UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EMANUELLE DE ALMEIDA

GEL TÓPICO DE METFORMINA A 20% PARA MELASMA: UM ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO CONTROLADO

PONTA GROSSA
2026

EMANUELLE DE ALMEIDA

GEL TÓPICO DE METFORMINA A 20% PARA MELASMA: UM ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO CONTROLADO

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica.

Orientadora: Profª. Drª. Patrícia Mathias Döll-Boscardin
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago

PONTA GROSSA
2026

Almeida, Emanuelle de
A447 Gel tópico de Metformina a 20% para Melasma: um estudo piloto randomizado controlado / Emanuelle de Almeida. Ponta Grossa, 2026.
71 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Döll Boscardin.
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago.

1. Hiperpigmentação. 2. Despigmentante. 3. Dermatologia. 4. Melanogênese. I. Boscardin, Patricia Döll. II. Farago, Paulo Vitor. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atenção Interdisciplinar em Saúde. IV.T.

CDD: 616.5

Ficha catalográfica elaborada por Maria Luzia Fernandes Bertholino dos Santos- CRB9/986

GEL TÓPICO DE METFORMINA A 20% PARA MELASMA: UM ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO CONTROLADO

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Área de atenção Pesquisas, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica Em Saúde.

Ponta Grossa, 22 de setembro de 2026.

gov.br
Documento assinado digitalmente
PATRICIA MATHIAS DOLL BOSCARDIN
Data: 03/10/2026 18:42:12-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. PATRÍCIA MATHIAS DOLL BOSCARDIN - ORIENTADORA

Doutora em Ciências Farmacêuticas

UEPG - Universidade Estadual de Ponta Grossa

gov.br
Documento assinado digitalmente
SAMIRA YARAK
Data: 02/10/2026 17:08:15-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. SAMIRA YARAK

Doutora em Ciências da Saúde

UNIFESP - Escola Paulista De Medicina

gov.br
Documento assinado digitalmente
GUILHERME DOS ANJOS CAMARGO
Data: 03/10/2026 20:06:18-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. GUILHERME DOS ANJOS CAMARGO

Doutor em Ciências Farmacêuticas

UFPR - Universidade Federal do Paraná

RESUMO

O melasma é uma dermatose pigmentar adquirida que afeta a autoestima e a qualidade de vida dos indivíduos. Diversas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas com o objetivo de aprimorar os resultados. Entre essas alternativas, destaca-se o uso tópico da metformina, cuja aplicação dermatológica ainda é pouco explorada, mas apresenta resultados promissores em estudos preliminares de despigmentação. Este estudo teve como objetivo desenvolver formulações contendo metformina a 20% para uso tópico e avaliar sua eficácia no tratamento do melasma, correlacionando a melhora clínica ao impacto na autoestima. A concentração de 20% foi escolhida visando melhor estabilidade farmacotécnica da formulação, uma vez que concentrações mais elevadas, como 30%, podem favorecer recristalinização do fármaco, instabilidade física e comprometimento da homogeneidade do sistema. O estudo foi conduzido em quatro fases: (1) desenvolvimento das formulações contendo metformina a 20%; (2) seleção e avaliação inicial das participantes; (3) aplicação das formulações durante oito semanas; e (4) reavaliação final das participantes. A formulação selecionada para entrega foi em gel a base de hidroxietilcelulose a 3%. Como resultado, a análise pela escala MelasQol indicou melhora significativa na percepção das manchas e na autoestima das participantes após o uso do produto. A escala MASI também apresentou redução dos escores em quase todas as participantes, exceto uma, que não demonstrou melhora clínica. Em relação às reações adversas, duas participantes relataram prurido no início do tratamento, sendo uma delas excluída do estudo. A formulação apresentou boa aceitação quanto ao uso, com sugestões pontuais relacionadas à consistência e ao sensorial. Os resultados sugerem que a metformina tópica em gel representa uma alternativa eficaz e segura para o tratamento do melasma, promovendo melhora clínica e psicossocial sem efeitos adversos relevantes quando comparada às terapias despigmentantes convencionais disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Hiperpigmentação; Despigmentante; Dermatologia; Melanogênese.

ABSTRACT

Melasma is an acquired pigmentary dermatosis that affects the self-esteem and quality of life of individuals. Several therapeutic approaches have been developed with the aim of improving results. Among these alternatives, the topical use of metformin stands out, whose dermatological application is still little explored, but shows promising results in preliminary depigmentation studies. This study aimed to develop formulations containing 20% metformin for topical use and evaluate their efficacy in the treatment of melasma, correlating clinical improvement with the impact on self-esteem. The 20% concentration was chosen to ensure better pharmaceutical stability of the formulation, since higher concentrations, such as 30%, can favor recrystallization of the drug, physical instability, and compromise the homogeneity of the system. The study was conducted in four phases: (1) development of formulations containing 20% metformin; (2) selection and initial evaluation of participants; (3) application of the formulations for eight weeks; and (4) final re-evaluation of the participants. The formulation selected for delivery was a 3% hydroxyethylcellulose-based gel. As a result, analysis using the MelasQol scale indicated a significant improvement in the perception of blemishes and in the self-esteem of the participants after using the product. The MASI scale also showed a reduction in scores in almost all participants, except for one, who did not demonstrate clinical improvement. Regarding adverse reactions, two participants reported itching at the beginning of treatment, one of whom was excluded from the study. The formulation showed good acceptance regarding its use, with specific suggestions related to consistency and sensory experience. The results suggest that topical metformin gel represents an effective and safe alternative for the treatment of melasma, promoting clinical and psychosocial improvement without relevant adverse effects when compared to conventional depigmenting therapies available on the market.

Keywords: Hyperpigmentation; Depigmenting agent; Dermatology; Melanogenesis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 - Classificação dos fototipos pela escala de Fitzpatrick……..……12

FIGURA 1 - Representação do processo de melanogênese…….…….14

FIGURA 2 - Diferença dos melanossomas em pele escura e pele clara……..…….15

FIGURA 3 - Transferências dos melanossomas para a epiderme…….....16

FIGURA 4 - Processo de ativação da melanogênese na pele causada pelos raios solares…….…...17

FIGURA 5 - Diferentes tipos de melasma quanto a sua localização e profundidade……...20

FIGURA 6 - Mecanismo de ação na administração tópica da Metformina……..23

FIGURA 7 - Fluxograma da metodologia……26

FIGURA 8 - Score MASI……..…31

FIGURA 9 - Aspectos macroscópicos das formulações à base de Aristoflex…….….39

FIGURA 10 - Aspectos macroscópicos das formulações à base de Natrosol……..……40

FIGURA 11 - Aspectos macroscópicos das formulações com demais bases……..……..…41

FIGURA 12 - Aspectos macroscópicos da formulação final……42

FIGURA 13 - Registros fotográficos das pacientes utilizando a luz de Wood em T1 e T60……45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Formulação final entregue às participantes e suas fases……..…...27

TABELA 2 - Formulação a base de Aristoflex……..…33

TABELA 3 - Formulação a base de Natrosol……...…34

TABELA 4 - Caracterização organoléptica das formulações……...36

TABELA 5 - Pontuação MASI das participantes no início e após tratamento…….53

TABELA 6 - Alterações no score MASI após tratamento com metformina com veículo-controle……55

TABELA 7 - Escores individuais do MelasQol antes e após o tratamento, com variação e interpretação de melhora……...57

TABELA 8 - Alterações nos escores de MelasQol após tratamento com metformina ou veículo-controle……60

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8

2 OBJETIVOS.....12

2.1 Objetivo geral.....12
2.2. Objetivos específicos.....12

3 REVISÃO DE LITERATURA 13

3.1 Pele E melanina 13
3.2 Melasma 18
3.3 Metformina 21

4 MATERIAIS E MÉTODOS 25

4.1 Matérias-Primas E Equipamentos.....25
4.2 Desenho Experimental.....26
4.3 Análise Estatística….....27
4.4 Formulação Final.....28
4.5 Características Físico-Químicas.....29
4.6 Estudo Clínico.....30

5 RESULTADOS.....34

5.1 Desenvolvimento E Caracterização Das Formulações.....34
5.2 Análise Clínica.....44
5.3 Limitações Do Estudo.....62

6 CONCLUSÃO 64

REFERÊNCIAS 66

APËNDICE A - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FINAL.....70

ANEXO A - QUESTIONÁRIO MELASQOL.....71

1 INTRODUÇÃO

A pele quando íntegra e saudável promove a relação entre as pessoas e facilita o seu desenvolvimento nos aspectos social, emocional, financeiro e sexual. Assim sendo, atualmente diversos estudos trazem novas terapias com o intuito de elevar a autoestima, efeito rejuvenescedor, clareador, inclusive, para tratamento de doenças dermatológicas.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), hiperpigmentações cutâneas são um escurecimento da pele decorrente de uma produção exacerbada de melanina na pele, de causas multifatoriais (SBD, 2021). O melasma é uma dermatose, com condição pigmentar adquirida que comumente afeta a face, principalmente em mulheres, sendo a luz solar e a predisposição genética os fatores etiológicos considerados mais importantes para o desenvolvimento do melasma (E.S.A., et al. 2022). É frequente observar o surgimento ou intensificação das manchas durante o verão. Isso acontece porque os melanócitos tornam-se hiperativos, gerando uma maior quantidade de pigmentos na pele como uma medida de defesa contra os efeitos dos raios solares.

O segredo para evitar essa hiperpigmentação seria o uso de fotoprotetores de qualidade, mas sabe-se que muitas pessoas não fazem uso e acabam prejudicando sua pele. O tratamento do melasma tem como objetivo promover o clareamento e a redução da área hiperpigmentada, porém, atualmente são fornecidas fórmulas, entre elas, hidroquinona, ácido azeláico, peelings, lasers, etc, as quais apresentam efeitos adversos consideráveis (queimação, prurido, eritema) (E.S.A., et al. 2022).

Como nova solução, surgiram estudos sobre a metformina, que é uma biguanida classicamente utilizada como tratamento de primeira linha no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Além disso, estudos recentes mostram seu efeito despigmentante na pele provocando uma redução significativa na quantidade de melanina presente na camada basal e diminuindo a melanogênese (F.J.A.M., et al., 2023).

Entretanto, a literatura também demonstra que a metformina apresenta comportamento cristalino complexo, o que contribui significativamente para as dificuldades no desenvolvimento de formulações. Hitchings (2025) descrevem a existência de diferentes formas cristalinas do fármaco, revelando uma rede cristalina menos estável e altamente suscetível à absorção de umidade, as quais apresentam variações relevantes em propriedades como solubilidade, higroscopicidade e comportamento térmico. O polimorfismo é um fenômeno crítico no desenvolvimento farmacêutico, pois diferentes formas cristalinas de um

mesmo fármaco podem apresentar desempenho biofarmacêutico distinto, mesmo mantendo a mesma composição química (S.L.C, 2024).

Embora a metformina seja descrita como altamente solúvel em água, essa característica não se traduz diretamente em boa solubilidade funcional em formulações tópicas, especialmente quando incorporada em bases gelificadas, emulsões ou sistemas hidroalcoólicos.

Do ponto de vista farmacotécnico, a recristalinização da metformina representa um problema relevante, uma vez que apenas a fração molecularmente dissolvida é capaz de atravessar a barreira cutânea. A presença de cristais, mesmo microscópicos, reduz a atividade termodinâmica do fármaco, comprometendo sua permeação cutânea e biodisponibilidade local (B.W.B., 2007). Além disso, cristais visíveis podem prejudicar a homogeneidade da formulação, a aceitabilidade cosmética e a reprodutibilidade da dose aplicada.

Estudos recentes que investigaram o uso tópico da metformina no tratamento do melasma ressaltam a importância do controle do estado físico do fármaco para garantir estabilidade e eficácia clínica. O estudo de Aboalsoud et al. (2022), demonstrou que formulações estáveis, com a metformina adequadamente solubilizada, apresentaram resposta clínica favorável, reforçando que a performance terapêutica depende diretamente da qualidade farmacotécnica do sistema veiculador. Entretanto, apesar dos resultados promissores, o estudo apresentou limitações importantes, incluindo curto período de acompanhamento, tamanho amostral reduzido e ausência de investigações aprofundadas sobre permeação cutânea, retenção dérmica e estabilidade físico-química em longo prazo. Dessa forma, embora o trabalho tenha evidenciado potencial clínico da metformina tópica, ainda permanecem lacunas relacionadas à padronização farmacotécnica e à reprodutibilidade das formulações propostas.

Na tentativa de superar parte dessas limitações, Martínez et al. (2023), investigaram a formação de “sais moleculares” entre a metformina e diferentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), buscando melhorar propriedades físico-químicas relevantes, como solubilidade, estabilidade térmica e perfil de dissolução. Os autores demonstraram avanços na modificação das características do fármaco, especialmente em relação à estabilidade e ao comportamento de dissolução. No entanto, a estratégia também introduziu novas complexidades farmacotécnicas e terapêuticas, incluindo possíveis alterações no perfil de liberação, aumento da complexidade estrutural das formulações e necessidade de avaliação toxicológica adicional decorrente da associação com AINEs. Além disso, os estudos

permaneceram predominantemente experimentais e laboratoriais, sem validação clínica robusta em formulações tópicas destinadas ao tratamento do melasma.

Dessa forma, embora as abordagens propostas por esses autores representem avanços importantes no desenvolvimento farmacotécnico da metformina tópica, elas ainda não solucionam completamente os desafios relacionados à obtenção de formulações dermatológicas estáveis, cosmeticamente aceitáveis, seguras e clinicamente eficazes. Nesse contexto, torna-se necessária a continuidade das investigações voltadas ao desenvolvimento de sistemas veiculadores capazes de manter a metformina solubilizada e estável sem comprometer a permeação cutânea, a segurança do uso prolongado e a aceitabilidade cosmética da formulação final.

Outro ponto relevante é a limitada compreensão sobre a relação entre a forma cristalina do fármaco, sua manutenção em estado solubilizado e o impacto direto na eficácia terapêutica. Essas lacunas dificultam a reprodutibilidade dos resultados e limitam a consolidação da metformina como alternativa terapêutica segura e eficaz para o tratamento do melasma, reforçando a necessidade de estudos que integrem desenvolvimento farmacotécnico, estabilidade e avaliação clínica.

Embora estudos prévios frequentemente utilizem concentrações de 30%, a elevada quantidade de fármaco incorporada nessas formulações pode favorecer fenômenos de recristalinização, instabilidade física e alterações na homogeneidade do veículo ao longo do armazenamento. Considerando o comportamento higroscópico e o complexo perfil cristalino da metformina, optou-se no presente estudo por uma concentração menor, de 20%, visando aumentar a capacidade de manutenção do fármaco em estado solubilizado, condição essencial para sua permeação cutânea e ação terapêutica local.

Além disso, concentrações mais elevadas não necessariamente resultam em maior eficácia clínica. Em formulações tópicas, o excesso de fármaco pode ultrapassar o limite de solubilidade do veículo, levando à formação de cristais e redução da fração farmacologicamente disponível. Dessa forma, uma formulação a 20% apresenta potencial vantagem farmacotécnica por favorecer maior estabilidade, melhor espalhabilidade, uniformidade da dose e aceitabilidade cosmética, fatores fundamentais para adesão ao tratamento do melasma, que geralmente é prolongado.

Diante da escassez sobre formulações tópicas contendo metformina e sua eficácia, além das dificuldades encontradas na solubilização e na manutenção do fármaco, surge o seguinte questionamento: uma formulação tópica contendo metformina a 20% é capaz de

promover melhora clínica do melasma, mantendo estabilidade farmacotécnica adequada e impacto positivo na qualidade de vida e autoestima das pacientes? Assim, este estudo tem por objetivo desenvolver e avaliar formulações à base de metformina para o tratamento do melasma, correlacionando a resposta clínica observada ao impacto na autoestima das participantes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e avaliar a formulação contendo metformina para uso tópico para o tratamento do melasma.

2.2. Objetivos Específicos

- Desenvolver formulações de uso tópico com metformina com características físico-químicas adequadas e estabilidade;
- Avaliar a eficácia clínica e o grau de melhora do melasma por meio da escala MASI e registros fotográficos seriados;
- Mensurar o impacto do tratamento na qualidade de vida e na autoestima das pacientes por meio do questionário MelasQol.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Pele E Melanina

A pele atua como uma barreira, responsável por proteger o organismo de fatores externos, sejam eles químicos, físicos ou biológicos. A pele também desempenha um papel importante como regulador fisiológico, além de servir como escudo de proteção constituindo cerca de 12% a 15% do peso corporal de um indivíduo (N.C.S., et al., 2024).

Estudos mostram que a prática de exposição excessiva ao sol é ainda mais prejudicial para os mais jovens e em pessoas com tipo de pele com tonalidades mais claras. Já as tonalidades mais escuras, são menos sensíveis a radiação solar, pois, apresentam uma maior proporção de eumelanina e esse pigmento auxilia na proteção da pele e do núcleo das células que a compõe (L.N.D.D., 2019).

Com base na resposta da pele à exposição ao sol, Fitzpatrick, em 1998, propôs uma classificação dos seres humanos em seis fototipos, representado no quadro abaixo.

Quadro 1. Classificação dos fototipos pela escala de Fitzpatrick.

	FOTOTIPO I	FOTOTIPO II	FOTOTIPO III	FOTOTIPO IV	FOTOTIPO V	FOTOTIPO VI
						
Característica da pele	Muito clara, sempre queima, nunca bronzeia	Clara, frequentemente queima, raramente bronzeia	Clara a morena clara, queima ocasionalmente, bronzeia gradualmente	Morena moderada, queima minimamente, bronzeia facilmente	Morena escura, raramente queima, bronzeia intensamente	Negra, nunca queima, bronzeia intensamente
Cor da pele	Muito clara (porcelana)	Clara (branca)	Clara a morena clara (bege)	Morena moderada (marrom claro)	Morena escura (marrom escuro)	Negra (preta)
Resposta ao sol (queima)	Sempre queima	Frequentemente queima	Queima ocasionalmente	Queima minimamente	Raramente queima	Nunca queima
Bronzeamento	Nunca bronzeia	Raramente bronzeia	Bronzeia gradualmente	Bronzeia facilmente	Bronzeia intensamente	Bronzeia intensamente
Exemplo	Ruivos, loiros muito claros, pele com sardas	Loiros, pele clara	Castanhos claros, pele bege	Castanhos escuros, pele marrom clara	Pele marrom escura	Pele negra

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação à cor de pele, os melanócitos exercem essa função sendo células pigmentares, derivadas da crista neural durante a formação do indivíduo. Os melanócitos são

o único tipo celular que produz pigmentação - a melanina - derivada dos melanossomos (C.R.P., al., 2024).

