

TERAPIAS DE NOVA GERAÇÃO PARA O MELASMA ASSOCIADO A ALTERAÇÕES HORMONAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

NEXT-GENERATION THERAPIES FOR MELASMA ASSOCIATED WITH HORMONAL CHANGES: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

APARECIDA DE SOUZA CAVALCANTE¹; EDILMA SANTIAGO SANTOS¹; NAIANE DA SILVA RAMOS¹; DEUSILENE SOUZA VIEIRA DALL'ACQUA²

¹ Acadêmicas cursando o 9º período do curso de Biomedicina do Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA, Aparecida de Souza Cavalcante, E-mail: cavalcantecida11@gmail.com. Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4674620725841923>. Edilma Santiago Santos, E-mail: edilmasantiago12@gmail.com. Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0016386648990189>. Naiane da Silva Ramos, E-mail: naianeramos574@gmail.com. Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2293260145230072>. ² A professora e orientadora do curso em Porto Velho - FIMCA Deusilene Souza Vieira Dall'Acqua, E-mail: vieira.deusilene@gmail.com.br Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9563593830946503>.

DOI10.37157/fimca.v13i1.1258

RESUMO

O melasma é uma dermatose hiperpigmentar crônica adquirida, caracterizada pelo surgimento de máculas acastanhadas em áreas fotoexpostas na face, acometendo predominantemente mulheres em idade reprodutiva. Sua etiopatogenia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta, fatores inflamatórios, alterações vasculares e, principalmente, influências hormonais relacionadas à gestação, uso de contraceptivos hormonais e terapia de reposição hormonal. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca das terapias de nova geração utilizadas no tratamento do melasma associado a alterações hormonais, bem como seus impactos clínicos e na qualidade de vida das pacientes. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por meio de buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando artigos publicados entre 2019 e 2026. Os resultados demonstraram avanços significativos no manejo terapêutico da doença, destacando-se o uso do ácido tranexâmico por vias oral, tópica e intradérmica, os lasers de picossegundos, microagulhamento associado a agentes despigmentantes, peelings químicos modernos e terapias combinadas. Essas abordagens apresentaram maior eficácia na redução da hiperpigmentação, menor taxa de recorrência e melhores índices de satisfação das pacientes quando comparadas aos tratamentos convencionais isolados. Além dos benefícios clínicos, observou-se melhora significativa da autoestima, da percepção da imagem corporal e da qualidade de vida. Conclui-se que as terapias de nova geração representam alternativas promissoras para o tratamento do melasma associado a alterações hormonais, reforçando a importância de abordagens individualizadas e multidisciplinares para o manejo dessa condição dermatológica de elevada prevalência e impacto psicossocial.

Palavras-chave: Melasma; Alterações Hormonais; Terapias Inovadoras; Hiperpigmentação Cutânea; Qualidade de Vida .

ABSTRACT

Melasma is an acquired chronic hyperpigmentary dermatosis characterized by the appearance of brownish macules on sun-exposed areas of the face, predominantly affecting women of reproductive age. Its etiopathogenesis is multifactorial, involving genetic predisposition, ultraviolet radiation exposure, inflammatory factors, vascular changes, and—most notably—hormonal influences related to pregnancy, hormonal contraceptive use, and hormone replacement therapy. This study aimed to analyze scientific evidence regarding next-generation therapies used to

treat melasma associated with hormonal changes, as well as their clinical impact and effects on patients' quality of life. It is an integrative literature review conducted via searches in the PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, and Virtual Health Library (VHL) databases, covering articles published between 2019 and 2026. The results demonstrated significant advances in the therapeutic management of the disease, highlighting the use of tranexamic acid (via oral, topical, and intradermal routes), picosecond lasers, microneedling combined with depigmenting agents, modern chemical peels, and combination therapies. These approaches showed greater efficacy in reducing hyperpigmentation, lower recurrence rates, and higher patient satisfaction scores compared to conventional monotherapies. Beyond clinical benefits, significant improvements were observed in self-esteem, body image perception, and quality of life. It is concluded that next-generation therapies represent promising alternatives for treating melasma associated with hormonal changes, reinforcing the importance of individualized, multidisciplinary approaches to managing this dermatological condition, which has high prevalence and significant psychosocial impact.

Keywords: Melasma; Hormonal Changes; Tranexamic Acid; Cutaneous Hyperpigmentation; Quality of Life.

INTRODUÇÃO

O melasma constitui uma hipermelanose adquirida, crônica e recorrente, caracterizada clinicamente pelo aparecimento de máculas e manchas hiperpigmentadas, geralmente simétricas, de tonalidade castanho-clara a castanho-escura, predominantes em áreas fotoexpostas, especialmente na região centrofacial, malar e mandibular. Embora não represente uma condição de caráter maligno, sua elevada visibilidade e persistência podem produzir repercussões significativas sobre a autoestima, a percepção da imagem corporal e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Sua ocorrência é particularmente frequente em mulheres em idade reprodutiva e em indivíduos com fototipos cutâneos intermediários a elevados, configurando uma dermatose de relevância clínica e estética em

populações de regiões com intensa exposição à radiação solar.

Durante muitos anos, o melasma foi compreendido predominantemente como uma alteração decorrente da hiperatividade dos melanócitos. Entretanto, avanços na dermatologia molecular demonstraram que sua fisiopatologia é substancialmente mais complexa. Esposito *et al* (2022) descrevem o melasma como uma discromia multifatorial resultante da interação entre predisposição genética, exposição à radiação solar, fatores hormonais e processos inflamatórios. Os autores ressaltam que as alterações não estão restritas aos melanócitos, envolvendo também modificações na epiderme, membrana basal e derme superior, além de alterações vasculares, fibroblastos senescentes, mastócitos, estresse oxidativo e mecanismos

parácrinos envolvidos na melanogênese. Essa compreensão ampliada modificou progressivamente a abordagem terapêutica da doença, favorecendo estratégias destinadas a múltiplos alvos fisiopatológicos.

Entre os fatores envolvidos na gênese e na exacerbação do melasma, as alterações hormonais apresentam especial relevância. A maior prevalência entre mulheres, o surgimento ou agravamento durante a gestação e a associação observada com determinadas exposições hormonais sustentam a participação do ambiente endócrino na modulação da melanogênese. Espósito *et al.* (2022) incluem os hormônios sexuais e a gestação entre os principais componentes endógenos associados à manifestação do melasma, especialmente quando associados à predisposição genética e à exposição solar. Evidências moleculares mais recentes têm aprofundado essa relação. Wang, Ma e Zhang (2025) destacam que estrogênio e progesterona participam da regulação da atividade melanocítica por meio de vias genômicas e não genômicas, influenciando enzimas, receptores e fatores de transcrição relacionados à síntese de melanina.

A interação entre as vias hormonais pode, portanto, contribuir para a manutenção do fenótipo hipermelanogênico observado no

melasma. Os autores também apontam que a compreensão dos mecanismos endócrinos poderá favorecer, futuramente, estratégias terapêuticas mais personalizadas, embora intervenções direcionadas especificamente aos receptores e às vias hormonais ainda permaneçam predominantemente no campo investigacional. A influência hormonal não deve ser analisada isoladamente. A radiação ultravioleta e a luz visível permanecem importantes fatores desencadeantes e agravantes, podendo atuar de maneira sinérgica com mecanismos endócrinos, inflamatórios e vasculares.

Consequentemente, a abordagem contemporânea do melasma ultrapassa o conceito de simples inibição da síntese de melanina e passa a considerar uma rede de alterações envolvendo melanócitos, queratinócitos, fibroblastos, mastócitos, vasos sanguíneos, mediadores inflamatórios e componentes da matriz extracelular Espósito *et al.* (2022). Essa multiplicidade de mecanismos contribui para explicar tanto a resistência terapêutica quanto as frequentes recidivas observadas após a interrupção dos tratamentos. Historicamente, a hidroquinona, isoladamente ou associada a outros agentes, consolidou-se como uma das principais opções terapêuticas para o melasma. O consenso

internacional conduzido por Sarkar *et al* (2026), envolvendo especialistas em distúrbios pigmentares de diferentes países, mantém a fotoproteção de amplo espectro como elemento indispensável do manejo e reconhece a combinação tripla contendo hidroquinona, quando adequadamente indicada e supervisionada, como referência terapêutica.

Entretanto, a necessidade de tratamentos prolongados, a possibilidade de eventos adversos e a ocorrência de pacientes refratários têm estimulado a investigação de alternativas terapêuticas e combinações capazes de atuar sobre diferentes componentes da fisiopatologia. Nesse contexto, o conceito de terapias de nova geração ganha importância. Essas estratégias incluem novos agentes despigmentantes e moduladores da melanogênese, ácido tranexâmico por diferentes vias de administração, sistemas avançados de liberação de fármacos, microagulhamento associado ao *drug delivery*, procedimentos baseados em energia e diferentes tecnologias de laser e luz, radiofrequência e microagulhamento, terapias regenerativas e abordagens combinadas. Outras estratégias destinadas a componentes vasculares, inflamatórios e oxidativos da doença estão sendo estudadas, refletindo a mudança de paradigma no tratamento do melasma.

Entre essas alternativas, o ácido tranexâmico (ATX) tem adquirido expressiva relevância, pois interfere na conversão do plasminogênio em plasmina e, consequentemente, em vias relacionadas à liberação de mediadores capazes de estimular a melanogênese. A literatura contemporânea descreve sua utilização por via tópica, intradérmica e oral, isoladamente ou em combinação com outras intervenções. Revisões recentes apontam resultados favoráveis na redução dos índices de gravidade do melasma, embora ressaltem heterogeneidade entre protocolos, doses, vias de administração e duração dos tratamentos, além da necessidade de adequada avaliação de segurança, particularmente na utilização sistêmica Olugbade e Negbenebor (2024).

Outra tendência relevante consiste na associação do microagulhamento aos agentes despigmentantes. O procedimento produz microcanais transitórios no estrato córneo, favorecendo a permeação de substâncias ativas e podendo potencializar estratégias terapêuticas combinadas. Feng, Su e Xie (2024), em revisão sistemática e metanálise, observaram redução significativa dos escores de gravidade do melasma após a associação entre microagulhamento e ácido tranexâmico tópico, embora os autores ressaltam a heterogeneidade dos estudos e a

necessidade de ensaios clínicos metodologicamente mais robustos. Da mesma forma, Olugbade e Negbenebor (2024), ao analisarem ensaios clínicos envolvendo essas modalidades, identificaram resultados promissores para a utilização combinada do ácido tranexâmico e do microagulhamento.

