

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIX

Capítulo 7

MELASMA: ETIOPATOGENESE, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E EVIDÊNCIAS RECENTES

BRUNA BASSANI GADRET¹
LARA MOREIRA HERRMANN¹
AMANDA NICHELE¹
MARIAH RAUBER PEDRO¹
JÚLIA MORO BUSSOLOTTO¹
STÉFANI MONTEIRO SCURSONI¹
LAURA SCHMITT JURUENA SASSEN¹
LARA CAVALHEIRO DA CUNHA¹
NATÁLIA DE WALLAU¹
NICOLE KLEIN MULLER¹
MARIA FERNANDA SALLES PIBERNAT¹
LUISA BASTOS BORTOLON¹
ANA CAROLINA GRESSLER BRENTANO¹

¹Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave: Melasma; Fisiopatologia; Terapêutica

DOI

10.59290/0191510208

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O melasma é uma desordem pigmentar adquirida, crônica e recidivante, caracterizada pela presença de máculas e manchas hiperpigmentadas de contornos irregulares, que se distribuem de forma simétrica em áreas da pele expostas à radiação solar, com predileção pela face (MIAO *et al.*, 2025). Esta condição representa uma das queixas dermatológicas mais comuns, afetando predominantemente mulheres em idade reprodutiva e indivíduos com fototipos mais altos (Fitzpatrick III–V) (ESPÓSITO *et al.*, 2022). Embora não represente um risco físico, o melasma impõe um impacto psicossocial significativo, afetando a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes.

A patogênese do melasma é reconhecida como multifatorial, resultando de uma complexa e interligada rede de fatores etiológicos. Por muito tempo, o melasma foi visto apenas como um distúrbio de hiperfunção dos melanócitos, mas a pesquisa contemporânea revelou que a condição envolve alterações estruturais e funcionais em todo o microambiente cutâneo (ESPÓSITO *et al.*, 2022). Os principais fatores envolvidos na etiologia e perpetuação do melasma incluem a predisposição genética, com uma alta porcentagem de pacientes relatando histórico familiar da doença, o que sugere um padrão de herança complexo. Adicionalmente, as flutuações hormonais, notavelmente a exposição a estrogênios e progesterona durante a gravidez (cloasma) ou o uso de contraceptivos orais combinados, são gatilhos bem estabelecidos para o desenvolvimento do melasma. Esses mecanismos sustentam a natureza crônica e recidivante do melasma e explicam a dificuldade em alcançar resultados terapêuticos duradouros, mesmo com múltiplas modalidades de tratamento disponíveis (GHASEMIYEH *et al.*, 2024).

Essa resistência terapêutica do melasma, juntamente com seu padrão crônico e recidivante, destaca a importância de desenvolver novas estratégias de tratamento que abordem a sua patogênese multifacetada de forma mais eficiente (OGBECHIE-GODEC & ELBULUK *et al.*, 2017). Estudos científicos recentes têm mostrado a necessidade de compreender o melasma como um distúrbio que não afeta só os melanócitos, mas também a derme, os vasos sanguíneos e os processos inflamatórios subjacentes (RAJANALA *et al.*, 2024). Essa perspectiva mais abrangente tem incentivado a busca por terapias combinadas e novas tecnologias farmacológicas, como sistemas nanoestruturados e agentes moduladores da angiogênese, visando aumentar a eficácia e reduzir as recidivas (GHASEMIYEH *et al.*, 2024).

Portanto, o melasma é mais do que uma questão estética; é uma condição dermatológica importante do ponto de vista clínico e social, que afeta significativamente o bem-estar dos pacientes (GHASEMIYEH *et al.*, 2024). O crescente interesse da comunidade científica nesse tópico se manifesta no aumento de publicações focadas em compreender seus mecanismos fisiopatológicos e à busca por abordagens terapêuticas mais seguras e personalizadas (RAJANALA *et al.*, 2019).

Considerando o contexto atual, é crucial revisar as evidências disponíveis acerca das causas e tratamentos do melasma. Além disso, compreender de que forma os avanços recentes são significativos — especialmente nas áreas de fisiopatologia molecular, fotoproteção e nanotecnologia — têm contribuído para o aprimoramento do manejo clínico. Este capítulo tem como propósito reunir e discutir os principais achados científicos divulgados nos últimos anos sobre o melasma, desde os mecanismos fisiopatológicos até as terapias mais promissoras,

sejam elas tópicas, sistêmicas ou procedimentais, destacando as inovações terapêuticas e desafios ainda existentes no controle da doença.

MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa, realizada no período de novembro de 2025, por meio de pesquisas em bases de dados disponíveis em plataformas digitais como Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde e Anais Brasileiros de Dermatologia. Foram utilizados os descritores: Melasma, fisiopatologia, abordagens terapêuticas e evidências recentes.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2014 a 2025; artigos nos idiomas português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para a pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada ou aqueles que não atendiam os critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção foram selecionados dezoito artigos para uma leitura minuciosa e coleta de informações. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a fisiopatologia, o diagnóstico, a epidemiologia, tratamento e evidências recentes sobre o melasma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia do melasma é multifatorial e envolve a interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais, além de hiperatividade melanocítica e dano à membrana basal. Como resultado, surgem melanócitos pendulares e alterações dérmicas, como elastose solar e aumento de fibroblastos senescentes. Contribuem ainda o estresse oxidativo, que intensifica a me-

lanogênese, e as alterações vasculares, associadas ao aumento de mastócitos. Somam-se a influência hormonal e a inflamação dérmica persistente, além de estímulos externos, como radiação ultravioleta (UV) e luz visível (LV). Esses fatores atuam de maneira integrada, sustentando o caráter crônico e recorrente da doença.