Nos melanossomos, tem-se o efeito “guarda-chuva”, que representa um importante mecanismo fisiológico de fotoproteção cutânea. Nesse processo, os melanossomos transferidos dos melanócitos para os queratinócitos distribuem-se sobre o núcleo celular, formando uma espécie de “capuz supranuclear” que atua como barreira física contra a radiação ultravioleta (UV), protegendo o DNA celular contra danos oxidativos e mutações induzidas pela radiação solar. Esse arranjo estrutural é fundamental para a homeostase da pigmentação cutânea e para a defesa natural da pele frente aos estímulos ambientais (L.M., et al., 2021).

No melasma, entretanto, esse mecanismo protetor encontra-se exacerbado e desregulado. Estudos histopatológicos recentes demonstram aumento da atividade melanocítica, maior número de melanossomos maduros e intensificação da transferência melânica para os queratinócitos, resultando em deposição excessiva de pigmento na epiderme. Além disso, melanócitos presentes na pele acometida pelo melasma apresentam maior tamanho, dendriticidade aumentada e atividade funcional exacerbada, favorecendo a amplificação desse “efeito guarda-chuva” pigmentário (L.M., et al., 2009).

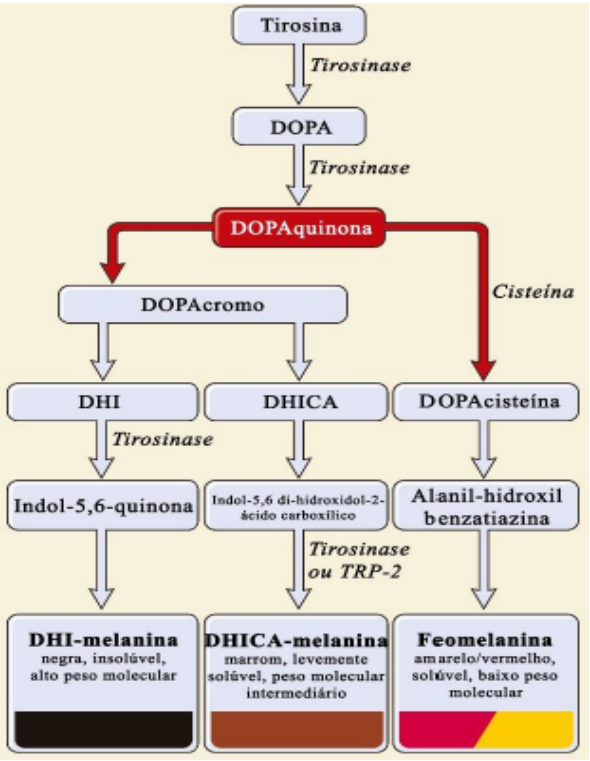
Os melanossomos produzem esta melanina através de uma série de reações enzimáticas mediadas por interação com receptores, controlado por diversos genes e por diferentes vias de sinalização, processo denominado melanogênese, o qual teve um papel decisivo durante a evolução, por processos de sobrevivência, adaptação à temperatura ambiental e seleção sexual (A.P.S.M., et al., 2023).

Este processo é regulado por vários fatores, sendo o fator de transcrição MITF (fator de transcrição indutor de melanócitos) um dos mais importantes. O MITF ativa a expressão de genes que codificam as enzimas envolvidas na produção de melanina, sendo a tirosina o elemento inicial do processo biossintético da melanina, um aminoácido essencial que sofre atuação química da tirosinase, sendo sintetizada nos ribossomos e transferida, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomas (C.R.P., al., 2024).

Há outras proteínas reguladoras conhecidas como proteína 1- TRP I e a proteína 2 - TRP II, relacionadas à tirosinase. Todas as proteínas são membros da família tirosinase e fazem parte deste processo (A.P.S.M., et al., 2023).

Ao aprofundar como a cascata ocorre, a síntese da melanina começa com oxidação enzimática de L-tirosina à L-Dopa e oxidação de L-Dopa à dopaquinona. Com a transformação espontânea da dopaquinona em leucodopacromo e dopacromo tem-se a formação de pigmento castanho-preto chamado eumelanina. A conjugação de dopaquinona com cisteína ou glutationa resulta em cisteinildopa e glutationildopa. Ambos passam por uma série de transformações, gerando finalmente um pigmento vermelho-amarelo chamado feomelanina (I.O.O.; H.L.A.J., 2003). Abaixo na figura 1 é apresentada resumidamente a cascata de melanogênese, que ocorre nos melanossomas, interior dos melanócitos.

Figura 1 - Representação do processo de melanogênese, iniciando na oxidação da tirosina até a formação de eumelanina e feomelanina.



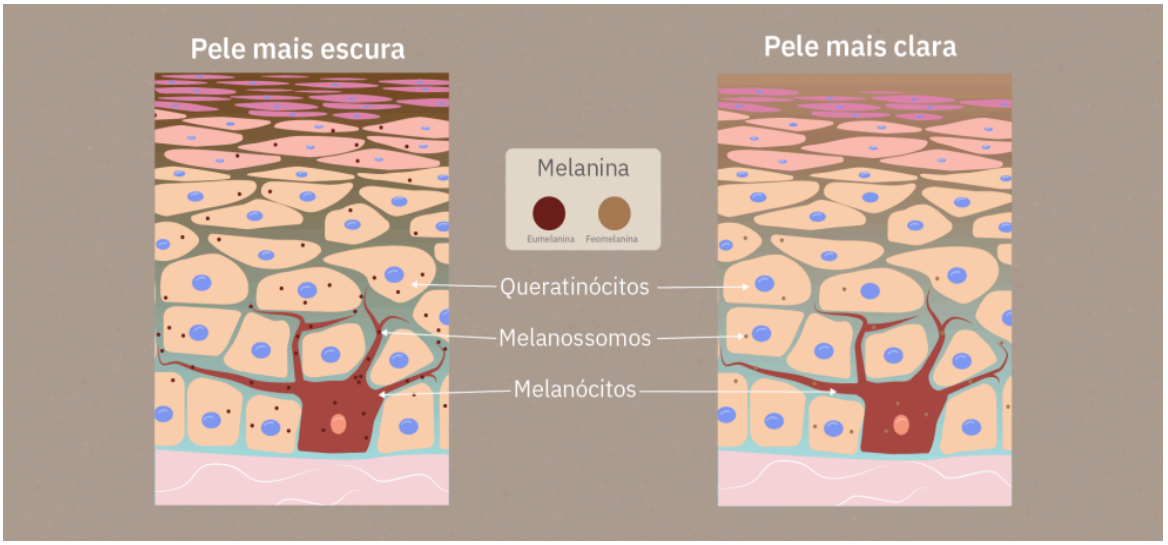
Fonte: MARINHO et al., 2023.

Observa-se que a biossíntese dos diversos tipos de melanina inicia do mesmo ponto de partida: a oxidação da tirosina ou da molécula 3,4 diidroxifenilalanina (DOPA) a partir da catálise da reação oxidativa por uma enzima tirosinase (TYR), formando a dopaquinona. A partir desse ponto, a via de produção de melanina se divide em dois rumos: na ausência de cisteína (glutationa) e o outro na presença de cisteína, divergindo na produção de eumelanina e feomelanina (W.J.P.; R.A.S., 2019).

Após a formação de feomelanina ou eumelanina, os melanossomas são transferidos de seu local de síntese, a região perinuclear dos melanócitos, até as pontas de seus dendritos. Quando eles estão no constante processo de transporte de um queratinócito para o outro de uma camada da epiderme até a mais superficial, os mesmos vão sendo metabolizados durante o processo de queratinização da célula. Indivíduos de pele negra terão seus melanossomas intactos ou levemente danificados quando chegarem na camada córnea. Já em brancos, os melanossomas são degradados progressivamente durante a migração até a superfície (C.R.P., al., 2024)

Em indivíduos de pele negra, os melanossomas são maiores e estão dispersos no citoplasma dos queratinócitos. Já em indivíduos de pele clara, são menores e estão dispostos de forma agrupada nos queratinócitos (C.R.P., al., 2024)., representado abaixo na figura 2.

Figura 2 - Diferença dos melanossomos em pele escura e pele clara.



Fonte: PEREIRA et al., 2024.

Discutindo sobre a influência para a produção de melanina, existem três principais fatores, sendo eles: fator genético, fator hormonal e a ação dos raios ultravioletas. (C.R.P., al., 2024).

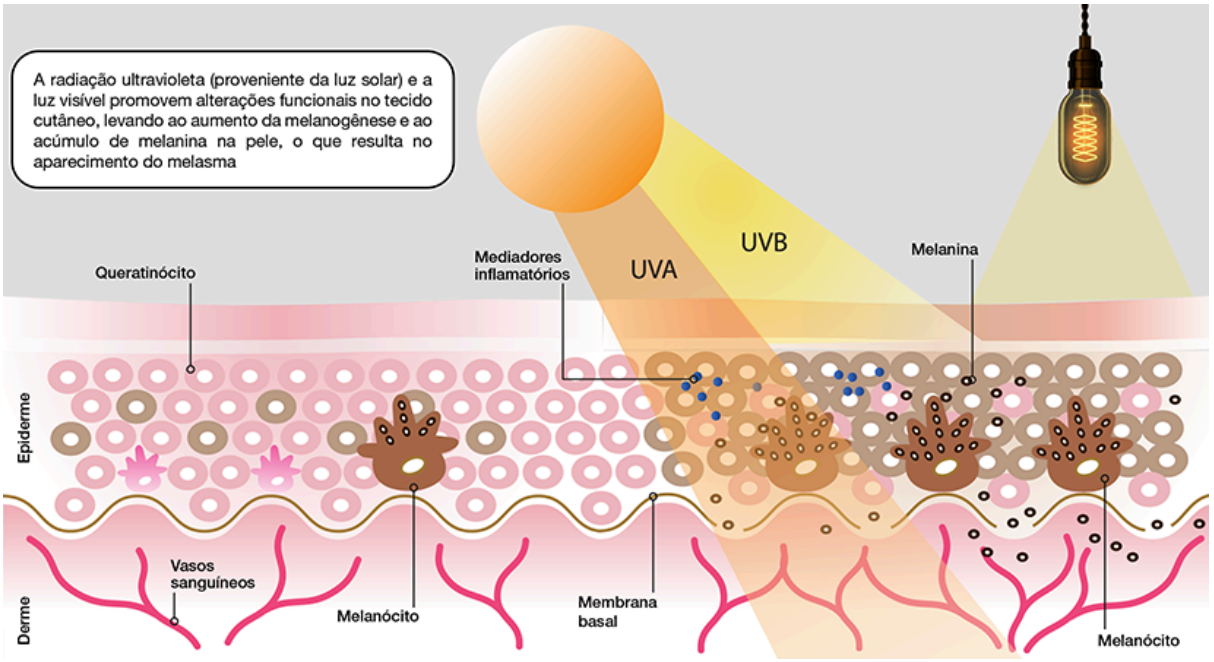
O fator genético influencia, pois as características dos melanossomas são regidas por genes pigmentantes. Por exemplo, os melanossomas de negros são duas vezes maiores que os dos brancos, 800 nm e 400 nm respectivamente. O segundo fator, hormonal, influi devido ao hormônio proveniente da hipófise que estimula a melanogênese, o MSH (Hormônio

Estimulante de Melanócito). O terceiro e último fator de influência é a ação dos raios ultravioletas (C.R.P., al., 2024).

A exposição à radiação ultravioleta (UV) é um dos principais estímulos para a melanogênese, podendo ser classificada em UV-A, UV-B e UV-C. Resumidamente, os raios UV-C são bloqueados pela camada de ozônio na atmosfera terrestre, ou seja, há que se preocupar com a absorção solar excessiva de raios UVA e UVB pelo tegumento humano (S. S.R.P; F.M.F.; J.M.P.S., 2004).

O melasma evolui de alterações em diversas camadas da pele e tipos celulares para melanócitos hiperfuncionais, que produzem e transferem melanossomas maduros para toda a epiderme, representado abaixo na figura 4 (A.C.E., et al., 2022).

Figura 3 - Transferência dos melanossomas (interior do melanócito) para a epiderme, causado pelas luzes solares e visíveis.



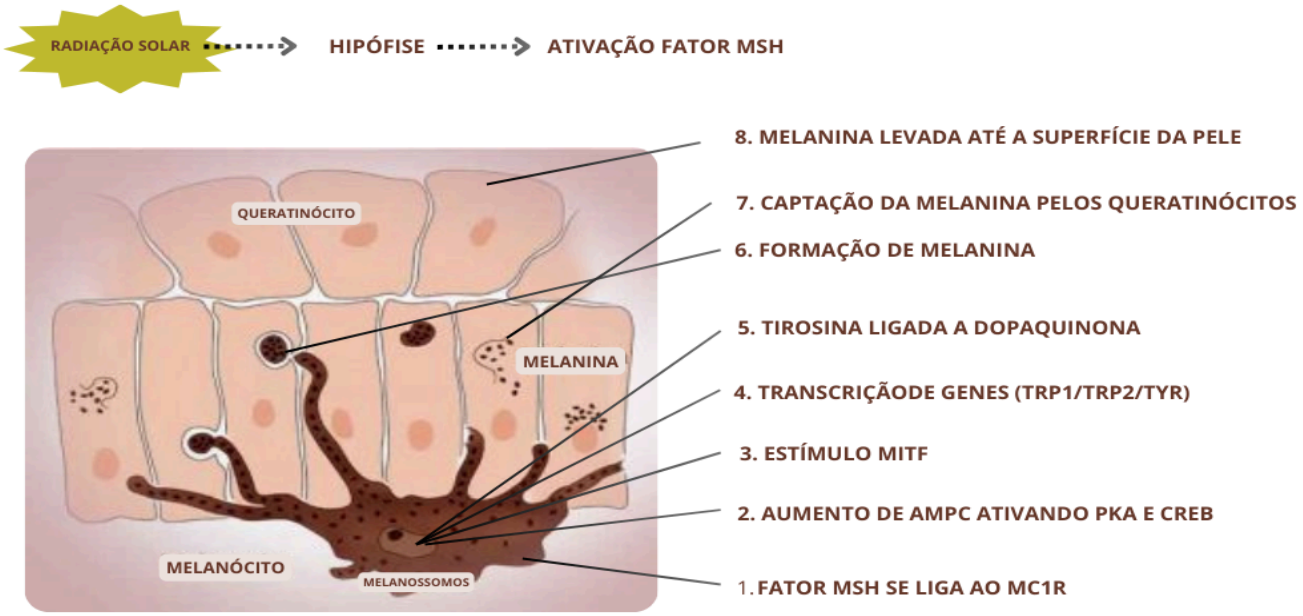
Fonte: CALDIC, 2025.

Sabe-se que a radiação solar tem inúmeros benefícios para a existência da vida na Terra, pois ela é a fonte primária de energia disponibilizada para os seres vivos. Contudo, pode ser um fator de risco para a saúde humana, pois causa danos no DNA das células da pele, o que resulta na liberação de sinais inflamatórios (S. S.R.P; F.M.F.; J.M.P.S., 2004).

Um dos principais mediadores dessa resposta é o MSH, já citado anteriormente, que é produzido pela hipófise também em resposta ao UV. O MSH se liga ao MC1R (receptor de

melanocortina 1) nos melanócitos, ativando a produção de MITF e, por sua vez, as enzimas responsáveis pela síntese de melanina. Quando ocorre um distúrbio nessa produção, ocorre a desregulação do ciclo de melanogênese, surgindo o melasma (M.E.S., et al., 2025). Este processo está representado na figura abaixo.

Figura 4 - Processo de ativação da melanogênese na pele causada pelos raios solares.



Fonte: Adaptado de CDT (Centro Dermatológico de Temuco).

A melanina tem como função a proteção contra a radiação ultravioleta do tipo B (UVB), atividade antioxidante e absorção de calor. Além destas funções fisiológicas, possui função estética e comunicação social (M.E.S., et al., 2025).

3.2 Melasma

Melasma é uma hipermelanose focal crônica adquirida que afeta áreas fotoexpostas em adultos, especialmente mulheres em idade reprodutiva, que pode afetar todos os fototipos de pele, porém é mais comum na faixa média (fototipos cutâneos II, III, IV e V de Fitzpatrick) e a idade média de início do melasma pode variar de 20 a 40 anos (A.C.E., et al., 2022).

Enquanto a pigmentação da pele causada pelo bronzeamento e pela hiperpigmentação pós-inflamatória desaparece espontaneamente após a cessação do estímulo, no melasma essa redução geralmente não ocorre (A.C.E., et al., 2022).

A base genética do melasma é apoiada por sua ocorrência em parentes de primeiro grau, conforme relatado por 41–61% dos pacientes no Brasil. A avaliação de 67 famílias brasileiras com melasma, utilizando um modelo complexo de segregação, demonstrou um componente genético (gene principal) que segue herança autossômica dominante. Algumas populações, incluindo povos do Oriente Médio, asiáticos orientais, indianos, afro-americanos e latino-americanos, são mais afetadas pelo melasma do que outras, como os norte-europeus. Outro estudo de ancestralidade genômica, sugeriu que, mulheres brasileiras de ascendência mista ou com genes relacionados à ancestralidade africana são mais afetadas pelo melasma facial (A.C.E., et al., 2022).

A patogenia do melasma ainda é incerta, mas as influências hormonais e genéticas conjuntamente com a radiação ultravioleta são importantes. Como estimuladores pode-se citar pílulas anticoncepcionais, terapias de reposição estrogênica, disfunção de tireóide, síndrome do ovário policístico, tumores ovarianos, cosméticos, nutrição, medicações fototóxicas e medicação para epilepsia. Os relatos de aparecimento antes da puberdade são raros e a maioria são encontrados em mulheres já em idade reprodutiva, e frequentemente encontrados ou exacerbados na gravidez, o que implica na sua correlação hormonal. Um outro fator importante é o fototipo cutâneo, onde indivíduos com pigmentação cutânea mais escura são mais acometidos (A.P.S.M., et al., 2023).

A predominância de mulheres nos casos de melasma sugere um papel dos hormônios femininos na sua patogênese. Há um envolvimento dos contraceptivos orais no aparecimento do melasma, como um efeito indesejável. A respeito da gravidez, comumente o melasma é considerado como uma alteração fisiológica da pele em resposta à alteração hormonal. Tanto fisiologicamente como patologicamente, a pele é influenciada pela ação de estrogênio. O mecanismo exato do papel desses hormônios na formação do melasma não é totalmente determinado, mas sugere-se que o estrogênio aumenta a expressão de tirosinase, bem como de sua atividade (A.P.S.M., et al., 2023).

