

A EFICÁCIA DO THIAMIDOL NO TRATAMENTO DA HIPERPIGMENTAÇÃO PERIORBITAL DE ORIGEM MELÂNICA: UMA BREVE REVISÃO NARRATIVA COM FOCO EM EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

THE EFFICACY OF THIAMIDOL IN THE TREATMENT OF MELANIC PERIORBITAL HYPERPIGMENTATION: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW FOCUSED ON CLINICAL EVIDENCE

LA EFICACIA DEL THIAMIDOL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPIGMENTACIÓN PERIORBITARIA DE ORIGEN MELÁNICO: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA CON ENFOQUE EN EVIDENCIAS CLÍNICAS

Thatyanna Monteiro de Vasconcelos¹

Ana Gabrielle Ferreira Neves²

Karen de Lucas Barros³

Willames Rafael Barbosa de Jesus Cavalcante⁴

Kledson Lopes Barbosa⁵

RESUMO: O presente estudo teve como objetivo analisar a eficácia do Thiamidol no tratamento da hiperpigmentação melânica periorbital, por meio de uma revisão narrativa da literatura com foco em evidências clínicas. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram selecionados ensaios clínicos e revisões que abordassem o uso do Thiamidol em hiperpigmentações cutâneas. Os resultados demonstraram que o Thiamidol atua como um inibidor altamente específico da tirosinase humana, promovendo redução significativa da melanogênese e melhora clínica de condições como melasma e lentigos solares. Além disso, o ativo apresentou alto perfil de segurança, com baixa incidência de efeitos adversos. No entanto, observou-se ausência de estudos clínicos específicos voltados para a hiperpigmentação periorbital, o que limita a generalização direta dos achados. Conclui-se que o Thiamidol representa uma alternativa promissora no tratamento das hiperpigmentações melânicas, destacando-se por sua eficácia e segurança, embora sejam necessários estudos adicionais para confirmar sua aplicabilidade na região periorbital.

Palavras-chave: Hiperpigmentação periorbital. Thiamidol. Melanogênese.

¹Cirurgiã-Dentista, Discente do curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade do Centro Oeste Paulista - FACOP.

²Biomédica Esteta, Especialista em Estética Avançada e Cosmetologia, Discente do curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade do Centro Oeste Paulista - FACOP.

³Cirurgiã-Dentista, Especialista, Docente e Coorientadora no curso de Especialização em Harmonização Orofacial na Faculdade do Centro Oeste Paulista - FACOP.

⁴Cirurgiã-Dentista, Especialista e Docente no curso de Especialização em Harmonização Orofacial na Faculdade do Centro Oeste Paulista - FACOP.

⁵Cirurgiã-Dentista, PhD, Docente e Orientador no curso de Especialização em Harmonização, Orofacial na Faculdade do Centro Oeste Paulista - FACOP.

ABSTRACT: The present study aimed to analyze the efficacy of Thiamidol in the treatment of periorbital melanic hyperpigmentation through a narrative literature review focused on clinical evidence. The search was conducted in the PubMed, SciELO, Google Scholar, and Virtual Health Library (VHL) databases, including studies published between 2015 and 2025 in English, Portuguese, and Spanish. Clinical trials and review studies addressing the use of Thiamidol in cutaneous hyperpigmentation were selected. The results demonstrated that Thiamidol acts as a highly specific inhibitor of human tyrosinase, promoting a significant reduction in melanogenesis and clinical improvement in conditions such as melasma and solar lentigines. Furthermore, the active ingredient showed a high safety profile, with a low incidence of adverse effects. However, a lack of specific clinical studies focused on periorbital hyperpigmentation was observed, which limits the direct generalization of the findings. It is concluded that Thiamidol represents a promising alternative in the treatment of melanic hyperpigmentation, standing out for its efficacy and safety, although further studies are necessary to confirm its applicability in the periorbital region.

Keywords: Periorbital hyperpigmentation. Thiamidol. Melanogenesis.

RESUMEN: El presente estudio tuvo como objetivo analizar la eficacia del Thiamidol en el tratamiento de la hiperpigmentación melánica periorbitaria mediante una revisión narrativa de la literatura con enfoque en evidencias clínicas. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, SciELO, Google Scholar y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluyendo estudios publicados entre 2015 y 2025 en los idiomas inglés, portugués y español. Se seleccionaron ensayos clínicos y revisiones que abordaran el uso de Thiamidol en hiperpigmentaciones cutáneas. Los resultados demostraron que el Thiamidol actúa como un inhibidor altamente específico de la tirosinasa humana, promoviendo una reducción significativa de la melanogénesis y una mejoría clínica de afecciones como melasma y lentigos solares. Además, el activo presentó un alto perfil de seguridad, con baja incidencia de efectos adversos. No obstante, se observó la ausencia de estudios clínicos específicos dirigidos a la hiperpigmentación periorbitaria, lo que limita la generalización directa de los hallazgos. Se concluye que el Thiamidol representa una alternativa prometedora en el tratamiento de las hiperpigmentaciones melánicas, destacándose por su eficacia y seguridad, aunque son necesarios estudios adicionales para confirmar su aplicabilidad en la región periorbitaria.

