxila e radicais glutatíonila. Além disso, demonstrou-se que sua capacidade antioxidante inibe a regulação positiva de MMP-9 *in vivo*.²⁵ Também pode inibir a atividade da MMP-1 de forma mais eficaz que o retinol.²⁶

Embora cada componente tenha demonstrado benefícios dermatológicos individuais, sua eficácia clínica combinada ainda é incerta. A ausência de variações significativas no índice de melanina, apesar da presença de agentes despigmentantes co-

nhcidos, como a cisteamina, pode ser explicada pela duração relativamente curta (8 semanas), pela liberação insuficiente dos ingredientes ativos ou por limitações de penetração relacionadas à formulação. O tamanho amostral relativamente pequeno e a curta duração podem limitar a generalização dos achados e a capacidade de detectar alterações sutis, particularmente nos desfechos relacionados à melanina. Estudos futuros com períodos de seguimento mais longos e tamanhos amostrais maiores são necessários para confirmar a relevância clínica.

CONCLUSÃO

Este estudo randomizado e duplo-cego demonstra que um sérum e creme de dupla camada contendo GABA 3%, DMAE 2%, cisteamina 2,5% e bakuchiol 1% é uma formulação cosmética em potencial para aumentar a luminosidade da pele e modular sua aparência. Ao longo de 8 semanas, a formulação de dupla camada melhorou a luminosidade da pele (valor L), mas não demonstrou melhora clinicamente significativa nos escores de rugas. Entretanto, não foram observados efeitos significativos sobre o índice de melanina ou a contagem de poros. Esses achados sugerem um benefício cosmético na melhora da aparência da pele em vez de efeitos despigmentantes confirmados. ●

REFERÊNCIAS

- Benito-Martínez S, Zhu Y, Jani RA, Harper DC, Marks MS, Delevoye C. Research Techniques Made Simple: Cell Biology Methods for the Analysis of Pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):257-68.e8.
- Wei K, Guo C, Zhu J. The Whitening, Moisturizing, Anti-aging Activities, and Skincare Evaluation of Selenium-Enriched Mung Bean Fermentation Broth. *Front Nutr*. 2022;9:837168.
- Hu Y, Zeng H, Huang J, Jiang L, Chen J, Zeng Q. Traditional Asian Herbs in Skin Whitening: The Current Development and Limitations. *Front Pharmacol*. 2020;11:534739.
- Etnawati K, Adiwirni DR, Susetiati DA, Sauchi Y, Ito H. The efficacy of skin care products containing glutathione in delivering skin lightening in Indonesian women. *Dermatol Reports*. 2019;11(s1):8013.
- Zolghadri S, Bahrami A, Hassan Khan MT. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019;34(1):279.
- Naik PP, Farrukh SN. Influence of Ethnicities and Skin Color Variations in Different Populations: A Review. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(2):65-76.
- Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):39-47.
- Papaccio F, D'arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants*. 2022;11(6):1121.
- Lee AY. Skin Pigmentation Abnormalities and Their Possible Relationship with Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3727.
- Liu W, Chen Q, Xia Y. New Mechanistic Insights of Melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:429.
- Lee EJ, Kim JY, Oh SH. Advanced glycation end products (AGEs) promote melanogenesis through receptor for AGEs. *Sci Rep*. 2016;6:27848.
- Rittié L, Fisher GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(1):a015370.
- Lowry WE. Its written all over your face: the molecular and physiological consequences of aging skin. *Mech Ageing Dev*. 2020;190:111315.
- Parvar SY, Amani M, Shafiei M, Rastaghi F, Hosseini SA, Ahramiyanpour N. "The efficacy and adverse effects of treatment options for facial pores: A review article." *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):763-75.
- Qiu W, Chen F, Feng X, Shang J, Luo X, Chen Y. Potential role of inflammation mediated by the complement system in enlarged facial pores. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):27-32.
- Zhao H, Park B, Kim MJ, et al. The Effect of γ -Aminobutyric Acid Intake on UVB- Induced Skin Damage in Hairless Mice. *Biomol Ther (Seoul)*. 2023;31(6):640-7.
- Mills DJ. The Aging GABAergic System and Its Nutritional Support. *J Nutr Metab*. 2021;2021(1):6655064.
- Molagoda IMN, Kavinda MHD, Ryu HW. Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Inhibits α -Melanocyte-Stimulating Hormone-Induced Melanogenesis through GABAA and GABAB Receptors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8257.
- Liu S, Chen Z, Cai X. Effects of Dimethylaminoethanol and Compound Amino Acid on D-Galactose Induced Skin Aging Model of Rat. *Sci World J*. 2014;2014:507351.
- Atallah C, Viennet C, Robin S, Ibazizen S, Greige-Gerges H, Charcosset C. Effect of cysteamine hydrochloride-loaded liposomes on skin depigmenting and penetration. *Eur J Pharm Sci*. 2022;168:106082.
- Clark-Loeser L, Sfriso R, Dirlwanger L, Kasraee B. A Case Series With Cysteamine-Isobionamicamide Complex: Clues for Skin-Rejuvenating Activity. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(1):e16743.
- Chuang ADC, Lin ET, Chang CC. Comparison between the efficacy of cysteamine cream and combined hydroquinone cream in the treatment of melasma using skin analytical systems: An open-label quasi-randomized controlled trial in Asia patients. *Dermatologica Sinica*. 2024;42(3):194-201.
- Kang MC, Lee JW, Lee TH. UP256 Inhibits Hyperpigmentation by Tyrosinase Expression/Dendrite Formation via Rho-Dependent Signaling and by Primary Cilium Formation in Melanocytes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5341.
- Putriana NA, Husni P, Mita SR. Recent Advance Bakuchiol Application as a Potential Alternative to Retinol in Skincare and Cosmetics. Published online January 18, 2024.
- West BJ, Alabi I, Deng S, West BJ, Alabi I, Deng S. A Face Serum Containing Palmitoyl Tripeptide-38, Hydrolyzed Hyaluronic Acid, Bakuchiol and a Polyherbal and Vitamin Blend Improves Skin Quality. *J Cosm Dermatol Sci Appl*. 2021;11(3):237-52.
- Draeos ZD, Gunt H, Zeichner J, Levy S. Clinical Evaluation of a Nature-Based Bakuchiol Anti-Aging Moisturizer for Sensitive Skin. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2020;19(12):1181-3.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Widya Widita ORCID: 0000-0002-0044-1389

Análise estatística; 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

Andi Hardianty ORCID: 0009-0009-5071-9105

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

Anis Irawan Anwar ORCID: 0000-0002-1830-5617

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

Andi Alfian Zainuddin ORCID: 0000-0003-4436-3906

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito

Wong Lip Wih

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

Cynthia Sandra Kuncoro ORCID: 0009-0002-9971-4953

Aprovação da versão final do manuscrito, 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

Annisa Alviariza ORCID: 0000-0001-5337-109X

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

Adhisti Prihastuti ORCID: 0009-0007-9079-6995

Aprovação da versão final do manuscrito, 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

Andi Dhidit Dwiputra ORCID: 0009-0001-4006-002X

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

FINANCIAMENTO E DECLARAÇÕES

Fonte de financiamento: Este estudo foi apoiado pela Lipwih Synergylab Company, que forneceu apoio financeiro e os produtos utilizados neste estudo.