Pode-se, então, agrupar os fatores em dois grupos: fatores endógenos, os quais incluem a predisposição genética e vasculatura cutânea, e estímulos exógenos, como hormônios sexuais e radiação ultravioleta (A.P.S.M., et al., 2023).

Qualquer radiação pode interagir com o tecido biológico, tendo efeitos que variam com o comprimento de onda, intensidade, penetração na pele, regime de exposição e suscetibilidade individual (como fototipo de pele e local do corpo). No entanto, no melasma, o papel exato de diferentes comprimentos de onda e o efeito de sua combinação não são

completamente compreendidos. A radiação ultravioleta (RUV) estimula diretamente a melanogênese em melanócitos e afeta queratinócitos, mastócitos e fibroblastos, que regulam a melanogênese (A.C.E., et al., 2022).

Uma pele afetada por essa condição possui um aumento de melanina, mas não há modificação na quantidade de melanócitos. Porém, nos melanócitos lesionados apresenta-se uma atividade metabólica exacerbada, demonstrada pelo aumento em quantidade de suas organelas como o retículo endoplasmático rugoso, complexo de Golgi, ribossomos e mitocôndrias. Agora, a derme da pele afetada exibe elastose solar e possui uma quantidade maior de vasos sanguíneos, o que não é encontrado em regiões saudáveis (C.H.S., L.P.P., 2024).

Quanto à classificação de região do melasma, ele pode ser centrofacial, malar e mandibular. Além disso, o melasma pode ser classificado com base na profundidade da melanina. Nesse sentido, por meio do método de exame com lâmpada de Wood, o melasma foi categorizado como epidérmico, dérmico e misto, nos quais o melasma epidérmico é o tipo mais comum entre os pacientes com lesões de melasma. (P.G., et al. 2025)

Quanto à localização, o padrão centro-facial é o mais comum de ser observado, principalmente no Brasil, e se caracteriza com as manchas no centro da face, região frontal, da glabela, nasal, zigomática, lábio superior e mentoniana. A distribuição malar verifica-se manchas nas regiões malares e nasal. Já o maxilo-mandibular, é situado nas regiões dos masseteres e inferior da boca (C.H.S., L.P.P., 2024).

Quanto a profundidade, o melasma epidérmico corresponde ao depósito de melanina que está restritos à camada basal da pele, no tipo dérmico é onde a despigmentação está na epiderme estendendo-se até a derme média, já no tipo misto a pigmentação da melanina é mais acentuada em algumas áreas (D.S., et al., 2009).

Abaixo na figura 5, estão representados os diferentes tipos de melasma quanto a sua localização e profundidade.

Figura 5 - Diferentes tipos de melasma quanto a sua localização e profundidade.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3 Metformina

A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica (E.S.B.; P.H.Y., 2014).

Além do tratamento no Diabetes Mellitus, a metformina oral demonstrou ter benefícios terapêuticos adicionais para a doença dos ovários policísticos, doenças neurodegenerativas, além disso, desempenha um papel adjuvante no tratamento de diversas doenças de pele, incluindo acne hormonal, psoríase e câncer de pele (K.A., et al., 2025).

Uma observação anterior de Lehraiki e colegas revelou que a metformina inibe a melanogênese, *in vitro* e *in vivo*, e sugeriram sua potencial utilidade no tratamento da hiperpigmentação. Após uma aplicação diária de metformina tópica a 30% nas caudas dos camundongos durante oito semanas, eles notaram a despigmentação da cauda. Além disso, a avaliação da epiderme humana reconstruída *in vitro* e biópsias de pele humana demonstraram

uma diminuição significativa nos níveis de eumelanina e feomelanina após a aplicação de metformina tópica (E.S.A., et al. 2022).

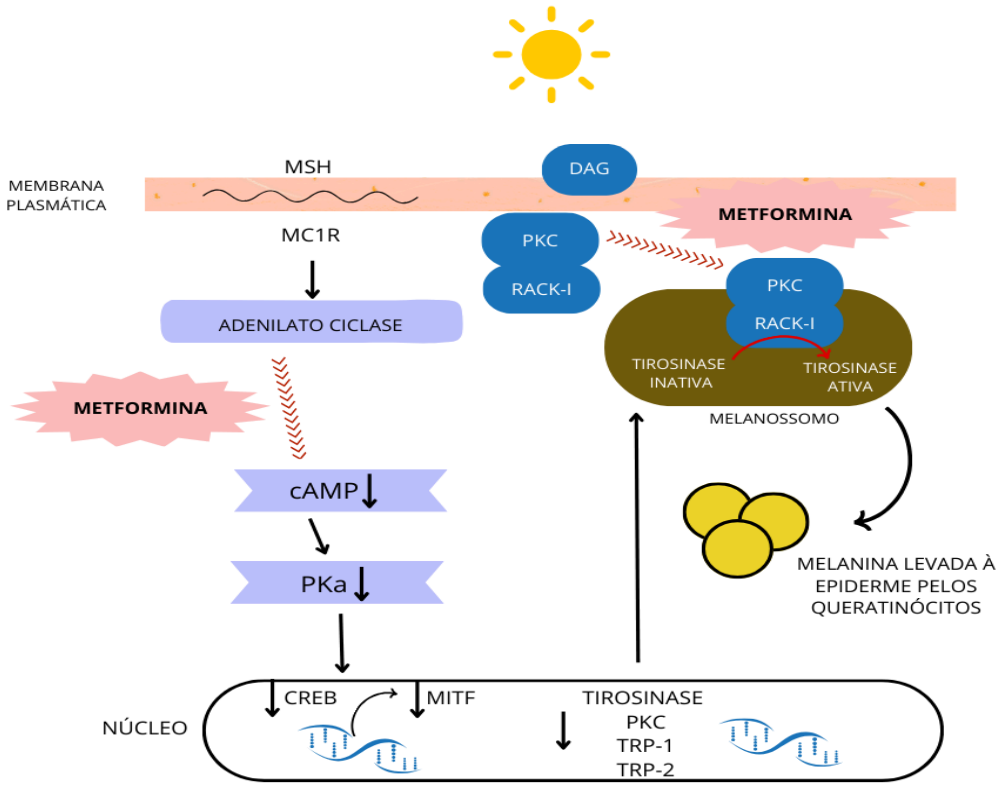
Em outro estudo investigaram se a metformina poderia modular a melanogênese, ao tratarem os melanócitos com metformina, os níveis basais de melanina total foram significativamente reduzidos. Além disso, a metformina bloqueou os aumentos nos níveis de melanina (E.S.A., et al. 2022).

Concluindo então que, a metformina regula negativamente a expressão do fator de transcrição indutor de melanócitos (MITF), por meio de uma via dependente de AMPc. O MITF, foi denominado "gene mestre" para a sobrevivência dos melanócitos e é um fator-chave na regulação da transcrição das principais proteínas melanogênicas (E.S.A., et al. 2022).

Paralelamente, a metformina interfere na ativação da tirosinase reduzindo a fosforilação necessária para sua atividade funcional. A combinação desses mecanismos culmina em menor ativação da tirosinase, redução da síntese de melanina e diminuição do escurecimento dos melanossomas, justificando sua eficácia como agente modulador da pigmentação cutânea (E.S.A., et al. 2022) (E.S.B.; P.H.Y., 2014).

Abaixo a figura 6 demonstra este mecanismo de ação da metformina na administração tópica.

Figura 6 - Mecanismo de ação na administração tópica da Metformina.



Fonte: BELISLE; HEE-YOUNG, 2014 (adaptado).

Outro estudo recente avaliou a segurança e eficácia da loção tópica de metformina (30%) no tratamento do melasma e comparou sua eficácia com o TCC (hidroquinona 2% + tretinoína 0,025% + acetonido de fluocinolona 0,01%). Eles demonstraram uma melhora significativa entre ambos os grupos e concluíram que a metformina tópica é tão segura e eficaz quanto o TCC no tratamento do melasma (E.S.A., et al. 2022).

Adicionalmente aos achados individuais de estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises recentes indicam que a metformina tópica reduz de forma significativa o índice de gravidade do melasma (MASI) em comparação com placebo e demonstra eficácia comparável ao tratamento com creme de combinação tripla (TCC), com perfil de eventos adversos mínimos ou semelhantes aos das terapias tradicionais. Essas análises, que reuniram diversos ensaios clínicos randomizados, corroboram a segurança e o potencial terapêutico da metformina aplicada localmente em hiperpigmentação cutânea — inclusive com menos relatos de irritação e queimação — ainda que a qualidade da evidência seja moderada e

necessite de estudos maiores e de longo prazo para confirmação definitiva (P.M., et al., 2023).

Entre os estudos clínicos mais recentes, destaca-se o trabalho de El-Komy et al. (2024), que avaliou uma formulação tópica contendo metformina incorporada em máscara peel-off para tratamento do melasma. O estudo demonstrou melhora significativa dos escores de hiperpigmentação, com redução de aproximadamente 68% no lado tratado com metformina, além de ausência de efeitos adversos relevantes. Os autores concluíram que sistemas tópicos contendo metformina representam alternativas promissoras, seguras e eficazes no manejo do melasma, mesmo em aplicações semanais.

Além disso, revisões recentes sobre formulações tópicas para melasma destacam que veículos em gel vêm sendo amplamente estudados devido à boa aceitabilidade sensorial, rápida absorção, toque seco e maior adesão terapêutica. No caso da metformina, a incorporação em géis hidrofílicos favorece a manutenção do fármaco em estado disperso, reduzindo riscos de recristalinização e melhorando a estabilidade físico-química da formulação. Esses fatores são considerados fundamentais para garantir adequada biodisponibilidade cutânea e desempenho terapêutico do ativo.

Por outro lado, pesquisas sobre os efeitos sistêmicos da metformina além da redução glicêmica têm elucidado múltiplos mecanismos de ação, como melhora de respostas inflamatórias, redução de espécies reativas de oxigênio, influência em vias de envelhecimento celular e potencial impacto sobre processos de senescência e inflamação de baixo grau relacionados à idade. Esses mecanismos sugerem que a metformina pode exercer efeitos anti-inflamatórios e metabólicos independentes do controle glicêmico, o que reforça sua relevância clínica ampliada e a necessidade de novas avaliações e ensaios clínicos robustos em diferentes contextos terapêuticos (P.M., et al., 2023).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Matérias-Primas e Equipamentos

As matérias-primas utilizadas estão de acordo com o INCI, o nome comercial e o fornecedor/fabricante.

- Sodium Polyacryloyldimethyl Taurate - Aristoflex®
- Metformin- Metformina
- Metylparaben - Nipagin®
- Disodium EDTA - EDTA
- Glycerin - Glicerina
- Alcohol - Álcool absoluto 99%
- Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate - Creme Lanette
- Carbomer - Carbopol®
- Paraffinum liquidum - Vaselina líquida
- Cetyl Alcohol - Álcool cetílico
- Ceteary Alcohol - Álcool cetoestearílico
- Butylated Hydroxytoluene - BHT®
- Propyline Glycol - Propilenoglicol
- Ceteary Alcohol - Paramul®
- Dicaprylyl Carbonat - Cetiol®
- Citric Acid - Ácido cítrico
- Ethoxydiglycol - Transcutol®
- Hyaluronic Acid - Ácido hialurônico
- Rosa Canina Fruit Oil - Óleo de Rosa Mosqueta
- Triethanolamine - Trietanolamina
- Salicylic Acid - Ácido salicílico
- Oryza Sativa Hull Powder - Rice Silk SN®
- Hydroxyethylcellulose - Natrosol®
- Polysorbate 80 - Tween 80®
- Silicon Dioxide - Silica
- Butil Hidroxitolueno P.A. (val. 08/2025)
- Hydroxyethylcellulose - EMB HEC 100K MC (val. 08/2025)

- Metilparabeno (val. 10/2025)
- EDTA (val. 10/2025)
- Ácido salicílico (val. 07/2026)
- Álcool Etílico Absoluto PA ACS
- Termômetro QLI - Marca HG
- Chapa de aquecimento
- Agitador mecânico - Marca Quimis, modelo 235-2
- Balança eletrônica - Marca Marte, modelo AS 2000C
- Vidrarias em geral

4.2 Desenho Experimental

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP/UEPG sob o parecer 7.558.965 e publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número RBR-6c7styj.

O mesmo foi constituído de 4 fases até chegar na formulação final entregue aos participantes. A fase 1 foi a criação da fórmula com 43 formulações testadas. A fase 2 foi a captação com o objetivo de 40 participantes, sexo feminino, através de panfletos colocados em locais de livre acesso na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). A seleção da amostra foi feita utilizando a técnica de amostragem aleatória simples, 38 pacientes consecutivos foram avaliados, sendo incluídos no estudo aqueles que satisfaziam os critérios de inclusão e exclusão, o qual foi totalizado ao final 21 participantes.

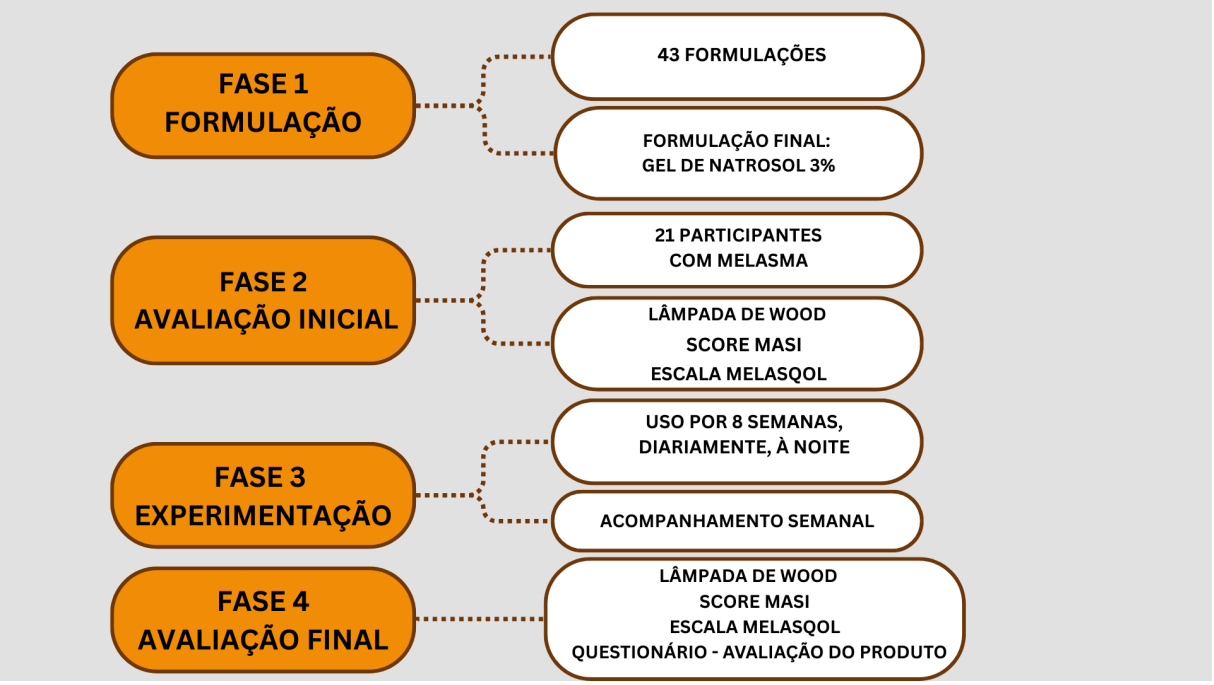
A avaliação inicial foi realizada através da lâmpada de Wood e aplicação do Score MASI (Índice de Área e Gravidade do Melasma), onde foi calculado pela avaliação subjetiva de três fatores: área (A) de acometimento, escuridão (D) e homogeneidade (H), e por fim, aplicação da escala MelasQol, questionário capaz de avaliar objetivamente a qualidade de vida dos paciente acometidos pelo melasma. Posteriormente, foram randomizados alternadamente em dois grupos, com base na data e hora da sua primeira avaliação, totalizando dez participantes no grupo com o ativo metformina e onze no grupo placebo.

A fase 3, compreendeu a experimentação em si, com o uso da formulação por um período de 8 semanas, diariamente, à noite. O acompanhamento se deu semanalmente por meio de contato telefônico e quinzenalmente realizando uma avaliação presencial, relatando melhorias e os efeitos adversos, se houvesse.

A fase 4 consistiu na avaliação final, que resultou em onze participantes, realizada por meio da reavaliação clínica com lâmpada de Wood, aplicação do índice MASI (Melasma Area and Severity Index) e da escala MelasQol, sendo os resultados comparados com a avaliação inicial para determinação da eficácia do tratamento.

Adicionalmente, foi aplicado um questionário complementar para avaliação da experiência e da opinião das participantes em relação ao produto utilizado. A Figura 7 apresenta o fluxograma da metodologia do estudo.

Figura 7 - Fluxograma de metodologia.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Análise Estatística

Os dados obtidos foram organizados em planilha eletrônica e analisados por meio do software Jamovi, versão 2.6. Os resultados dos escores do índice MASI (Melasma Area and Severity Index) e da escala MelasQol foram apresentados por meio de média e desvio-padrão (DP).

Para avaliar as diferenças entre os momentos inicial (T1) e final (T60), foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. A escolha desse teste deveu-se ao reduzido tamanho amostral e às características dos dados obtidos, que não atenderam aos pressupostos necessários para a aplicação de testes paramétricos. O teste de Wilcoxon é indicado para

comparações entre medidas repetidas de uma mesma amostra, permitindo avaliar alterações ocorridas após a intervenção sem exigir distribuição normal dos dados.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$), sendo considerados estatisticamente significativos os resultados com valores de p inferiores a esse limite.

4.4 Formulação Final

Após o desenvolvimento e avaliação de 43 formulações, a formulação nº 36 foi selecionada como formulação final do estudo, por apresentar o melhor desempenho global em termos de consistência, solubilidade, homogeneidade e adequação do pH para uso tópico.

A formulação final foi baseada em hidroxietilcelulose (Natrosol®) a 3%, associada à metformina na concentração de 20%, sendo preparada em três fases distintas, o que favoreceu a adequada dispersão dos insumos e a estabilidade do sistema.

Abaixo nas tabelas 1,1.1 e 1.2, seguem os insumos utilizados em cada fase e suas respectivas quantidades, além do modo de preparação.

Tabela 1 - Formulação final entregue às participantes e suas fases.

FASE 1:

INCI name		% (m/m)	Função
Metylparaben	Nipagin®	0,15%	conservante
Disodium EDTA	EDTA	0,10%	agente quelante
Aqua (water)	Água purificada	qsp	solvente, veículo
Hydroxyethylcellulose	Natrosol®	3%	espessante, estabilizante

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na fase 1, após pesagem dos insumos, foi realizado aquecimento aproximadamente a 65ºC e agitado manualmente.