Nesse contexto, a predisposição genética é um componente bem estabelecido no desenvolvimento do melasma. Estudos demonstram uma alta prevalência de histórico familiar, com 33% a 50% dos pacientes relatando a ocorrência da condição em parentes de primeiro grau. A ocorrência da doença em gêmeos monozigóticos reforça ainda mais a base genética da doença (BASIT *et al.*, 2023). Em famílias brasileiras, análises de segregação também apontam para um padrão de herança autossômica dominante para a suscetibilidade ao melasma (CESTARI *et al.*, 2018). Além disso, a maior prevalência em certas etnias, como hispânicos e asiáticos, aponta para a influência de fatores genéticos específicos (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Pesquisas de expressão gênica em pele acometida revelaram uma desregulação em mais de 270 genes, incluindo aqueles envolvidos na melanogênese, na resposta inflamatória e no metabolismo lipídico (CESTARO *et al.*, 2018). Polimorfismos no gene do receptor de melanocortina 1 (MC1R), um regulador chave da pigmentação, também foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de melasma. Esses achados indicam que a genética desempenha um papel fundamental na determinação da suscetibilidade individual ao melasma, modulando a resposta da pele aos fatores desencadeantes.

Além dos fatores genéticos, a exposição à radiação solar é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e exacerbação do melasma. Tanto a radiação ultravioleta (UVA e UVB) quanto a luz visível (LV), especialmente

a luz azul (400-450 nm), desempenham um papel crucial na patogênese da doença (ALI; AL NIAIMI, 2023). A radiação UV constitui o principal desencadeador e perpetuador do melasma, pois leva a um aumento na produção de melanina e no número de melanócitos na epiderme. Esse estímulo envolve a clivagem da proopiomelanocortina (POMC) pelos queratinócitos, liberando o hormônio estimulador de melanócitos (α -MSH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esses peptídeos se ligam ao receptor de melanocortina 1 (MC1-R) nos melanócitos, ativando a via da proteína quinase A (PKA) e do elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB), aumentando a expressão do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), principal regulador da melanogênese. Além disso, a radiação UV danifica o DNA dos queratinócitos, ativando a proteína supressora de tumor p53, que também estimula a produção de POMC e, consequentemente, de melanina (RAJANALA *et al.*, 2019). Ademais, a luz visível tem se mostrado um importante contribuinte no aumento da melanogênese, especialmente em indivíduos com fototipos mais escuros. A LV pode induzir uma pigmentação mais escura e duradoura do que a radiação UVA. Acredita-se que a LV atua pela ativação da opsina 3, um fotorreceptor presente nos melanócitos, que desencadeia uma cascata que amplifica a síntese de melanina (ALI & AL NIAIMI, 2023).

O estresse oxidativo também exerce papel importante na fisiopatologia, contribuindo para alterações epidérmicas e dérmicas. Ele ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo de neutralizá-las com defesas antioxidantes. As EROs, como o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), são subprodutos do metabolismo celular normal e da exposição a fatores ambientais, como a radiação UV (ALI & AL NIAIMI,

2023). Em pacientes com melasma, observa-se um aumento dos marcadores de dano oxidativo. A peroxidação lipídica, um processo no qual as EROs atacam os lipídios das membranas celulares, leva à formação de malondialdeído (MDA), um indicador de dano tecidual. Níveis elevados de MDA foram encontrados na pele de pacientes com melasma em comparação com a pele saudável. Além disso, o estresse oxidativo pode causar danos às proteínas e ao DNA, contribuindo para o envelhecimento da pele e a disfunção celular (ALI & AL NIAIMI, 2023). Embora a pele possua um sistema de defesa antioxidante endógeno, com enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutatona peroxidase, além de antioxidantes não enzimáticos, como as vitaminas C e E, esse sistema fica sobrecarregado no melasma. A radiação UVA, por exemplo, ao diminuir a atividade da catalase e os níveis de glutatona, aumenta o estresse oxidativo e a melanogênese. A vitamina C, por outro lado, demonstrou reduzir a síntese de melanina induzida por UVA por sua capacidade de neutralizar as EROs e regenerar a vitamina E (ALI & AL NIAIMI, 2023).

Outro aspecto central da fisiopatologia é o dano da membrana basal, associado ao surgimento de melanócitos pendulares. A integridade da membrana basal (MB), estrutura que separa a epiderme da derme, é fundamental para a homeostase da pele. No melasma, a MB apresenta danos significativos, o que contribui para a persistência e a natureza recorrente da condição (RAJANALA *et al.*, 2019). A exposição crônica à radiação UV leva à ativação de metaloproteínases de matriz (MMPs), como a MMP-2 e a MMP-9, que degradam componentes da MB, como o colágeno tipo IV e VII (ALI *et al.*, 2023). Essa ruptura da MB permite que os melanócitos e os grânulos de melanina migrem da epiderme para a derme, fenômeno conhecido

como incontinência pigmentar. Tal desorganização da MB facilita a passagem de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento da derme para a epiderme, mantendo o estímulo melanocítico (RAJANALA *et al.*, 2019). Os melanócitos pendulares, células epidérmicas projetadas em direção à derme, são uma característica histológica observada no melasma. Eles exibem hiperatividade, com dendritos proeminentes e aumento da produção de melanina. Acredita-se que o dano à MB, juntamente com a perda de moléculas de adesão como a caderina-E, facilite o desenvolvimento de melanócitos pendulares, contribuindo para a hiperpigmentação dérmica e a persistência do melasma (ALI & AL NIAIMI, 2023).