Palabras clave: Hiperpigmentación periorbitaria. Thiamidol. Melanogénesis.

INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação periorbital (HPO), comumente denominada olheiras, representa uma condição estética multifatorial caracterizada pelo escurecimento da região ao redor dos olhos, impactando significativamente a percepção de envelhecimento, fadiga e qualidade de vida dos indivíduos. Sua etiologia é complexa e envolve fatores genéticos, vasculares, estruturais e pigmentares, sendo a forma melânica diretamente relacionada ao aumento da produção e deposição de melanina na epiderme e/ou derme (MICHELLE et al., 2021; NAYAK et al., 2018)

A melanogênese é um processo bioquímico complexo, regulado principalmente pela enzima tirosinase, responsável pela conversão da tirosina em melanina. A hiperatividade dessa via está diretamente associada ao desenvolvimento de distúrbios hiperpigmentares, incluindo melasma e hiperpigmentação periorbital. Nesse contexto, diversos produtos tópicos têm sido desenvolvidos para o tratamento dessas condições, contendo diferentes ativos capazes de reduzir a produção e/ou distribuição de melanina. Embora múltiplos mecanismos possam estar envolvidos na redução da hiperpigmentação cutânea, a tirosinase, por ser a enzima limitante da melanogênese, constitui o principal alvo terapêutico dos agentes despigmentantes (MANN et al., 2018).

Entre os tratamentos disponíveis, a hidroquinona é amplamente reconhecida como padrão-ouro no manejo das hiperpigmentações. No entanto, seu uso é limitado por efeitos adversos potenciais, como dermatite de contato, irritação cutânea, hipopigmentação irregular e, em casos mais graves, ocronose exógena, caracterizada por hiperpigmentação azul-acinzentada. Devido a esse perfil de segurança, seu uso cosmético foi restringido em diversas regiões, incluindo a União Europeia, o que reforça a necessidade do desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes (KLEIN et al., 2025).

Nesse cenário, o Thiamidol (*Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol*) surge como um inibidor altamente específico da tirosinase humana, com evidências crescentes de eficácia no tratamento de hiperpigmentações cutâneas, especialmente no melasma. Estudos recentes demonstram sua capacidade de reduzir significativamente a pigmentação, aliada a um perfil de melhor tolerabilidade quando comparado a agentes clássicos. No entanto, apesar desses achados promissores, sua aplicação na região periorbital ainda carece de maior consolidação científica (FREY et al., 2025; LIMA et al., 2021; MANN et al., 2018)

Adicionalmente, a região periorbital apresenta características anatômicas particulares, como epiderme mais delgada e maior permeabilidade cutânea, o que limita o uso de agentes potencialmente irritantes e reforça a necessidade de formulações seguras e bem toleradas. Nesse contexto, a alta prevalência das olheiras, associada à crescente demanda por tratamentos eficazes e seguros, evidencia a importância da investigação de novos ativos despigmentantes com melhor perfil de segurança para essa área (BANCHHOR et al., 2026; FITZPATRICK, 2008; MICHELLE et al., 2021).

Dessa forma, torna-se relevante a realização de uma revisão integrativa da literatura que sistematize as evidências científicas disponíveis sobre o uso do Thiamidol no tratamento da

hiperpigmentação melânica periorbital, contribuindo para a prática clínica baseada em evidências e auxiliando na tomada de decisão terapêutica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa, cujo objetivo é reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do uso do Thiamidol no tratamento da hiperpigmentação melânica da região periorbital. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores: “Thiamidol”, “Periorbital hyperpigmentation”, “Dark circles”, “Melasma” e “Tyrosinase inhibitors”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos estudos publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis em inglês, contemplando ensaios clínicos e revisões relevantes que abordassem hiperpigmentação cutânea e/ou o uso do Thiamidol. Como critérios de exclusão, foram considerados estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentassem relação direta com o tema proposto.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, considerando as principais características dos estudos selecionados, incluindo tipo de estudo, tamanho e perfil da amostra, tipo de intervenção realizada, principais resultados obtidos e conclusões apresentadas pelos autores.