Tabela 1.1 - Formulação final entregue às participantes e suas fases.

FASE 2:

INCI name		% (m/m)	Função
Salicylic Acid	Ácido salicílico	3%	queratolítico, anti inflamatório
Alcohol	Álcool absoluto 99%	0,6%	solvente

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na fase 2, o ácido salicílico foi levigado com o álcool absoluto em recipiente separado.

Tabela 1.2 - Formulação final entregue às participantes e suas fases.

FASE 3:

INCI name		% (m/m)	Função
Metformin	Metformina	20%	anti-inflamatória, antioxidante
Ethoxydiglycol	Transcutol®	5%	agente solubilizante e promotor de permeação
Oryza Sativa Hull Powder	Rice Silk SN®	7%	adsorvedor de oleosidade

Fonte: Elaborado pelo autor.

A fase 3 consistiu na metformina e rice silk levigados no Transcutol®.

Este, posteriormente, incorporado na fase 2, e na sequência adicionado à fase 1, após resfriamento e agitado em homogeneizador de alta rotação. Ao final, foi acrescentada essência, aproximadamente 10 gotas.

O produto apresentou pH ácido (pH = 4), aspecto opaco, coloração levemente pigmentada, odor suave e textura gelatinosa homogênea, com tempo médio de secagem de aproximadamente 10 minutos após a aplicação.

A escolha desta formulação se justifica pela superior estabilidade físico-química observada quando comparada às demais bases testadas, que apresentou limitações quanto à homogeneidade, consistência ou complexidade do sistema. A base de Natrosol® demonstrou excelente compatibilidade com a metformina, mesmo em elevada concentração, além de permitir a incorporação eficiente de coadjuvantes funcionais, como o ethoxydiglycol e o ácido salicílico.

Para o grupo placebo, foi desenvolvida uma formulação isenta de metformina, mantendo-se a presença de Ethoxydiglycol (Transcutol®) e ácido salicílico na composição veicular.

4.5 Características Físico-Químicas

Em relação às características físico-químicas, cada fórmula foi avaliada em termos de propriedades organolépticas, aspecto, sensação e tátil. (ANVISA, 2004; ANVISA, 2008).

5.1 Propriedades organolépticas. A determinação do aspecto, cor e odor das amostras foi realizada efetuando comparação entre a amostra em estudo e a de referência. Quantidade equivalente a 2,0 gramas da amostra foi transferida para vidro relógio, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, cor, odor, homogeneidade, brilho, maciez, presença de bolhas de ar (ANVISA, 2004; ANVISA, 2008).

5.2 Sensação tátil. O teste foi realizado aplicando-se cerca de 2,0 g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca (ANVISA, 2004; ANVISA, 2008). Avaliaram-se os resultados das características sensoriais e textura de acordo com os critérios do formulador.

Além disso, também foi determinado o pH, utilizando-se potenciômetro acoplado a eletrodo de vidro sensível ao pH. Pesou-se 5,0 gramas da amostra diluindo-se em 50 mL de água destilada. Colocou-se o eletrodo previamente calibrado dentro da solução, medindo-se o pH logo em seguida. O teste foi realizado em triplicata calculando-se a média e o desvio padrão (ANVISA, 2004; ANVISA, 2008).

4.6 Estudo Clínico

O estudo clínico randomizado controlado foi realizado no Laboratório Didático de Saúde Estética da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Este incluiu participantes do sexo feminino, todas com idade superior a 18 anos e com melasma facial. Todas as pacientes receberam orientações, leram e assinaram o Termo de Consentimento e Autorização de Imagem, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP/UEPG.

Seleção das participantes: A detecção do melasma na face foi realizada por meio da aplicação da Lâmpada de Wood, a qual auxilia na avaliação da presença de lesões cutâneas, suas características e extensão com base na fluorescência observada quando a lesão analisada é exposta à luz UV de baixo comprimento de onda. Método amplamente empregado na classificação do melasma. As pacientes selecionadas tinham fototipos de pele entre II e III, conforme a classificação de Fitzpatrick.

Critérios de exclusão: pacientes com idade inferior a 18 anos, mulheres grávidas e lactantes, bem como aquelas em qualquer terapia concomitante ou utilizando fármacos fotossensibilizantes, como tetraciclina, espironolactona, fenitoína e carbamazepina. Pacientes com hipersensibilidade às fórmulas, histórico de quelóides ou cicatrizes hipertróficas, bem como pacientes imunocomprometidos e em tratamento de quimioterapia e radioterapia. Além

disso, pacientes com histórico de uso de qualquer outra terapia na face nos últimos 6 meses também foram excluídas do estudo.

Inicialmente, o estudo contou com a participação de 21 voluntárias elegíveis para o protocolo clínico. Entretanto, ao longo do acompanhamento, ocorreram perdas amostrais decorrentes de desistências durante o período de intervenção, resultando em uma amostra final de 11 participantes que concluíram todas as etapas do estudo. As descontinuidades ocorreram por motivos diversos, incluindo dificuldades de adesão ao protocolo, abandono voluntário e ausência nos retornos de acompanhamento clínico. Apesar da redução amostral, os dados obtidos permitiram avaliar os desfechos clínicos, sensoriais e de segurança da formulação proposta.

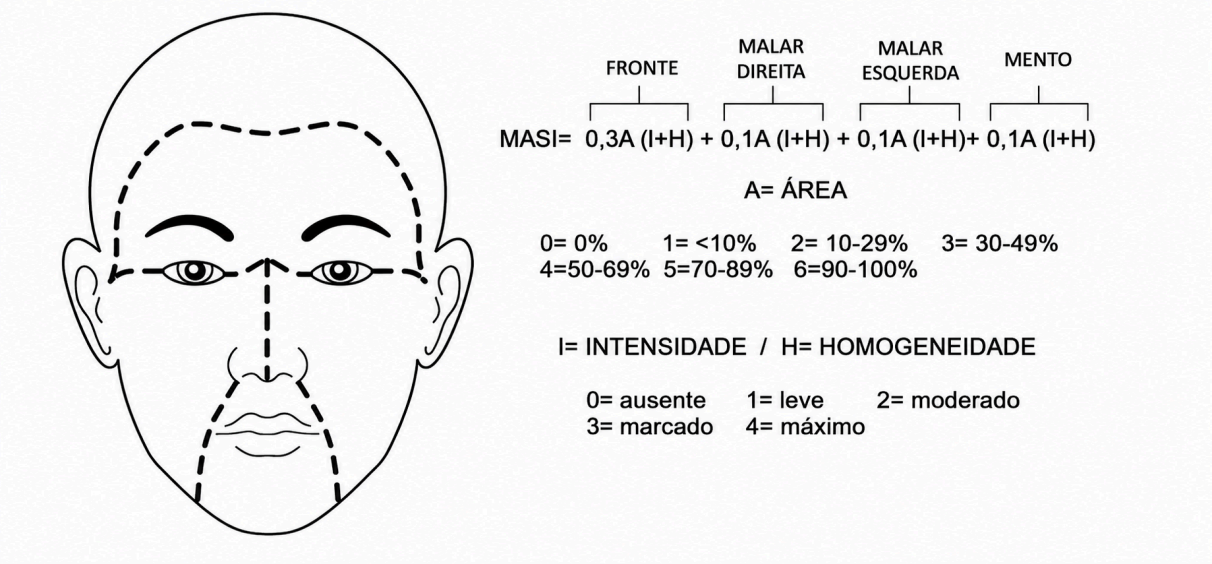
O SCORE MASI aplicado nas participantes, é considerado um instrumento semi-quantitativo, pois combina parâmetros objetivos (área de envolvimento) com avaliações clínicas subjetivas (escuridão e homogeneidade). Essa característica permitiu uma avaliação global da condição, refletindo tanto a extensão quanto a intensidade da hiperpigmentação.

Além disso, o MASI é amplamente utilizado em ensaios clínicos e estudos comparativos, pois possibilita monitorar a evolução clínica do melasma ao longo do tempo, avaliar a eficácia terapêutica de diferentes formulações ou protocolos e realizar análises estatísticas confiáveis, permitindo a comparação entre períodos pré e pós-tratamento.

SCORE MASI: calculado através de uma avaliação de 3 fatores: área de envolvimento (A), escuridão (D) e homogeneidade (H), com a testa (f), região malar direita (rm ou MD), região malar esquerda (lm ou ME) e queixo (C) correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% da área total da face, respectivamente. A área de envolvimento em cada uma dessas áreas recebe um valor numérico de 0 a 6 (0 = sem envolvimento; 1 = <10%; 2 = 10%-29%; 3 = 30%-49%; 4 = 50%-69%; 5 = 70-89% e 6 = 90%-100%). Escuridão e homogeneidade são avaliadas em uma escala de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = pouco/fraco; 2 = leve/suave; 3 = marcante e 4 = máximo). O Score MASI foi calculado através da área de envolvimento de cada uma das 4 áreas faciais multiplicado por escuridão mais a soma da homogeneidade. A faixa de pontuação total foi de 0 a 48.

Com base nos valores obtidos pelo SCORE MASI, foi possível realizar análises estatísticas para verificar a significância dos resultados, contribuindo para uma interpretação quantitativa e científica da resposta terapêutica observada. O cálculo utilizado nas avaliações encontra-se representado abaixo.

Figura 8 - Score MASI.



Fonte: CASSIANO, 2022.

As pacientes também expressaram sua qualidade de vida através do questionário MelasQol, questionário específico de doença para avaliação da qualidade de vida de pacientes com melasma. Diferentemente de índices clínicos objetivos, como o MASI, o MelasQol permite uma abordagem subjetiva e centrada no paciente, contemplando aspectos emocionais, sociais e funcionais associados à hiperpigmentação facial.

O questionário é composto por 10 itens, que abordam domínios relacionados à autoimagem, autoestima, relações sociais, atividades diárias, bem-estar emocional e frustração com a condição cutânea. Cada item é avaliado por meio de uma escala do tipo Likert, com pontuação variando de 1 (nenhum impacto) a 7 (impacto extremo), resultando em uma pontuação total que varia de 10 a 70. Valores mais elevados indicam maior comprometimento da qualidade de vida.

Para a documentação fotográfica, foram obtidas imagens padronizadas em todos os momentos do estudo utilizando câmera de smartphone iPhone 16®, com enquadramento facial centralizado, fundo preto e iluminação ambiente padronizada. As participantes foram orientadas previamente a remover maquiagem, fotoprotetores e quaisquer produtos cosméticos da face antes da realização dos registros fotográficos, visando minimizar interferências na avaliação da extensão e intensidade do melasma. Além das fotografias convencionais, também foram realizados registros sob lâmpada de Wood, permitindo análise comparativa mais objetiva da distribuição pigmentar ao longo do tratamento.

Para a experimentação em si, os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, grupo 1 (n=5) recebeu o produto contendo metformina 20%, dispensada em bisnaga plástica com tampa flip-top, com cerca de 60g cada e o grupo 2 (n=6) recebeu a formulação placebo em bisnagas semelhantes (sem a metformina e os outros ativos). Após a inclusão no estudo, realizou-se orientações para não utilização de qualquer outro produto no tratamento do melasma, exceto o protetor solar, o qual deveria ser aplicado a cada quatro horas.

A avaliação clínica foi realizada por avaliadores independentes, sem conhecimento prévio da alocação das participantes nos grupos de tratamento (placebo ou formulação contendo metformina), caracterizando uma análise cega.

5 RESULTADOS

5.1 Desenvolvimento E Características Das Formulações

Foram desenvolvidas mais formulações com os polímeros: co-polímero do ácido sulfônico acriloildimetiltaurato e vinilpirrolidona neutralizado (Aristoflex®) e hidroxietilcelulose (Natrosol®).

Dentre as quarenta e três formulações, foram desenvolvidas vinte e uma à base do copolímero do ácido sulfônico acriloildimetiltaurato e vinilpirrolidona neutralizado (Aristoflex®). Inicialmente, as formulações foram testadas contendo metformina na concentração de 30%; entretanto, observou-se comprometimento da solubilidade, da homogeneidade e da estabilidade do sistema. Dessa forma, a concentração do ativo foi ajustada para 20%, permitindo melhor incorporação e desempenho físico-químico das formulações.

O uso desta base apresentou bom sensorial inicial, porém maior dificuldade de incorporação da metformina em altas concentrações, sendo necessário ajustes com co-solventes (ethoxydiglycol, álcool).

Abaixo na tabela 2, foram destacadas algumas das formulações e seus respectivos insumos e concentrações.

Tabela 2 - Formulações à base de Aristoflex®.

(continua)

INCI NAME	F1	F9	F20	F23	F29
Metformin	30%	20%	20%	20%	20%
Sodium Polyacryloydimethyl Taurate	4%	4%	4%	4%	
Metylparaben	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%
Disodium EDTA	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Aqua	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp
Glycerin	2%	2%	15%	20%	20%
Álcool absoluto 99%				5 gotas	0,60%
Ethoxydiglycol		5%		5%	5%
Hyaluronic Acid			1%	1%	

Tabela 2 - Formulações à base de Aristoflex®.

(conclusão)

Rosa Canina Fruit Oil			2,5%	5%	
Salicylic Acid				5%	3%
Oryza Sativa Hull Powder					10%
Hydroxyethylcellulose					3%
Polysorbate 80				2%	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Paralelamente, foram elaboradas onze formulações à base de hidroxietilcelulose (Natrosol®), visando avaliar sua capacidade de espessamento, estabilização e compatibilidade com a metformina, apresentando melhores resultados devido a excelente compatibilidade com metformina e melhores controles de viscosidade e homogeneidade.

A Tabela 3 apresenta as principais composições testadas, com seus respectivos insumos e concentrações.

Tabela 3 - Formulações à base de Natrosol.

(continua)

INCI NAME	F31	F36	F37	F42	F43
Metformin	20%	20%	20%	20%	20%
Metylparaben	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%
Disodium EDTA	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Aqua	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp
Glycerin	10%	20%	20%	20%	20%
Álcool absoluto 99%	0,60%	0,60%	1,20%		0,60%
Salicylic Acid	3%	3%	3%		3%
Triethanolamine					
Hydroxyethylcellulose	5%	3%	1%	3%	

Tabela 3 - Formulações à base de Natrosol.

(conclusão)

Propylbaraben					5%
Ethoxydilglycol	5%	5%	5%	5%	7%
Oryza Sativa Hull Powder	5%	7%		7%	
Silicon Dioxide					

Fonte: Elaborado pelo autor.

Também foram realizadas tentativas utilizando diferentes sistemas emulsionantes e solventes, como Alcohol (and) Ceteareth-20 (Paramul® J), Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate (Lanette N®), Carbomer (Carbopol®), propilenoglicol e glicerina. No total, onze formulações foram desenvolvidas; entretanto, nenhuma apresentou características físico-químicas e sensoriais satisfatórias, sendo descartadas das etapas subsequentes do estudo.

O desenvolvimento da fórmula final contendo metformina exigiu a elaboração de um grande número de formulações (F1–F43) devido às características físico-químicas desafiadoras do fármaco. A metformina apresenta alta solubilidade em água, porém características que dificultam sua incorporação em bases sem comprometer a estabilidade, a textura e a aceitabilidade sensorial do produto. Além disso, a necessidade de obter um sistema homogêneo, estável e com pH adequado demandou sucessivos ajustes na proporção de solventes, agentes estruturantes e veículos.

As primeiras formulações apresentaram problemas de homogeneidade, precipitação da metformina e alterações indesejáveis na textura, como aparência pegajosa ou excessivamente gelatinosa. Em alguns casos, a presença do fármaco resultou em turvação inesperada ou variações de cor, exigindo ajustes para manter características visuais compatíveis com o propósito final da formulação. Uma das maiores dificuldades enfrentadas foi a solubilização da quantidade necessária de metformina para atingir a concentração adequada.

Embora a metformina seja descrita como altamente solúvel em água, o fármaco apresenta importantes desafios farmacotécnicos relacionados à sua compatibilidade com determinados excipientes utilizados em formulações tópicas. Estudos de compatibilidade demonstram interações físico-químicas relevantes entre a metformina e alguns agentes

espessantes, como hidroximetilcelulose (HPMC) e polivinilpirrolidona (PVP), além de alterações observadas na presença de polietilenoglicol (PEG 6000), resultando em formação de massa pegajosa, alterações de coloração e instabilidade do sistema farmacêutico (H.B., et al., 2013).

Além disso, a elevada hidrofilicidade e natureza catiônica da metformina dificultam sua incorporação homogênea em sistemas contendo determinados emolientes lipofílicos e espessantes aniônicos, como carbômeros, podendo favorecer instabilidade reológica, alteração de viscosidade e recristalinização do ativo ao longo do armazenamento. Revisões recentes ressaltam que a eficácia tópica da metformina depende fortemente da escolha do veículo farmacêutico, dos promotores de permeação e da estabilidade físico-química da formulação, fatores ainda pouco padronizados na literatura atual (P.M.D.N., et al.,2026).

Dessa forma, o desenvolvimento de formulações tópicas contendo metformina exige criteriosa seleção de espessantes, emolientes e sistemas carreadores, visando manter o fármaco em estado molecularmente disperso, garantir estabilidade da formulação e favorecer adequada permeação cutânea.

A formulação final à base de natrosol 3% foi escolhida pela justificativa de apresentar as melhores características sensoriais e tecnológicas entre todas as versões testadas. Diferentemente das anteriores, que demonstraram maior pegajosidade, instabilidade ou textura irregular, esta última apresentou comportamento significativamente mais adequado. Favorecendo não apenas a aplicação e a aceitabilidade estética, mas também a incorporação homogênea da metformina, resultando em um produto final mais compatível com o uso tópico diário.

Na tabela abaixo, estão descritas as análises das formulações com relação às características organolépticas.

Tabela 4 - Caracterização organoléptica das formulações.

(continua)

Base: Sodium Polyacryloyldimethyl (Aristoflex).

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F1	OPACO	BRANCA	NEUTRO	ÁSPERA	HETEROGÊNEA	5
F3	TRANSPARENTE	INCOLOR	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	5.5
F4	TRANSPARENTE	INCOLOR	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	6.5
F8	TRANSPARENTE	INCOLOR	INTENSO	PEGAJOSA	GELATINOSA	6.5
F9	TRANSPARENTE	INCOLOR	INTENSO	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	6.5
F10	TRANSPARENTE	INCOLOR	SUAVE	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	8
F11	TRANSPARENTE	INCOLOR	SUAVE	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	8
F14	TRANSLÚCIDO	INCOLOR	INTENSO	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	6.5

Tabela 4 - Caracterização organoléptica das formulações.