Mais recentemente, Wang, Ma e Zhang (2025), em revisão sistemática e metanálise, verificaram que a combinação de microagulhamento com ácido tranexâmico apresentou vantagem em relação ao microagulhamento isolado em determinadas análises, embora não tenha demonstrado superioridade consistente frente a todas as modalidades comparadoras. Esses achados reforçam um aspecto fundamental da literatura contemporânea: tratamentos emergentes podem ser promissores, mas sua incorporação à prática clínica deve considerar a qualidade da evidência disponível e não apenas resultados preliminares. As tecnologias baseadas em laser e outras fontes de energia continuam sendo aperfeiçoadas. Lasers Q-switched, tecnologias fracionadas, lasers de picossegundos e estratégias combinadas vêm sendo estudados principalmente em casos selecionados e refratários. Contudo, procedimentos baseados em energia requerem indicação criteriosa em indivíduos com fototipos elevados, devido ao risco de irritação, inflamação e

hiperpigmentação pós-inflamatória. O consenso internacional recente recomenda que lasers sejam empregados principalmente em situações refratárias, enquanto procedimentos como peelings químicos e microagulhamento podem funcionar como adjuvantes às terapias tópicas (Sarkar e Gupta 2026).

No campo das terapias regenerativas, o plasma rico em plaquetas (PRP) também passou a receber atenção crescente. Uma metanálise em rede recente comparando diferentes modalidades terapêuticas encontrou resultados favoráveis para PRP intradérmico, isolado ou combinado ao ácido tranexâmico oral, indicando possível papel dessas abordagens no desenvolvimento de estratégias futuras. Apesar disso, os próprios autores enfatizam a necessidade de estudos randomizados, multicêntricos e de maior escala antes da definição de protocolos universalmente aceitos. A evolução do conhecimento sobre o melasma sugere, portanto, uma transição de tratamentos exclusivamente despigmentantes para estratégias multimodais e individualizadas.

A combinação racional entre fotoproteção, agentes tópicos, terapias sistêmicas criteriosamente selecionadas, técnicas de *drug delivery*, procedimentos minimamente invasivos e tecnologias baseadas em energia representa uma

tendência crescente. Nos casos associados a alterações hormonais, essa abordagem torna-se ainda mais relevante, uma vez que o estímulo endócrino pode atuar simultaneamente com radiação solar, inflamação, alterações vasculares e predisposição genética na perpetuação da hiperpigmentação. Apesar dos avanços, permanecem lacunas importantes na literatura. Ainda não existe consenso definitivo sobre quais terapias emergentes apresentam maior eficácia especificamente em pacientes cujo melasma está associado a alterações hormonais. Além disso, estudos diferem quanto às características das populações avaliadas, fototipos, instrumentos de mensuração, concentrações dos medicamentos, duração das intervenções e períodos de acompanhamento. A elevada taxa de recorrência também evidencia a necessidade de investigar não apenas o clareamento inicial das lesões, mas a manutenção dos resultados e a segurança em longo prazo.

Diante desse cenário, torna-se pertinente reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre as terapias contemporâneas e emergentes destinadas ao tratamento do melasma associado às alterações hormonais, identificando seus mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança, limitações e perspectivas terapêuticas, com ênfase nas estratégias capazes de atuar sobre os

diferentes componentes fisiopatológicos envolvidos na doença. Pretende-se, dessa forma, contribuir para uma compreensão atualizada do manejo do melasma e fornecer subsídios científicos para abordagens terapêuticas mais seguras e fundamentadas em evidências.

MÉTODOS E MATERIAIS

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, conduzida de forma sistematizada, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, com o objetivo de identificar, reunir, avaliar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca das terapias contemporâneas e de nova geração utilizadas no tratamento do melasma associado a alterações hormonais. A escolha desse método justifica-se pela possibilidade de incorporar estudos com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo uma compreensão abrangente do conhecimento produzido sobre a temática e a identificação de lacunas que possam direcionar futuras investigações.

Segundo Whittemore e Knafl (2005), a integrativa constitui um método de investigação que possibilita a síntese sistemática e ordenada das evidências disponíveis, integrando resultados de pesquisas experimentais e não experimentais e contribuindo para a incorporação de evidências à prática

clínica. No contexto nacional, Mendes, Silveira e Galvão (2008) destacam que esse tipo de revisão permite reunir e sintetizar conhecimentos científicos sobre um determinado problema de investigação, favorecendo o aprofundamento teórico e a tomada de decisão fundamentada em evidências.

Para a condução da revisão, foram adotadas as seis etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008) para o desenvolvimento de revisões integrativas: (1) identificação do tema e elaboração da questão norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação crítica das publicações incluídas; (5) interpretação e síntese dos resultados; e (6) apresentação da revisão e das evidências encontradas. O delineamento metodológico encontra-se alinhado ao objetivo já estabelecido no estudo, que consiste em analisar as evidências relacionadas às terapias de nova geração aplicadas ao melasma associado a alterações hormonais, considerando mecanismos de ação, eficácia, segurança, limitações e perspectivas terapêuticas.

A questão norteadora da presente revisão foi estruturada com base na estratégia PICO, recurso metodológico utilizado para a construção de questões de pesquisa e para o direcionamento da

busca bibliográfica de evidências científicas. Segundo Santos, Pimenta e Nobre (2007), a estratégia PICO pode ser empregada na construção de questões de pesquisa de diferentes naturezas oriundas da prática clínica, contribuindo para a definição adequada das informações necessárias à resolução da questão investigada e para a elaboração da estratégia de busca das evidências. Essa estratégia possibilita organizar os principais elementos envolvidos na pergunta de investigação, favorecendo maior objetividade na definição dos descritores e na identificação dos estudos relevantes. O acrônimo PICO corresponde aos componentes Population (P – população ou paciente), Intervention (I – intervenção), Comparison (C – comparação ou controle) e Outcome (O – desfecho) Santos, Pimenta e Nobre (2007).

INVESTIGAÇÃO

Para esta investigação, os componentes da estratégia PICO foram definidos da seguinte forma:

- P – População: indivíduos mulheres, com diagnóstico de melasma associado ou relacionado a alterações ou influências hormonais;
- I – Intervenção: terapias de nova geração, inovadoras ou emergentes utilizadas no tratamento do melasma;

- C – Comparação: tratamentos convencionais, ausência de tratamento ou comparação entre diferentes modalidades terapêuticas, quando disponíveis;

- O – Desfechos: redução da hiperpigmentação e da gravidade do melasma, melhora dos índices clínicos de avaliação, segurança terapêutica, ocorrência de efeitos adversos, recorrência, satisfação das pacientes e impacto sobre a qualidade de vida.

A partir da delimitação desses componentes, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a segurança e a aplicabilidade das terapias de nova geração no tratamento do melasma associado a alterações hormonais?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), conforme delimitado no protocolo desta revisão. A seleção dessas bases teve como finalidade proporcionar ampla cobertura da produção científica nacional e internacional relacionada à dermatologia, medicina estética e terapias aplicadas aos distúrbios da pigmentação cutânea. Foram considerados estudos publicados no período compreendido

entre janeiro de 2019 e maio de 2026, com o objetivo de privilegiar evidências científicas contemporâneas e contemplar os avanços mais recentes relacionados às tecnologias, intervenções e estratégias terapêuticas empregadas no tratamento do melasma associado a alterações hormonais.

Para a identificação dos estudos, foram utilizados descritores e termos relacionados ao objeto desta investigação, empregados isoladamente ou em diferentes combinações, de acordo com as especificidades de cada base de dados. Foram adotados os seguintes termos: Melasma, Hiperpigmentação, Pigmentação da Pele, Hormônios, Alterações Hormonais, Estrogênios, Progesterona, Gravidez, Contraceptivos, Ácido Tranexâmico, Microagulhamento, Terapia a Laser, Plasma Rico em Plaquetas, Peeling Químico, Sistemas de Liberação de Fármacos, Fototerapia, Radiofrequência, Agentes Despigmentantes, Tratamento e Terapêutica.

Com adaptações realizadas de acordo com os mecanismos de busca e as particularidades de indexação de cada base de dados. Segundo Santos, Pimenta e Nobre (2007), a combinação adequada entre descritores e operadores booleanos contribui para a elaboração de estratégias de busca direcionadas à recuperação de evidências científicas relacionadas à

questão de pesquisa. Nesse contexto, o operador AND foi empregado para estabelecer a interseção entre diferentes conceitos, restringindo os resultados aos estudos que apresentassem simultaneamente os termos pesquisados, enquanto o operador OR foi utilizado para combinar termos equivalentes, sinônimos ou conceitualmente relacionados, ampliando a sensibilidade e a abrangência da busca. As combinações foram estruturadas de maneira a contemplar os três eixos centrais da investigação: melasma, alterações hormonais e intervenções terapêuticas, sendo posteriormente adaptadas às características das bases de dados utilizadas.

Foram estabelecidos previamente critérios de elegibilidade para conferir maior rigor, transparência e reprodutibilidade ao processo de seleção das publicações. Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: a) artigos científicos publicados entre 2019 e 2026; b) estudos disponíveis em português, inglês ou espanhol; c) pesquisas envolvendo pacientes com melasma ou investigações diretamente relacionadas à fisiopatologia e ao tratamento da doença; d) estudos que abordassem a relação do melasma com fatores hormonais, tais como estrogênio, progesterona, gestação, uso de contraceptivos hormonais e terapia

hormonal; e) estudos sobre terapias inovadoras, emergentes ou contemporâneas para o tratamento do melasma; f) ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos prospectivos, estudos retrospectivos, estudos observacionais, estudos comparativos, revisões sistemáticas e metanálises; g) publicações contendo dados referentes à eficácia, segurança, mecanismos de ação, eventos adversos, recorrência, qualidade de vida ou satisfação das pacientes; h) artigos disponíveis com texto completo e informações suficientes para análise dos objetivos propostos.

Foram excluídos da pesquisa os artigos que não atendem aos requisitos: a) artigos duplicados entre as bases de dados; b) editoriais, cartas ao editor, comentários, resumos de congressos, capítulos de livros, notícias, opiniões de especialistas sem metodologia científica definida e publicações sem acesso suficiente aos dados do estudo; c) estudos publicados anteriormente a 2019; d) pesquisas que abordassem exclusivamente outras causas de hiperpigmentação, sem relação com melasma; e) estudos cujo tratamento não estivesse relacionado direta ou indiretamente ao manejo do melasma; f) publicações sem descrição adequada da intervenção terapêutica ou dos resultados; g) estudos experimentais exclusivamente

in vitro ou em modelos animais quando não apresentassem aplicabilidade relevante à compreensão dos mecanismos terapêuticos abordados na presente revisão; h) artigos cujo conteúdo não respondesse à questão norteadora após leitura do texto completo. O processo de seleção das publicações foi estruturado de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), utilizado como referência para conferir maior transparência, organização e reprodutibilidade à descrição das etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

De acordo com Page *et al.* (2021), o PRISMA apresenta recomendações destinadas a favorecer uma descrição transparente e completa do processo de identificação, seleção e inclusão das evidências científicas, permitindo demonstrar de maneira sistematizada o percurso realizado até a composição da amostra final de estudos. o PRISMA apresenta recomendações destinadas a favorecer uma descrição transparente e completa do processo de identificação, seleção e inclusão das evidências científicas, permitindo demonstrar de maneira sistematizada o percurso realizado até a composição da amostra final de estudos. Para fins de organização e apresentação do percurso metodológico

desta revisão, o processo de seleção foi desenvolvido nas seguintes etapas: identificação dos registros nas bases de dados; remoção das duplicatas; triagem mediante leitura dos títulos e resumos; avaliação dos estudos potencialmente elegíveis por meio da leitura do texto completo; exclusão dos estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade; e inclusão dos estudos que constituíram a amostra final da revisão.