Adicionalmente, o estresse psicológico tem sido cada vez mais reconhecido como um fator contribuinte para o desenvolvimento e a exacerbação do melasma. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que resulta na liberação de cortisol, que pode desencadear ou agravar o melasma por meio de seus efeitos na função imunológica, inflamação e diretamente na melanogênese (*American Academy of Dermatology Association*). A associação entre melasma, estresse e transtornos de humor, como depressão e ansiedade parece ser bidirecional, uma vez que a própria patologia pode ser uma fonte significativa de estresse emocional, criando um ciclo vicioso (DESHPANDE *et al.*, 2018). Estudos também sugerem que eventos estressantes da vida podem atuar como gatilhos para o início do melasma em alguns indivíduos e exacerbar a condição em outros. A liberação central de MSH em resposta ao estresse emocional também foi implicada na patogênese do melasma. Portanto, a abordagem do estresse e do bem-estar psicológico do paciente é um componente importante no manejo abrangente do melasma.

A complexidade fisiopatológica do melasma também envolve alterações estruturais profundas na derme relacionadas ao fotoenvelhecimento, particularmente à senescência dos fibroblastos. A hiperpigmentação cutânea, como o melasma, tem sua patogênese intrinsecamente ligada à senescência dérmica, especificamente aos fibroblastos fotoenvelhecidos induzidos pela exposição crônica aos raios UV (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Fibroblastos senescentes induzidos por UV também estão aumentados no melasma, reforçando o papel do fotoenvelhecimento na alteração do microambiente dérmico (RAJANALA *et al.*, 2019). Estes fibroblastos funcionam como reguladores da pigmentação ao secretarem um conjunto de fatores melanogênicos conhecido como Fenótipo Secretor Associado à Senescência (SASP). Os componentes chave do SASP incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), SCF, metaloproteinases da matriz (MMPs) e endotelina-1 (ET-1), além de citocinas pró-inflamatórias (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Esses fatores parácrinos, produzidos por fibroblastos senescentes, estimulam a melanogênese, a angiogênese e a degradação da matriz extracelular (RAJANALA *et al.*, 2019). A liberação destes fatores induz a hiperatividade dos melanócitos: o VEGF, por exemplo, estimula a neovascularização, enquanto as MMPs degradam os colágenos Tipos IV e V, resultando na interrupção da membrana basal (BM). Adicionalmente, a ET-1 promove a melanogênese ao induzir a expressão de tirosinase, TYRP-1, e MITF. A ET-1 também ativa a via da glicoproteína GPNMB, regulada por MITF, que facilita o transporte de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Esse microambiente dérmico alterado contribui para a hiperpigmentação persistente encontrada no melasma (RAJANALA *et al.*, 2019).

A correlação entre senescência e pigmentação é substanciada por achados clínicos e mecanismos moleculares específicos. Em pacientes com melasma, observou-se um número elevado de células p16INK4A-positivas (um marcador de senescência) localizadas na camada dérmica superior, próximas à junção dermoepidérmica (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Um mecanismo crucial envolve a via de sinalização SCF/c-kit: fibroblastos senescentes dérmicos secretam o fator de células-tronco (SCF) e exibem aumento na expressão de seu receptor tirosina-quinase, c-kit. O SCF, que estimula a síntese de DNA de melanócitos, ativa a cascata MAPK/ERK através do receptor c-kit, elevando a expressão de MITF (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Estudos em mulheres com melasma confirmaram esse aumento na expressão de SCF e c-kit na derme lesional, destacando que a exposição prolongada a UV e luz visível intensifica a melanogênese por meio desta via. Ademais, a pele lesional apresenta fibroblastos senescentes que expressam a molécula HLA-E, a qual interage com o receptor inibitório NKG2A em células imunes, suprimindo as respostas imunológicas observadas em condições normais e contribuindo para a desregulação tecidual (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

A progressão dessas alterações estruturais e celulares favorece o desenvolvimento de elastose solar, outra característica marcante observada nas lesões de melasma. A elastose solar (ES), um componente intrínseco do fotoenvelhecimento, é caracterizada pelo acúmulo de tecido elástico anormal na derme. Seu desenvolvimento é amplamente atribuído à exposição prolongada e crônica à luz UV e à luz artificial. A ES está intimamente ligada à patogênese do melasma, embora sua gravidade seja variável entre os pacientes (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Alguns autores propuseram que o

melasma pode ser considerado uma desordem de fotoenvelhecimento (ALI & AL NIAIMI, 2025). Estudos histológicos realizados na pele afetada pelo melasma, frequentemente utilizando a coloração de Verhoeff–Van–Gieson, revelam consistentemente a presença de fibras elásticas espessas, enroladas e fragmentadas, típicas do tecido elástico anormal (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A prevalência desta alteração dérmica é notavelmente maior na pele lesional; em um estudo com pacientes mexicanos, 83% da pele lesional demonstrou alterações histológicas compatíveis com elastose solar, em comparação com apenas 29% da pele perilesional (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

