

FISIOPATOLOGIA DO MELASMA EM GRÁVIDAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Dâmaris Medeiros Dantas da Silva¹, Maria Eulina Peixoto de Almeida Martins¹, Romulo de Brito Guimarães²

EDITADO POR
Edson Silva-Filho

REVISADO POR
Donato Braz Junior

RECEBIDO: 11 de Dezembro de 2024

ACEITO: 14 de Dezembro de 2024

PUBLICADO: 15 de Dezembro de 2024

COPYRIGHT

© 2024. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CCBY). O uso, distribuição ou reprodução em outros fóruns é permitido, desde que o(s) autor(es) original(is) e o(s) proprietário(s) dos direitos autorais sejam creditados e que a publicação original neste periódico seja citada, de acordo com a prática acadêmica aceita. Não é permitido uso, distribuição ou reprodução que não esteja em conformidade com esses termos.

¹ Discentes de Medicina – Faculdade AFYA Ciências Médicas da Paraíba.

² Professor Mestre – Faculdade AFYA Ciências Médicas da Paraíba.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre melanogênese e fisiopatologia do melasma. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática em bases de dados científicas, utilizando descritores como "melanose", "fisiopatologia" e "gravidez" na BVS e "Fisiopatologia do melasma" na plataforma "BASE". Foram incluídos estudos originais e revisões sistemáticas publicados nos últimos 10 anos. **Resultados:** A revisão evidenciou a complexidade da melanogênese, um processo regulado por diversos fatores, incluindo hormônios, radiação ultravioleta e genética. O melasma foi identificado como uma condição multifatorial, com participação de hormônios, genética e fatores ambientais. A progesterona, em particular, emergiu como um importante regulador da melanogênese durante a gravidez, contribuindo para o desenvolvimento do cloasma. **Conclusão:** A melanogênese e o melasma são processos interligados e complexos, com implicações estéticas e psicológicas significativas. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nesses processos é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente a fisiopatologia do melasma e identificar novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Fisiopatologia, Gravidez, Melasma.

ABSTRACT

Objective: To conduct a systematic review of the literature on melanogenesis and pathophysiology of melasma. **Methods:** A systematic search was performed in scientific databases, using descriptors such as "melanosis", "physiopathology" and "pregnancy" in the BVS and "Physiopathology of melasma" in the "BASE" platform. Original studies and systematic reviews published in the last 10 years were included. **Results:** The review highlighted the complexity of melanogenesis, a process regulated by several factors, including hormones, ultraviolet radiation and genetics. Melasma was identified as a multifactorial condition, with the participation of hormones, genetics and environmental factors. Progesterone, in particular, emerged as an important regulator of melanogenesis during pregnancy, contributing to the development of chloasma. **Conclusion:** Melanogenesis and melasma are interconnected and complex processes with significant aesthetic and psychological implications. Understanding the molecular mechanisms involved in these processes is essential for the development of new diagnostic and treatment strategies. However, further research is needed to fully elucidate the pathophysiology of melasma and identify new therapeutic targets.

Keywords: Pathophysiology, Pregnancy, Melasma.

INTRODUÇÃO

A pele, o maior órgão do corpo humano, é um local de interações moleculares e celulares que regulam processos dinâmicos e essenciais, incluindo a sintetização de vitamina D pela exposição solar. Sua composição abrange diversos tipos celulares e estruturas interdependentes, como queratinócitos (produtores de queratina), desmossomos, melanócitos (produtores de melanina), e células dendríticas (que estimulam a resposta imunológica). Também contém linfócitos, microbioma cutâneo, fibras nervosas e componentes anexiais, como glândulas sudoríparas e folículos pilosos. (Kumar, 2023).

A melanogênese ocorre quando os melanócitos liberam melanina, um pigmento que protege a pele dos raios ultravioletas. A produção de melanina envolve a oxidação da tirosina pela tirosinase, resultando em melanina, que é armazenada em melanossomos e transferida para os queratinócitos, onde protege o DNA contra radiação UV. A síntese de melanina é regulada pelo hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), que, ao se ligar ao receptor MC1R nos melanócitos, ativa a tirosinase. Mediante a oxidação da tirosina, a 3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA; do inglês, 3,4-dihydroxyphenylalanine) pela tirosinase, e, transformação subsequente da DOPA resultando em melanina. A degradação mais lenta da melanina resulta em uma pele mais escura (Pawlina, 2021).

Os dois tipos de melanina são: eumelanina (pigmento marrom a negro com ação fotoprotetora) e feomelanina (pigmento vermelho sem ação fotoprotetora). A alta atividade de MC1R ativa eumelanina, enquanto que a baixa, feomelanina. Em exposição à radiação UV, gene MC1R (que possui 80 variantes) codifica o hormônio estimulador do α -melanócito (α -MSH), controlado pelo supressor tumoral p53, ativa do receptor da melanocortina (hormônio estimulador dos melanócitos α [α -MSH, do inglês α -melanocyte-stimulating hormone]), que induz a uma elevação intracelular de 5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e ativação da proteína-quinase A, resultando em um aumento do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), assim, estimulando a melanogênese. O AMP cíclico controla a quantia e o modelo de pigmento gerado pelos melanócitos (Loscalzo, 2024).