O processo de identificação e seleção dos estudos é apresentado por meio de fluxograma adaptado do PRISMA (Page *et al.*, 2021), contendo o número de registros identificados nas bases de dados, registros, publicações avaliadas, estudos excluídos e número total de estudos incluídos na síntese final.

Os artigos que apresentaram relação direta com a questão norteadora e com os objetivos da revisão foram analisados de maneira crítica e comparativa, considerando-se o delineamento metodológico, características da amostra, qualidade das intervenções, duração do seguimento, instrumentos utilizados para mensurar os resultados, eficácia clínica, segurança, ocorrência de efeitos adversos, possibilidade de recidiva e limitações apresentadas pelos autores. A interpretação das evidências priorizou a comparação entre as terapias convencionais e as abordagens

consideradas de nova geração, procurando determinar não apenas a capacidade de promover clareamento das lesões, mas também a segurança, manutenção dos resultados, taxa de recorrência e repercussões sobre a qualidade de vida.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de estudos científicos publicados e disponíveis em bases de dados, sem envolvimento direto de seres humanos, coleta de dados identificáveis ou intervenção em participantes, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Foram respeitados os princípios de integridade científica, autoria, propriedade intelectual e adequada identificação das fontes consultadas. Todas as informações provenientes de outros autores foram devidamente referenciadas de acordo com as normas acadêmicas vigentes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos incluídos foram sistematizados de acordo com ano de publicação, país de realização, características da amostra, delineamento metodológico, intervenção ou objeto investigado, relação com fatores hormonais, principais resultados, aspectos relacionados à segurança e conclusões dos autores. Essa organização possibilitou comparar as diferentes abordagens terapêuticas e identificar a participação direta ou indireta dos fatores hormonais no contexto do melasma.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão segundo aspectos metodológicos, relação hormonal, intervenções terapêuticas e principais resultados

AUTOR/ANO	PAÍS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	TERAPIA OBJETO	RELAÇÃO HORMONAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	SEGURANÇA	CONCLUSÃO
Filoni, Mariano e Cameli (2019)	Itália	Não se aplica	Revisão narrativa	Hormônios e pigmentação no melasma	Direta – gestação, terapias hormonais e contraceptivos orais	Evidenciou associação entre alterações hormonais e desenvolvimento/exacerbação do melasma; destacou escassez de estudos laboratoriais capazes de estabelecer relações hormonais precisas	Não se aplica	Os fatores hormonais apresentam participação relevante, porém complexa e multifatorial, na fisiopatologia do melasma
Arrowitz et al. (2019)	Estados Unidos/Alemanha	Mulheres com melasma leve a moderado	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Thiamidol versus hidroquinona	Indireta – população feminina; fator hormonal não estratificado	Houve melhora significativa do mMASI em ambos os lados tratados, demonstrando atividade	Boa tolerabilidade no estudo	O Thiamidol mostrou-se alternativa promissora à inibição da tirosinase no tratamento do melasma

AUTOR/ANO	PAÍS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	TERAPIA OBJETO	RELAÇÃO HORMONAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	SEGURANÇA	CONCLUSÃO
						despigmentante do Thiamidol		
Lyons, Moy e Herrmann (2019)	Estados Unidos	Pacientes com melasma facial	Ensaio clínico randomizado, controlado, <i>split-face</i>	Laser de picossegundos	Indireta – reconhece contribuição hormonal na etiologia, sem estratificação	Demonstrou melhora da pigmentação no lado submetido ao laser de picossegundos, embora com resposta variável	Procedimento considerado tolerável; necessidade de cautela quanto à alteração pigmentária	O laser de picossegundos pode constituir opção para casos selecionados, mas necessita de evidências comparativas adicionais
Hofny <i>et al.</i> (2019)	Egito	23 pacientes	Ensaio clínico	PRP por microinjeção/microagulhamento	Indireta – predominância feminina	Redução do mMASI e melhora clínica após PRP; diferentes formas de administração apresentaram resultados favoráveis	Microinjeções associaram-se a maior dor; eventos predominantemente locais	O PRP apresentou potencial como terapia regenerativa para o melasma
Dorgham <i>et al.</i> (2020)	Egito	478 pacientes; 13 estudos	Revisão sistemática e metanálise	<i>Peelings</i> químicos	Indireta	Ácido glicólico apresentou vantagem sobre TCA em determinadas comparações; TCA e solução de Jessner apresentaram resultados favoráveis frente à hidroquinona em análises específicas	Tolerabilidade global aceitável, com seleção adequada do paciente	<i>Peelings</i> químicos são eficazes como modalidades terapêuticas, sobretudo em associação à manutenção tópica
Kaur <i>et al.</i> (2020)	Índia	40 pacientes	Ensaio prospectivo randomizado <i>split-face</i>	Microagulhamento + ATX tópico 10%	Indireta – população predominantemente feminina	Houve melhora clínica após microagulhamento, porém o benefício adicional do ATX variou conforme o desfecho avaliado	Eritema, prurido, ressecamento, ardor e hiperpigmentação transitória foram descritos	Microagulhamento associado ao ATX é opção terapêutica possível, embora sejam necessários protocolos padronizados
Xing <i>et al.</i> (2020).	China	60 pacientes	Ensaio clínico randomizado	ATX lipossomal 1,8%; microagulhamento + ATX 5%; hidroquinona 2%	Indireta	Todas as modalidades reduziram o índice de melanina; microagulhamento + ATX e hidroquinona apresentaram respostas relevantes	ATX tópico/lipossomal e microagulhamento foram considerados seguros	Diferentes formas de administração do ATX podem constituir alternativas eficazes à terapia convencional
Zhao <i>et al.</i> (2021)	China	395 pacientes; 10 estudos	Revisão sistemática e metanálise	Plasma rico em plaquetas	Indireta	Redução significativa do mMASI após PRP; combinação PRP + microagulhamento apresentou resultados particularmente favoráveis na satisfação	Reações predominantemente leves: eritema, congestão, alterações pigmentares transitórias	PRP isolado ou combinado apresenta eficácia potencial e perfil de segurança favorável
Arida <i>et al.</i> (2021)	Brasil	20 pacientes	Ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, <i>split-face</i>	Microagulhamento + <i>drug delivery</i> de ATX	Indireta	Hemi-MASI reduziu aproximadamente 29% no lado ATX e 22% no controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os lados	Eritema, edema, dor local, hematoma e escurecimento transitório	O microagulhamento promoveu melhora, mas o ATX aplicado por <i>drug delivery</i> não proporcionou benefício adicional significativo
Lima <i>et al.</i> (2021)	Brasil	50 mulheres	Ensaio clínico randomizado, avaliador-cego	Thiamidol 0,2% versus hidroquinona 4%	Indireta mulheres	Redução do mMASI de aproximadamente 43% com Thiamidol e 33% com hidroquinona; sem diferença significativa entre grupos	Efeitos adversos predominantemente leves; dermatite alérgica de contato em duas participantes no grupo Thiamidol	Thiamidol pode ser alternativa à hidroquinona, principalmente em pacientes com intolerância ou falha terapêutica
Roggenkamp <i>et al.</i> (2021)	Alemanha/França	51 mulheres randomizadas; 48 completaram	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por veículo	Thiamidol	Indireta – população feminina	MASI apresentou melhora significativa durante 24 semanas; benefício permaneceu parcialmente após interrupção	Boa tolerabilidade; uma interrupção por intolerância local	Thiamidol demonstrou eficácia sustentada e boa tolerabilidade no melasma moderado a grave

AUTOR/ANO	PAÍS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	TERAPIA OBJETO	RELAÇÃO HORMONAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	SEGURANÇA	CONCLUSÃO
Sarkar e Gupta (2022)	Índia	7 estudos	Revisão sistemática	Plasma rico em plaquetas	Indireta	Maioria dos estudos demonstrou melhora após PRP intradérmico; resultados favoráveis também foram descritos com microagulhamento	Eventos geralmente leves e transitórios	PRP apresenta evidência moderada como alternativa ou terapia adjuvante
Gulfan <i>et al.</i> (2022)	Tailândia	30 mulheres	Ensaio randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Radiofrequência microagulhada ± polinucleotídeos	Indireta – 100% mulheres	Houve redução do índice de melanina e mMASI nos dois lados; polinucleotídeos não acrescentaram benefício estatisticamente significativo	Boa segurança; recorrência observada em aproximadamente 10%	A radiofrequência microagulhada pode atuar como terapia adjuvante, mas a adição de polinucleotídeos não demonstrou superioridade
Ren <i>et al.</i> (2023)	China	1.182 pacientes; 20 estudos	Revisão sistemática e metanálise em rede	Lasers de picossegundos e terapias comparadoras	Indireta	Diferentes protocolos de laser reduziram MASI; algumas combinações apresentaram desempenho superior às modalidades isoladas	Perfil variável conforme comprimento de onda e parâmetros; eventos pigmentares requerem atenção	Lasers de picossegundos são eficazes, mas a escolha deve ser individualizada e as combinações podem otimizar os resultados
Ma <i>et al.</i> (2023)	China	1.394 participantes; 39 estudos	Revisão sistemática e metanálise em rede	Lasers, ATX, microagulhamento e tratamentos tópicos	Indireta	Q-switched Nd:YAG + terapia tópica, ATX oral e microagulhamento + tópicos figuraram entre as estratégias de melhor desempenho	Eventos adversos variaram entre modalidades; necessidade de atenção especial aos lasers	Abordagens combinadas podem superar modalidades isoladas e reforçam o manejo multimodal
Feng, Su e Xie (2024)	China	16 estudos	Revisão sistemática e metanálise	Microagulhamento + ATX tópico	Indireta	Reduções significativas de MASI/mMASI/hemi-MASI em diferentes períodos; superioridade frente aos controles não ocorreu em todos os momentos	Eventos predominantemente leves; elevada heterogeneidade de entre estudos	A combinação constitui alternativa promissora, mas necessita de ensaios metodologicamente mais robustos
Olugbade e Negbenebor (2024)	Estados Unidos	12 ensaios clínicos	Revisão sistemática	ATX + microagulhamento	Indireta	A associação apresentou melhora das lesões e, em diversos estudos, desempenho superior às intervenções isoladas	Perfil geralmente favorável, com eventos locais associados ao microagulhamento	A associação ATX + microagulhamento é promissora, embora a heterogeneidade impeça definição de protocolo único
Sarkar e Lakhani (2024)	Índia	1.075 pacientes; 24 estudos	Revisão sistemática	Peelings químicos	Indireta	Entre os agentes avaliados, o ácido glicólico apresentou evidências consistentes de eficácia e segurança; MASI foi amplamente utilizado	Segurança considerada adequada com seleção apropriada e protocolos controlados	Peelings químicos permanecem úteis como terapia adjuvante no manejo multimodal do melasma
Alshammari <i>et al.</i> (2024)	Arábia Saudita	8 estudos	Revisão sistemática	Plasma rico em plaquetas	Indireta – maioria das amostras feminina	Reduções de MASI e melhora da satisfação foram frequentes; associações com hidroquinona ou ATX apresentaram resultados favoráveis	Evidências sugerem perfil de segurança aceitável, porém protocolos heterogêneos	PRP é promissor isoladamente ou em combinação, mas necessita de ensaios maiores e seguimento prolongado
Platsidaki <i>et al.</i> (2024)	Grécia	150 pacientes	Estudo observacional clínico-epidemiológico	Perfil clínico, epidemiológico e hormonal	Direta	Melasma relacionado à gestação em 36,1% das mulheres; contraceptivos orais associados em 17,4%; distúrbios tireoidianos em 21%	Não se aplica a intervenção terapêutica	Gestação, contraceptivos, alterações tireoidianas e exposição solar constituem fatores relevantes no desenvolvimento ou exacerbação do melasma
Guo <i>et al.</i> (2024)	China	30 pacientes	Ensaio randomizado, duplo-	ATX tópico associado à iontoforese	Indireta	Redução do MASI significativamente maior no grupo ATX e	Boa tolerabilidade no período	ATX associado à iontoforese mostrou eficácia, mas estudos