A patogênese da elastose solar e do melasma é interligada. A irradiação UVB induz a secreção de fatores parácrinos promelanogênicos, incluindo SCF, ET-1, iNOS, ACTH, α -MSH, fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e prostaglandina E2, os quais estimulam a proliferação de melanócitos e a melanogênese. Simultaneamente, a ES resultante da exposição UV provoca uma diminuição do número de fibroblastos na derme (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Essa disfunção dérmica leva à redução da síntese de colágeno e ao aumento da degradação do colágeno induzida por UV. O resultado é a destruição da rede de elastina, a redução da síntese de elastina e o consequente acúmulo de material elastótico na derme, contribuindo para o afinamento da camada dérmica (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Além disso, fibroblastos senescentes induzidos por UV podem aumentar a produção de fatores parácrinos, como endotelina-1 (ET-1), estimulando ainda mais os melanócitos e sugerindo um possível loop de retroalimentação positiva entre dano dérmico e hiperpigmentação (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A

presença concomitante de elastose solar e fibroblastos senescentes reforça a hipótese de que o melasma compartilha vias patológicas com o fotoenvelhecimento (ALI & AL NIAIMI, 2025). Em termos quantitativos, análises histológicas confirmam a maior abundância de material elastótico na pele lesional ($13,3\% \pm 2,8\%$) em comparação com a pele não lesional ($10,2\% \pm 2,9\%$) (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

A remodelação dérmica presente na elastose solar também se relaciona à participação dos mastócitos, cuja ativação contribui para perpetuar a hiperpigmentação. A patogênese do melasma está intrinsecamente ligada à presença e atividade dos mastócitos dérmicos e a neovascularização. Os mastócitos são células imunológicas, liberadoras de mediadores incluindo histamina, prostaglandinas e triptase, cuja quantidade é influenciada por fatores intrínsecos, como mecanismos que regulam a expressão de c-kit, e fatores extrínsecos, primariamente a exposição crônica aos raios UV (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). O número de mastócitos dérmicos na pele lesional do melasma é significativamente maior do que na pele perilesional (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Vários estudos demonstraram aumento significativo da densidade mastocitária na derme de lesões de melasma em comparação com pele normal adjacente (ALI & AL NIAIMI, 2025).

Os mastócitos influenciam a melanogênese através da liberação de histamina, que é positivamente regulada após a exposição UV (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A histamina atua especificamente através dos receptores H2, mediando a atividade melanogênica via ativação da PKA. A exposição UV não só aumenta a proliferação de mastócitos, particularmente em áreas elastóticas, mas também influencia indiretamente o melasma através da liberação de

triptase e diretamente pelo dano às proteínas da matriz extracelular (ECM) (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Um estudo de 2012 por Lee *et al.* mostrou que os mastócitos estavam envolvidos na degradação de colágeno tipo IV através da liberação de triptase, contribuindo para a degradação da membrana basal e aumento da deposição de melanina dérmica (ALI & AL NIAIMI, 2025). A degranulação dos mastócitos, ao liberar triptase, ativa a MMP-9, o que causa dano ao colágeno tipo IV na membrana basal (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Além do dano à membrana basal, os mastócitos contribuem para a patogênese do melasma por meio de alterações vasculares e pela promoção da elastose solar na derme. A triptase liberada por mastócitos induz a produção de elastina em queratinócitos e fibroblastos, facilitando a elastose solar (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Essas células também influenciam as mudanças vasculares ao secretar fatores angiogênicos, como VEGF, FGF-2 e TGF- β . Adicionalmente, os mastócitos produzem Granzyme B (GzmB), uma serina protease que se acumula na ECM devido à inflamação crônica, incluindo a exposição UV crônica, clivando proteínas da ECM (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

Outro elemento central envolvido na manutenção do microambiente pigmentado do melasma refere-se às alterações vasculares que intensificam o estímulo melanocítico. As alterações vasculares desempenham um papel importante na fisiopatologia do melasma, com aumento da vascularidade nas lesões e o VEGF identificado como um fator angiogênico chave. Essas mudanças na vascularidade dérmica são impulsionadas principalmente pela exposição UV e pela disfunção das células endoteliais (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Estudos dermatoscópicos revelaram aumento da vascularidade na pele lesional, observado no

número, densidade e tamanho dos vasos sanguíneos quando comparados à pele perilesional (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A pele lesional do melasma também mostra mais vasos dilatados e aumento da expressão de VEGF, reforçando a importância das alterações vasculares na patogênese (RAJANALA *et al.*, 2019). Estudos histológicos também mostraram aumento da densidade vascular e expressão elevada de VEGF nas lesões de melasma, reforçando o papel da neovascularização como componente patogênico importante (ALI & AL NIAIMI, 2025). Além disso, o VEGF apresenta maior expressão nos queratinócitos da pele lesional em comparação com a pele perilesional, apoiando a participação direta da epiderme no componente vascular do melasma (BELDA JUNIOR *et al.*, 2014). Essas mudanças vasculares estão associadas ao sinal parácrino em queratinócitos epidérmicos, resultando no aumento da produção de MSH, ET-1, bFGF e SCF e na regulação positiva de receptores específicos nos melanócitos (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

Somado a isso, o aumento no número de vasos sanguíneos e capilares na derme eleva a expressão de VEGF-A. As células endoteliais vasculares regulam a melanogênese ao secretar NO e ET-1, inibir clusterina e transformar fator de crescimento beta-1, criando ciclos de feedback positivos e negativos que influenciam a melanogênese (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A exposição crônica à radiação UV também desempenha papel fundamental ao ativar queratinócitos e regular positivamente a produção de VEGF por várias vias, incluindo uma via independente do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). A angiogênese é proposta como mecanismo fisiopatológico ao fornecer um microambiente inflamatório e liberar fatores paracrinos que estimulam diretamente a melanogênese

(ALI & AL NIAIMI, 2025). Evidências clínicas adicionais apoiam esse papel vascular: um pequeno estudo demonstrou melhora na pigmentação do melasma com ácido tranexâmico, um fármaco capaz de inibir angiogênese (ALI & AL NIAIMI, 2025). Portanto, as alterações vasculares contribuem diretamente para a manutenção da hiperpigmentação e para a amplificação dos mecanismos melanogênicos envolvidos na patogênese do melasma.