Esse processo ocorre mediante secreção citócrina, de célula para célula, com fagocitose de alguma quantidade de citoplasma dos melanócitos (que se prolongaram em pré-melanossomos e maturaram em melanossomos). A doação de pigmento ocorre quando a melanina finalmente é transferida aos queratinócitos (Pawlina, 2021).

Os melanócitos são ativados pelo hormônio estimulador dos melanócitos (MSH), que são gerados pelo pró-opiomelanocortina (POMC). A melanogênese induzida pelo sol é o resultado da atividade

aumentada de tirosinase nos melanócitos. Isto é, as tirosinas-quinase, fosforilam a tirosina, e, alguns derivados formam um polímero complexo chamado de melanina (Loscalzo, 2024). A tirosinase é a enzima tirosina-3-monooxigenase (Nelson, 2022).

Existem vários precursores polipeptídicos que são acionados proteoliticamente de forma a gerar um ou mais hormônios; o pró-opiomelanocortina (POMC), com 266 aminoácidos, é um deles, que gera inúmeros peptídeos ativos biologicamente (como: β -lipotrofina, β -endorfina, met-enkefalina, hormônio estimulador dos melanócitos α (MSH) e proteína do lobo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP)). Os glicocorticoides têm o poder de suprimir o gene da POMC, enquanto o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), arginina-vasopressina (AVP) e citocinas pró-inflamatórias (incluindo a IL-6), o induzem (Loscalzo, 2024).

O CRH, com 41 aminoácidos, é o principal peptídeo hipotalâmico estimulador da síntese e liberação do ACTH. Expresso no corticotrofo, o GPCR (Receptor Acoplado à Proteína G) do CRH, sinaliza para induzir a transcrição de POMC (Loscalzo, 2024).

As células corticotróficas da adeno-hipófise produzem pré-pró-hormônios, como a pró-opiomelanocortina (POMC), que dá origem ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e ao hormônio melanócito-estimulante (MSH). Ambos derivam da POMC e estão associados à pigmentação da pele. O MSH é o principal responsável pela produção de melanina, enquanto o ACTH, em altas concentrações, também pode influenciar na pigmentação. Alterações na cor da pele em doenças endócrinas estão frequentemente ligadas a variações nos níveis de ACTH, devido à sua atividade similar ao MSH (Hall, 2023). Ou seja, mesmo que o MSH seja próprio em estimular a produção de melanina, o ACTH, em determinadas situações, pode desenvolver a mesma função, levando à hiperpigmentação.

Filho (2024), afirma que em torno de 50% das gestantes, há hiperpigmentação da linha alva do abdome inferior (*linea nigra*), da vulva, das aréolas mamárias e da face, também chamado de cloasma. Ele também diz que o hormônio melanotrófico da hipófise provavelmente tenha ação sobre os melanoblastos epidérmicos, exacerbando a pigmentação, e o sistema nervoso autônomo interfira na produção do pigmento nas grávidas.

As transformações fisiológicas durante a gestação envolvem adaptações circulatórias, endócrinas e metabólicas que garantem o desenvolvimento fetal e a homeostase materna. A hiperpigmentação afeta até 75% das gestantes, sendo causada pelo aumento de progesterona, que eleva o hormônio melanotrófico, resultando na produção excessiva de melanina. Isso leva ao melasma gestacional e à alteração da linha alva para linha nigra. Além disso, fatores como histórico familiar e exposição

solar influenciam a hiperpigmentação. A hiperpigmentação pode ser epidérmica, dérmica ou mista, e sua diferenciação é feita com a "Lâmpada de Wood" (Zugaib, 2023).

O 7-deidrocolesterol, na pele, converte-se em vitamina D3 (colecalfiferol) pela ação da luz ultravioleta. (Hall, 2023). Kumar (2023), afirma que a má absorção da vitamina D pode ser uma das causas de hiperpigmentação. Quando há níveis elevados de pró-opiomelanocortina (POMC), que provém da adeno-hipófise pode haver hiperpigmentação. Pois, a POMC é um precursor tanto do ACTH quanto do hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) (Kumar, 2023).

O melasma tem distribuição comum em: fronte, regiões malares, têmporas e lábio superior; sua morfologia habitual constitui-se de: manchas com tonalidades de castanho-claro ao marrom (Loscalzo, 2024).