AUTOR/ANO	PAÍS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	TERAPIA OBJETO	RELAÇÃO HORMONAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	SEGURANÇA	CONCLUSÃO
			cego, placebo-controlado			aumento da luminosidade cutânea em relação ao placebo	avaliado; necessidade de seguimento mais prolongado	maiores são necessários para avaliar manutenção e recorrência
Tsai <i>et al.</i> (2025)	Taiwan	Pacientes com melasma refratário	Ensaio randomizado, controlado, <i>split-face</i>	Radiofrequência microagulhada + cisteamina tópica	Indireta	Estratégia combinada produziu melhora do melasma refratário, explorando simultaneamente remodelamento dérmico e inibição da melanogênese	Perfil de segurança considerado aceitável sob protocolo controlado	A combinação representa abordagem promissora para casos refratários, mas requer confirmação em amostras maiores
Chen <i>et al.</i> (2026)	China	30 pacientes	Ensaio prospectivo randomizado, avaliador-cego, <i>split-face</i>	Radiofrequência microagulhada fracionada + PRP versus radiofrequência isolada	Indireta	Ambos os lados apresentaram redução do mMASI; PRP adicional não melhorou significativamente os escores pigmentares globais, embora tenha mostrado benefícios em parâmetros VISIA	Modalidades consideradas seguras em fototipos III–IV	A radiofrequência microagulhada mostrou eficácia; a adição de PRP não demonstrou superioridade clínica global

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026), com base nos estudos incluídos na revisão integrativa.

A análise comparativa dos estudos demonstrou resultados favoráveis para diferentes modalidades terapêuticas contemporâneas. Entretanto, verificou-se heterogeneidade quanto às características das populações estudadas, aos fototipos cutâneos, às concentrações e doses dos agentes utilizados, às vias de administração, aos parâmetros empregados nos procedimentos, ao número e intervalo das sessões, à duração dos tratamentos e aos períodos de acompanhamento. Tais diferenças metodológicas dificultam a comparação direta entre as intervenções e não permitem estabelecer, com base nas evidências atualmente disponíveis, uma modalidade terapêutica universalmente superior para o tratamento do melasma. As evidências apontaram resultados favoráveis para diferentes terapias contemporâneas. Entretanto, observou-se heterogeneidade entre os

estudos quanto às características das participantes, fototipos, doses e concentrações dos medicamentos, vias de administração, parâmetros utilizados nos equipamentos, número de sessões, duração do tratamento e período de acompanhamento. Essa variabilidade limita comparações diretas e impede estabelecer uma única modalidade como tratamento universalmente superior.

Alguns resultados destacados no quadro acima merecem destaque. A associação hormonal aparece de forma clara em Filoni, Mariano e Cameli (2019), que relacionam melasma a gestação, terapias hormonais e contraceptivos orais, embora ressaltem a limitação das evidências laboratoriais. No estudo de Platsidaki *et al.* (2024), com 150 pacientes, 36,1% das mulheres relataram melasma induzido pela gestação e 17,4% associação com contraceptivos orais. No eixo farmacológico, os resultados

reforçam o papel do ácido tranexâmico em abordagens combinadas. A metanálise de Feng, Su e Xie (2024) reuniu 16 estudos e

A revisão de Olugbade e Negbenebor (2024) avaliou 12 ensaios e concluiu que a combinação ATX + microagulhamento foi, em geral, mais eficaz que os tratamentos isolados. Em contrapartida, o ensaio brasileiro de Arida *et al.* (2021) com 20 pacientes mostrou redução do hemi-MASI nos dois lados, mas sem benefício adicional estatisticamente significativo do ATX sobre o microagulhamento isolado, o que é importante para evitar uma discussão excessivamente favorável à terapia. Para as terapias regenerativas, Zhao *et al.* (2021) reuniram 10 estudos e 395 pacientes, encontrando redução significativa do mMASI e eventos adversos predominantemente leves.

Uma revisão de Alshammari *et al.* (2024) reuniu oito estudos e também encontrou resultados favoráveis ao PRP, embora reconheça dificuldade em separar o efeito específico do PRP quando utilizado em associação com outros tratamentos. Quanto às tecnologias, a metanálise em rede de Ren *et al.* (2023) incluiu 20 estudos e 1.182 pacientes sobre laser de picossegundos. Já a metanálise em rede de terapias relacionadas a laser de Ma *et al.* (2023) reuniu 39 estudos e 1.394 participantes e mostrou desempenho relevante de estratégias

encontrou redução significativa de MASI/mMASI em diferentes períodos após microagulhamento + ATX.

combinadas, incluindo Q-switched Nd:YAG + medicamentos tópicos, ATX oral e microagulhamento + tópicos. O ensaio de Chen *et al.* (2026) encontrou melhora após radiofrequência e microagulhamento, mas sem superioridade global da adição de PRP.

Para fins de análise, os estudos foram organizados em dois eixos temáticos complementares. O primeiro compreendeu as evidências relacionadas à participação dos fatores hormonais na etiopatogenia e no comportamento clínico do melasma, incluindo gestação, exposição aos estrogênios e à progesterona e utilização de contraceptivos hormonais. O segundo eixo reuniu estudos relacionados às terapias contemporâneas e de nova geração, destacando-se o ácido tranexâmico por diferentes vias de administração, microagulhamento associado à liberação transdérmica de fármacos, lasers de picossegundos e outras tecnologias baseadas em energia, plasma rico em plaquetas, peelings químicos e estratégias terapêuticas combinadas.

A predominância de estudos envolvendo mulheres em idade reprodutiva mostrou-se compatível com o perfil epidemiológico do melasma e

reforçou a relevância dos fatores hormonais na compreensão da doença. Entretanto, observou-se que apenas uma parcela dos estudos terapêuticos estratificou especificamente as participantes segundo o fator hormonal desencadeante, constituindo uma importante lacuna na literatura e indicando a necessidade de estudos direcionados ao melasma associado a alterações hormonais. A interpretação dos resultados evidenciou que a compreensão das terapias contemporâneas para o melasma exige uma análise integrada de sua fisiopatologia. Atualmente, a doença não é considerada uma alteração exclusivamente decorrente da hiperatividade melanocítica, mas uma condição multifatorial que envolve alterações epidérmicas, comprometimento da membrana basal, modificações dérmicas, fotoenvelhecimento, alterações vasculares, participação de mastócitos e fibroblastos senescentes, estresse oxidativo e influência de fatores hormonais (Esposito *et al.*, 2022; Phansuk *et al.*, 2022).

FISIOPATOLOGIA CONTEMPORÂNEA DO MELASMA

MELANÓCITOS E MELANOGÊNESE

A característica clínica mais evidente do melasma corresponde ao aumento localizado da pigmentação

cutânea decorrente da maior produção e deposição de melanina. Entretanto, esse processo resulta de uma complexa interação entre melanócitos, queratinócitos e diferentes mediadores do microambiente cutâneo. A tirosinase desempenha papel central nesse mecanismo por catalisar etapas essenciais da biossíntese da melanina. Segundo Espósito *et al.* (2022), os melanócitos presentes nas áreas acometidas pelo melasma apresentam fenótipo hiperfuncional, com maior capacidade melanogênica.

No entanto, a doença não decorre simplesmente de aumento no número dessas células, mas principalmente de alterações funcionais e de sua interação com fatores ambientais, inflamatórios, hormonais e parácrinos. Essa compreensão fundamenta a utilização de substâncias capazes de interferir diretamente na atividade da tirosinase ou em outras etapas da melanogênese, entre as quais se destacam hidroquinona, Thiamidol, ácido azelaico, ácido kójico, arbutina, cisteamina e derivados da vitamina C. O ácido tranexâmico, embora também resulte em redução da pigmentação, apresenta mecanismo mais amplo e não deve ser classificado simplesmente como inibidor direto da tirosinase. A relevância desse aspecto foi observada nos estudos incluídos nesta revisão. Diferentes agentes

despigmentantes produziram melhora dos índices clínicos de gravidade do melasma; entretanto, as respostas incompletas e as recorrências frequentes demonstram que a hiperatividade melanocítica representa apenas uma das dimensões fisiopatológicas da doença.

ALTERAÇÕES DA MEMBRANA BASAL E DA DERME

Segundo Phansuk *et al.* (2022), evidências histopatológicas demonstram que a pele acometida pelo melasma apresenta alterações estruturais que ultrapassam a epiderme. Entre elas, destacam-se a ruptura e desorganização da membrana basal, elastose solar, presença de melanófagos dérmicos, alterações da matriz extracelular e aumento de fibroblastos senescentes. A ruptura da membrana basal pode favorecer a migração ou queda de melanina e melanócitos para a derme, contribuindo para a persistência da pigmentação e dificultando a resposta às terapias que atuam exclusivamente na epiderme. Ao mesmo tempo, fibroblastos fotoenvelhecidos ou senescentes podem secretar mediadores parácrinos capazes de estimular continuamente a atividade melanocítica. Espósito *et al.* (2022) destacam que alterações da derme superior, do endotélio, dos fibroblastos e da matriz extracelular participam da

manutenção do fenótipo hipermelanogênico.

Esses achados contribuem para explicar por que alguns pacientes apresentam respostas insatisfatórias à monoterapia com agentes despigmentantes e justificam o crescente interesse por estratégias capazes de promover remodelamento dérmico. Procedimentos como microagulhamento, radiofrequência, microagulhamento e determinadas tecnologias fracionadas podem exercer efeitos que ultrapassam a simples remoção de pigmento, promovendo remodelamento cutâneo e modificações no microambiente dérmico. Entretanto, os resultados desta revisão também demonstraram que a associação de tecnologias não garante necessariamente superioridade terapêutica, reforçando a necessidade de individualização dos protocolos.