Esses mecanismos estruturais e vasculares se conectam diretamente ao papel da inflamação dérmica, que contribui para manter o microambiente hiperativo característico do melasma. A inflamação dérmica vem sendo cada vez mais reconhecida como um componente chave da patogênese do melasma (ALI & AL NIAIMI, 2025). Estudos histológicos mostram infiltrados inflamatórios espontâneos na pele com melasma, mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes de inflamação (ALI & AL NIAIMI, 2025). Acredita-se que essa inflamação crônica contribua para a ativação contínua de melanócitos e para a liberação de mediadores inflamatórios que promovem a melanogênese (ALI & AL NIAIMI, 2025). Assim, a inflamação dérmica pode explicar por que tratamentos exclusivamente despigmentantes podem não ser suficientes e por que abordagens anti-inflamatórias e antioxidantes podem desempenhar um papel importante no controle da doença (ALI & AL NIAIMI, 2025).

Por fim, além dos mecanismos celulares, estruturais e vasculares, fatores sistêmicos também modulam a fisiopatologia do melasma, destacando-se a influência hormonal. A associação entre hormônios sexuais femininos e melasma é bem estabelecida. Isso é evidenciado pela maior prevalência de melasma entre mulheres de várias etnias em idade reprodutiva (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Dis-

túrbios nos hormônios sexuais femininos estimulam a melanogênese, como observado durante a gravidez, terapia de reposição hormonal e uso de contraceptivos orais (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Os hormônios sexuais femininos, incluindo estrogênio e progesterona, são considerados importantes fatores desencadeadores (ALI & AL NIAIMI, 2025).

Os efeitos do estrogênio e da progesterona no desenvolvimento do melasma facial são mediados pelos receptores $Er\alpha/ER1$, $Er\beta/ER2$ e PR. O estrogênio aumenta a atividade da tirosinase e o depósito de melanina epidérmica, sendo que o estradiol regula positivamente tirosinase, TYRP1 e TYRP2 ao bloquear a PKA (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). Em um estudo de 2009, o estrogênio foi associado ao aumento da síntese de melanina por meio da regulação positiva da tirosinase e TRP-1, e pode também aumentar a melanogênese indiretamente ao estimular a liberação de mediadores pró-inflamatórios e fatores de crescimento por queratinócitos e fibroblastos (ALI & AL NIAIMI, 2025). A pele lesional apresenta superexpressão de $ER\beta$ na epiderme e em fibroblastos dérmicos superiores, e sua ativação em melanócitos promove diretamente a melanogênese (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022). O estradiol também ativa a via Wnt/ β -catenina em queratinócitos e mantém a hiperpigmentação ao aumentar vasos sanguíneos e superexpressar ET-1; a ativação de $Er\alpha$ eleva VEGF e proliferação endotelial, e o secretoma de células endoteliais microvasculares estimula a melanogênese via ET-1/receptor de endotelina, aumentando tirosinase e TYRP2 e induzindo fosforilação de MITF (MORGADO-CARRASCO *et al.*, 2022).

Já o papel da progesterona é menos claro (ALI & AL NIAIMI, 2025). Um estudo *in vitro* mostrou que altos níveis de progesterona po-

dem aumentar o número de dendritos melanocíticos, sugerindo possível estímulo na transferência de melanossomas. No entanto, outras pesquisas sugerem que a progesterona pode bloquear parcialmente a melanogênese, o que demonstra que seu papel ainda é controverso (ALI & AL NIAIMI, 2025).

Diagnóstico

Diagnosticar e tratar adequadamente os distúrbios de hiperpigmentação facial são essenciais para obter resultados positivos para o paciente e ajudar a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Isso pode ajudar a definir as expectativas de prognóstico e a esclarecer as opções de tratamento (SYDER *et al.*, 2023).

A manifestação característica do melasma é a de máculas bilaterais assintomáticas que variam de cor castanho-claro a castanho-escuro, distribuídas tipicamente nas regiões malares, testa, lábio superior e/ou mandíbula, apresentando bordas irregulares. Esta apresentação clínica é, em geral, tão distinta que o diagnóstico é frequentemente simples e estabelecido clinicamente. Para auxiliar na confirmação diagnóstica e, crucialmente, para determinar a profundidade da deposição de melanina, são empregues o exame clínico com a lâmpada de Wood e a dermatoscopia. A lâmpada de Wood é um dispositivo econômico, não invasivo e de fácil utilização que, ao emitir luz UV (320–400 nm, ou UVA1) em ambiente escuro, realça o contraste da pele hiperpigmentada através da variação da fluorescência e das bordas da lesão. Sob essa luz, o melasma epidérmico tipicamente apresenta acentuação (realce do contraste), enquanto o melasma dérmico não demonstra alteração significativa no padrão de pigmentação. A avaliação dermatoscópica, por sua vez, permite uma classificação mais refinada: o melasma epidérmico exibe predominantemente a cor marrom, com ilhas dispersas de rede reticular e finos grânulos escuros na superfície. Já o melas-