Segundo Neto (2024), o melasma é uma condição cutânea caracterizada por manchas marrons na face, associadas ao sol e a fatores hormonais como gravidez e uso de anticoncepcionais. O diagnóstico é clínico, podendo ser complementado por lâmpada de Wood e exame histopatológico. O tratamento, que deve ser individualizado, foca na fotoproteção e uso de despigmentantes como hidroquinona e ácido retinoico, além de procedimentos como peelings e laser. Melasma é uma condição crônica com alta taxa de recidiva, exigindo tratamento contínuo e acompanhamento dermatológico. O cloasma, por sua vez, também envolve hiperpigmentação facial e é tratado de forma similar.

O melasma é uma desordem pigmentar caracterizada pela hiperpigmentação focal da pele, resultante da hiperatividade melanocítica na epiderme (Miot et al., 2009). A unidade epidermo-melânica, composta por melanócitos e queratinócitos, desempenha papel central na produção de melanina, sendo a interação entre essas células crucial para a pigmentação cutânea (Miot et al., 2009). Diversos fatores contribuem para a etiologia do melasma, incluindo radiação ultravioleta (RUV), genética, hormônios, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias e fatores emocionais (Miot et al., 2009).

A fisiopatologia do melasma, no entanto, se mostra mais complexa do que a simples hiperatividade melanocítica. Brianezi (2016) demonstra a participação ativa dos queratinócitos no processo, com alterações morfológicas e moleculares sugerindo um papel mais ativo na melanogênese do que se pensava anteriormente. Além disso, a autora destaca a importância da derme, com alterações como dano na zona da membrana basal, melanócitos em pêndulo, elastose solar, proliferação vascular, inflamação e presença de fibroblastos senescentes (Brianezi, 2016).

Através da proteômica, Schaefer (2018) identifica 29 proteínas diferencialmente expressas na pele com melasma, apontando para a participação de diversas vias funcionais além da melanogênese, como metabolismo basal, hemostasia, reparo tecidual, transporte celular e resposta a estímulos (Schaefer, 2018). Essa descoberta reforça a complexidade do melasma e a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas.

Brito et al. (2023), em uma revisão abrangente, reiteram conceitos fundamentais sobre a fisiopatologia do melasma, como o papel central da melanogênese e a influência de fatores externos e internos. A revisão enfatiza a importância de entender o processo de produção de melanina, desde a formação dos melanossomas até a transferência da melanina para os queratinócitos, além de abordar a classificação dos fototipos de pele e a anatomia cutânea.

O estudo da melanogênese e do melasma possui grande relevância para diversas áreas do conhecimento. Para a comunidade científica e profissionais de saúde, esta revisão oferece um arcabouço teórico sólido para a realização de novas pesquisas, estimulando o desenvolvimento de modelos experimentais e a busca por compreensão do melasma.

Finalmente, para o público em geral, principalmente mulheres, em especial, gestantes, este trabalho contribui para a disseminação de informações científicas sobre a saúde da pele, promovendo a conscientização sobre a importância da fotoproteção e incentivando a busca por orientação médica em caso de alterações cutâneas.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica realizada para este artigo foi baseada no tema central que é o melasma e todos os componentes que se ligam direta ou indiretamente. O público-alvo foram as mulheres grávidas.

Várias foram as tentativas de pesquisa bibliográfica, na biblioteca da plataforma Canvas, com os termos a seguir: cloasma, *linha nigra*, melanócitos, melanogênese, MSH, POMC, fisiopatologia, gestação, gravidez, melanócitos, melanina, pigmentação, hiperpigmentação, entre outros termos menos importantes.

A pesquisa consistiu, em primeiro momento, na realização da busca dos descritores na plataforma DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde). Foi pesquisado: “(Melanose) AND (Fisiopatologia) AND (Gravidez)”, em que as palavras entre parênteses são os descritores, separadas pelos operadores booleanos “AND”, resultando em 14 artigos na coleção completa da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Em seguida, houve segunda busca, dessa vez, na plataforma chamada BASE (Bielefeld Academic Search Engine), gerenciado pela Bielefeld University Library, que acessa mais de 11.000 fontes de conteúdo e mais de 400 milhões de documentos em seu índice de forma gratuita, também chamada de “Open Access”. A busca realizada na plataforma foi com o termo “Fisiopatologia do Melasma”. Foram encontrados 13 artigos, dos quais, 4 foram selecionados, pois o restante tratavam-se de repetições ou fugiam ao tema da pesquisa.

RESULTADOS

A apresentação de resultados segue os conceitos descritos em livros e artigos sobre pesquisa e metodologia científica, como por exemplo, Marconi (2022) afirma que os resultados de uma pesquisa devem ser essencialmente descritivos com base em responder o problema principal que levou a existir a pesquisa.