(continuação)

F15	TRANSLÚCIDO	INCOLOR	SUAVE	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	6.5
F19	TRANSPARENTE	INCOLOR	NEUTRO	OLEOSA	HOMOGÊNEA	6
F20	TRANSPARENTE	OPACO	NEUTRO	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	7
F22	TRANSPARENTE	BRANCA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F23	OPACO	BRANCA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F24	OPACO	AMARELA	INTENSO	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F25	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4
F27	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F28	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F29	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	NEUTRO	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	6.5
F30	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	PEGAJOSA	HETEROGÊNEA	4
F33	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4

Base: Hydroxyethylcellulose (Natrosol).

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F31	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4
F32	TOPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	OLEOSA	HETEROGÊNEA	4
F34	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F35	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	OLEOSA	HETEROGÊNEA	4
F36	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	4
F37	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4
F39	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4
F40	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4
F41	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	PEGAJOSA	PEGAJOSA	GELATINOSA	4
F42	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	AVELUDADA	PEGAJOSA	GELATINOSA	4.5
F43	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	OLEOSA	GELATINOSA	4

Base: Glicerina.

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F16	OPACO	BRANCA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	5
F17	OPACO	BRANCA	SUAVE	OLEOSA	HOMOGÊNEA	7

Tabela 4 - Caracterização organoléptica das formulações.

(conclusão)

F18	TRANSPARENTE	INCOLOR	SUAVE	OLEOSA	HOMOGÊNEA	7
F21	OPACO	OPACO	SUAVE	PEGAJOSA	HOMOGÊNEA	4
F38	OPACO	LEVEMENTE PIGMENTADA	SUAVE	AVELUDADA	HETEROGÊNEA	4

Base: Propilenoglicol.

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F12	OPACO	BRANCA	SUAVE	OLEOSA	HETEROGÊNEA	4
F13	OPACO	BRANCA	INTENSO	OLEOSA	HETEROGÊNEA	6
F26	OPACO	BRANCA	SUAVE	CREMOSA	HOMOGÊNEA	4.5

Base: Carbopol.

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F5	TRANSPARENTE	LEVEMENTE PIGMENTADO	SUAVE	AVELUDADA	HOMOGÊNEA	5

Base: Paramul.

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F6	OPACO	BRANCA	INTENSO	CREMOSA	HOMOGÊNEA	5
F7	OPACO	BRANCA	SUAVE	CREMOSA	HOMOGÊNEA	4.5
F26	OPACO	BRANCA	SUAVE	CREMOSA	HOMOGÊNEA	4.5

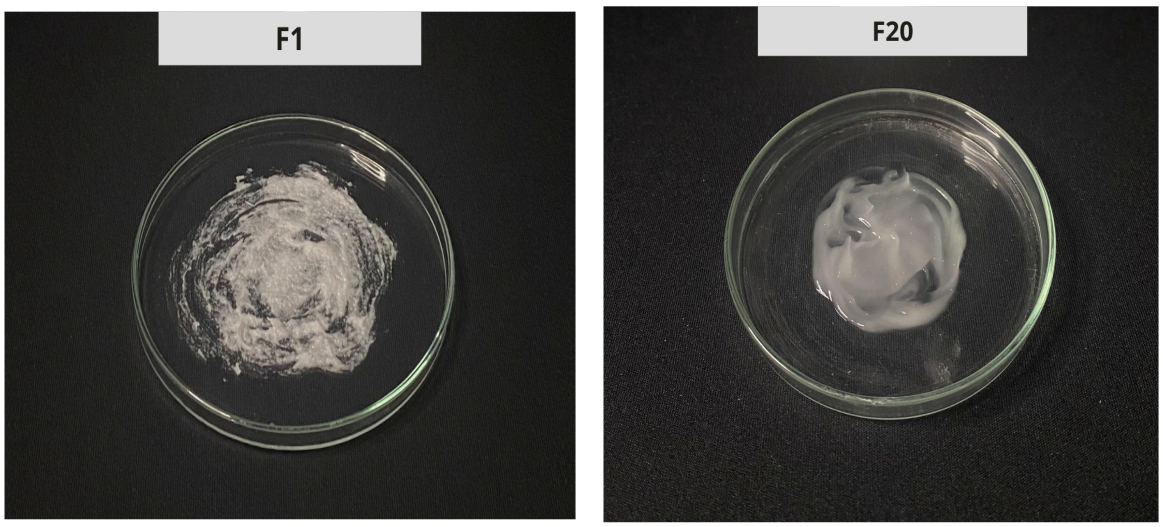
Base: Lanette.

FORMULAÇÃO	ASPECTO	COR	ODOR	SENSAÇÃO TÁTIL	TEXTURA	pH
F2	TRANSPARENTE	INCOLOR	INTENSO	PEGAJOSA	HETEROGÊNEA	6.5

Fonte: Elaborado pelo autor.

Abaixo nas figuras 9 e 10, estão os registros das formulações para observação macroscópica, sendo destacadas aleatoriamente duas de cada base utilizada.

Figura 9 - Aspectos macroscópicos das formulações à base de Aristoflex.

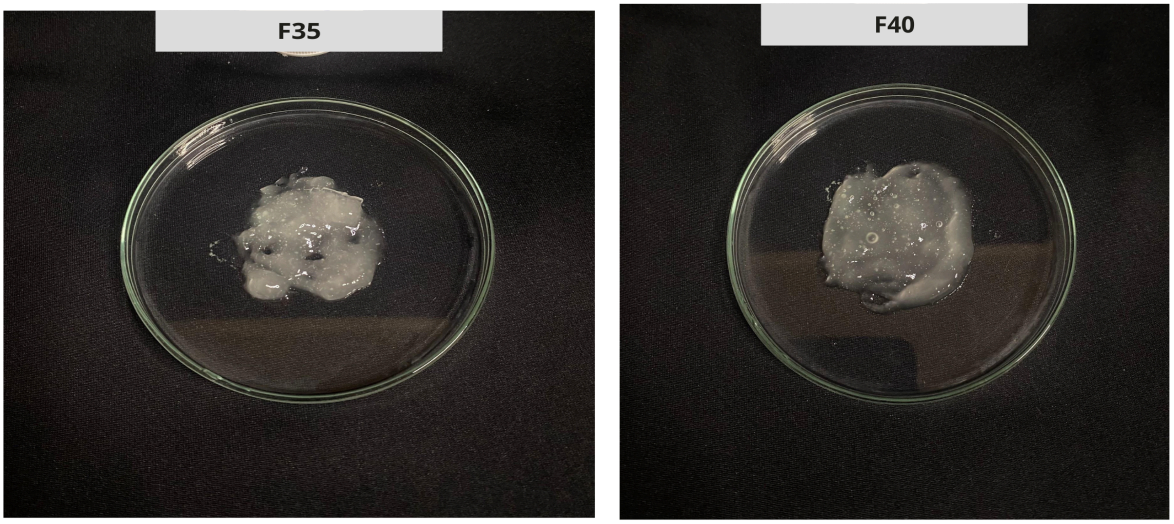


Fonte: Elaborado pelo autor.

As formulações desenvolvidas à base de Aristoflex® apresentaram, de modo geral, aspecto gelificado e boa espalhabilidade inicial. Visualmente, observou-se coloração esbranquiçada a levemente opaca, com variação de brilho conforme a concentração de glicerina e a presença de coadjuvantes, como ácido hialurônico e óleo de rosa mosqueta.

Entretanto, algumas formulações exibiram sinais de instabilidade visual, como formação de grumos após repouso, especialmente nas versões com maior concentração de metformina ou com adição de múltiplos ativos, sendo visualizado na formulação 1 (F1). Esses achados sugerem dificuldade de compatibilização do fármaco, refletindo em limitações na homogeneidade da formulação.

Figura 10 - Aspectos macroscópicos das formulações à base de Natrosol.

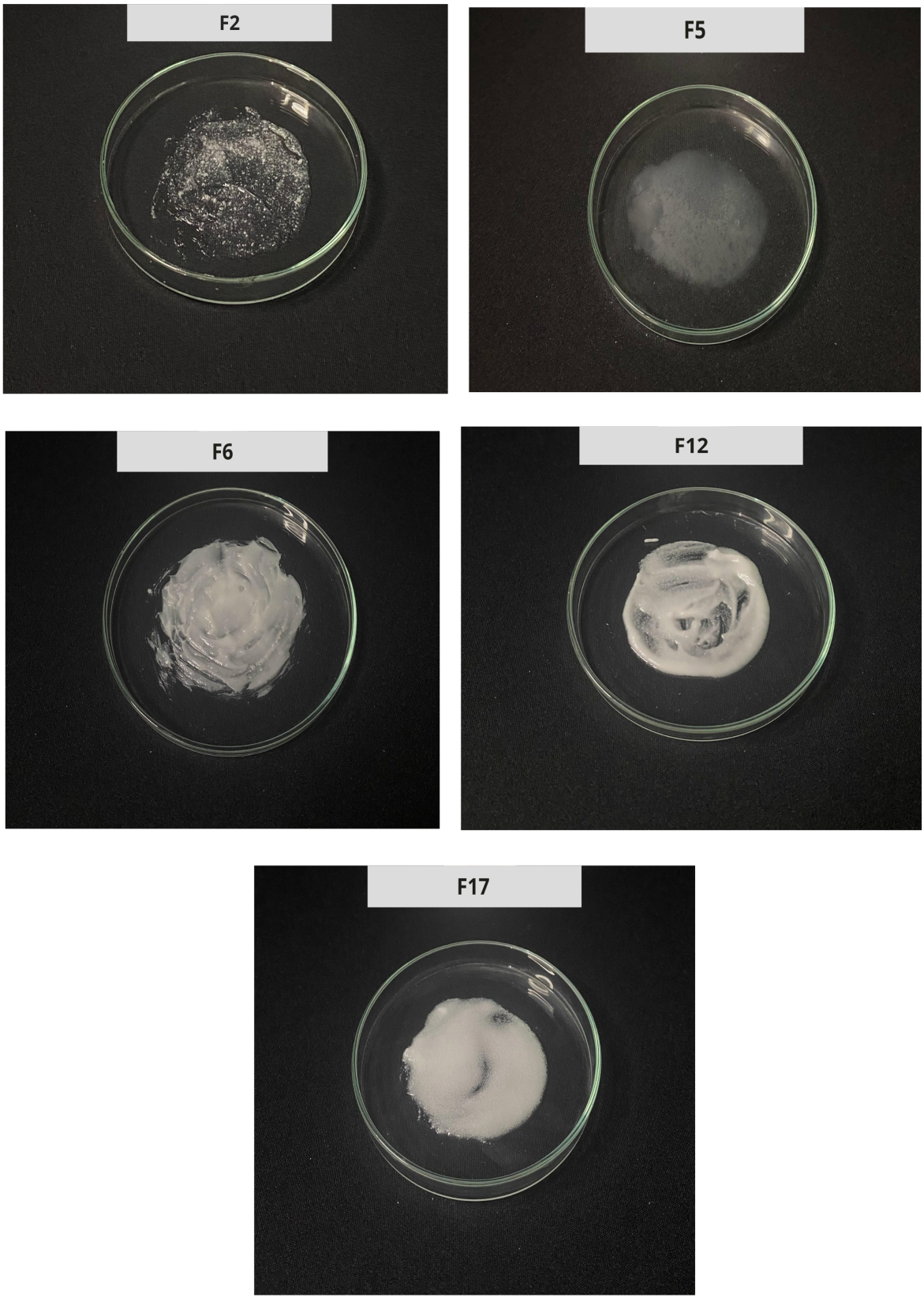


Fonte: Elaborado pelo autor.

As formulações elaboradas com hidroxietilcelulose (Natrosol®) apresentaram aspecto macroscópico homogêneo, com coloração opaca uniforme e ausência de partículas visíveis ou separação de fases. Visualmente, demonstraram boa formação de gel, com consistência estável e textura regular.

Não foram observadas alterações indesejáveis como precipitação do ativo ou presença de bolhas persistentes, mesmo após período de repouso. Esses resultados indicam elevada compatibilidade entre a metformina e a base polimérica, refletindo em adequada aplicação tópica contínua.

Figura 11 - Aspectos macroscópicos das formulações com demais bases.

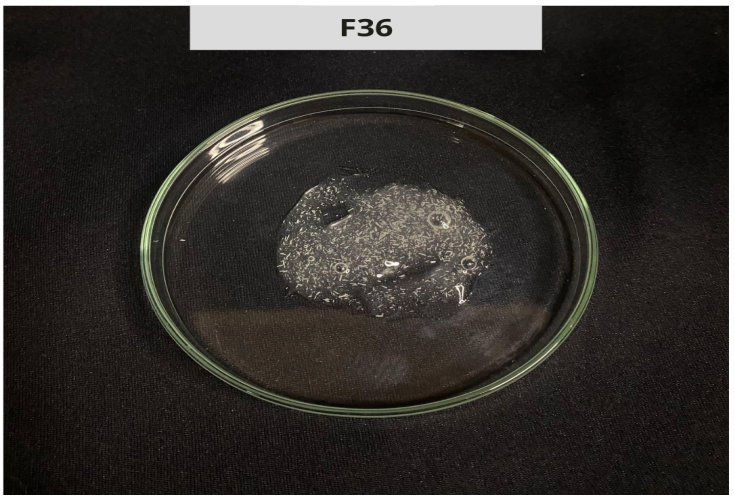


Fonte: Elaborado pelo autor.

As tentativas realizadas com sistemas emulsionantes e solventes alternativos, como Lanette N® (F2), Carbomer® (F5), Paramul® J (F6), propilenoglicol (F12) e glicerina (F17), apresentaram alterações macroscópicas evidentes, incluindo separação de fases, textura irregular, aspecto excessivamente oleoso ou inconsistente.

Tais características inviabilizaram a continuidade dessas formulações nas etapas subsequentes do estudo, uma vez que comprometem tanto a estabilidade físico-química quanto à aceitabilidade sensorial do produto final.

Figura 12 - Aspecto macroscópico da formulação final.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A formulação final selecionada (F36), estruturada em base polimérica hidrofílica de hidroxietilcelulose (Natrosol®) a 3% e contendo metformina a 20%, apresentou aspecto macroscópico compatível com um sistema semi sólido estável. Observou-se formação de gel contínuo, uniforme e isento de sinais de instabilidade, como precipitação do fármaco, separação de fases ou heterogeneidades visuais. A ausência de turvação excessiva ou grumos indica boa compatibilidade entre os componentes, reforçando a adequação farmacotécnica da formulação para aplicação tópica contínua.

Dessa forma, a análise macroscópica das formulações foi determinante para a exclusão de sistemas instáveis e para a seleção da base mais adequada, corroborando a escolha da formulação final à base de Natrosol®, que apresentou superioridade visual, estrutural e tecnológica em relação às demais.

Um aspecto relevante a ser considerado refere-se à segurança sistêmica da formulação tópica de metformina a 20%. Embora a via tópica tenha como objetivo promover ação local

com menor exposição sistêmica, a utilização de altas concentrações do fármaco em região facial suscita questionamentos quanto ao potencial de absorção cutânea e aos possíveis efeitos sistêmicos associados à metformina, especialmente em razão de sua reconhecida atividade hipoglicemiante.

Neste estudo, não foram realizados ensaios de permeação e retenção cutânea, como testes utilizando células de difusão de Franz, tampouco houve monitoramento laboratorial ou clínico da absorção sistêmica, como avaliação glicêmica das participantes durante o período de tratamento. Dessa forma, não foi possível determinar o perfil de penetração cutânea da formulação, a quantidade efetivamente retida nas camadas da pele ou eventual absorção sistêmica decorrente do uso contínuo do produto.

Apesar de não terem sido observados eventos adversos sistêmicos clinicamente relevantes durante o acompanhamento das participantes, a ausência dessas análises representa uma limitação importante do estudo, especialmente considerando a concentração elevada da metformina utilizada na formulação. Além disso, a presença de componentes promotores de permeação, como o Transcutol®, pode potencialmente influenciar a biodisponibilidade cutânea do ativo, reforçando a necessidade de investigações complementares sobre a segurança farmacocinética da formulação.

Nesse contexto, futuros estudos devem incorporar avaliações de permeação e retenção cutânea, bem como estratégias de monitoramento da exposição sistêmica, incluindo análises bioquímicas e farmacocinéticas, a fim de estabelecer de maneira mais robusta o perfil de segurança da metformina tópica em altas concentrações. Essas abordagens poderão contribuir para o desenvolvimento de formulações mais seguras, eficazes e adequadas para uso prolongado no tratamento do melasma.

5.2 Análise Clínica

Vinte e uma pacientes foram inicialmente recrutadas para o estudo; entretanto, apenas onze concluíram integralmente o protocolo proposto, sendo cinco alocadas no grupo que recebeu o ativo e seis no grupo placebo. A faixa etária das participantes variou entre 35 e 51 anos, com predominância do fototipo III, observado em 72,7% da amostra.

Esses achados demográficos mostram-se consistentes com dados previamente descritos na literatura. Em especial, um estudo conduzido em 2019, que avaliou a eficácia da metformina tópica a 15% no tratamento do melasma, relatou média de idade de 35,25 ± 7,11

anos, além de uma predominância superior a 90% de indivíduos com fototipos III e IV (M.A.M., et al., 2019).

De forma semelhante, um estudo mais recente conduzido por Hussain et al. (2024), que comparou a eficácia da metformina tópica a 30% com a hidroquinona a 4%, evidenciou médias de idade de 41,29 ± 13,01 anos no Grupo A e 36,16 ± 11,46 anos no Grupo B, respectivamente, reforçando a presença de uma população adulta com características clínicas comparáveis.

Dessa forma, observa-se que o perfil das participantes incluídas no presente estudo apresenta similaridade com o de investigações anteriores, o que contribui para a comparabilidade dos resultados e reforça a relevância externa dos achados.

Observou-se que 54,5% das pacientes já haviam realizado algum tipo de procedimento prévio para o tratamento do melasma, indicando que uma parcela significativa da amostra possuía histórico de busca por intervenções terapêuticas antes da inclusão no presente estudo. Esse dado sugere, ainda, um perfil de pacientes com possível refratariedade parcial ou recorrência da condição, característica frequentemente associada ao melasma.

Em relação ao tempo de evolução da doença, a análise revelou uma média de 9,4 anos entre as participantes, evidenciando um quadro crônico e de longa duração. Esse achado reforça a natureza persistente do melasma e a dificuldade frequentemente encontrada na obtenção de resultados terapêuticos satisfatórios e duradouros.