COMPONENTE VASCULAR

Alterações vasculares constituem outro componente importante da fisiopatologia contemporânea do melasma. Estudos histológicos demonstram aumento da vascularização e alterações endoteliais nas áreas lesionadas, sugerindo interação entre mediadores angiogênicos e a atividade melanocítica Espósito *et al.* (2022). O aumento da expressão de fatores relacionados à angiogênese,

particularmente no microambiente dérmico, pode participar da estimulação melanogênica e contribuir para a persistência da doença. Essa constatação reforça a concepção de que o melasma não é exclusivamente uma desordem pigmentar, mas uma alteração funcional mais ampla da unidade epidérmico-dérmica. Esse mecanismo apresenta relevância para a compreensão da ação do ácido tranexâmico, uma das terapias mais frequentemente identificadas nos estudos selecionados. Sua ação envolve a interferência na ativação do plasminogênio e na formação de plasmina, reduzindo mediadores relacionados tanto à melanogênese quanto a componentes vasculares da doença. Assim, seu efeito terapêutico não se limita ao clareamento direto da pigmentação.

INFLAMAÇÃO E PARTICIPAÇÃO DOS MASTÓCITOS

A participação dos mastócitos e de mediadores inflamatórios constitui outro elemento relevante na fisiopatologia do melasma. O aumento da presença e da atividade dessas células em áreas acometidas pode contribuir para a liberação de substâncias capazes de estimular melanócitos, modificar a matriz extracelular e favorecer alterações vasculares. Phansuk *et al.* (2022) identificaram, entre os achados dérmicos

característicos do melasma, aumento de mastócitos, neovascularização, elastose solar e comprometimento da membrana basal, indicando que esses componentes podem estar inter-relacionados na manutenção da doença.

Essa dimensão inflamatória tem importante implicação terapêutica. Procedimentos excessivamente agressivos podem provocar inflamação cutânea significativa e desencadear hiperpigmentação pós-inflamatória, produzindo resposta paradoxal ou agravamento do quadro clínico. Esse risco assume especial importância em indivíduos com fototipos cutâneos mais elevados, nos quais a resposta melanogênica à inflamação tende a ser mais pronunciada. Os resultados dos estudos que avaliaram lasers, microagulhamento, radiofrequência e peelings devem ser interpretados não somente em relação à capacidade de clareamento, mas também quanto ao risco de indução de inflamação e de alterações pigmentares secundárias.

ESTRESSE OXIDATIVO E FOTOEXPOSIÇÃO

A exposição à radiação ultravioleta constitui um dos fatores mais relevantes para o desenvolvimento, agravamento e recorrência do melasma. Além de estimular diretamente a melanogênese, a radiação solar favorece a formação de

espécies reativas de oxigênio e desencadeia alterações inflamatórias, vasculares e celulares capazes de perpetuar o processo hiperpigmentar. Esposito *et al* (2022) apontam que alterações do sistema antioxidante participam da fisiopatologia da doença e interagem com os efeitos da radiação solar, da inflamação e do fotoenvelhecimento. O reconhecimento desse componente justifica o interesse por antioxidantes tópicos e sistêmicos como estratégias adjuvantes, incluindo derivados da vitamina C e outros agentes capazes de modular o estresse oxidativo. Entretanto, esses recursos não substituem a fotoproteção, que permanece elemento fundamental do manejo terapêutico e da prevenção de recorrências. A compreensão atual também considera a influência da luz visível em indivíduos com fototipos mais elevados, reforçando a necessidade de estratégias de fotoproteção mais amplas do que aquelas direcionadas exclusivamente à radiação ultravioleta.

MELASMA X ALTERAÇÕES HORMONAIS

Os resultados desta revisão reforçaram a relevância dos fatores hormonais para o desenvolvimento e a exacerbação do melasma em mulheres em idade reprodutiva. A associação com gestação, uso de contraceptivos

hormonais e outras exposições aos hormônios sexuais é descrita de maneira consistente na literatura. Entretanto, a relação não deve ser interpretada como simples correspondência linear entre concentrações séricas hormonais e intensidade da pigmentação. Filoni, Mariano e Cameli (2019) destacam que gestação, terapias hormonais e contraceptivos orais são frequentemente relacionados ao desenvolvimento do melasma, juntamente com predisposição genética e exposição solar. Entretanto, os autores ressaltam que os estudos capazes de demonstrar correlações laboratoriais precisas entre concentrações hormonais e ocorrência da doença ainda são limitados.

A análise dos estudos mostrou que a maioria das pesquisas terapêuticas inclui predominantemente mulheres, porém apenas uma parcela reduzida estratifica as participantes de acordo com o fator hormonal desencadeante. Dessa forma, apesar da reconhecida importância dos hormônios sexuais, permanece uma lacuna quanto à eficácia específica das terapias de nova geração em subgrupos de mulheres com melasma associado à gestação, contracepção hormonal ou outras alterações endócrinas. A hipótese fisiopatológica contemporânea sugere que indivíduos geneticamente predispostos podem apresentar maior sensibilidade da unidade melanocítica aos

estímulos hormonais, especialmente quando esses estímulos coexistem com exposição solar e alterações no microambiente cutâneo.

ESTROGÊNIO

Entre os hormônios sexuais investigados, o estrogênio apresenta evidências relevantes de participação na fisiopatologia do melasma. Uma revisão sobre o papel dos hormônios sexuais identificou resultados que sustentam a participação estrogênica na patogênese do melasma feminino, embora outros hormônios apresentem evidências menos consistentes. Os mecanismos propostos envolvem receptores hormonais e diferentes vias intracelulares capazes de influenciar a atividade dos melanócitos, a expressão de enzimas melanogênicas e fatores relacionados à produção de melanina.

Consequentemente, situações caracterizadas por modificações importantes na exposição estrogênica apresentam relevância clínica, incluindo gestação, contracepção hormonal, período reprodutivo e determinadas terapias hormonais. No entanto, a presença de associação epidemiológica não significa que o aumento sérico de estrogênio, isoladamente, seja suficiente para explicar o melasma. Esse aspecto reforça a necessidade de considerar os hormônios como componentes de uma

rede fisiopatológica que também inclui genética, fotoexposição, inflamação e alterações dérmicas.

PROGESTERONA

A participação da progesterona parece ser mais complexa e menos claramente estabelecida. Evidências disponíveis sugerem que seu efeito pode depender da interação com estrogênios, receptores cutâneos e outras vias regulatórias. Não é adequado atribuir isoladamente à progesterona o desenvolvimento do melasma. Filoni, Mariano e Cameli (2019) ressaltam a dificuldade de estabelecer uma relação hormonal uniforme, enquanto revisões posteriores também demonstram resultados heterogêneos quanto ao papel específico dos diferentes hormônios sexuais. A interpretação clínica deve privilegiar a interação entre os estímulos hormonais e a predisposição individual, em vez de considerar um único hormônio como causa exclusiva da doença.

GESTACÃO

O melasma associado à gestação é tradicionalmente denominado *chloasma gravidarum* e constitui uma das manifestações mais conhecidas da influência hormonal sobre a pigmentação cutânea. Durante a gestação ocorrem importantes modificações nos níveis e na sinalização de hormônios sexuais e melanotróficos, que podem favorecer a

melanogênese em mulheres predispostas. Entretanto, a ocorrência do melasma durante a gravidez resulta da interação entre alterações hormonais, predisposição genética e exposição à radiação solar, e não de um único fator isolado.

Os resultados encontrados nesta revisão reforçam essa associação. No estudo observacional de Platsidaki *et al.* (2024), envolvendo 150 pacientes, a gestação foi relacionada ao aparecimento do melasma em parcela expressiva das mulheres avaliadas (36,1%), demonstrando a importância desse contexto hormonal na história clínica da doença. A evolução após a gestação também é variável. Algumas pacientes apresentam redução espontânea da pigmentação após o parto, enquanto outras mantêm lesões persistentes ou recorrentes, indicando que as alterações estruturais e funcionais estabelecidas na pele podem permanecer mesmo após a normalização do contexto hormonal.

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

A exposição a contraceptivos hormonais também é reconhecida como potencial fator desencadeante ou agravante do melasma em indivíduos suscetíveis. Filoni, Mariano e Cameli (2019) identificam os contraceptivos orais entre os fatores hormonais frequentemente associados à doença.

No estudo de Platsidaki *et al.* (2024), a utilização de contraceptivos orais também esteve presente entre os fatores associados ao aparecimento ou agravamento do melasma (17,4%). Esses resultados reforçam a importância de investigar, durante a anamnese, a relação temporal entre início da pigmentação, mudanças no método contraceptivo, gestação e outras exposições hormonais. Entretanto, a identificação de uma possível relação não implica indicação automática de suspensão do contraceptivo. A decisão sobre manutenção, substituição ou interrupção de um método hormonal deve ser individualizada e considerar eficácia contraceptiva, indicação clínica, riscos, benefícios, preferências da paciente e disponibilidade de alternativas. Dessa forma, a suspensão de contraceptivos exclusivamente com finalidade estética, sem avaliação médica adequada, não encontra respaldo em uma abordagem clínica individualizada e baseada em evidências.

MENOPAUSA E TERAPIAS HORMONAIS

A relação entre menopausa, terapia hormonal e melasma apresenta evidências mais limitadas e heterogêneas do que aquelas existentes para gestação e contraceptivos hormonais. Revisões recentes sobre dermatoses associadas à

menopausa demonstram resultados variáveis em relação ao melasma e destacam a insuficiência de estudos contemporâneos capazes de definir o efeito das diferentes formulações e vias de terapia hormonal. Assim, não é possível atribuir risco uniforme de desenvolvimento ou agravamento do melasma a todas as formas de terapia hormonal. Formulações, doses, vias de administração, tempo de exposição e características individuais das pacientes podem modificar os efeitos cutâneos.

Essa limitação apresenta importante repercussão clínica. O diagnóstico de melasma não deve determinar a interrupção automática de uma terapia hormonal clinicamente indicada. Eventuais modificações devem ser discutidas de maneira individualizada, considerando a indicação primária do tratamento, sintomas, riscos sistêmicos, benefícios e alternativas disponíveis.

IMPLICAÇÕES DA FISIOPATOLOGIA PARA AS TERAPIAS DE NOVA GERAÇÃO

A análise integrada dos mecanismos fisiopatológicos e dos resultados terapêuticos demonstra que a principal mudança no manejo contemporâneo do melasma consiste na transição de uma abordagem centrada exclusivamente na redução da melanina para uma estratégia multimodal e

direcionada aos diferentes componentes da doença.