Com esse pressuposto, seguem abaixo dois quadros contendo a síntese das pesquisas realizadas.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre Melasma, Pigmentação ou Hiperpigmentação em Mulheres Grávidas, na pesquisa realizada na plataforma BVS:

N	Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Principais achados
1	Abe et al. (2011)	Estudo de Caso	Relatou manifestações encefalopáticas em seis lactentes com incontinência pigmentar. Os sintomas incluíram convulsões e redução da consciência, com anormalidades de ressonância magnética predominantes em áreas subcorticais.
2	Bolanca et al. (2008)	Revisão de literatura	Discutiu o cloasma ("máscara da gravidez"), afetando 50-70% das gestantes. Os autores destacam o papel dos hormônios (estrogênio, progesterona, MSH) na melanogênese, sugerindo um papel crítico da progesterona.
3	Estève et al. (1994)	Estudo Prospectivo	Observou as alterações cutâneas em 60 gestantes, documentando a frequência de hiperpigmentação (incluindo melasma) e outras mudanças dermatológicas.
4	Graham et al. (2001)	Relato de Caso	Apresentou um caso de síndrome cerebro-oculo-facio-esquelética (COFS) com defeito no reparo por excisão de nucleotídeos e mutação no gene XPD. A síndrome COFS compartilha características com a síndrome de Cockayne e o xeroderma pigmentoso, condições que afetam o reparo do DNA e podem apresentar alterações pigmentares.
5	Haddow (1971)	Revisão de Literatura	Discutiu o câncer, abordando aspectos como carcinogênese, tratamento e fatores genéticos. Mencionou o xeroderma pigmentoso como uma condição que aumenta a suscetibilidade ao câncer de pele devido à deficiência no reparo do DNA.
6	Handel	Estudo de Caso-	Investigou fatores de risco para melasma facial em mulheres. Gravidez,

	(2013)	Controle	insolação e contraceptivos orais foram identificados como gatilhos importantes. Mulheres com melasma apresentaram maior prevalência de fototipos III a V e histórico familiar da condição.
7	Martin e Leal-Khoury (1992)	Revisão de Literatura	Abordou as alterações fisiológicas da pele na gravidez, incluindo as pigmentares, destacando sua benignidade e relevância estética.
8	Merideth et al. (2019)	Estudo de História Natural	Avaliou a idade da menarca e menopausa em mulheres com xeroderma pigmentoso. A menarca ocorreu em idade mediana normal (12 anos), mas a menopausa foi precoce (mediana de 29,5 anos), sugerindo um papel do reparo do DNA na função ovariana.
9	Moreno Collado (1995)	Revisão de Literatura	Analizou as mudanças fisiológicas da pele durante a gravidez, incluindo a hiperpigmentação e o melasma.
10	Nussbaum e Benedetto (2006)	Revisão de Literatura	Abordou as alterações fisiológicas da pele durante a gravidez, incluindo as pigmentares. Enfatizaram que essas mudanças, embora geralmente benignas, podem ser esteticamente significativas.
11	Ortonne et al. (2009)	Pesquisa Global	Avaliou o papel da radiação UV e hormônios no desenvolvimento do melasma. A gravidez foi um fator de risco significativo, com o risco aumentado por maior exposição ao sol, idade materna avançada e múltiplas gestações.
12	Swann e Kwong (2010)	Revisão de Literatura	Descreveu as características clínicas e patológicas do nevo de Ota, uma condição de hiperpigmentação que afeta a pele e os olhos.
13	van Stralen-Bohlmann e Streefkerk (1995)	Revisão de Literatura	Discutiu a fisiopatologia do melasma, incluindo o papel de hormônios como ACTH, LH e MSH na pigmentação da pele.
14	Wong e Ellis (1984)	Revisão de Literatura	Descreveu as alterações cutâneas fisiológicas na gravidez, incluindo a hiperpigmentação, diferenciando-as das dermatoses específicas da gestação.

Fonte: As próprias autoras.

Quadro 2 - Síntese dos principais achados sobre a Fisiopatologia do Melasma, utilizando a plataforma “Base”:

N	Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Principais achados
1	Brianezi (2016)	Tese de doutorado, com estudos histológicos, imunohistoquímicos, de microscopia eletrônica e cultura de fibroblastos.	Evidencia a participação ativa dos queratinócitos na fisiopatologia do melasma, com alterações na morfologia nuclear e na textura da cromatina. Descreve o aumento da expressão de α -MSH (hormônio estimulador de melanócitos) nos queratinócitos da pele com melasma. Ressalta a importância da derme na patogênese do melasma, com alterações como dano na zona da membrana basal, melanócitos em pêndulo, elastose solar, proliferação vascular e inflamação. Sugere o