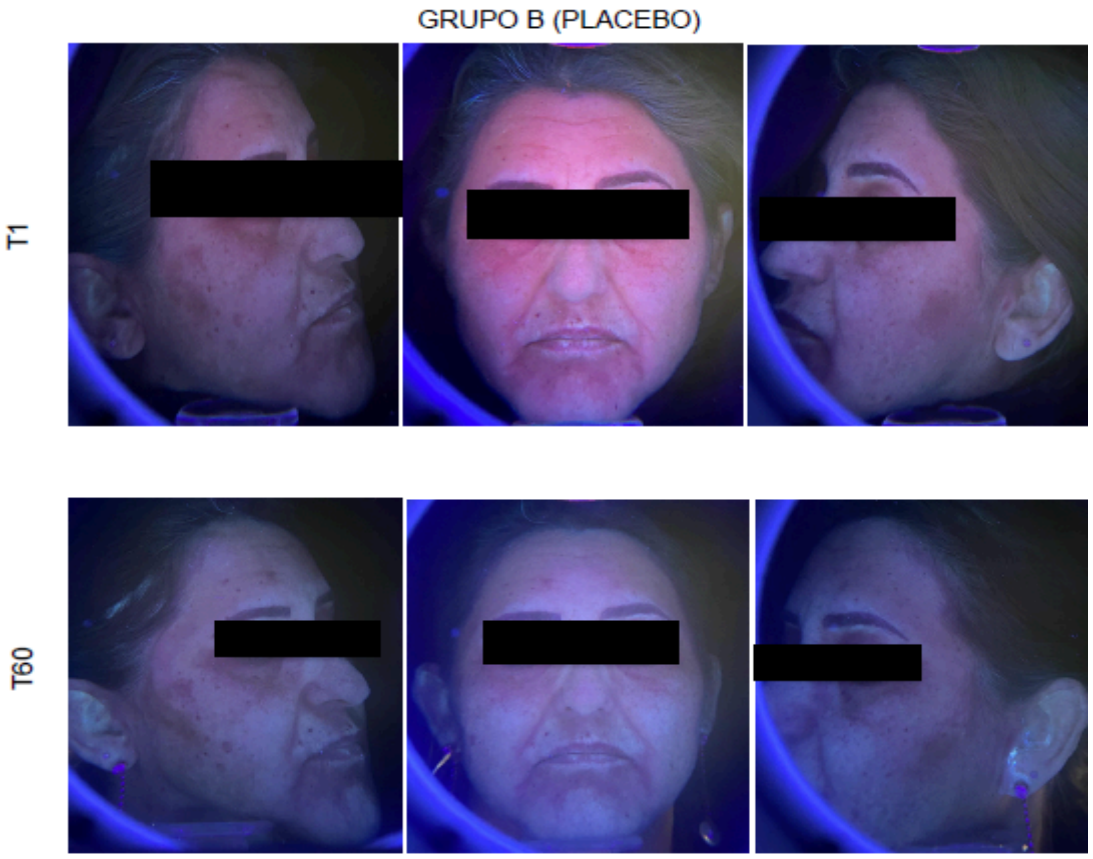
No que se refere aos efeitos adversos, foi registrada a exclusão de uma participante do grupo que utilizou a formulação contendo o ativo, em decorrência de reação alérgica ao produto. Adicionalmente, outra participante do mesmo grupo relatou prurido e eritema, embora tenha permanecido no estudo, sugerindo que, de modo geral, a formulação apresentou perfil de tolerabilidade aceitável, ainda que não isento de reações cutâneas.

Em consonância com esses achados, o estudo conduzido por Hussain et al. (2024), que avaliou o uso de metformina tópica a 30%, também reportou eventos adversos leves, como eritema transitório.

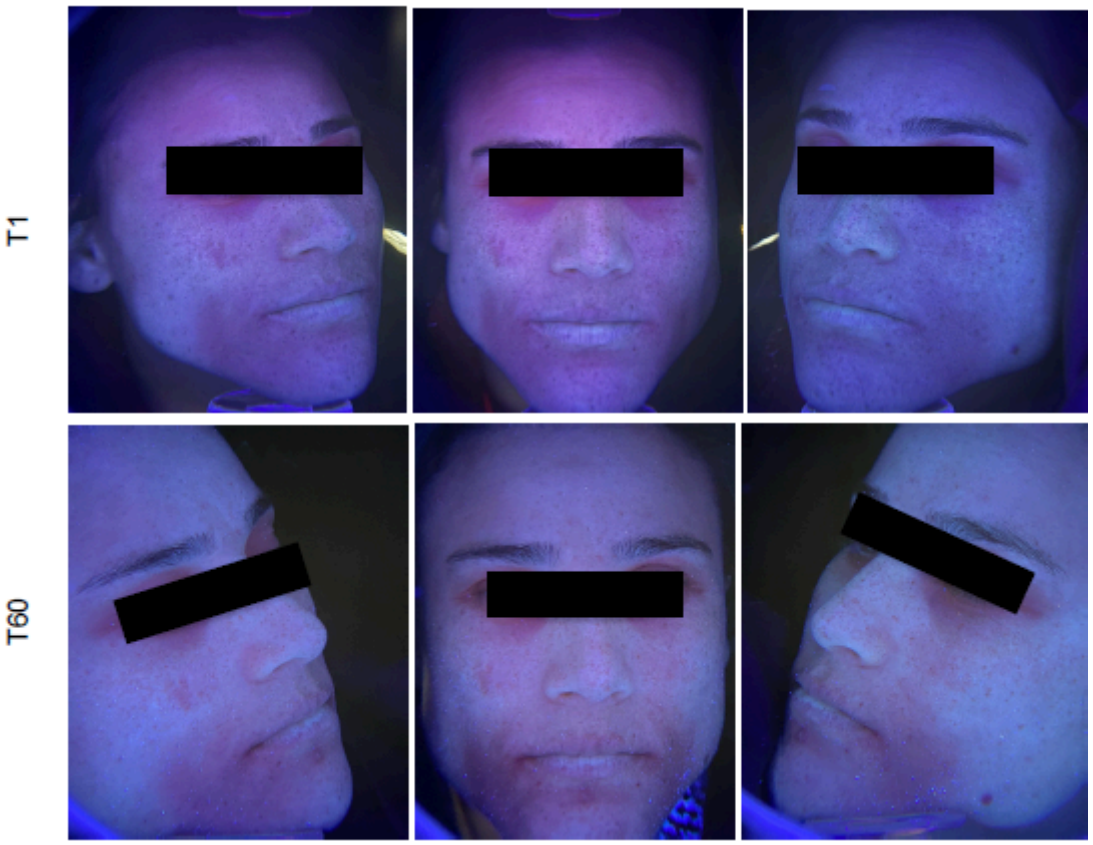
A avaliação fotográfica demonstrou que a maioria das pacientes apresentaram uma melhora significativa, representadas na figura 13, sendo T1, antes de iniciar o tratamento, e T60, após o tratamento de período de 60 dias, e identificadas como “A” pertencente ao grupo da formulação com ativo e “B” pertencente ao grupo placebo.

A primeira avaliação foi realizada entre os meses de junho e julho, enquanto a segunda ocorreu entre agosto e setembro, possibilitando a comparação direta dos resultados individuais e gerais.

Figura 13 - Registros fotográficos das pacientes utilizando a luz de Wood em T1 (antes do tratamento) e T60 (após tratamento)



GRUPO B (PLACEBO)



GRUPO A (METFORMINA)



GRUPO B (PLACEBO)



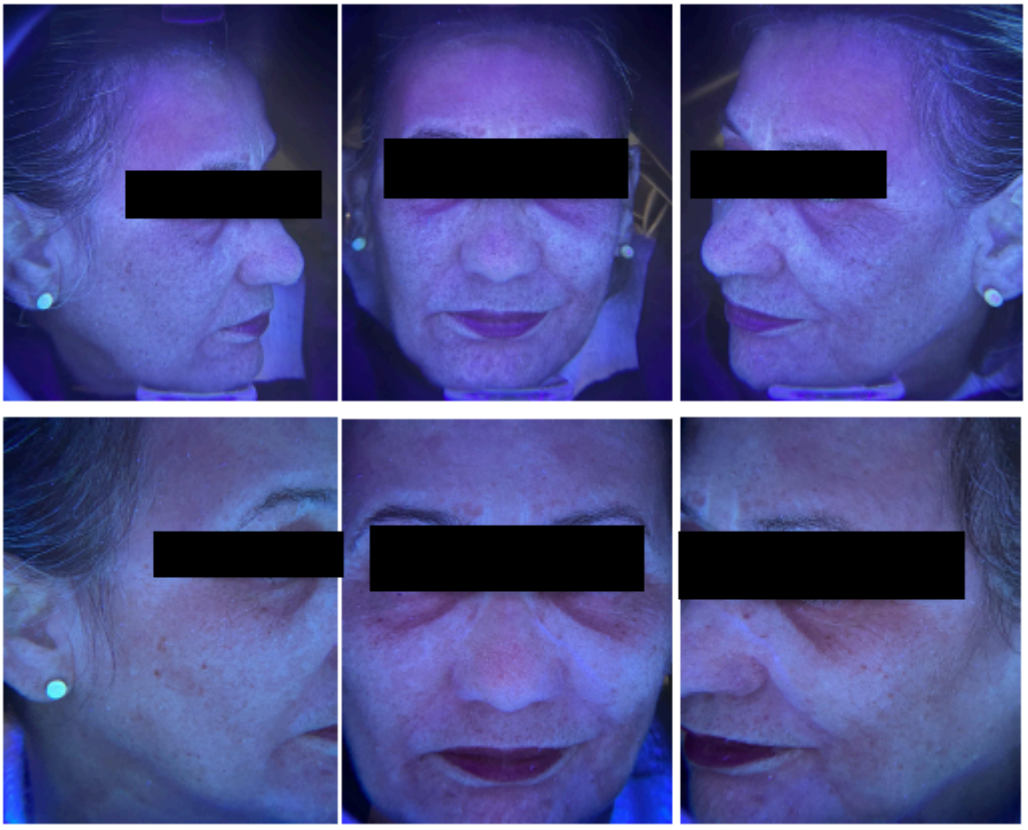
GRUPO B (PLACEBO)



GRUPO B (PLACEBO)

T1

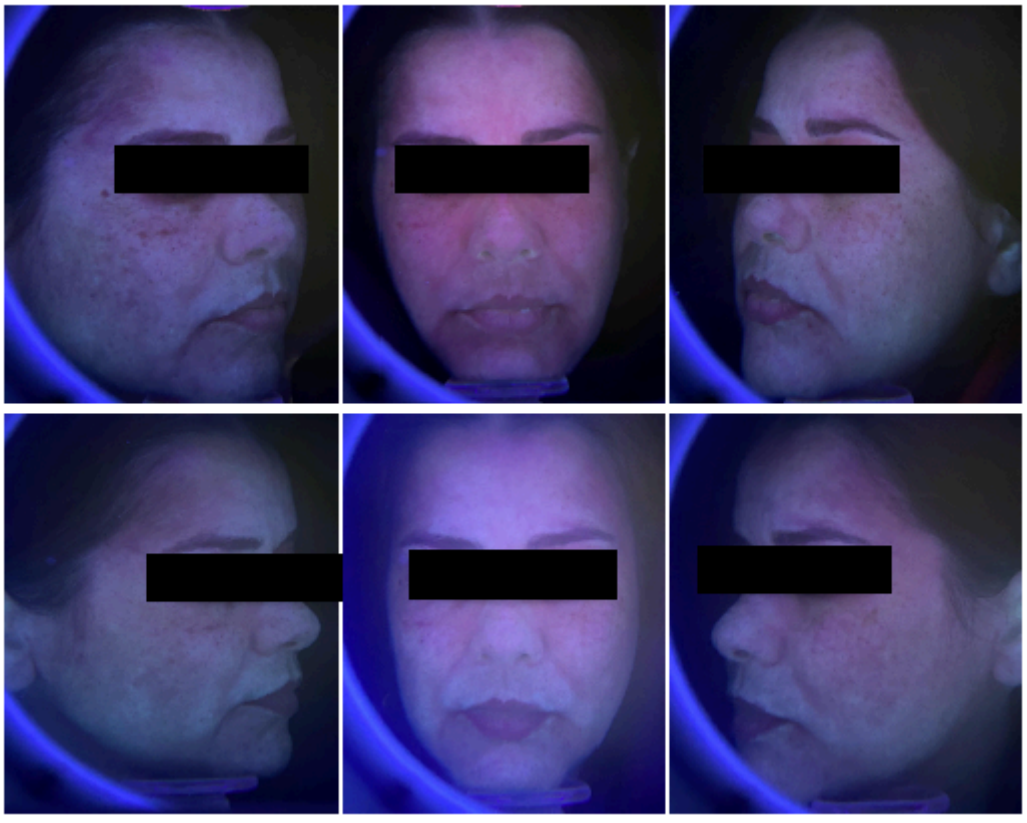
T60



GRUPO B (PLACEBO)

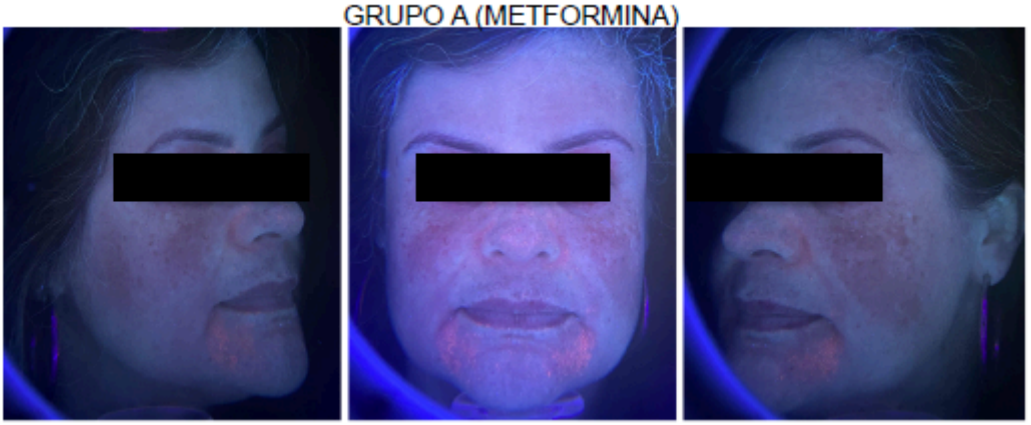
T1

T60

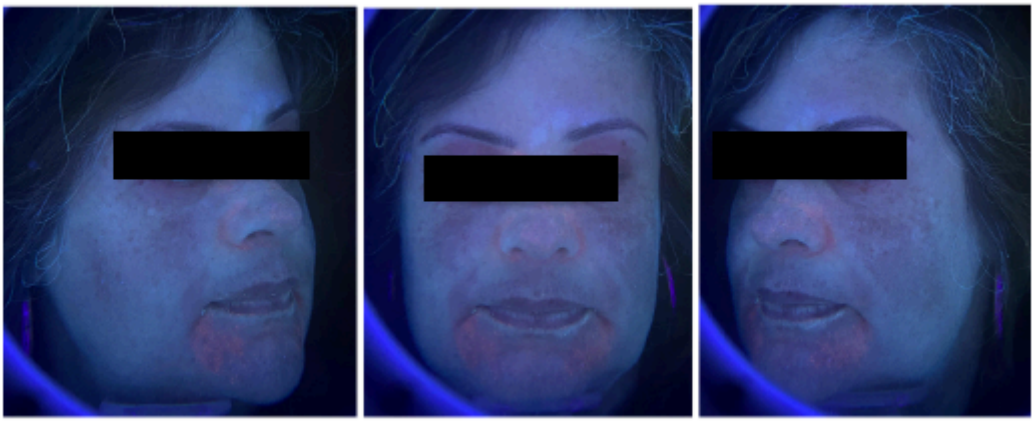


GRUPO A (METFORMINA)

T1



T60

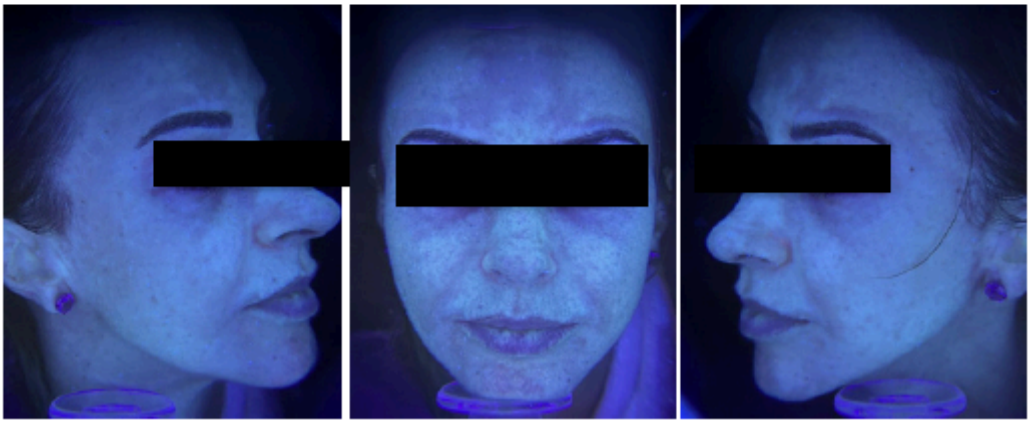


GRUPO A (METFORMINA)