Os agentes despigmentantes atuam predominantemente na melanogênese; o ácido tranexâmico interfere em vias relacionadas à plasmina, melanogênese e componente vascular; microagulhamento e radiofrequência microagulhamento podem atuar sobre a administração transdérmica de substâncias e o remodelamento dérmico; tecnologias baseadas em energia podem atingir pigmento e estruturas cutâneas específicas; e terapias regenerativas, como o PRP, procuram modificar o microambiente tecidual.

Esse modelo contribui para explicar por que os estudos analisados frequentemente demonstraram resultados favoráveis para terapias combinadas, embora nenhuma modalidade tenha se mostrado universalmente superior. A diversidade dos mecanismos fisiopatológicos sugere que diferentes pacientes podem apresentar predomínio de componentes distintos, exigindo individualização das intervenções. Nos casos relacionados a alterações hormonais, essa necessidade torna-se ainda mais evidente. O reconhecimento do fator hormonal não elimina a participação concomitante da radiação solar, inflamação, alterações vasculares,

estresse oxidativo e modificações dérmicas.

O tratamento do melasma associado a fatores hormonais deve ser compreendido dentro de uma abordagem ampla, que considere fatores desencadeantes, fotoproteção, características clínicas, fototipo, tratamentos prévios, risco de recorrência e segurança das diferentes intervenções.

TERAPIAS DE NOVA GERAÇÃO

A análise dos estudos incluídos demonstrou que o tratamento contemporâneo do melasma tem evoluído de uma abordagem predominantemente despigmentante para estratégias multimodais, capazes de atuar simultaneamente sobre diferentes componentes fisiopatológicos da doença. Entre as principais terapias de nova geração identificadas nesta revisão destacaram-se o Thiamidol, o ácido tranexâmico (ATX) por diferentes vias de administração, o microagulhamento associado à liberação transdérmica de fármacos (drug delivery), o plasma rico em plaquetas (PRP), os lasers de picossegundos e Q-switched Nd:YAG, a radiofrequência e microagulhamento, os peelings químicos e diferentes protocolos terapêuticos combinados. Essa diversificação está relacionada à própria compreensão atual do melasma como

doença multifatorial, na qual melanogênese, alterações dérmicas, vascularização, inflamação, fotoexposição e estímulos hormonais participam conjuntamente de sua manifestação e recorrência.

Entre os novos agentes tópicos, o Thiamidol (isobutilamido tiazolil resorcinol) destacou-se como alternativa à hidroquinona. Arrowitz *et al.* (2019) demonstraram atividade despigmentante desse inibidor da tirosinase em mulheres com melasma leve a moderado. Lima *et al.* (2021), em ensaio clínico randomizado com 50 mulheres, compararam Thiamidol a 0,2% com hidroquinona a 4%. A redução do mMASI foi de aproximadamente 43% no grupo tratado com Thiamidol e de 33% no grupo hidroquinona, sem diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Os autores consideraram o Thiamidol uma alternativa especialmente relevante em situações de intolerância ou falha terapêutica à hidroquinona. Os resultados relativos ao ácido tranexâmico também foram expressivos. O ATX diferencia-se dos despigmentantes clássicos porque sua atuação não se restringe à inibição direta da melanogênese. Ao interferir na ativação do plasminogênio e na formação de plasminas, pode modular vias relacionadas à melanogênese e ao componente vascular do melasma. No conjunto de estudos analisados, foram

identificadas formulações tópicas e lipossomais, administração oral, aplicação intradérmica e associação a procedimentos destinados a aumentar a penetração transcutânea.

Ao interferir na ativação do plasminogênio e na formação de plasmina, pode modular vias relacionadas à melanogênese e ao componente vascular do melasma. No conjunto de estudos analisados, foram identificadas formulações tópicas e lipossomais, administração oral, aplicação intradérmica e associação a procedimentos destinados a aumentar a penetração transcutânea. Xing *et al.* (2020), ao compararem ATX lipossomal a 1,8%, microagulhamento associado a ATX a 5% e hidroquinona a 2%, observaram redução da pigmentação nas diferentes modalidades, sugerindo que novas formas de administração do ATX podem representar alternativas à terapia convencional.

O microagulhamento associado ao ATX constituiu uma das estratégias combinadas mais investigadas. A revisão sistemática e metanálise de Feng, Su e Xie (2024), composta por 16 estudos, demonstrou redução significativa dos índices MASI, mMASI e hemi-MASI em diferentes períodos após o tratamento. Entretanto, a superioridade da associação em relação aos tratamentos comparadores não foi observada uniformemente em todos os períodos

analisados. A metanálise também demonstrou elevada heterogeneidade entre os estudos, reforçando a necessidade de cautela na interpretação da magnitude dos benefícios. Esses resultados são particularmente relevantes quando confrontados com o ensaio brasileiro de Arida *et al.* (2021). Embora tenha ocorrido redução aproximada do hemi-MASI de 29% no lado submetido ao ATX e de 22% no controle, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os lados. Dessa maneira, o microagulhamento apresentou efeito terapêutico, mas a aplicação do ATX por *drug delivery* não proporcionou benefício adicional significativo naquele protocolo. Esse resultado evidencia que o simples acréscimo de um agente farmacológico a um procedimento não necessariamente determina maior eficácia.

Outra estratégia de nova geração identificada foi a iontoforese associada ao ATX tópico. No estudo de Guo *et al.* (2024), com 30 pacientes, verificou-se redução significativamente maior do MASI no grupo que recebeu ATX, além de melhora da luminosidade cutânea quando comparado ao placebo. Apesar dos resultados favoráveis, os próprios achados apontaram a necessidade de estudos com maior número de participantes e períodos mais prolongados para avaliar manutenção e recorrência.

No campo das terapias regenerativas, o plasma rico em plaquetas apresentou resultados promissores. A revisão sistemática e metanálise de Zhao *et al.* (2021), envolvendo 395 pacientes provenientes de dez estudos, demonstrou redução significativa do mMASI após utilização do PRP, enquanto a associação entre PRP e microagulhamento apresentou resultados particularmente favoráveis em relação à satisfação dos pacientes.

Resultados posteriores reforçaram o potencial do PRP, porém também evidenciaram limitações importantes. Segundo Alshammari *et al.* (2024) identificaram reduções do MASI e melhora da satisfação em estudos utilizando PRP isoladamente ou combinado à hidroquinona e ao ATX. Entretanto, a heterogeneidade dos protocolos e a utilização frequente do PRP em associações dificultaram determinar o efeito específico dessa intervenção.

No estudo mais recente incluído na revisão, Chen *et al.* (2026) avaliaram 30 pacientes submetidos à radiofrequência e microagulhamento fracionada associadas ou não ao PRP. Ambos os lados apresentaram redução dos índices de gravidade, porém a adição de PRP não produziu superioridade significativa nos escores pigmentares globais, apesar de benefícios observados em determinados parâmetros instrumentais. As tecnologias

baseadas em energia constituíram outro importante grupo de intervenções. A metanálise em rede de Ren *et al.* (2023), envolvendo 20 estudos e 1.182 pacientes, identificou redução do MASI com diferentes protocolos de laser de picossegundos, observando que algumas combinações apresentaram desempenho superior às modalidades isoladas. A radiofrequência e microagulhamento, por sua vez, apresentam interesse pela possibilidade de atuar sobre alterações dérmicas e promover remodelamento tecidual. Gulfan *et al.* (2022) verificaram redução do índice de melanina e do mMASI, porém a associação com polinucleotídeos não demonstrou benefício estatisticamente significativo adicional. O resultado reforça novamente a necessidade de avaliar criticamente as terapias combinadas, uma vez que maior complexidade terapêutica não significa necessariamente maior eficácia. De maneira geral, os resultados indicam que o conceito de terapia de nova geração para o melasma não corresponde a uma única tecnologia ou medicamento, mas a uma mudança de paradigma terapêutico, caracterizada pela associação racional de diferentes mecanismos de ação e pela individualização da conduta conforme características clínicas, fototipo, fatores desencadeantes e perfil de risco da paciente.

EFICÁCIA COMPARATIVA DAS TERAPIAS

A comparação entre as modalidades terapêuticas demonstrou que não existe, até o momento, evidência suficiente para estabelecer uma única terapia de nova geração como universalmente superior. A heterogeneidade dos protocolos, das populações, das escalas de avaliação e dos períodos de seguimento dificulta a realização de comparações diretas entre os tratamentos. Essa característica já se mostrou evidente na síntese geral dos estudos incluídos.

Entre os agentes tópicos, o Thiamidol apresentou desempenho comparável à hidroquinona. No estudo de Lima *et al.* (2021), embora a redução numérica do mMASI tenha sido maior com Thiamidol (43% versus 33%), a diferença entre os grupos não alcançou significância estatística. Dessa forma, os resultados não permitem afirmar superioridade do Thiamidol, mas sustentam sua utilização como alternativa terapêutica.

No caso do ATX, as evidências foram mais heterogêneas; a associação entre microagulhamento e ATX mostrou redução significativa dos índices de gravidade em diferentes estudos. Feng, Su e Xie (2024) identificaram redução significativa em relação à linha de base em 4, 8, 12, 16 e 20 semanas. Entretanto,

quando a intervenção combinada foi comparada diretamente a outros tratamentos, a superioridade não permaneceu estatisticamente significativa em todos os períodos. Essa heterogeneidade também aparece nos estudos individuais. Kaur *et al.* (2020) observaram melhora clínica com microagulhamento associado ao ATX, mas o benefício adicional variou conforme o desfecho avaliado. Arida *et al.* (2021), por outro lado, não demonstraram benefício adicional estatisticamente significativo do ATX aplicado por *drug delivery* em relação ao procedimento controle.

Quanto aos lasers, os resultados sugeriram eficácia principalmente quando empregados em pacientes selecionados e em estratégias combinadas. A metanálise em rede de Ren *et al.* (2023) demonstrou redução do MASI com diferentes protocolos de laser de picossegundos, mas identificou variação dos resultados conforme comprimento de onda, parâmetros e associações terapêuticas. Ma *et al.* (2023), ao analisarem 39 estudos e 1.394 participantes, observaram desempenho relevante de abordagens como Q-switched Nd:YAG associado à terapia tópica, ATX oral e microagulhamento associado a tratamentos tópicos, reforçando a possibilidade de maior eficácia das

estratégias multimodais em comparação com intervenções isoladas.

Os peelings químicos permaneceram como alternativas adjuvantes. A síntese de Dorgham *et al.* (2020) demonstrou resultados favoráveis para ácido glicólico, TCA e solução de Jessner em determinadas comparações, enquanto Sarkar e Lakhani (2024) identificaram evidências consistentes particularmente para o ácido glicólico.

O PRP também demonstrou redução do mMASI e resultados favoráveis de satisfação, porém as evidências não permitem afirmar sua superioridade sobre as demais intervenções. Isso se torna particularmente evidente no ensaio de Chen *et al.* (2026), no qual a adição de PRP à radiofrequência e microagulhamento não resultou em superioridade clínica global. Portanto, o conjunto das evidências favorece uma interpretação baseada na eficácia relativa e individualizada, e não na busca por uma terapia universalmente superior. A escolha terapêutica deve considerar gravidade, profundidade da pigmentação, fototipo, presença de componente vascular ou dérmico, histórico de recidivas, tolerabilidade, tratamentos prévios e possíveis fatores hormonais associados.