			envolvimento de fibroblastos, com sinais de senescência e expressão genética alterada, na fisiopatologia do melasma.
2	Brito et al. (2023)	Revisão de literatura.	Reforça a importância da compreensão da melanogênese e seus fatores reguladores (melanócitos, melanossomas, hormônios, RUV, etc.) para o estudo do melasma. Aborda a classificação dos fototipos de pele e descreve as camadas da pele e seus componentes.
3	Miot et al. (2009)	Revisão de literatura.	Esclarece que o melasma se caracteriza por hiperpigmentação epidérmica sem aumento do número de melanócitos, mas com aumento no número de melanossomas e elastose dérmica. Descreve o papel da unidade epidermo-melânica, composta por melanócitos e queratinócitos, na produção de melanina. Aborda a influência de fatores genéticos, exposição à RUV, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias e fatores emocionais na etiologia do melasma.
4	Schaefer (2018)	Dissertação de mestrado, com estudo proteômico por espectrometria de massas.	Utiliza a proteômica para identificar 29 proteínas diferencialmente expressas na pele com melasma em comparação à pele adjacente. A análise dessas proteínas sugere a participação de diferentes vias funcionais na fisiopatologia do melasma, incluindo: aumento do metabolismo basal (glicólise, gliconeogênese), hemostasia, reparo tecidual, transporte celular e resposta a estímulos. Reforça a necessidade de individualizar o tratamento do melasma, considerando a complexidade das vias envolvidas.

Fonte: As próprias autoras.

DISCUSSÃO

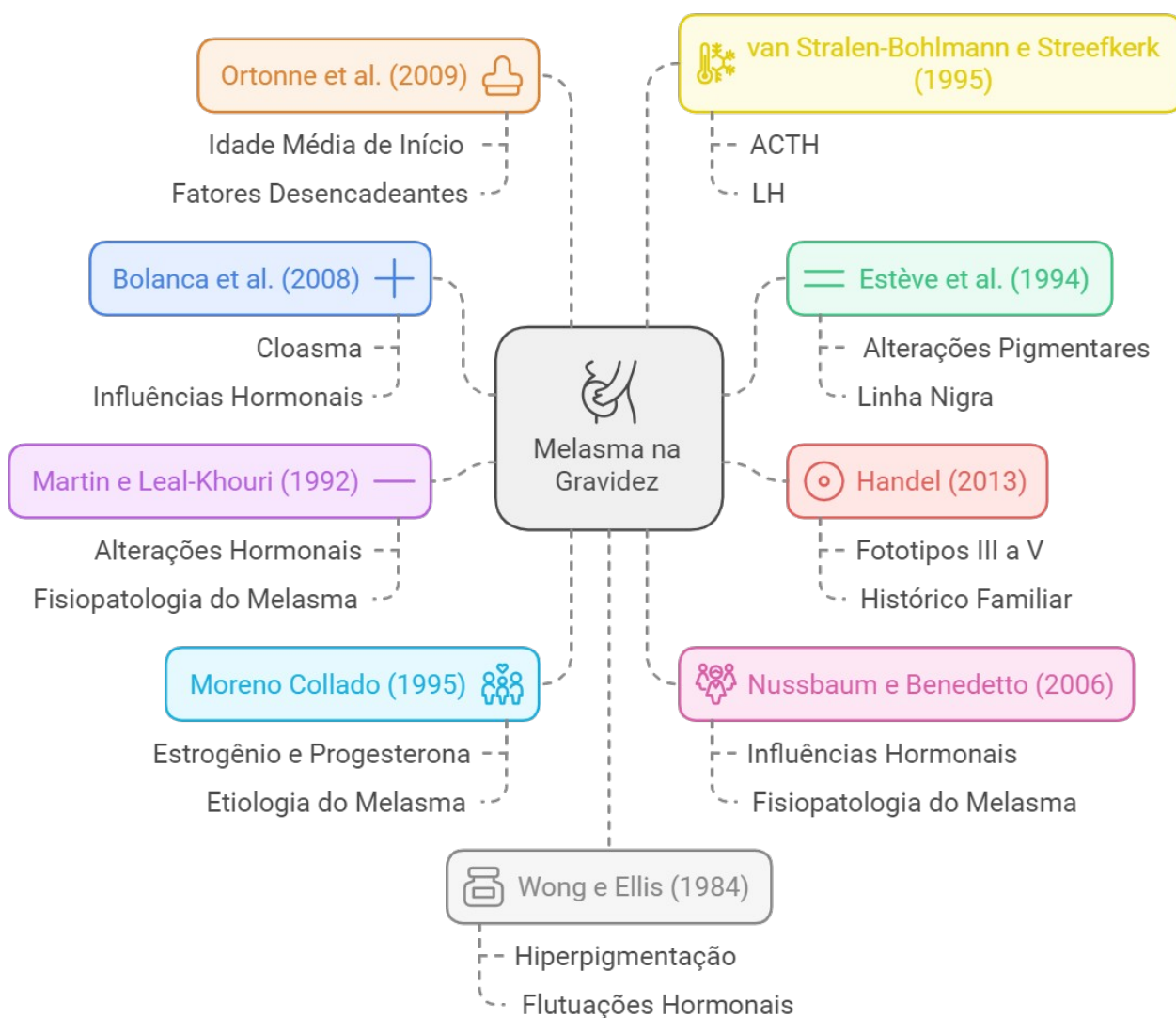
Na primeira pesquisa realizada, utilizando “(Melanose) AND (Fisiopatologia) AND (Gravidez)”, em que as palavras entre parênteses são os descritores, separadas pelos operadores booleanos “AND”, foram encontrados 14 artigos na coleção completa da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Os autores encontrados foram: Abe et al. (2011), Bolanca et al. (2008), Estève et al. (1994), Graham et al. (2001), Haddow (1971), Handel (2013), Martin e Leal-Khoury (1992), Merideth et al. (2019), Moreno Collado (1995), Nussbaum e Benedetto (2006), Ortonne et al. (2009), Swann e Kwong (2010), van Stralen-Bohlmann e Streefkerk (1995), Wong e Ellis (1984).