4

RESULTADOS

Anatomia da região periorbital

A região periorbital apresenta características anatômicas e histológicas distintas em relação ao restante da face, sendo considerada uma das áreas cutâneas mais delicadas do corpo humano. A pele nessa região é significativamente mais fina, com espessura média variando entre 0,3 a 0,5 mm, enquanto na maior parte da face pode atingir até 2 mm. Essa redução ocorre principalmente devido a uma epiderme mais delgada, com menor número de camadas celulares, e uma derme menos densa, com reduzida quantidade de fibras colágenas e elásticas. Além disso, a região periorbital apresenta: Baixa densidade de glândulas sebáceas e sudoríparas, comprometendo a função de barreira cutânea; Menor conteúdo lipídico no estrato córneo,

favorecendo maior perda transepidérmica de água (TEWL); Alta vascularização superficial, contribuindo para a aparência de olheiras vasculares; Presença do músculo orbicular dos olhos logo abaixo da pele, com mínima interposição de tecido subcutâneo. Outro ponto relevante é a presença de melanócitos ativos, especialmente em indivíduos com fototipos mais altos, o que favorece o desenvolvimento de hiperpigmentação periorbital de origem melânica. (FITZPATRICK, 2008)

Comparativamente, a pele das demais regiões faciais apresenta maior espessura epidérmica e dérmica; maior concentração de glândulas sebáceas; melhor organização de fibras colágenas; maior resistência mecânica e química. Essas diferenças tornam a pele facial geral mais resistente a agentes químicos, enquanto a região periorbital é mais suscetível a irritação, dermatite de contato, sensibilização e penetração excessiva de ativos. (FITZPATRICK, 2008; MICHELLE et al., 2021)

A maior permeabilidade cutânea, associada à menor capacidade de proteção da barreira, favorece a penetração aumentada de substâncias tóxicas, o que pode resultar em maior risco de irritação e efeitos adversos. Além disso, o contato acidental com a mucosa ocular é comum, o pH e os excipientes precisam ser mais controlados, ativos irritantes podem desencadear inflamação (piora da hiperpigmentação pós-inflamatória). Por isso, a região periorbital exige formulações cuidadosamente desenvolvidas, as quais devem apresentar: baixa irritabilidade, alta tolerabilidade, estabilidade química, eficácia em baixas concentrações. (BANCHHOR et al., 2026; MICHELLE et al., 2021)

Hiperpigmentação cutânea

A hiperpigmentação cutânea, caracterizada pela produção excessiva de melanina, constitui uma das condições dermatológicas mais frequentes na prática clínica, sendo considerada a 11ª doença mais prevalente em consultórios dermatológicos e a queixa cutânea mais comum entre indivíduos na faixa etária de 40 a 45 anos. Essa condição afeta predominantemente mulheres com fototipos de pele Fitzpatrick III a V, podendo resultar em impacto estético significativo, comprometimento do bem-estar psicossocial e redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados (KLEIN et al., 2024).

Dentre as manifestações clínicas de hiperpigmentação, destaca-se a hiperpigmentação periorbital, também denominada melanose periorbital (MPO), caracterizada pela presença de máculas hiperpigmentadas bilaterais, de coloração castanha a castanha escura, envolvendo a

região ao redor dos olhos e, em alguns casos, áreas adjacentes como a região malar, temporal e a raiz nasal lateral. Essa condição apresenta múltiplas denominações na literatura, incluindo hiperpigmentação periocular, escurecimento periorbital, olheiras e hiperpigmentação cutânea idiopática da região orbital (ICHOR) (BANCHHOR et al., 2024).

A hiperpigmentação periorbital apresenta etiologia multifatorial, podendo ser classificada em quatro principais tipos: melânica (pigmentar), vascular, estrutural e mista. A forma melânica está associada ao aumento da produção ou deposição de melanina na epiderme e/ou derme; a forma vascular relaciona-se à congestão sanguínea ou à maior visibilidade dos vasos devido à fina espessura da pele local; a forma estrutural decorre de alterações anatômicas, como sulcos, flacidez e perda de volume; enquanto a forma mista resulta da sobreposição desses diferentes fatores. Essa complexidade fisiopatológica torna o diagnóstico preciso fundamental para a escolha do tratamento mais adequado (BANCHHOR et al., 2024).