SEGURANÇA, EVENTOS ADVERSOS E RECORRÊNCIA

A segurança representa aspecto fundamental na avaliação das terapias de nova geração, especialmente porque o melasma apresenta natureza crônica e recorrente, frequentemente exigindo tratamentos repetidos ou prolongados. De modo geral, os tratamentos tópicos avaliados apresentaram eventos adversos predominantemente leves. No estudo de Lima *et al.* (2021), o Thiamidol apresentou boa tolerabilidade, embora duas participantes tenham desenvolvido dermatite alérgica de contato.

No microagulhamento associado ao ATX, os eventos adversos foram predominantemente locais e transitórios. Foram descritos eritema, prurido, ressecamento, ardor, dor, edema, hematomas, irritação e alterações pigmentares transitórias. No estudo de Arida *et al.* (2021), foram observados eritema, edema, dor local, hematoma e escurecimento transitório. A metanálise de Feng, Su e Xie (2024) também demonstrou boa tolerabilidade geral do microagulhamento. Entre os eventos identificados nos estudos incluídos estavam eritema, dor leve, irritação no local do procedimento, hiperpigmentação pós-inflamatória, ardor e prurido transitórios. Os autores observaram ainda que os eventos relacionados ao ATX oral podem ser mais relevantes que aqueles

associados à administração local, aspecto que deve ser considerado na seleção da via terapêutica.

O PRP apresentou perfil de segurança geralmente favorável. Zhao *et al.* (2021) relataram eventos predominantemente leves, incluindo eritema, congestão e alterações pigmentares transitórias. Entretanto, procedimentos por microinjeção podem estar associados a maior dor, conforme observado nos estudos analisados. Em relação às tecnologias baseadas em energia, a segurança mostrou maior dependência dos parâmetros utilizados, fototipo e seleção do paciente. Nos lasers de picossegundos, os eventos pigmentares merecem atenção especial. A indução de inflamação excessiva pode favorecer hiperpigmentação pós-inflamatória, especialmente em indivíduos com fototipos mais elevados.

A radiofrequência e o microagulhamento apresentaram perfil de segurança satisfatório nos estudos analisados. Gulfan *et al.* (2022) relataram boa segurança, embora tenha sido observada recorrência em aproximadamente 10% das participantes. O estudo de Chen *et al.* (2026), realizado em pacientes com fototipos III e IV, também considerou a radiofrequência e microagulhamento seguras, com eventos adversos leves e transitórios.

A recorrência, entretanto, permanece um dos maiores desafios terapêuticos. O clareamento inicial não deve ser interpretado como cura definitiva, uma vez que os mecanismos envolvidos na doença podem permanecer ativos após o término da intervenção. Fotoexposição, predisposição genética, alterações dérmicas e vasculares e persistência de estímulos hormonais podem favorecer nova ativação melanocítica.

Dessa maneira, a avaliação da eficácia de uma terapia para melasma deve ultrapassar a redução imediata do MASI ou mMASI e incorporar manutenção da resposta, recorrência, necessidade de retratamento, tolerabilidade em longo prazo e qualidade de vida. O próprio trabalho identifica a elevada recorrência como justificativa para estudos com seguimentos mais prolongados.

LIMITAÇÕES E LACUNAS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A principal limitação identificada nesta revisão foi a heterogeneidade metodológica dos estudos; foram observadas diferenças relacionadas ao delineamento das pesquisas, tamanho amostral, características das participantes, fototipos cutâneos, gravidade inicial do melasma, concentrações e doses dos medicamentos, vias de administração,

número de sessões, parâmetros dos equipamentos, instrumentos de avaliação e duração do acompanhamento. Outra limitação fundamental está diretamente relacionada ao objeto desta pesquisa.

Embora a literatura reconheça a participação de gestação, contraceptivos e outras exposições hormonais na fisiopatologia do melasma, a maioria dos estudos terapêuticos não estratificou as participantes conforme o fator hormonal desencadeante. Assim, ser composto predominantemente por mulheres não significa que determinado estudo tenha avaliado o melasma hormonal.

Essa distinção é importante para a presente revisão. O próprio trabalho identificou que apenas uma parcela reduzida dos estudos avaliou as participantes segundo o fator hormonal, permanecendo uma lacuna quanto à eficácia das terapias emergentes especificamente em mulheres com melasma relacionado à gestação, contracepção hormonal ou outras alterações endócrinas.

Também permanece insuficientemente estabelecida a influência específica de diferentes hormônios. As evidências relativas ao estrogênio são mais consistentes, enquanto a participação da progesterona permanece complexa e menos

claramente definida. Da mesma forma, as evidências referentes à menopausa e às diferentes modalidades de terapia hormonal são limitadas e heterogêneas.

Outra lacuna diz respeito à duração do acompanhamento. Diversos estudos priorizaram o clareamento obtido nas primeiras semanas ou meses, mas o caráter recorrente da doença exige avaliação longitudinal. Estudos futuros deveriam investigar a manutenção da resposta em seis meses, 12 meses ou períodos superiores, além da necessidade de retratamento.

Observou-se ainda número limitado de ensaios clínicos de grande porte para determinadas tecnologias emergentes. O estudo de Chen *et al.* (2026), por exemplo, incluiu 30 pacientes; apesar do delineamento randomizado e split-face, o tamanho da amostra limita a generalização dos achados. Também são necessários estudos que comparem diretamente diferentes terapias de nova geração utilizando protocolos padronizados, instrumentos semelhantes de avaliação e períodos equivalentes de seguimento. A utilização de MASI, mMASI, hemi-MASI, colorimetria, análise digital, avaliação global e escalas de satisfação dificulta comparações quando os desfechos não são uniformemente empregados.

Por fim, constitui importante perspectiva de pesquisa a realização de ensaios direcionados ao melasma associado a alterações hormonais, com estratificação por gestação prévia, contracepção hormonal, terapia hormonal, menopausa e outros fatores endócrinos. Essa abordagem permitiria determinar se determinados fenótipos hormonais respondem diferentemente ao ATX, Thiamidol, PRP, microagulhamento, radiofrequência ou tecnologias a laser.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu identificar avanços relevantes no tratamento do melasma e demonstrou que a compreensão contemporânea da doença ultrapassa o conceito de uma alteração exclusivamente melanocítica. O melasma constitui condição multifatorial e recorrente, resultante da interação entre predisposição genética, fotoexposição, atividade melanocítica, alterações da membrana basal e da derme, componentes vasculares e inflamatórios, estresse oxidativo e influências hormonais. Os resultados reforçaram a importância das alterações hormonais, particularmente em mulheres em idade reprodutiva. Gestação e utilização de contraceptivos hormonais apresentaram associação relevante com o surgimento ou agravamento do melasma. Entretanto, a relação hormonal mostrou-se complexa, não sendo adequado atribuir a doença

exclusivamente à elevação de determinado hormônio ou estabelecer relação linear entre concentrações séricas hormonais e intensidade da hiperpigmentação.

No âmbito terapêutico, verificou-se progressiva substituição do paradigma baseado exclusivamente em despigmentantes por estratégias multimodais capazes de atuar sobre diferentes componentes fisiopatológicos. Entre as abordagens mais relevantes identificadas destacaram-se Thiamidol, ácido tranexâmico por diferentes vias, microagulhamento associado ao drug delivery, PRP, lasers de picossegundos, Q-switched Nd:YAG, radiofrequência e microagulhamento, peelings químicos e terapias combinadas. O ácido tranexâmico destacou-se entre as intervenções mais investigadas, especialmente quando associado ao microagulhamento. Entretanto, os resultados não foram uniformemente superiores aos tratamentos comparadores, demonstrando que a incorporação de terapias emergentes deve ser baseada na qualidade das evidências e não apenas em resultados iniciais favoráveis. Da mesma maneira, tecnologias baseadas em energia e terapias regenerativas demonstraram potencial terapêutico, principalmente em casos selecionados ou refratários, mas os resultados não sustentam a existência de

uma intervenção universalmente superior. A própria associação entre diferentes tecnologias nem sempre resultou em benefício adicional, como demonstrado em estudos envolvendo microagulhamento associado ao ATX e radiofrequência, microagulhas associadas ao PRP.

Quanto à segurança, a maioria das intervenções apresentou eventos adversos predominantemente leves e transitórios. Contudo, a possibilidade de hiperpigmentação pós-inflamatória exige cautela particularmente nos procedimentos que provocam inflamação ou utilizam energia, sobretudo em fototipos mais elevados. A seleção adequada das pacientes, a individualização dos parâmetros e a fotoproteção permanecem fundamentais. A recorrência constitui um dos principais desafios do manejo do melasma.

Dessa forma, o sucesso terapêutico não deve ser mensurado exclusivamente pelo clareamento inicial, mas também pela manutenção dos resultados, segurança em longo prazo, satisfação e qualidade de vida, a principal lacuna identificada refere-se justamente à especificidade hormonal da população investigada. Embora grande parte dos estudos inclua predominantemente mulheres, poucos estratificam as participantes conforme gestação,

contracepção hormonal, terapia hormonal ou outras alterações endócrinas.

Consequentemente, ainda não existem evidências suficientes para determinar qual terapia de nova geração apresenta maior eficácia especificamente no melasma associado a alterações hormonais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu identificar avanços relevantes no tratamento do melasma e demonstrou que a compreensão contemporânea da doença ultrapassa o conceito de uma alteração exclusivamente melanocítica. O melasma constitui condição multifatorial e recorrente, resultante da interação entre predisposição genética, fotoexposição, atividade melanocítica, alterações da membrana basal e da derme, componentes vasculares e inflamatórios, estresse oxidativo e influências hormonais. Os resultados reforçaram a importância das alterações hormonais, particularmente em mulheres em idade reprodutiva. Gestação e utilização de contraceptivos hormonais apresentaram associação relevante com o surgimento ou agravamento do melasma. Entretanto, a relação hormonal mostrou-se complexa, não sendo adequado atribuir a doença exclusivamente à elevação de determinado hormônio ou estabelecer relação linear entre concentrações séricas

hormonais e intensidade da hiperpigmentação.

No âmbito terapêutico, verificou-se progressiva substituição do paradigma baseado exclusivamente em despigmentantes por estratégias multimodais capazes de atuar sobre diferentes componentes fisiopatológicos. Entre as abordagens mais relevantes identificadas destacaram-se Thiamidol, ácido tranexâmico por diferentes vias, microagulhamento associado ao *drug delivery*, PRP, lasers de picossegundos, Q-switched Nd:YAG, radiofrequência microagulhamento, peelings químicos e terapias combinadas.