ma dérmico caracteriza-se por uma coloração que varia de castanho a cinza-acinzentado (efeito Tyndall), com envolvimento mais uniforme, ausência de áreas de pele poupada, e um padrão reticuloglobular, frequentemente acompanhado de telangiectasias. O melasma misto apresenta, por definição, uma combinação das características observadas nos subtipos epidérmico e dérmico. Em contextos de pesquisa ou para avaliação celular, a microscopia confocal de reflexão (MCR) pode ser utilizada, e a biópsia da pele pode ser realizada para confirmar o diagnóstico em casos atípicos ou, mais frequentemente, para afastar outros diagnósticos diferenciais (DOOLAN & GUPTA, 2021).

Epidemiologia

O melasma é uma condição dermatológica comum cuja prevalência varia conforme etnia, fototipo e intensidade de exposição solar. No Brasil, estudos epidemiológicos demonstram que entre 34% das mulheres e 6% dos homens apresentam a condição, e estima-se que 15–35% das mulheres adultas possam ser afetadas. A doença ocorre predominantemente em mulheres em idade fértil, com razão aproximada de 9–10 mulheres para cada homem afetado. O melasma é mais frequente em indivíduos com fototipos intermediários (III–V) da classificação de Fitzpatrick, sendo incomum em fototipos extremos. A prevalência é maior em populações latino-americanas, asiáticas, do Oriente Médio e mediterrâneo-africanas, além de regiões intertropicais com elevada exposição solar. Fatores como radiação UV crônica, predisposição genética e estímulos hormonais durante o menacme contribuem para seu desenvolvimento e persistência (HANDEL *et al.*, 2014).

Tratamento

O melasma é uma condição crônica, multifatorial, de etiologia pouco clara, natureza imutavelmente refratária e frequentes recidivas.

Atualmente há disponibilidade de múltiplos tratamentos distintos, incluindo intervenções farmacológicas tópicas e sistêmicas, terapias de luz e laser e abordagens combinadas, porém a heterogeneidade das respostas e a limitada durabilidade dos resultados permanecem desafios centrais. (MCKESEY *et al.*, 2020) Além disso, a hiperpigmentação pós-tratamento, especialmente em fototipos elevados, e a necessidade de terapias prolongadas contribuem para a dificuldade do manejo contínuo (LIU *et al.*, 2021). A partir da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, a fotoproteção rigorosa emerge como eixo terapêutico fundamental, uma vez que tanto a radiação ultravioleta quanto a luz visível exacerbam a atividade melanocítica, amplificam a inflamação dérmica e intensificam o componente vascular do melasma (ARTZI *et al.*, 2021). As revisões sistemáticas reforçam a superioridade de filtros solares de amplo espectro associados a pigmentos que bloqueiam luz visível, os quais demonstram impacto significativo na prevenção da recidiva e na estabilidade dos ganhos terapêuticos (MCKESEY *et al.*, 2020).

Dentre as intervenções tópicas, a hidroquinona destaca-se como o despigmentante com maior evidência, apresentando eficácia consistente em ensaios randomizados devido à sua potente inibição da tirosinase e consequente redução da melanogênese (MCKESEY *et al.*, 2020). Contudo, efeitos adversos como irritação, dermatite de contato e, raramente, ocronose associada ao uso prolongado, limitam sua utilização em terapias contínuas (MCKESEY *et al.*, 2020). Por outro lado, a combinação tripla clássica, que é composta por hidroquinona, tretinoína e corticosteroide, figura como padrão-ouro farmacológico, apresentando clareamento mais rápido e mais robusto devido à ação sinérgica entre redução da melanina, aceleração da renovação epidérmica e controle inflamatório

(MCKESEY *et al.*, 2020). Esta combinação, por atuar simultaneamente em diferentes alvos fisiopatológicos, se aproxima de uma abordagem multimodal racionalizada (ARTZI *et al.*, 2021). Ademais, agentes como o ácido azelaico, niacinamida, cisteamina, ácido kójico e combinações com ácido tranexâmico tópico tornam-se alternativas úteis para pacientes intolerantes à hidroquinona ou para terapias prolongadas, embora apresentem menor robustez metodológica quando comparados aos agentes padrão-ouro (MCKESEY *et al.*, 2020).

No âmbito sistêmico, o ácido tranexâmico oral emergiu como um dos avanços mais relevantes da última década, especialmente para casos moderados a graves e refratários (LIU *et al.*, 2021). Seu mecanismo, que envolve inibição da conversão de plasminogênio em plasmina, reduz fatores inflamatórios e angiogênicos que perpetuam a atividade melanocítica, dirigindo-se a aspectos antes negligenciados da fisiopatologia do melasma (ARTZI *et al.*, 2021). Ensaios randomizados demonstraram reduções significativas em MASI e taxas superiores de resposta quando o TXA é associado ao tratamento tópico tradicional (LIU *et al.*, 2021). Todavia, o risco potencial trombótico exige seleção criteriosa e impede sua indicação universal, reforçando a necessidade de protocolos bem definidos e acompanhamento especializado (MCKESEY *et al.*, 2020).