Os autores que abordaram conteúdos pertinentes ao tema foram: Bolanca et al. (2008), Estève et al. (1994), Haddow (1971), Handel (2013), Martin e Leal-Khoury (1992), Moreno Collado (1995), Nussbaum e Benedetto (2006), Ortonne et al. (2009), van Stralen-Bohlmann e Streefkerk (1995), Wong e Ellis (1984). Os outros fugiram ao tema.

Com base nisso, a discussão sobre a fisiopatologia do melasma, melasma em grávidas e melanogênese, com base nos autores mencionados, é descrita a seguir.

Bolanca *et al.* (2008) discutem o cloasma, também conhecido como "máscara da gravidez", uma hipermelanose adquirida que afeta áreas expostas ao sol em 50-70% das gestantes. Os autores ressaltam que o mecanismo exato pelo qual a gravidez afeta a melanogênese ainda é desconhecido, embora os níveis de estrogênio, progesterona e hormônio estimulante de melanócitos (MSH) estejam normalmente aumentados no terceiro trimestre. A observação de que mulheres na pós-menopausa que recebem progesterona desenvolve melasma, enquanto aquelas que recebem apenas estrogênio não, sugere que a progesterona desempenha um papel crítico no desenvolvimento do melasma. A radiação UV também estimula a melanogênese. O cloasma geralmente se resolve espontaneamente após a gravidez, mas a resolução pode ser demorada. A fotoproteção rigorosa é crucial para prevenir o cloasma, e o tratamento geralmente envolve agentes despigmentantes tópicos, como a hidroquinona.

Figura 1 - Síntese da discussão por autor e tema abordado:



Fonte: As próprias autoras.

Estève *et al.* (1994), em um estudo prospectivo com 60 gestantes, observaram que 51 mulheres apresentaram alterações pigmentares, sendo a linha nigra a mais frequente, presente em 45 mulheres. O melasma foi observado em apenas 3 mulheres, e outras melanoses locais foram raras. Alterações vasculares apareceram em 50 mulheres, sendo as aranhas vasculares as mais comuns, presentes em 32 mulheres. O estudo destaca que as alterações cutâneas são uma característica frequente e polimorfa na gravidez.

Handel (2013) investigou os fatores de risco para o desenvolvimento de melasma facial em mulheres, realizando um estudo caso-controle. Os resultados mostraram que mulheres com melasma apresentaram fototipos III a V, histórico familiar de melasma, ascendência indígena e europeia, além de maior acometimento das áreas centrais da face. Os principais fatores desencadeantes foram gravidez, insolação e uso de contraceptivos orais combinados. O estudo destaca a importância da predisposição genética e dos fatores hormonais no desenvolvimento do melasma.

Martin e Leal-Khoury (1992) discutem as alterações fisiológicas da pele durante a gravidez. Os autores descrevem as mudanças hormonais que ocorrem nesse período e como elas afetam a pele, incluindo a pigmentação. O melasma é mencionado como uma das alterações pigmentares comuns na gravidez, e sua fisiopatologia é brevemente explicada.

Moreno Collado (1995) descreve as mudanças fisiológicas da pele durante a gravidez, incluindo as alterações hormonais e suas consequências. O autor destaca o melasma como uma das condições dermatológicas frequentes nesse período, ressaltando sua etiologia hormonal, principalmente devido ao aumento dos níveis de estrogênio e progesterona.

Nussbaum e Benedetto (2006) revisam as alterações fisiológicas e dermatológicas que ocorrem durante a gravidez. Os autores discutem a influência dos hormônios na pele e mencionam o melasma como uma das manifestações comuns da hiperpigmentação induzida pela gravidez. O artigo aborda a fisiopatologia do melasma e como as mudanças hormonais contribuem para o aumento da produção de melanina.

Ortonne *et al.* (2009) conduziram um estudo global com 324 mulheres em tratamento para melasma, investigando a influência da radiação UV, histórico familiar e fatores hormonais no desenvolvimento da condição. Os resultados mostraram que a idade média de início do melasma foi de 34 anos, e 48% das participantes tinham histórico familiar da doença. Gravidez, uso de contraceptivos hormonais e exposição solar foram identificados como fatores desencadeantes. O

estudo reforça a importância da predisposição genética, da exposição solar e dos hormônios na fisiopatologia do melasma.