O ácido tranexâmico destacou-se entre as intervenções mais investigadas, especialmente quando associado ao microagulhamento. Entretanto, os resultados não foram uniformemente superiores aos tratamentos comparadores, demonstrando que a incorporação de terapias emergentes deve ser baseada na qualidade das evidências e não apenas em resultados iniciais favoráveis. Da mesma maneira, tecnologias baseadas em energia e terapias regenerativas demonstraram potencial terapêutico, principalmente em casos selecionados ou refratários, mas os resultados não sustentam a existência de uma intervenção universalmente superior. A própria associação entre diferentes

tecnologias nem sempre resultou em benefício adicional, como demonstrado em estudos envolvendo microagulhamento associado ao ATX e radiofrequência e microagulhamento associada ao PRP.

Quanto à segurança, a maioria das intervenções apresentou eventos adversos predominantemente leves e transitórios. Contudo, a possibilidade de hiperpigmentação pós-inflamatória exige cautela particularmente nos procedimentos que provocam inflamação ou utilizam energia, sobretudo em fototipos mais elevados. A seleção adequada das pacientes, a individualização dos parâmetros e a fotoproteção permanecem fundamentais. A recorrência constitui um dos principais desafios do manejo do melasma. Dessa forma, o sucesso terapêutico não deve ser mensurado exclusivamente pelo clareamento inicial, mas também pela manutenção dos resultados, segurança em longo prazo, satisfação e qualidade de vida. A principal lacuna identificada refere-se justamente à especificidade hormonal da população investigada.

Embora grande parte dos estudos incluía predominantemente mulheres, poucos estratificam as participantes conforme gestação, contracepção hormonal, terapia hormonal ou outras alterações endócrinas.

Consequentemente, ainda não existem evidências suficientes para determinar qual terapia de nova geração apresenta maior eficácia especificamente no melasma associado a alterações hormonais.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que as terapias de nova geração representam alternativas promissoras e ampliam significativamente as possibilidades de manejo do melasma, porém os resultados disponíveis sustentam prioritariamente uma abordagem multimodal, individualizada e baseada no perfil clínico e fisiopatológico da paciente, em vez da adoção de uma modalidade isolada como tratamento universal. Estudos futuros randomizados, multicêntricos, com amostras maiores, protocolos padronizados, estratificação hormonal e seguimento prolongado serão essenciais para estabelecer a eficácia comparativa, segurança e capacidade de prevenção das recorrências dessas novas estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALSHAMMARI, Nouf M.; ALONAZI, Areej A.; ALAJLAN, Abdullah M.; ALRUKBAN, Abdulmajeed A.; ALSALEM, Fahad A. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in melasma: a systematic review. **Cureus**,

v. 16, n. 7, e63746, 2024. DOI: 10.7759/cureus.63746.

ARIDA, Daniele K. K.; RICCIOPO, Maira; CORREA, Maria Cristina; WACKER, Matthias G.; BAGATIN, Edileia. Randomized, double-blind, placebo-controlled split-face trial of the efficacy of tranexamic acid by drug delivery through microneedling in the treatment of melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 12, p. 4005-4010, 2021. DOI: 10.1111/jocd.14257.

ARROWITZ, Christoph; SCHOELZERMANN, Sarah; MANN, Thomas; BOHR, Wolfgang; GERCKEN, Svenja; BLAU, Hitoshi. Effective tyrosinase inhibition by Thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 139, n. 8, p. 1691-1698.e6, 2019. DOI: 10.1016/j.jid.2019.02.013.

CHEN, Zhaoxia; WANG, Yue; LIU, Tingting; LI, Na; ZHANG, Xia; LI, Yan. Efficacy of microneedle fractional radiofrequency combined with platelet-rich plasma for the treatment of melasma: a split-face, randomized trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 25, n. 2, e70742, 2026. DOI: 10.1111/jocd.70742.

DORGHAM, Nader A.; HAMMAD, Rasha A.; ABDO, Samar M.; EL-SHARABASY, Moustafa A.; AHMED, Mohamed A.

Efficacy and tolerability of chemical peeling as a single agent for melasma in dark-skinned patients: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 11, p. 2812-2819, 2020. DOI: 10.1111/jocd.13725.

ESPÓSITO, Ana Claudia Cavalcante; CASSIANO, Daniel Pires; DA SILVA, Caio César Silva; MIOLA, Luciana Patricia Fernandes; BAGATIN, Edileia; MIOT, Hélio Amante. Update on melasma Part I: pathogenesis. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n. 9, p. 1967-1988, 2022. DOI: 10.1007/s13555-022-00779-x.

FENG, Xiaotian; SU, Hong; XIE, Jing. The efficacy and safety of microneedling with topical tranexamic acid for melasma treatment: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 1, p. 33-43, 2024. DOI: 10.1111/jocd.15965.

FILONI, Angela; MARIANO, Margherita; CAMELI, Norma. Melasma: how hormones can modulate skin pigmentation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 2, p. 458-463, 2019. DOI: 10.1111/jocd.12877.

GULFAN, Ma. Carmela B.; MANALO, Maria Victoria C.; PASCUAL, Karen L.; MENDOZA, Maria Yvette M.; ESPINOSA, Maria Franchesca B. Efficacy and safety of using noninsulated microneedle

radiofrequency alone versus in combination with polynucleotides for the treatment of melasma: a pilot study. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n. 6, p. 1325-1336, 2022. DOI: 10.1007/s13555-022-00728-8.

GUO, Li; WANG, Ting; LIU, Yang; CHEN, Jing; ZHANG, Hong; LI, Xia. Treatment of melasma with tranexamic acid essence combined with iontophoresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 18, p. 3659-3666, 2024. DOI: 10.2147/DDDT.S472922.

HOFNY, Eman R. M.; ABDEL-MOTALEB, Asmaa M.; GABER, Moustafa A.; EL-DEMYATI, Moustafa A. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 4, p. 396-401, 2019. DOI: 10.1080/09546634.2018.1524821.

KAUR, Amandeep; BHALLA, Minaxi; THAMI, Gurvinder Pal; SANDHU, Jasleen. Clinical efficacy of topical tranexamic acid with microneedling in melasma. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 11, p. e96-e101, 2020. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002520.

LIMA, Paulo Barbosa; MIOLA, Luciana Patricia Fernandes; DIAS, Juliano Antonio; CASSIANO, Daniel Pires; ESPÓSITO, Ana Claudia Cavalcante;

MIOT, Hélio Amante. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 9, p. 1881-1887, 2021. DOI: 10.1111/jdv.17344.

LYONS, Alexis B.; MOY, Ronald L.; HERRMANN, Jennifer L. A randomized, controlled, split-face study of the efficacy of a picosecond laser in the treatment of melasma. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 18, n. 11, p. 1104-1107, 2019.

MA, Wei; ZHANG, Xia; LIU, Tingting; CHEN, Zhaoxia; WANG, Yue; LI, Yan. Efficacy and safety of laser-related therapy for melasma: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 11, p. 2910-2924, 2023. DOI: 10.1111/jocd.16006.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.

OLUGBADE, Temitope D.; NEGBENEBOR, Nicole A. The use of tranexamic acid and microneedling in the treatment of melasma: a systematic review. **Cutis**, v. 114, n. 2, p. E15-E23, 2024. DOI: 10.12788/cutis.1080.

PAGE, Matthew J.; MCKENZIE, Joanne E.; BOSSUT, Patrick M.; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C.; MULROW, Cynthia D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PHANSUK, Kanchana; TRIPATHI, Rakesh; KUMAR, Ashutosh; SHARMA, Priya; GUPTA, Sanjay. Dermal pathology in melasma: an update review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 15, p. 11-19, 2022. DOI: 10.2147/CCID.S343332.

PLATSIDAKI, Eftychia; AGAPITOU, Christina; TRIANTAFYLLOU, Sofia; KOUROUMALI, Maria; CHATZIANDREOU, Maria; RIGOTOPOULOS, Dimitrios. Melasma: a clinical and epidemiological single-group observational study in the Greek population. **Dermatology and Therapy**, v. 14, n. 11, p. 3183-3192, 2024. DOI: 10.1007/s13555-024-01297-8.

REN, Rui; BAO, Shanshan; QIAN, Wei; ZHAO, Hu. Efficacy and safety of

picosecond laser in the treatment of melasma: a network meta-analysis. **Dermatologic Surgery**, v. 49, n. 5S, p. S49-S55, 2023. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003775.

ROGGENKAMP, Dirk; WEBER, Thomas; KOLBE, Ludger; MANN, Thomas; BOHR, Wolfgang; GERCKEN, Svenja. Thiamidol in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. **The Journal of Dermatology**, v. 48, n. 12, p. 1871-1876, 2021. DOI: 10.1111/1346-8138.16080.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibeles Andruccioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. DOI: 10.1590/S0104-11692007000300023.

SARKAR, Rashmi; ATHANASIADOU, Vassiliki; PASSERON, Thierry; ARELLANO, Ivonne; PICARDO, Mauro; GUPTA, Somesh. Delphi consensus on melasma management by international experts and Pigmentary Disorders Society. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 40, n. 4, p. 680-692, 2026. DOI: 10.1111/jdv.70066.

SARKAR, Rashmi; GUPTA, Muskan. Platelet-rich plasma in melasma: a systematic review. **Dermatologic Surgery**, v. 48, n. 1, p. 131-134, 2022. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003266.

SARKAR, Rashmi; LAKHANI, Riya. Chemical peels for melasma: a systematic review. **Dermatologic Surgery**, v. 50, n. 7, p. 656-661, 2024. DOI: 10.1097/DSS.0000000000004167.

TSAI, Yi-Wen; LIN, Chih-Wei; HUANG, Yu-Chen; CHEN, Chien-Ping; LIU, Yu-Ting. Efficacy and safety of combination therapy of microneedling radiofrequency, in-office and home-based topical cysteamine in refractory melasma: a split face, vehicle-control, randomized control trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 2, e16661, 2025. DOI: 10.1111/jocd.16661.

WANG, Qian; MA, Chun; ZHANG, Li. Combining microneedling and tranexamic acid for melasma: a systematic review and meta-analysis. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 49, n. 17, p. 4961-4974, 2025. DOI: 10.1007/s00266-025-05043-z.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

XING, Xiaoyan; LIN, Ting; ZHANG, Xia; LIU, Yue; WANG, Yue; LI, Yan. The efficacy and safety of topical tranexamic acid (liposomal or lotion with microneedling) versus conventional hydroquinone in the treatment of melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 12, p. 3238-3244, 2020. DOI: 10.1111/jocd.13810.

ZHANG, Jing; LIU, Yang; CHEN, Jing; GUO, Li; WANG, Ting; LI, Xia. Hormonal crosstalk in melasma: unraveling the dual roles of estrogen and progesterone in melanogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 22, art. 10856, 2025. DOI: 10.3390/ijms262210856.

ZHAO, Lei; LI, Xia; ZHANG, Jing; LIU, Yang; CHEN, Jing; WANG, Ting. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in melasma: a systematic review and meta-analysis. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 5, p. 1587-1597, 2021. DOI: 10.1007/s13555-021-00575-z.