As terapias com dispositivos energéticos, especialmente lasers e luz intensa pulsada (IPL), ocupam papel controverso na literatura (LIU *et al.*, 2021). A meta-análise em rede posicionou o Q-switched Nd:YAG 1064 nm como a intervenção com maior probabilidade de eficácia imediata (maior SUCRA), seguido por IPL e lasers fracionados ablativos (LIU *et al.*, 2021). Apesar dos resultados iniciais promissores, enfatiza-se a natureza frequentemente transitória do clareamento e os riscos elevados de

hiperpigmentação pós-inflamatória, particularmente em fototipos intermediários a altos, além do potencial de exacerbação do quadro quando utilizados sem preparo adequado da barreira cutânea (MCKESEY *et al.*, 2020). O componente vascular e a inflamação persistente dificultam a estabilidade dos resultados obtidos por energias luminosas, exigindo protocolos altamente individualizados para redução de recaídas (ARTZI *et al.*, 2021). Ao analisar o uso de peelings químicos, vê-se que ele demonstra eficácia inferior quando comparado a regimes tópicos bem conduzidos, com benefício limitado e risco aumentado de PIH, restringindo seu papel a estratégias adjuvantes em profissionais experientes (MCKESEY *et al.*, 2020). Ademais, técnicas como *microneedling* apresentaram as maiores taxas de eventos adversos, destacando a necessidade de precaução e criteriosa seleção dos pacientes (LIU *et al.*, 2021).

Observa-se que o manejo do melasma exige forte individualização e compreensão cuidadosa de sua fisiopatologia, uma vez que múltiplas vias, como melanogênese, inflamação, componente vascular e dano actínico, participam de sua persistência (ARTZI *et al.*, 2021). O manejo racional do melasma, baseado na melhor evidência disponível, estrutura-se em três pilares principais: fotoproteção rigorosa, terapias tópicas de maior nível de evidência e o uso complementar de ácido tranexâmico oral em pacientes selecionados (MCKESEY *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021). Terapias baseadas em luz e laser permanecem como adjuvantes em protocolos individualizados, especialmente diante do risco de hiperpigmentação pós-inflamatória e da resposta variável (LIU *et al.*, 2021; ARTZI *et al.*, 2021). Assim, integrar o entendimento fisiopatológico ao planejamento terapêutico representa a estratégia mais promissora para melhorar o controle clínico e mitigar as recorrências que

caracterizam o prognóstico desafiador do melasma (ARTZI *et al.*, 2021).

Evidências Recentes

Nos últimos anos, as evidências sobre o manejo do melasma têm reforçado a necessidade de uma abordagem verdadeiramente multimodal e centrada na fisiopatologia da doença. Uma revisão sistemática publicada em 2025 demonstrou que protocolos combinados — especialmente aqueles que associam agentes tópicos a procedimentos como laser ou *peelings* — apresentam resultados superiores em comparação às monoterapias, destacando a importância de estratégias integradas para reduzir a hiperpigmentação e prolongar a manutenção clínica (FERNANDES *et al.*, 2025). Esse mesmo trabalho também apontou novas moléculas despigmentantes emergentes, incluindo moduladores da tirosinase e derivados de ácido tranexâmico, como potenciais adjuvantes em casos refratários.

Entre essas terapias, o ácido tranexâmico (TXA) tem ganhado forte protagonismo. Uma revisão integrativa de 2024 demonstrou que tanto as formulações tópicas quanto as intradérmicas de TXA apresentam perfil de segurança favorável e reduções clinicamente significativas do MASI, sobretudo quando utilizadas em protocolos combinados e em estratégias de manutenção contínua (SILVA *et al.*, 2024). Esse achado é reforçado por um consenso de especialistas de 2023, que descreve o TXA tópico como alternativa válida em pacientes intolerantes à hidroquinona ou em quadros persistentes, reforçando seu papel como parte estruturante de algoritmos modernos de tratamento (ALEXIS & SIEGEL *et al.*, 2023).

A literatura recente também reforça o potencial terapêutico da associação entre laser e TXA. Uma meta-análise de 2023 encontrou reduções significativas dos escores MASI e mMASI ($P < 0,0001$) quando o TXA tópico era

associado ao laser fracionado, sobretudo CO₂, sugerindo efeito sinérgico na redução da melanina epidérmica e dérmica (KHATTAB *et al.*, 2023). Em linha semelhante, um ensaio clínico randomizado publicado em 2025 com 160 pacientes comparou laser isolado versus laser associado ao TXA tópico. O grupo combinado teve maior redução da profundidade pigmentar, melhor textura cutânea, menos efeitos adversos e taxas de recidiva significativamente mais baixas após 6 e 12 meses (SHAFIQ *et al.*, 2025).