Os autores van Stralen-Bohlmann e Streefkerk (1995), discutem o melasma, ou "máscara da gravidez", como uma condição comum que afeta mulheres grávidas. Abordam a fisiopatologia do melasma, destacando o papel dos hormônios, como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio estimulante de melanócitos (MSH), na produção excessiva de melanina. A exposição solar também é mencionada como um fator agravante do melasma.

Wong e Ellis (1984), em sua revisão sobre as alterações fisiológicas da pele na gravidez, dedicam uma seção à discussão do melasma. Os autores descrevem a condição como uma hiperpigmentação adquirida comum em gestantes, atribuída às flutuações hormonais características da gravidez. A fisiopatologia do melasma é abordada, com ênfase no papel dos melanócitos na produção de melanina e na influência dos hormônios nesse processo.

Na pesquisa sobre a fisiopatologia do melasma, pode-se evidenciar o que cada autor contribuiu mediante a necessidade de explanação do texto.

Miot *et al.* (2009) descrevem o melasma como uma desordem pigmentar caracterizada pela hiperatividade de melanócitos na epiderme, resultando em uma hiperpigmentação focal. Essa hiperatividade não é causada por um aumento no número de melanócitos, mas sim por um aumento na produção de melanina por células individuais. Esses autores enfatizam o papel da unidade epidermo-melânica, composta por melanócitos e queratinócitos, na produção de melanina, e como a interação entre essas células é crucial para a pigmentação da pele. Além disso, destacam a influência de diversos fatores na etiologia do melasma, como a radiação ultravioleta (RUV), fatores genéticos, hormônios, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias e fatores emocionais.

Brianezi (2016) expande o entendimento da fisiopatologia do melasma ao demonstrar a participação ativa dos queratinócitos no processo, indo além do simples recebimento de melanossomas dos melanócitos. Brianezi observa alterações na morfologia nuclear e na textura da cromatina dos queratinócitos, sugerindo que essas células desempenham um papel mais ativo na melanogênese do que se pensava anteriormente. A autora também destaca a importância da derme na patogênese do melasma, descrevendo alterações como dano na zona da membrana basal, presença de melanócitos em pêndulo, elastose solar, proliferação vascular e inflamação. Outro ponto importante é a identificação de fibroblastos senescentes na derme do melasma, com expressão genética alterada, o que sugere a participação desses fibroblastos no desenvolvimento da doença.

Schaefer (2018) utiliza a proteômica para aprofundar o conhecimento da fisiopatologia do melasma, identificando 29 proteínas diferencialmente expressas na pele com melasma em comparação à pele adjacente. A análise dessas proteínas aponta para a participação de diferentes vias funcionais no desenvolvimento do melasma, além da melanogênese. Schaefer identifica proteínas relacionadas ao aumento do metabolismo basal, como glicólise e gliconeogênese, além de proteínas envolvidas em processos de hemostasia, reparo tecidual, transporte celular e resposta a estímulos. Schaefer, portanto, reforça a complexidade do melasma e a necessidade de individualizar o tratamento, considerando a variedade de vias e processos envolvidos na doença.

Brito et al. (2023), em sua revisão de literatura, reiteram conceitos importantes sobre a fisiopatologia do melasma, como o papel central da melanogênese e a influência de fatores como a RUV, hormônios e predisposição genética. Eles enfatizam a importância de entender o processo de produção de melanina, desde a formação dos melanossomas nos melanócitos até a transferência da melanina para os queratinócitos. Brito et al. também abordam a classificação dos fototipos de pele e descrevem a anatomia da pele, incluindo as diferentes camadas e seus componentes, como a epiderme, a derme e a hipoderme. No entanto, essa fonte não apresenta informações novas sobre a fisiopatologia do melasma, limitando-se a reforçar o conhecimento já consolidado por outros autores.

CONCLUSÃO

A revisão da literatura sobre a fisiopatologia do melasma, com foco nos estudos que relacionam essa condição à gravidez, revela um cenário complexo e multifatorial. Embora a hiperpigmentação característica do melasma seja resultado da hiperatividade melanocítica, os mecanismos exatos que desencadeiam e perpetuam esse processo ainda não estão completamente elucidados.

Os estudos analisados convergem para a importância de fatores hormonais, principalmente estrogênio e progesterona, na indução do melasma durante a gravidez. A radiação ultravioleta emerge como outro fator crucial, tanto na indução quanto na exacerbação da condição. A predisposição genética também se mostra relevante, com estudos evidenciando a importância do histórico familiar e da etnia na susceptibilidade ao melasma.

A revisão evidencia a complexidade da interação entre fatores hormonais, genéticos e ambientais na fisiopatologia do melasma. A participação de diferentes vias moleculares, além da melanogênese, como demonstrado por estudos proteômicos, reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento dessa condição.

Apesar dos avanços, ainda há lacunas no conhecimento sobre a fisiopatologia do melasma. A identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de modelos animais mais precisos são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e, consequentemente, para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes.