Especificamente, a hiperpigmentação periorbital de origem melânica caracteriza-se pelo aumento da atividade melanocítica e consequente acúmulo de melanina na região das pálpebras, conferindo coloração marrom ou acastanhada. Essa condição é mais prevalente em indivíduos com fototipos mais elevados e está associada a diversos fatores desencadeantes. A exposição crônica à radiação ultravioleta constitui o principal estímulo para a ativação dos melanócitos, promovendo aumento da síntese de melanina. Além disso, processos inflamatórios locais, como dermatite atópica ou dermatite de contato, podem induzir hiperpigmentação pós-inflamatória. Fatores genéticos e étnicos também desempenham papel relevante, assim como alterações hormonais, especialmente relacionadas ao estrogênio, e o processo de envelhecimento, que torna a pele periorbital mais fina e suscetível à evidência do pigmento acumulado (ARROWITZ et al., 2019; BANCHHOR et al., 2024; PHILLIP et al., 2024).

A hiperpigmentação cutânea está associada à ativação da melanogênese, processo influenciado principalmente por fatores como radiação ultravioleta, estímulos hormonais e processos inflamatórios, os quais aumentam a atividade da tirosinase e favorecem a produção de melanina. Além desses mecanismos, a condição pode ser agravada por fatores como uso de medicamentos fotossensibilizantes, aplicação de cosméticos inadequados e hábitos de vida, tornando essencial uma avaliação clínica abrangente. No caso do melasma, embora sua patogênese não esteja completamente elucidada, reconhece-se a influência de fatores como sexo feminino, predisposição genética e alterações hormonais, incluindo gestação e uso de

contraceptivos. Já na hiperpigmentação periorbital, além dos componentes pigmentares, fatores estruturais relacionados ao envelhecimento, como flacidez cutânea, alterações vasculares, prolapso de gordura periocular e formação de sulcos lacrimais, também contribuem para sua manifestação, especialmente nas formas mistas (ARROWITZ et al., 2019; BANCHHOR et al., 2024; PHILLIP et al., 2024).

Melanogênese e mecanismos de inibição da pigmentação

A melanogênese é um processo biológico complexo que ocorre nos melanócitos e envolve a conversão da tirosina em melanina por meio da ação da enzima tirosinase, considerada a etapa fundamental na regulação da pigmentação cutânea. Esse processo resulta na formação de dois principais tipos de melanina: a eumelanina, de coloração marrom-escura, e a feomelanina, de tonalidade mais clara. Alterações nessa via metabólica podem levar a distúrbios pigmentares, como a hiperpigmentação, tornando a tirosinase um alvo terapêutico central no desenvolvimento de agentes despigmentantes (FREY et al., 2025).

A síntese de melanina ocorre em organelas especializadas denominadas melanossomas, onde a tirosinase catalisa múltiplas etapas da melanogênese, incluindo a conversão da tirosina em L-DOPA e, subsequentemente, em dopaquinona. Trata-se de um processo altamente regulado, cuja disfunção pode resultar em alterações pigmentares, com ou sem mudanças no número de melanócitos (FREY et al., 2025).

A deposição de melanina na pele ocorre por meio da transferência dos melanossomas melanócitos para os queratinócitos adjacentes, resultando na pigmentação visível da pele. Fatores como radiação ultravioleta, processos inflamatórios e estímulos hormonais podem intensificar essa atividade, promovendo aumento da produção e acúmulo de melanina, o que contribui diretamente para o desenvolvimento de hiperpigmentações cutâneas. (FREY et al., 2025; MANN et al., 2018)

A tirosinase, por atuar como enzima limitante dessa via, constitui o principal alvo dos tratamentos despigmentantes. Nesse contexto, diferentes classes de inibidores têm sido desenvolvidas, incluindo inibidores diretos, inativadores enzimáticos e substratos alternativos, derivados tanto de fontes naturais quanto sintéticas (FREY et al., 2025).

Thiamidol: definição e mecanismo de ação

O Thiamidol (*isobutilamido tiazolil resorcinol*) é um derivado resorcinólico recentemente desenvolvido, que atua como um inibidor altamente específico da tirosinase humana. Diferentemente de agentes clássicos, sua ação foi especificamente testada na tirosinase humana (hTyr), apresentando elevada eficácia na inibição da produção de melanina. (FREY et al., 2025; LIMA et al., 2021; MANN et al., 2018)

A tirosinase é uma metaloenzima dependente de cobre que catalisa etapas cruciais da melanogênese, convertendo tirosina em DOPA e posteriormente em dopaquinona. Inibidores dessa enzima, como hidroquinona, ácido kójico, arbutina e ácido azelaico, atuam bloqueando essas etapas e são amplamente utilizados no tratamento da hiperpigmentação. Nesse contexto, o Thiamidol se destaca por atuar como um inibidor competitivo altamente seletivo, ligando-se ao sítio ativo da enzima e impedindo a síntese de melanina sem comprometer a viabilidade dos melanócitos (SHAH, 2026).