Por fim, uma ampla revisão publicada em 2024 no *American Journal of Clinical Dermatology* sintetizou que o manejo contemporâneo do melasma deve integrar fotoproteção rigorosa — inclusive contra luz visível — agentes despigmentantes com evidência, ácido tranexâmico em múltiplas vias e o uso criterioso de terapias baseadas em energia, como lasers e LED, entendendo que a etiopatogenia complexa do melasma envolve hiperatividade melanocítica, inflamação crônica de baixo grau, alterações vasculares e dano actínico cumulativo (FARAG *et al.*, 2024). Assim, o conjunto das evidências recentes converge para uma condução personalizada, contínua e fisiopatologicamente orientada como o caminho mais eficaz para reduzir a hiperpigmentação e minimizar recidivas.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o melasma se configura como uma afecção cutânea de elevada complexidade fisiopatológica, cuja gênese ultrapassa a tradicional concepção de um distúrbio exclusivamente melanocítico. Evidências contemporâneas demonstram que sua manifestação decorre da interação intrincada entre predisposição genética, estímulos hormonais, radiação ultravioleta e luz visível, processos inflamatórios persistentes, alterações da matriz dérmica, disfunção da membrana basal e incremento da angiogênese. Tais achados reposicionam o melasma

como uma condição que envolve múltiplas unidades histofisiológicas da pele, como os melanócitos, queratinócitos, fibroblastos, mastócitos e células endoteliais, assim compondo um microambiente fotoexacerbado e biologicamente hiper-reativo.

É fundamental o reconhecimento dessa natureza multifatorial, pois explica tanto a variabilidade fenotípica quanto a resposta terapêutica frequentemente limitada e a elevada tendência à recidiva. Assim, a conduta clínica contemporânea deve transcender o enfoque restrito à supressão da melanogênese, adotando estratégias integradas que incluam uma fotoproteção de amplo espectro (UV e luz visível), modulação inflamatória, controle da angiogênese, restauração da integridade dérmica e manejo do estresse oxidativo.

Apesar dos progressos significativos na compreensão dos mecanismos envolvidos, persistem desafios no estabelecimento de tratamentos de eficácia sustentável e protocolos universalmente padronizados. A continuidade das investigações translacionais, aliada ao desenvolvimento de tecnologias tópicas e sistêmicas mais específicas, como sistemas nanoestruturados, moduladores de vias parácrinas e agentes vasculares, representa um caminho essencial para a evolução terapêutica.

Diante disso, o melasma permanece como condição de manejo complexo na prática dermatológica, tanto pelo comportamento crônico-recidivante quanto por seu impacto estético e psicossocial. Uma abordagem diagnóstica minuciosa, associada a terapias combinadas e personalizadas, constitui o eixo central para otimizar resultados e reduzir recidivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY ASSOCIATION. Melasma: Causes. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/melasma-causes>. Acesso em: 10 nov. 2025.
- ALI, L.; AL NIAIMI, F. Pathogenesis of Melasma Explained. *International Journal of Dermatology*, v. 64, n. 7, p. 1201-1212, 2025. DOI:10.1111/ijd.17718.
- ARTZI, O. *et al.* The Pathogenesis of Melasma and Implications for Treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 20, n. 10, p. 3141-3148, out. 2021. doi:10.1111/jocd.14382.
- BASIT, H.; GODSE, K. V.; AL ABOUD, A. M. Melasma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- BELDA JUNIOR, W.; DI CHIAICCHIO, N.; CRIADO, P. R. Tratado de Dermatologia. 2. ed. v. 1. São Paulo: Atheneu, 2018.
- CESTARI, T. *et al.* Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Archives of Dermatological Research*, v. 310, n. 10, p. 827-831, 2018. doi:10.1007/s00403-018-1861-5.
- DESHPANDE SS, *et al.* Cross-sectional study of psychiatric morbidity in patients with melasma. *Indian Journal of Psychiatry*, v. 60, n. 3, p. 324-328, 2018. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_115_16.
- DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. *Australian Journal of General Practice*, v. 50, n. 12, p. 880-885, dez. 2021. DOI: 10.31128/AJGP-05-21-6002.
- ESPÓSITO, A. C. C. *et al.* Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. *Dermatology and Therapy*, v. 12, n. 9, p. 1967-1988, 29 jul. 2022. doi:10.1007/s13555-022-00779-x.
- GHASEMIYEH, P.; FAZLINEJAD, R.; KIAFAR M.R. *et al.* Different therapeutic approaches in melasma: advances and limitations. *Frontiers in Pharmacology*. 2024, v. 15, p. 1337282. DOI: 10.3389/fphar.2024.1337282.
- HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 89, n. 5, p. 771-82, set./out. 2014. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063>.
- LIU, Y. *et al.* Comparison of the Efficacy of Melasma Treatments: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 713554, 2021. doi:10.3389/fmed.2021.713554.
- McKESEY, J.; TOVAR-GARZA, A.; PANDYA, A. G. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 21, n. 2, p. 173-188, 2020. DOI: 10.1007/s40257-019-00488-w.
- MIAO, F. *et al.* Unraveling Melasma: From Epidermal Pigmentation to Microenvironmental Dysregulation. *Biology (Basel)*, v. 14, n. 10, p. 1402, 13 out. 2025. <https://doi.org/10.3390/biology14101402>.
- MORGADO-CARRASCO, D.; PIQUERO-CASALS, J.; GRANGER, C. Melasma: the need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 38, p. 515-521, 2022. DOI:10.1111/phpp.12783.
- OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and Therapy*, v. 7, n. 3, p. 305-318, jul. 2017. doi:10.1007/s13555-017-0194-1.
- RAJANALA, S.; MAYMONE, M. B. C. C.; VASHI, N. A. Melasma Pathogenesis: A Review of the Latest Research, Pathological Findings, and Investigational Therapies. *Dermatology Online Journal*, v. 25, n. 10, 2019. DOI:10.5070/D32510045810.
- SYDER, N. C. *et al.* Disorders of facial hyperpigmentation. *Dermatologic Clinics*, v. 41, n. 3, p. 393-405, jul. 2023. DOI: 10.1016/j.det.2023.02.005.