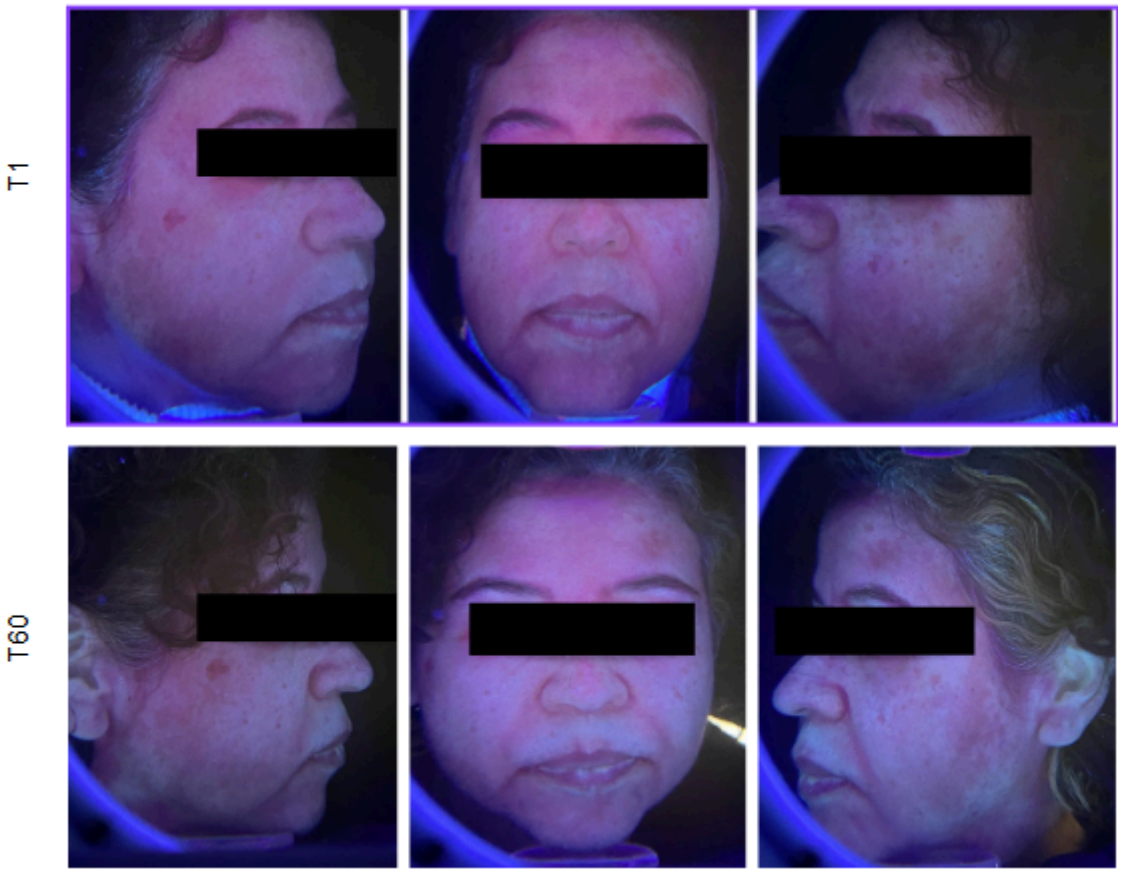
T1

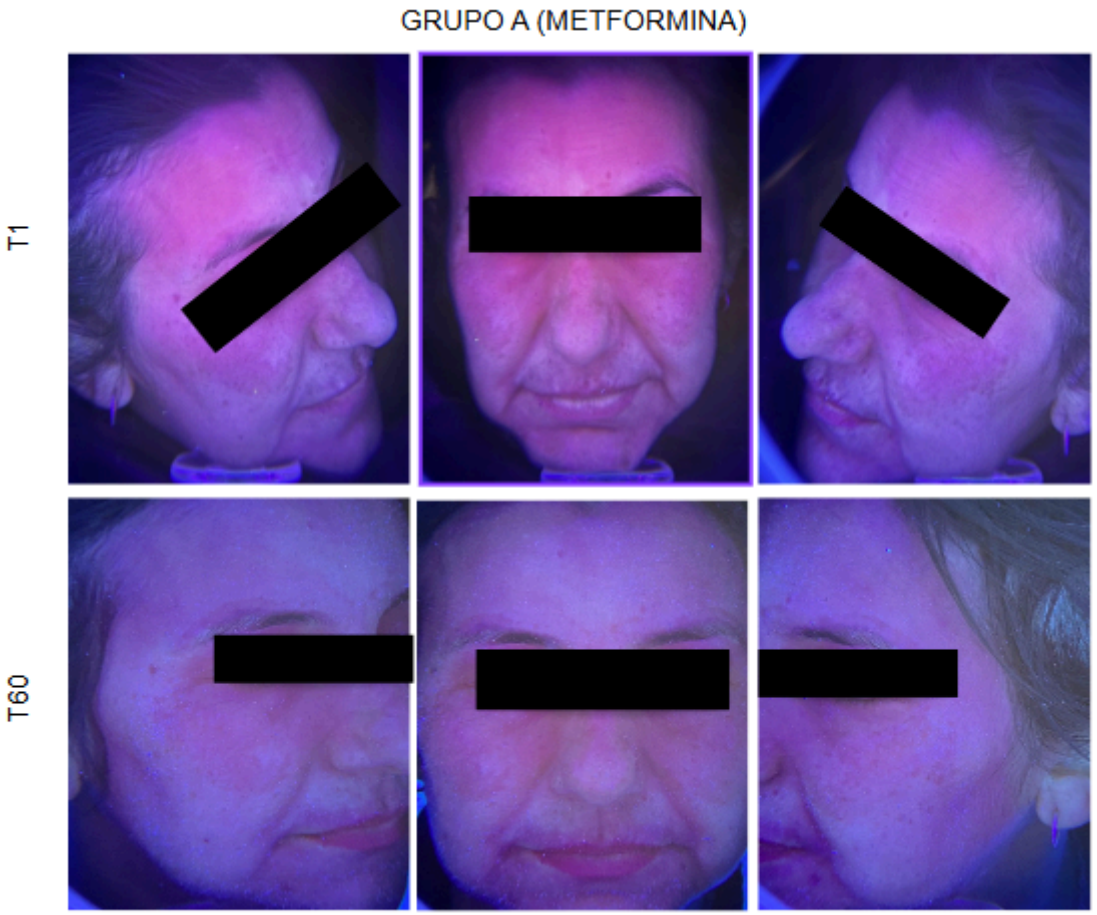


T60



GRUPO A (METFORMINA)





Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 5 apresenta os escores individuais do índice MASI obtidos no início do estudo (T1) e após 60 dias de acompanhamento (T60), bem como a diferença absoluta entre os dois momentos. Os participantes foram nomeados com “a” ou “b”, sendo “a” (formulação com o ativo) e “b” (formulação placebo).

Tabela 5 - Pontuação MASI das participantes no início (T1) e após o tratamento (T60).

(continua)

Participante	Valor MASI - T1	Valor MASI - T60	Variação
I - b	7,8	7,2	+0,6 pontos
II - b	9,0	2,4	+6,6 pontos
III - a	28,8	21,0	+7,8 pontos
IV - b	13,8	9,6	+4,2 pontos
V - b	2,4	2,4	0,0 ponto

Tabela 5 - Pontuação MASI das participantes no início (T1) e após o tratamento (T60).

(conclusão)

VI - b	6,4	2,8	+3,6 pontos
VII - b	25,5	16,2	+9,3 pontos
VIII - a	9,0	6,0	+3,0 pontos
IX - a	30,6	15,3	+15,3 pontos
X - a	8,1	3,6	+4,5 pontos
XI - a	10,8	6,9	+3,9 pontos

Fonte: Elaborado pelo autor.

Observa-se que as participantes do grupo “a” (formulação com ativo) apresentaram reduções mais expressivas dos escores de MASI, com variações absolutas que alcançaram até 15,3 pontos, especialmente em casos com maior gravidade inicial. Em contraste, no grupo “b” (formulação placebo), as reduções foram mais discretas, incluindo uma participante sem qualquer variação do escore ao longo do período avaliado.

A redução média de 36,9% nos escores de MASI observada no presente estudo pode ser considerada clinicamente relevante, sobretudo ao se constatar que mais de um terço das participantes apresentou resposta expressiva ao tratamento, com diminuição superior a 50% nos escores. Esse achado reforça o potencial terapêutico da intervenção avaliada, mesmo em um período relativamente curto de acompanhamento.

Um ensaio clínico randomizado, controlado e comparativo avaliou a eficácia e segurança da metformina tópica a 30% em relação à terapia combinada clássica (Triple Combination Cream – TCC), composta por hidroquinona, tretinoína e corticosteroide, considerada padrão-ouro no tratamento do melasma. Os resultados demonstraram redução significativa dos escores de MASI em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles, indicando que a metformina tópica apresentou eficácia comparável à terapia combinada tradicional (E.S.A., et al. 2022).

Adicionalmente, observou-se que o grupo tratado com metformina apresentou perfil de tolerabilidade favorável, com menor incidência de efeitos adversos clássicos associados à hidroquinona e ao uso prolongado de corticosteroides, como irritação cutânea e risco de efeitos colaterais a longo prazo (E.S.A., et al. 2022).

Resultados semelhantes foram descritos em um estudo publicado em 2019, por Mohamed Mapar Ali et al., que comparou a eficácia da metformina tópica a 15% com placebo

no tratamento do melasma. Nesse estudo, observou-se redução dos escores de MASI em ambos os grupos; contudo, a diminuição foi mais pronunciada entre as pacientes que utilizaram a metformina, evidenciando um efeito terapêutico adicional do ativo em relação ao placebo.

Dessa forma, os achados do presente estudo, em consonância com a literatura, sugerem que a metformina tópica pode promover melhora progressiva dos escores de MASI, possivelmente mais evidente com o uso contínuo e por períodos mais prolongados. Adicionalmente, a presença de respostas discretas ou estabilidade dos escores em algumas participantes, independentemente do grupo, pode estar relacionada ao tempo limitado de tratamento ou à concentração utilizada, indicando a necessidade de investigações futuras que avaliem diferentes durações de uso e posologias, a fim de otimizar os resultados clínicos.

Para análise estatística, os valores de MASI obtidos em T1 e T60 foram comparados por meio do teste de Wilcoxon pareado, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$), conforme a tabela abaixo.

Tabela 6 - Alterações nos escores do MASI após tratamento com metformina ou veículo controle. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (DP).

GRUPOS	N	MASI T1 (MÉDIA±DP)	MASI T60 (MÉDIA±DP)	ΔMASI	Valor de p
VEÍCULO CONTROLE	6	10.17 ± 7.80	6.52 ± 4.92	3.65 ± 3.03	0,093
METFORMINA	5	18.24 ± 10.40	10.86 ± 7.24	7.38 ± 4.69	0,043*

As comparações intragrupo foram realizadas utilizando o teste de Wilcoxon para postos sinalizados. *$p < 0,05$ indica significância estatística.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A comparação dos escores de MASI entre o início do estudo (T1) e após 60 dias de tratamento (T60) demonstrou redução estatisticamente significativa (teste de Wilcoxon pareado; $W = 0,0$; $p = 0,005$), evidenciando a efetividade da intervenção na diminuição da gravidade do melasma. Adicionalmente, a redução do desvio-padrão observada em T60 indica menor dispersão dos dados, sugerindo uma resposta mais homogênea entre as participantes ao final do período de acompanhamento.

Destaca-se que as maiores reduções absolutas e percentuais foram observadas nas participantes que apresentavam escores iniciais mais elevados, indicando que a intervenção

pode exercer maior impacto em casos de melasma moderado a grave. Esse achado está em consonância com a literatura, a qual descreve maior potencial de redução do MASI em indivíduos com maior gravidade basal, em razão da maior margem para melhora clínica mensurável.

Em relação às médias dos escores de MASI no início (T1) e ao final do tratamento (T60), um estudo realizado em 2023 por Shokier et al., que avaliou o uso de metformina tópica a 30%, relatou escore médio inicial de 13,8, com redução para 11,4 após três meses de acompanhamento.

Observa-se que esses resultados são comparáveis aos achados do presente estudo; contudo, destaca-se que a média final de MASI obtida foi ainda mais expressiva, mesmo com um período de acompanhamento inferior (oito semanas). Esse aspecto pode sugerir uma resposta terapêutica mais rápida à intervenção avaliada, embora diferenças metodológicas, como concentração da formulação, características da amostra e tempo de evolução da doença, devam ser consideradas na interpretação dos resultados

Corroborando esses resultados, o estudo conduzido por Hussain et al. (2024), que comparou a metformina tópica com a hidroquinona, demonstrou redução percentual média do escore MASI de 60,28 ± 14,04 no grupo tratado com metformina (Grupo A) e de 55,02 ± 13,35 no grupo tratado com hidroquinona (Grupo B). Além disso, ao se considerar os critérios de eficácia, observou-se que 80,6% dos pacientes do Grupo A apresentaram resposta satisfatória, em comparação a 58,1% no Grupo B, evidenciando superioridade clínica da metformina. Embora o valor de p relatado ($p = 0,043$) esteja limítrofe em relação ao nível convencional de significância estatística, os achados sugerem uma tendência favorável à maior eficácia da metformina tópica no tratamento do melasma.

A Tabela 7 apresenta os escores do questionário MelasQol obtidos antes e após o período de tratamento, organizados individualmente por participante (I-XI) acompanhado de “a” ou “b”, correspondendo ao uso da formulação com o ativo ou formulação placebo, respectivamente.

Tabela 7 - Escores individuais do MelasQol antes (T1) e após o tratamento (T60), com variação e interpretação da melhora.

PARTICIPANTE	MELASQOL INICIAL (T1)	MELASQOL FINAL (T60)	VARIAÇÃO (Δ)	INTERPRETAÇÃO
I – b	17	15	-2	Melhora discreta
II- b	47	35	-12	Melhora moderada
III - a	54	37	-17	Melhora moderada
IV - b	66	66	0	Estável
V - b	36	23	-13	Melhora moderada
VI - b	48	25	-23	Melhora importante
VII - b	48	10	-38	Melhora importante
VIII - a	50	50	0	Estável
IV - a	16	16	0	Estável
X -a	33	15	-18	Melhora moderada
XI - a	48	47	-1	Melhora discreta

MelasQol: 10 = nenhum impacto; 70 = pior impacto. Δ negativo indica melhora na qualidade de vida. Estável = sem alteração.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A avaliação da qualidade de vida por meio do questionário MelasQol demonstrou melhora após o período de tratamento em ambos os grupos, porém com diferenças

importantes na magnitude da resposta. No grupo tratado com a formulação contendo metformina (grupo a), observou-se redução do escore MelasQol em três das cinco participantes, com variações que indicaram melhora discreta a moderada, enquanto duas participantes permaneceram estáveis, sem alteração no escore final.

Em contraste, o grupo placebo (grupo b) apresentou uma redução mais acentuada dos escores em grande parte das participantes. Entre as seis voluntárias desse grupo, quatro apresentaram reduções expressivas no MelasQol, classificadas como melhora moderada a importante, com destaque para duas participantes que demonstraram variações superiores a −20 pontos, refletindo impacto significativo na percepção da qualidade de vida. Apenas uma participante apresentou melhora discreta e outra manteve escore estável.

A melhora observada no grupo placebo em estudos envolvendo melasma é um fenômeno já descrito na literatura e pode ser explicada por múltiplos fatores inerentes aos estudos clínicos dermatológicos. O efeito placebo não representa ausência de resposta clínica, mas sim uma melhora decorrente de fatores indiretos relacionados ao tratamento, como aumento da adesão aos cuidados com a pele, uso rigoroso de fotoproteção, expectativa positiva das participantes e acompanhamento clínico regular. Em doenças crônicas e multifatoriais como o melasma, esses fatores podem influenciar significativamente os desfechos clínicos e a percepção subjetiva de melhora. Estudos demonstram que pacientes inseridos em protocolos clínicos tendem a apresentar maior disciplina quanto ao uso correto do fotoprotetor e à redução da exposição solar, o que por si só já pode promover redução parcial da hiperpigmentação.

No presente estudo, a fotoproteção foi orientada a todas as participantes como medida adjuvante ao tratamento, sendo recomendada a reaplicação diária do protetor solar ao longo do estudo. Entretanto, não foi realizado controle objetivo da adesão, quantificação da frequência de reaplicação ou padronização rigorosa do uso do fotoprotetor entre os grupos ativo e placebo.

Reconhece-se que a fotoproteção isoladamente pode promover melhora clínica do melasma e influenciar diretamente os desfechos terapêuticos. Dessa forma, a ausência de monitoramento sistemático da adesão ao protetor solar representa uma limitação metodológica do estudo, uma vez que possíveis diferenças individuais no uso do fotoprotetor podem ter impactado os resultados clínicos observados. Ainda assim, considerando que

ambas as participantes receberam as mesmas orientações gerais de fotoproteção, buscou-se minimizar esse potencial fator de confusão entre os grupos.

No estudo de Mapar et al. (2019), que avaliou metformina tópica versus placebo no tratamento do melasma, observou-se redução significativa do escore MASI tanto no grupo tratado quanto no grupo placebo ao longo do acompanhamento. Embora a diminuição tenha sido mais sustentada no grupo metformina, os autores destacam que a melhora observada no placebo pode estar associada ao uso concomitante de filtro solar, ao cuidado contínuo com a pele e ao próprio impacto psicológico da participação em um estudo clínico controlado. Esses achados reforçam que, em estudos com melasma, a resposta placebo pode ser relevante e deve ser considerada na interpretação dos resultados terapêuticos.

No presente estudo, observou-se que a maioria relatou níveis elevados de incômodo com a aparência, o que se refletiu em sentimentos de vergonha e insatisfação pessoal no sentido de se sentir menos produtivo/útil. As participantes também demonstraram preocupação com a reação de outras pessoas, revelando comportamentos de evitação social, como evitar sair sem maquiagem, além de dificuldade em demonstrar afeto. Os autores responsáveis pelo desenvolvimento e validação do instrumento, aplicaram o questionário em uma amostra de 102 mulheres com melasma, obtendo escore médio de 36. Nesse estudo, os domínios mais impactados foram aqueles relacionados ao convívio social e ao bem-estar emocional, resultados que se mostram consistentes com os observados no presente trabalho (R.B., et al. 2003).

Em relação à análise das respostas ao questionário MELASQoL, utilizado para avaliar o impacto do melasma na qualidade de vida das participantes, observou-se que a condição ultrapassa os aspectos estritamente estéticos, exercendo influência significativa sobre o bem-estar emocional e social. Esses achados reforçam o caráter multifatorial do melasma, com repercussões psicossociais relevantes.

Para análise estatística, os valores de MelasQol obtidos em T1 e T60 foram comparados por meio do teste de Wilcoxon pareado, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$), conforme a tabela abaixo.

Tabela 8 - Alterações nos escores do MelasQol após tratamento com metformina ou veículo controle. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (DP).

GRUPOS	N	MELASQOL T1 (MÉDIA±DP)	MELASQOL T60 (MÉDIA±DP)	ΔMELASQOL	Valor de p
VEÍCULO CONTROLE	6	43,67 ± 16,90	29,00 ± 21,35	-14,67 ± 14,72	0,028*
METFORMINA	5	40,20 ± 15,72	33.00 ± 17.69	-7,20 ± 9,39	0,138

As comparações intragrupo foram realizadas utilizando o teste de Wilcoxon para postos sinalizados. *p < 0,05 indica significância estatística.

Fonte: Elaborado pelo autor.

De forma global, a análise estatística pelo teste de Wilcoxon confirmou a existência de mudanças intraindividuais nos escores do MelasQol entre o momento inicial (T1) e o momento final (T60). No grupo placebo, a diminuição foi estatisticamente significativa (p = 0,028), enquanto no grupo metformina, apesar da redução média dos escores, não houve significância estatística (p = 0,138). Esses achados sugerem melhora na qualidade de vida das participantes, mais evidente no grupo placebo.