Estudos demonstram que o Thiamidol apresenta elevada potência inibitória, com valores de IC₅₀ de aproximadamente 1,1 µmol/L, significativamente inferiores aos da hidroquinona, cuja IC₅₀ ultrapassa 4000 µmol/L, evidenciando maior eficiência na inibição da tirosinase humana. Além disso, sua ação é reversível, permitindo que os melanócitos retomem sua atividade após a interrupção do tratamento, diferentemente de agentes com efeito citotóxico permanente. (FREY et al., 2025; LIMA et al., 2021; MANN et al., 2018)

8

Vantagens do thiamidol em relação a outros despigmentantes

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento das hiperpigmentações cutâneas incluem agentes tópicos, como hidroquinona, arbutina e ácido kójico, além de terapias sistêmicas, peelings químicos e procedimentos a laser. No entanto, essas abordagens apresentam eficácia variável, risco de efeitos adversos e, frequentemente, exigem longos períodos de tratamento para obtenção de resultados satisfatórios (Klein). Nesse contexto, os agentes tópicos permanecem como primeira linha terapêutica, sendo os inibidores da tirosinase os mais amplamente utilizados devido à sua ação direta na melanogênese (SHAH, 2026).

Historicamente, a hidroquinona tem sido considerada o padrão-ouro no tratamento das hiperpigmentações, atuando na redução da síntese de melanina e na degradação de

melanossomas. Contudo, seu uso está associado a importantes limitações de segurança, incluindo dermatite irritativa, hipopigmentação irregular, ocronose exógena e potencial citotoxicidade melanocítica. Além disso, preocupações relacionadas à absorção sistêmica e possível carcinogenicidade levaram à restrição ou proibição de seu uso em diversos países, como na União Europeia, bem como à limitação do tempo de tratamento em protocolos clínicos (ARROWITZ et al., 2019; FREY et al., 2025; PHILIPP-DORMSTON et al., 2020).

Outros agentes despigmentantes clássicos, como ácido kójico, arbutina e desoxiarbutina, também apresentam limitações, incluindo menor eficácia clínica e potencial toxicidade para os melanócitos. Em parte, essas limitações decorrem do fato de muitos desses compostos terem sido originalmente testados em modelos experimentais baseados na tirosinase de cogumelo (mTyr), cuja estrutura e atividade diferem significativamente da tirosinase humana, comprometendo a translação dos resultados para a prática clínica (PHILIPP-DORMSTON et al., 2020; MANN et al., 2018).

Nesse cenário, o Thiamidol representa um avanço significativo, uma vez que foi desenvolvido e testado especificamente para a tirosinase humana (hTyr), apresentando elevada especificidade e potência. Estudos demonstram que o ativo possui IC₅₀ de aproximadamente 1,1 $\mu\text{mol/L}$, sendo significativamente mais eficaz que a hidroquinona e outros inibidores clássicos. Além disso, evidências in vitro indicam que o Thiamidol apresenta desempenho superior na inibição da melanogênese quando comparado a compostos como ácido kójico, arbutina e hidroquinona, enquanto estudos in vivo demonstram redução visível de hiperpigmentações, como lentigos solares, em concentrações tão baixas quanto 0,1% após poucas semanas de uso (ARROWITZ et al., 2019; FREY et al., 2025; MANN et al., 2018).

Do ponto de vista mecanístico, o Thiamidol atua como um inibidor competitivo, potente e reversível da tirosinase humana, ligando-se ao sítio ativo da enzima e bloqueando a produção de melanina sem comprometer a viabilidade dos melanócitos. Essa característica diferencia o ativo de agentes como a hidroquinona, que podem apresentar efeito citotóxico mais pronunciado e inibição irreversível da melanogênese (MANN et al., 2018; SHAH, 2026).

Em termos de segurança, o Thiamidol apresenta perfil favorável, com baixa incidência de efeitos adversos relatados na literatura. Eventos leves, como eritema, prurido e dermatite de contato, foram observados em pequena proporção de pacientes. Notavelmente, ao contrário da hidroquinona, não há relatos de ocronose exógena, hiperpigmentação paradoxal ou toxicidade

melanocítica, mesmo em uso prolongado, o que reforça sua aplicabilidade clínica, especialmente em áreas sensíveis (SHAH, 2026).

Adicionalmente, o Thiamidol demonstra boa compatibilidade com outros ativos dermatológicos, como niacinamida, vitamina C, arbutina e ácido azelaico, o que amplia sua utilização em terapias combinadas. No entanto, apesar dos resultados promissores, ainda existem lacunas na literatura, especialmente no que se refere à segurança a longo prazo, farmacocinética e eficácia em populações específicas, como gestantes, lactantes, idosos e diferentes grupos étnicos (SHAH, 2026).