Portanto, o melasma é uma condição complexa e multifatorial, com implicações significativas para a qualidade de vida das mulheres. A compreensão da fisiopatologia do melasma é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABE, Shinpei *et al.* Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. **Brain Dev**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 28–34, 2011. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.002>. Acesso em: 21 out. 2024.
- BOLANCA, Ivan *et al.* Chloasma--the mask of pregnancy. **Coll Antropol**, [s. l.], v. 32 Suppl 2, p. 139–41, 2008. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-19140277>. Acesso em: 21 out. 2024.
- BRIANEZI, Gabrielli. **Avaliação da atividade da unidade epidermo-melânica e do dano dérmico no melasma**. 2016. - Universidade Estadual Paulista (Unesp), [s. l.], 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/134352>. Acesso em: 23 out. 2024.
- BRITO, Arlete; ARAÚJO, Nathália; JOUR. FISIOPATOLOGIA DO MELASMA E ALGUNS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS (BIOMEDICINA). [s. l.], 2023. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/view/4217>. Acesso em: 23 out. 2024.
- ESTÈVE, E *et al.* [Physiological cutaneous signs in normal pregnancy: a study of 60 pregnant women]. **Ann Dermatol Venereol**, [s. l.], v. 121, n. 3, p. 227–31, 1994. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-7832550>. Acesso em: 21 out. 2024.
- FILHO, Jorge R. **Obstetrícia Fundamental**. 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024.
- GRAHAM, J M *et al.* Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a nucleotide excision-repair defect and a mutated XPD gene, with prenatal diagnosis in a triplet pregnancy. **Am J Hum Genet**, [s. l.], v. 69, n. 2, p. 291–300, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1235303>. Acesso em: 21 out. 2024.
- HADDOW, A. Oncology: its scope and prospects. **Proc R Soc Med**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 323–8, 1971. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1811538>. Acesso em: 21 out. 2024.
- HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. 14 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- HANDEL, Ana Carolina. Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle. [s. l.], p. 100–100, 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-756918>. Acesso em: 21 out. 2024.
- KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 10 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- LOSCALZO, José; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L.; e outros. **Medicina Interna de Harrison**. 21 ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.
- MARCONI, Marina de A.; LAKATOS, Eva M. **Metodologia Científica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022.

MARTIN, A G; LEAL-KHOURI, S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. **Int J Dermatol**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 375–8, 1992. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-1512085>. Acesso em: 21 out. 2024.

MERIDETH, Melissa *et al.* Reproductive Health in Xeroderma Pigmentosum: Features of Premature Aging. **Obstet Gynecol**, [s. l.], v. 134, n. 4, p. 814–819, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768713>. Acesso em: 21 out. 2024.

MIOT, Luciane Donida Bartoli *et al.* Fisiopatologia do melasma. [s. l.], 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/212850>. Acesso em: 23 out. 2024.

MORENO COLLADO, Clemente. La piel durante el embarazo. **Dermatol. rev. mex**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 276–82, 1995. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-164443>. Acesso em: 21 out. 2024.

NELSON, David L.; COX, Michael M.; HOSKINS, Aaron A. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. V.1. 8 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2022.

NETO, Cyro F.; CUCÉ, Luiz C.; REIS, Vitor Manoel Silva dos. **Manual de dermatologia**. 6 ed. Barueri: Manole, 2024.

NUSSBAUM, Rachel; BENEDETTO, Anthony V. Cosmetic aspects of pregnancy. **Clin Dermatol**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 133–41, 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16487888>. Acesso em: 21 out. 2024.

ORTONNE, J P *et al.* A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, [s. l.], v. 23, n. 11, p. 1254–62, 2009. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x>. Acesso em: 21 out. 2024.

PAWLINA, Wojciech. **Ross Histologia - Texto e Atlas**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

SCHAEFER, Luiza Vasconcelos. **Estudo proteômico do melasma facial em mulheres**. 2018. - Universidade Estadual Paulista (Unesp), [s. l.], 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/152775>. Acesso em: 23 out. 2024.

SWANN, Peter G; KWONG, Eman. The naevus of Ota. **Clin Exp Optom**, [s. l.], v. 93, n. 4, p. 264–7, 2010. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00484.x>. Acesso em: 21 out. 2024.

VAN STRALEN-BOHLMANN, A; STREEFKERK, J G. [Minor symptoms in family practice; chloasma or 'pregnancy mask']. **Ned Tijdschr Geneesk**, [s. l.], v. 139, n. 39, p. 1971–4, 1995. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-7477539>. Acesso em: 21 out. 2024.

WONG, R C; ELLIS, C N. Physiologic skin changes in pregnancy. **J Am Acad Dermatol**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 929–40, 1984. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-6376552>. Acesso em: 21 out. 2024.

ZUGAIB, Marcelo. **Zugaib obstetrícia**. 5 ed. Barueri: Manole, 2023.