Corroborando esses resultados, um estudo conduzido na África do Sul em 2023 por Mpofana et al., que avaliou o impacto do melasma na qualidade de vida por meio do MELASQoL, demonstrou que pacientes com melasma frequentemente relatam sentimentos de constrangimento, baixa autoestima, anedonia e redução do interesse em interações sociais. Em casos mais severos, foram ainda descritos sintomas psicológicos mais relevantes, evidenciando o impacto significativo da doença sobre a saúde mental. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem clínica integral, que contemple não apenas o tratamento dermatológico, mas também o suporte emocional e psicossocial das pacientes.

Em relação ao produto, aplicou-se um formulário para avaliação da formulação, que segue em anexo B. Entre as 11 participantes, oito demonstraram satisfação com o produto, e três indicaram a necessidade de ajustes na consistência e no tempo de secagem facial.

No contexto de pesquisas futuras e melhor aceitação das participantes, destaca-se o potencial de associação da metformina tópica com outros ativos despigmentantes e moduladores da melanogênese, visando estratégias terapêuticas combinadas que atuem em diferentes etapas do processo fisiopatológico do melasma.

5.3 Limitações Do Estudo

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados obtidos.

Inicialmente, destaca-se o reduzido tamanho amostral final (n=11), decorrente de perdas ocorridas ao longo do acompanhamento clínico. Embora os achados tenham demonstrado melhora dos parâmetros avaliados, essa redução amostral limita o poder estatístico da análise e diminui a capacidade de extrapolação dos resultados para a população geral. Além disso, o delineamento piloto do estudo reforça o caráter preliminar das evidências encontradas, sendo necessários estudos com amostras maiores para confirmação da eficácia e segurança da formulação proposta.

Outra limitação importante refere-se à presença de potenciais fatores de confusão capazes de influenciar os desfechos clínicos observados. Ambas as formulações continham ácido salicílico a 3%, composto com propriedades queratolíticas e potencial ação auxiliar no clareamento cutâneo, o que pode ter contribuído para os resultados obtidos independentemente da presença da metformina. Adicionalmente, embora todas as participantes tenham recebido orientação para uso e reaplicação do protetor solar durante o estudo, não houve controle rigoroso ou monitoramento objetivo da adesão à fotoproteção. Considerando que a fotoproteção isoladamente é capaz de promover melhora clínica do melasma, diferenças individuais na frequência e forma de uso do fotoprotetor podem ter interferido nos resultados terapêuticos observados.

Também deve ser reconhecida como limitação a ausência de avaliações relacionadas à permeação cutânea e à segurança sistêmica da formulação contendo metformina a 20%. Não foram realizados ensaios de permeação e retenção cutânea, como testes em células de difusão de Franz, nem monitoramento laboratorial da absorção sistêmica, incluindo avaliações glicêmicas das participantes. Embora não tenham sido observados eventos adversos sistêmicos clinicamente relevantes durante o estudo, a utilização de um fármaco com atividade hipoglicemiante em alta concentração e em área facial vascularizada reforça a necessidade de investigações adicionais sobre seu perfil farmacocinético e segurança em uso tópico prolongado.

Por fim, o período de seguimento de oito semanas, apesar de adequado para um estudo piloto inicial, é relativamente curto para avaliação da manutenção dos resultados clínicos e da possível recorrência do melasma após o término do tratamento. Considerando o caráter crônico e recidivante dessa dermatose, estudos com acompanhamento prolongado são

fundamentais para determinar a durabilidade do efeito despigmentante, a estabilidade clínica dos resultados e o potencial de rebote da hiperpigmentação ao longo do tempo.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu avaliar a eficácia e a segurança da metformina tópica na concentração de 20% no tratamento do melasma facial em mulheres. A partir dos resultados obtidos pelas escalas MASI e MelasQol, observou-se uma melhora significativa no clareamento das manchas e, consequentemente, na autoestima e qualidade de vida das participantes. Apesar de algumas limitações, como o número reduzido de voluntárias que concluíram o tratamento e o tempo relativamente curto de intervenção, os achados indicam que a formulação proposta apresenta potencial terapêutico promissor.

Diferentemente de concentrações mais elevadas frequentemente descritas na literatura, como 30%, a formulação proposta buscou minimizar problemas relacionados à recristalinização do fármaco, instabilidade física e dificuldade de manutenção da metformina em estado molecularmente dissolvido. Considerando o comportamento higroscópico e o perfil cristalino complexo da metformina, a concentração de 20% mostrou-se uma estratégia racional para favorecer maior estabilidade do sistema, melhor homogeneidade da formulação e potencial manutenção da biodisponibilidade cutânea do ativo.

Durante o período de uso, a formulação foi bem tolerada, sendo relatados apenas efeitos adversos leves e transitórios, como prurido inicial em algumas participantes. A avaliação sensorial revelou boa aceitação quanto à textura e espalhabilidade, com sugestões pontuais relacionadas à consistência e tempo de secagem. Esses resultados reforçam a importância de aprimorar aspectos tecnológicos da formulação, visando otimizar a experiência do usuário e aumentar a adesão ao tratamento.

Dessa forma, conclui-se que a formulação tópica de metformina a 20% desenvolvida neste estudo representa uma alternativa terapêutica segura e tecnologicamente promissora para o manejo do melasma. Os resultados obtidos reforçam o potencial dessa concentração como estratégia viável para equilibrar eficácia clínica, estabilidade farmacotécnica e aceitabilidade cosmética.

Entretanto, um dos principais desafios para a incorporação da metformina em formulações tópicas permanece relacionado às suas características físico-químicas, especialmente à dificuldade de manter o fármaco adequadamente solubilizado e estável em veículos dermatológicos sem comprometer a permeação cutânea, a homogeneidade da formulação e as propriedades cosméticas do produto final. Nesse contexto, os achados deste estudo contribuem não apenas para a avaliação clínica da metformina tópica no melasma, mas

também para o avanço tecnológico no desenvolvimento de sistemas veiculadores capazes de conciliar estabilidade, eficácia terapêutica e aceitabilidade pelo paciente.

Recomenda-se a realização de novos estudos com amostras maiores, acompanhamento prolongado e avaliação de associações terapêuticas, a fim de consolidar o uso da metformina tópica na prática clínica e ampliar o conhecimento sobre estratégias farmacotécnicas voltadas ao desenvolvimento de terapias despigmentantes mais seguras, estáveis e inovadoras.

REFERÊNCIAS

ABOALSOUD, E.S. et al. Segurança e eficácia do creme tópico de metformina a 30% versus creme de tripla combinação (fórmula de Kligman) no tratamento do melasma: um estudo controlado randomizado. **J Cosmet Dermatol.**, [*S. l.*], p. 2508-2515, 21 jun. 2022. DOI 10.1111/jocd.14953. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35357753/. Acesso em: 24 ago. 2024.

AFSHAR, K. et al. Uma revisão sistemática sobre evidências clínicas para uso tópico. **Relatórios de Ciências da Saúde**, *[S. l.]*, p. 01-15, 26 nov. 2025. DOI https://doi.org/10.1002/hsr2.70281. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hsr2.70281. Acesso em: 10 jun. 2025.

ANSEL, H. C.; STOCKTON, S. J. **Pharmaceutical calculations.** 15. ed. 480p. atual. [*S. l.*: *s. n.*], 2017.

BALPANDE, H. et al., Estudo de compatibilidade da metformina com excipientes farmacêuticos: interação metformina-excipiente. (2013). **International Journal of ChemTech Research**. [*S. l.*] 5. p. 1684-1693. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286228371_Compatibility_study_of_metformin_with_pharmaceutical_excipients_Metformin-excipient_interaction. Acesso em: 14 mai. 2026.

BARRY, B.W. **Formulações dermatológicas – Absorção percutânea.** [*S. l.*: *s. n.*], 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p. (Série Qualidade em Cosméticos, v. 1). Disponível em: www.gov.br. Acesso em: 22 set. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. [*S. l.*] 2. ed. rev. Brasília: ANVISA, 2008. 120 p. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf. Acesso em: 22 set. 2026.

BELISLE, E.S.; HEE-YOUNG, P. Metformina: um medicamento potencial para tratar distúrbios de hiperpigmentação. **Revista de Dermatologia Investigativa**, [*S. l.*], p. 2488-2491, 14 maio 2014. DOI 10.1038/jid.2014.245. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15365040. Acesso em: 21 nov. 2023.

DÖLL-BOSCARDIN, P. M. et al., Reutilização da metformina para uso dermatológico: mecanismos, evidências e perspectivas clínicas. **Dermato** , [*S. l.*] , *2026.* DOI 10.3390/dermato6010008. Disponível em: https://www.mdpi.com/2673-6179/6/1/8. Acesso em: 15 mai.2026.

CALDIC. Melasma: saiba o que é, como tratar e prevenir**.** Disponível em: https://magistralbr.caldic.com/blog/melasma-saiba-o-que-e-como-tratar-e-prevenir. Acesso em: 16 set. 2025.

CARVALHO, Yasmim de Souza. Hidroquinona como inibidora da produção de melanina. **Fundação Oswaldo Cruz,** *[S. l.]*, p. 01-44, 27 nov. 2014. Disponível em: https://epsjv.phlnet.com.br/beb/textocompleto/mfn21047.pdf. Acesso em: 16 jul. 2025.

CASSIANO, D.P. Estudo clínico sobre eficácia, segurança e mecanismos de ação do microagulhamento e ácido tranexâmico oral no tratamento do melasma facial. [*S. l.*] , 2021. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/62089. Acesso em 20 Maio 2022.

CDT. Centro Dermatológico de Temuco. Melanoma Maligno**.** Disponível em: https://www.dermat.cl/melanoma-maligno/. Acesso em: 11 out. 2025.

CHILDS, S. L. et al. Um polimorfo metaestável do cloridrato de metformina: isolamento e caracterização utilizando técnicas de cristalização capilar e microscopia térmica. **ACS Publications,** [*S. l.*], p. 441-449, 10 abr. 2024. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cg034243p. Acesso em: 12 dez. 2025.

CIOL, H.; CASTRO, C. A. Anatomia e funções da pele. Feridas: um desafio para a saúde pública. [*S. l.*] . Tradução. **São Carlos: Universidade de São Paulo - USP**, 2019. Disponível em: https://repositorio.usp.br/item/002968237. Acesso em: 3 out. 2023.

DALLAZEM, Lia Natália Diehl et al. Conhecimentos e hábitos de exposição solar em estudantes universitários: um estudo transversal no Sul do Brasil. **An Bras Dermatol**., [*S. l.*], p. 172-181, 24 jul. 2019. Disponível em: http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/103203/Conhecimentos-e-habitos-de-exposicao-solar-em-universitarios--estudo-transversal-no-sul-do-Brasil-. Acesso em: 10 mar. 2025.

DA SILVA, N. C. et al. Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** *[S. l.],* p. 1-10, 1 abr. 2024. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/16051/8543. Acesso em: 4 fev. 2025.

ESPÓSITO, A. C. et al. Atualização sobre Melasma—Parte I: Patogênese. **Dermatol Ther (Heidelb),** *[S. l.]*, p. 1967-1988, 29 jul. 2022. DOI https://doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-022-00779-x#citeas. Acesso em: 13 mar. 2025.

GHASEMIYEH, P. et al. Diferentes abordagens terapêuticas no melasma: avanços e limitações. **Front. Pharmacol.,** *[S. l.]*, p. 01-27, 1 abr. 2025. DOI https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1337282. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1337282/full. Acesso em: 15 jan. 2025.

HITCHINGS, T. J. et al. Análise de um novo sal de cloridrato da metformina, um fármaco de uso comum. **CrystEngComm,** [*S. l.*], p. 7784-7791, 20 out. 2025. Disponível em: https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/ce/d5ce00711a. Acesso em: 6 jan. 2025.

LIFE pathdoc. Noções Básicas de Cuidados com a Pele. Disponível em: https://lifepathdoc.com/. Acesso em: 11 out. 2025.

MARINHO, A. P. S. et al. Aspectos morfofisiopatológicos do melasma. **Peer Review**, [*S. l.*], v. 5, n. 3, p. 209-228, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/369355942_Aspectos_morfofisiopatologicos_do_melasma. Acesso em: 3 out. 2023.

MAPAR, M. A. et al. Comparando a eficácia da metformina tópica e placebo no tratamento do melasma: ensaio clínico randomizado, duplo-cego. **Journal of Pharmaceutical Research International,** [*S. l.*] , v. 30, n. 4, p. 1–8, 2019. Disponível em: http://www.sdiarticle4.com/review-history/51974 . Acesso em: 3 jan. 2026.

MARTÍNEZ , F.J.A. et al. Sais moleculares de metformina-AINEs: um caminho para maior biodisponibilidade e estabilidade oral. **National Library of Medicine,** [*S. l.*], p. 0-15, 27 jan. 2023. DOI 10.3390/pharmaceutics15020449. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839770/. Acesso em: 20 out. 2025.

MADDALENO L. et al., Melanogênese e tratamento do melasma**. Cosméticos** . [*S. l.*], 2021; DOI 10.3390/cosmetics8030082. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/8/3/82. Acesso em: 12 mai. 2026.

MIOT, L. et al. **Fisiopatologia do melasma.** Anais Brasileiros de Dermatologia**,** São Paulo, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

MONGKHON, Pajaree. Eficácia e segurança da metformina no tratamento do melasma: uma revisão sistemática e meta-análise. **Front. Pharmacol.,** [*S. l.*], p. 01-10, 13 dez. 2023. DOI 10.3389/fphar.2023.1281050. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38192412/. Acesso em: 15 dez. 2025.

NICOLETTI. et al. Hipercromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmentantes Cutâneos. **Cosmetics & Toiletries** (Edição em Português), [*S. l.*], p. 46-51, 14 maio 2002. Disponível em: http://www.tecnopress-editora.com.br/pdf/nct_443. Acesso em: 18 jun. 2025.

OLIVEIRA, I. O.; JUNIOR, H. L. A. Conhecimentos atuais sobre a biologia dos melanócitos no folículo piloso humano. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, *[S. l.]*, p. 331-343, 7 abr. 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abd/a/q7KM8pC4v9WJz7yxSnvjr3G/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 11 nov. 2024.

PAVAN, W.J.; STURM, R.A. A genética da pigmentação da pele e do cabelo humanos. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, [*S. l.*] , v. 31, n. 20, p. 41-72, ago. /2019. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015230. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100995/. Acesso em: 10 set. 2024.

PEREIRA, C. R. et al. Melasma: mecanismos fisiológicos, intervenções estéticas e o papel do biomédico. **Editora Científica,** *[S. l.]*, p. 156-164, 17 jun. 2024. Disponível em: https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/241017991.pdf. Acesso em: 9 fev. 2025.

SANCHES, M. E. et al. Melasma: Epidemiologia, patogênese, apresentação clínica e diagnóstico. **Research Gate**, *[S. l.],* p. 1580-1597, 16 out. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/384853427_Melasma_Epidemiologia_patogenese_apresentacao_clinica_e_diagnostico. Acesso em: 26 fev. 2025.

SANTOS, C.H.; PINTO, L.P. Melasma: etiologia, fisiopatologia, principais formas de prevenção e tratamento- revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, [*S. l.*], p. 334-341, 11 jun. 2024. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2024/07/MELASMA-ETIOLOGIA-FISIOPATOLOGIA-PRINCIPAIS-FORMAS-DE-PREVENC%CC%A7A%CC%83O-E-TRATAMENTO-REVISA%CC%83O-DE-LITERATURA-pa%CC%81g-334-a%CC%80-341.pdf. Acesso em: 24 set. 2025.

SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: https://www.sbd.org.br/. Acesso em: 13 mar. 2024.

SOUZA, S.R.P; FISCHER, F.M; SOUZA, J.M.P. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. **Revista Saúde Pública,** [*S. l.*], p. 588-598, 17 jun. 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsp/a/qGmYdyZwyXFD4x8P8ZPMvMg/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 13 maio 2025.

STEINER, D. et al. Tratamento do melasma: revisão sistemática. **Dermatologia Cirúrgica e Cosmética**, [*S. l.*], 2009, p. 1984-5510. Disponível em: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265520997008. Acesso em: 16 mar. 2025.

SHOKIER, D.A.E.T; MOHAMED, H.F. ; BADRIA, F.A.L. A metformina tópica é eficaz no tratamento do melasma? **The Egyptian Journal of Hospital Medicine,** [*S. l.*], v. 90, p. 1407–1412, jan. 2023. Disponível em: https://ejhm.journals.ekb.eg/. Acesso em: 02 dez. 2025.

APËNDICE A - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FINAL

REAVALIAÇÃO

Nome:_____ Idade: _____ Data:___/___/____

1. FATOR DE SENCADEANTE DO MELASMA:

Início do melasma: _____ anos atrás.

- ☐ Gestação
- ☐ Idade
- ☐ Exposição solar intensa
- ☐ Estresse
- ☐ Medicamentos
- ☐ Não sabe dizer

SOBRE O PRODUTO OFERTADO:

2. Fez uso regular do produto?

( ) Sim

( ) Não

Se uso irregular, quantos dias deixou de usá-lo? _____

2. Teve efeitos colaterais associados ao uso do produto? (coceira, descamação, ardência, vermelhidão, etc).

( ) Sim

( ) Não

Se sim, quais? _____

3. Fez uso regular do filtro solar?

( ) Sim

( ) Não

Se sim, quantas vezes aplicou ao dia? _____

4. Na sua opinião, acha que poderia ser melhorado algo no produto? (consistência, cheiro, secagem, etc).

_____

_____

_____

_____

Fonte: Elaborado pelo autor.

ANEXO A - QUESTIONÁRIO MELASQOL

MelasQol. Questionário específico de doença para avaliação da qualidade de vida de pacientes com melasma, validado para o português falado no Brasil. A pontuação total varia de 10 a 70.

Respostas:

1- Nem um pouco incomodado
2- Principalmente não incomodado
3- Às vezes não incomodado
4- Neutro
5- Às vezes incomodado
6- Incomodado na maioria das vezes
7- Incomodado o tempo todo

Considerando sua doença, melasma, como você se sente sobre:	
1- A aparência da sua condição de pele	( )
2- Frustração devido à aparência da sua condição de pele	( )
3- Vergonha com a aparência da sua condição de pele	( )
4- Sentindo-se deprimido com sua condição de pele	( )
5- Os efeitos de sua condição de pele em suas interações com outras pessoas	( )
(por exempo: interações com a família, amigos, relacionamentos próximos, etc.)	( )
6- Os efeitos de sua condição de pele em seu desejo de estar com pessoas	( )
7- Sua condição de pele dificultando a demonstração de afeto	( )
8- Descoloração da pele, fazendo você se sentir pouco atraente para os outros	( )
9- Descoloração da pele, fazendo você se sentir menos vital ou produtivo	( )
10- Descoloração da pele, afetando seu senso de liberdade	

Fonte: https://pt.scribd.com/document/825365594/MelasQol-xBpasM2K-1.