Evidências clínicas

O estudo conduzido por Arrowitz et al. (2019) avaliou a eficácia do Thiamidol em pacientes com melasma leve a moderado por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por veículo. Os autores observaram redução estatisticamente significativa do índice de severidade do melasma (MASI) no grupo tratado com Thiamidol em comparação ao grupo controle. A melhora clínica foi progressiva ao longo do tempo, com redução visível da hiperpigmentação já nas primeiras semanas de tratamento. Além disso, o ativo demonstrou boa tolerabilidade, sem eventos adversos graves relatados.

De forma complementar, o estudo de Roggenkamp et al. (2021), também randomizado, duplo-cego e controlado por veículo, avaliou pacientes com melasma moderado a grave ao longo de 24 semanas. Os resultados demonstraram redução significativa dos escores de pigmentação quando comparados ao grupo placebo, com melhora contínua durante o período de tratamento. Um diferencial importante deste estudo foi a inclusão de uma fase de regressão após a interrupção do tratamento, na qual se observou manutenção parcial dos resultados, sugerindo efeito prolongado do Thiamidol na modulação da melanogênese.

O estudo multicêntrico internacional de Philipp-Dormston et al. (2020) combinou um ensaio de face dividida, duplo-cego e controlado, com um estudo aberto em condições reais de uso. Os resultados evidenciaram melhora significativa da hiperpigmentação facial, com redução visível das áreas hiperpigmentadas e aumento da uniformidade do tom de pele. No modelo de face dividida, o lado tratado com Thiamidol apresentou melhora superior ao lado controle, reforçando a eficácia do ativo. Além disso, os autores relataram alta taxa de adesão e excelente tolerabilidade, com baixa incidência de irritação cutânea.

A revisão sistemática realizada por Klein et al. (2024) analisou diversos estudos clínicos envolvendo o uso do Thiamidol no tratamento de hiperpigmentações cutâneas. Os autores observaram que o ativo promove melhora consistente em condições como melasma e lentigos solares, com redução significativa da pigmentação avaliada por parâmetros clínicos e instrumentais. Um ponto relevante destacado foi a eficácia do Thiamidol em baixas concentrações (em torno de 0,1%), com resultados visíveis após poucas semanas de uso. A revisão também reforça o bom perfil de segurança do ativo, com eventos adversos limitados a manifestações leves e transitórias.

O artigo de Frey et al. (2025) descreve o Thiamidol como uma inovação terapêutica, reunindo evidências clínicas que demonstram sua alta eficácia na redução da pigmentação cutânea. Os autores destacam que o ativo apresenta potência inibitória significativamente superior à de agentes clássicos, com valores de IC₅₀ em torno de 1,1 µmol/L para a tirosinase humana, em contraste com valores muito mais elevados observados para a hidroquinona. Clinicamente, isso se traduz em redução mais eficiente da melanogênese e melhora visível da hiperpigmentação com menor risco de efeitos adversos.

O estudo de Mann et al. (2018), embora de natureza mais experimental, fornece base fundamental para a compreensão da eficácia clínica do Thiamidol. Os autores demonstraram que a inibição da tirosinase humana requer estruturas moleculares específicas, distintas daquelas necessárias para a inibição da tirosinase de cogumelo, frequentemente utilizada em estudos iniciais. Esse achado explica, em parte, a maior eficácia do Thiamidol, que foi desenvolvido especificamente para atuar sobre a tirosinase humana, aumentando a relevância clínica de seus resultados.

De forma complementar, Shah (2026) descreve o Thiamidol como um inibidor competitivo potente e reversível da tirosinase, destacando sua capacidade de reduzir a produção de melanina sem induzir citotoxicidade significativa nos melanócitos. Esse mecanismo contribui para um perfil de segurança mais favorável e menor risco de efeitos adversos quando comparado a agentes tradicionais.

Embora não existam ensaios clínicos específicos avaliando o uso do Thiamidol na hiperpigmentação periorbital, estudos como o de Michelle et al. (2021) demonstram que os inibidores da tirosinase constituem uma das principais abordagens terapêuticas para hiperpigmentação nessa região, especialmente nos casos de origem melânica. Esses achados reforçam a plausibilidade do uso do Thiamidol nesse contexto.

Adicionalmente, estudos clínicos e revisões sobre melasma, como o de Philipp-Dormston (2024), destacam a importância de terapias despigmentantes eficazes e seguras, reforçando o papel de ativos inovadores no manejo das hiperpigmentações faciais.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidencia um predomínio de resultados convergentes quanto à eficácia do Thiamidol no tratamento de hiperpigmentações cutâneas de origem melânica. No entanto, também são observadas diferenças importantes relacionadas ao nível de evidência, escopo das pesquisas e limitações metodológicas, especialmente no que se refere à aplicação na região periorbital. A maior parte dos estudos analisados aponta para a eficácia significativa do Thiamidol na redução da hiperpigmentação, especialmente no melasma. Esses estudos sustentam a linha de raciocínio que o Thiamidol é eficaz porque atua diretamente e de forma altamente específica sobre a tirosinase humana, resultando em redução significativa da melanogênese e melhora clínica da hiperpigmentação.

Os ensaios clínicos conduzidos por Arrowitz et al. (2019), Roggenkamp et al. (2021) e Philipp-Dormston et al. (2020) apresentam resultados consistentes ao demonstrar redução significativa da pigmentação cutânea, avaliada por parâmetros clínicos como o índice MASI e análise visual padronizada. Esses estudos indicam que o Thiamidol promove melhora progressiva, com resultados visíveis já nas primeiras semanas e manutenção ao longo do tempo. Essa mesma linha de evidência é reforçada pela revisão sistemática de Klein et al. (2024), que consolida dados de múltiplos estudos clínicos, evidenciando melhora consistente de diferentes formas de hiperpigmentação, incluindo melasma e lentigos solares. Os autores destacam não apenas a eficácia, mas também a previsibilidade dos resultados clínicos.

Além disso, Frey et al. (2025) corroboram esses achados ao descrever o Thiamidol como uma inovação terapêutica, destacando sua elevada potência inibitória da tirosinase humana ($IC_{50} \approx 1,1 \mu\text{mol/L}$), significativamente superior à de agentes clássicos. Essa base mecanística fortalece a consistência dos resultados clínicos observados. Outro ponto de convergência importante refere-se à vantagem do Thiamidol em relação aos agentes tradicionais. A superioridade do Thiamidol está não apenas na eficácia, mas também na sua especificidade molecular e segurança clínica, representando um avanço em relação aos tratamentos convencionais.

Estudos como os de Mann et al. (2018) e Shah (2026) demonstram que muitos despigmentantes clássicos foram desenvolvidos com base na tirosinase de cogumelo, o que compromete sua eficácia clínica. Em contraste, o Thiamidol foi desenvolvido especificamente para a tirosinase humana, o que explica sua maior efetividade. De forma complementar, Klein et al. (2024) e Frey et al. (2025) destacam que o Thiamidol apresenta melhor perfil de segurança, com menor incidência de efeitos adversos e ausência de complicações graves, como o cronose exógena, frequentemente associada à hidroquinona.

Apesar da forte convergência quanto à eficácia geral, há um ponto importante de limitação comum entre os estudos: a ausência de evidência clínica específica para hiperpigmentação periorbital. Estudos como os de Arrowitz et al. (2019), Roggenkamp et al. (2021) e Philipp-Dormston et al. (2020) concentram-se predominantemente no tratamento do melasma e de hiperpigmentações faciais em geral, não abordando diretamente a região periorbital. Da mesma forma, a revisão de Klein et al. (2024), embora abrangente, não apresenta dados específicos para essa área anatômica.

Por outro lado, o estudo de Michelle et al. (2021), ao analisar tratamentos para hiperpigmentação periorbital, indica que os inibidores da tirosinase são eficazes nessa condição, mas não inclui evidências diretas relacionadas ao Thiamidol. Alguns autores inferem eficácia com base na fisiopatologia semelhante entre melasma e hiperpigmentação periorbital melânica. Outros destacam que essa extrapolação deve ser feita com cautela, devido às particularidades anatômicas da região periorbital. Percebe-se que há consenso sobre o potencial, mas não sobre a evidência direta.

A partir dos estudos analisados, é possível identificar duas principais linhas de interpretação quanto ao uso do Thiamidol no tratamento das hiperpigmentações cutâneas. Por um lado, autores como Frey et al. (2025), Klein et al. (2024) e Shah (2026) defendem que a elevada especificidade do Thiamidol para a tirosinase humana, associada à sua potente capacidade de inibição da melanogênese e aos resultados clínicos consistentes observados em diferentes estudos, permite considerá-lo uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento das hiperpigmentações de forma geral. Nessa perspectiva, ainda que a maioria dos estudos esteja concentrada no melasma, os autores sugerem que os mecanismos fisiopatológicos semelhantes entre as diferentes formas de hiperpigmentação melânica possibilitam a extrapolação dos resultados para outras condições clínicas, incluindo a hiperpigmentação periorbital.

Em contrapartida, observa-se uma abordagem mais cautelosa por parte de estudos como o de Michelle et al. (2021), bem como dos próprios ensaios clínicos que, embora demonstrem eficácia do Thiamidol em hiperpigmentações faciais, não incluem avaliação específica da região periorbital. Esses autores destacam que, apesar da similaridade nos mecanismos de melanogênese, a região periorbital apresenta características anatômicas e fisiológicas particulares, como maior permeabilidade cutânea e maior susceptibilidade à irritação, o que pode influenciar tanto a eficácia quanto a segurança dos ativos tópicos. Dessa forma, defendem que a extrapolação dos resultados deve ser realizada com cautela, ressaltando a necessidade de estudos clínicos direcionados para essa área.

Observa-se, portanto, um consenso robusto em relação ao mecanismo de ação e à eficácia clínica do ativo, bem como um consenso moderado quanto à sua superioridade em relação aos despigmentantes tradicionais. Em contrapartida, persiste uma lacuna científica relevante no que diz respeito à sua aplicação específica na hiperpigmentação periorbital. Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de novos estudos clínicos que avaliem de forma direta a eficácia e a segurança do Thiamidol nessa região, considerando suas particularidades anatômicas e fisiológicas, a fim de consolidar sua utilização na prática clínica baseada em evidências.

CONCLUSÃO

O Thiamidol apresenta eficácia significativa na redução da melanogênese e melhora clínica de condições como melasma e lentigos solares com perfil de segurança alto, baixa incidência de efeitos adversos e ausência de complicações graves, mostrando-se uma alternativa terapêutica eficaz e mais segura no manejo das hiperpigmentações cutâneas. Apesar da robustez das evidências em relação à sua eficácia geral, observa-se ausência de estudos clínicos que avaliem diretamente o uso do Thiamidol na hiperpigmentação periorbital. No entanto, ainda não há evidência científica suficiente para afirmar sua eficácia específica nessa condição, tornando-se necessário estudos clínicos direcionados para a hiperpigmentação periorbital, a fim de consolidar sua aplicabilidade nessa região e fortalecer a prática clínica baseada em evidências.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Durante a elaboração deste trabalho, foi utilizada a ferramenta de inteligência artificial generativa ChatGPT (OpenAI) como auxílio editorial, abrangendo correções de ortografia, gramática, concordância nominal, tradução do inglês para o português e como recurso de apoio para agrupar as convergências e divergências dos artigos analisados. Todo o conteúdo científico apresentado neste estudo reflete as percepções, análises e contribuições dos autores, desde a etapa de pesquisa até a conclusão, sendo estes responsáveis pelo conteúdo final.

REFERÊNCIAS

ARROWITZ C, et al.. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019 Aug;139(8):1691-1698.e6.

BANCHHOR S, et al.. Clinical and Dermoscopic Evaluation of Periorbital Melanosis and Its Psychological Impact and Effect on Quality of Life: A Descriptive Study. *Cureus*. 2024 Nov 27;16(11):e74625.

FITZPATRICK, Thomas B. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

FREY C, et al.. Thiamidol: A Breakthrough Innovation in the Treatment of Hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol*. 2025 Jun 1;24(6):608-616.

KLEIN PA, et al.. Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol (Thiamidol) for Combatting Hyperpigmentation: A Systematic Review of Clinical Studies. *J Drugs Dermatol*. 2024 Nov 1;23(11):986-991.

LIMA PB, et al.. Eficácia e segurança do isobutilamido tiazolil resorcinol tópico (Thiamidol) versus creme de hidroquinona a 4% para melasma facial: um ensaio clínico clínico controlado controlado com avaliação cega. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 1881-1887.

MANN T, et al.. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018 Jul;138(7):1601-1608.

Manual MSD. Hiperpigmentação. Agosto de 2024

MICHELLE L, et al. Treatments of periorbital hyperpigmentation: A systematic review: A systematic review. *Dermatologic Surgery*, v. 47, n. 1, p. 70-74, 2021.

NAYAK CS, et al.. A study of clinicopathological correlation of periorbital hyperpigmentation. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 9, n. 4, p. 245-249, 2018.

PHILIPP-DORMSTON WG, et al.. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind,

controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci.* 2020 Aug;42(4):377-387.

PHILIPP-DORMSTON WG. Melasma: A Step-by-Step Approach Towards a Multimodal Combination Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024 May 22;17:1203-1216.

ROGGENKAMP D, et al.. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J Dermatol.* 2021 Dec;48(12):1871-1876.

SHAH T. Thiamidol- A New Depigmenting Agent. *Indian Dermatol Online J.* 2026 Mar 1;17(2):311-313.