SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Alterações histopatológicas no melasma facial no tratamento oral com ácido tranexâmico isolado ou em associação com cetotifeno☆,☆☆

Ana Clara Ladeira Cruz [a,*], Daniel Pinho Cassiano [a], Hélio Amante Miot [b], Ana Cláudia Cavalcante Espósito [b,c], Karime Hassum [a], Mackerley Bleixuvehl de Brito [a], Milvia Maria Simões e Silva Enokihara [d], Maria Carolina Cavalcanti Lima Constantino [d], Heitor Raia Bottura [d], Joaquim Soares de Almeida [d] e Ediléia Bagatin [a]

[a] *Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil*
[c] *Serviço de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil*
[d] *Departamento de Histopatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

Recebido em 15 de agosto de 2025; aceito em 29 de dezembro de 2025

PALAVRAS-CHAVE
Ácido tranexâmico;
Cetotifeno;
Histologia;
Melanose

Resumo

Fundamentos: O ácido tranexâmico (AT) demonstrou eficácia no tratamento do melasma, e o cetotifeno (CET) pode inibir a melanogênese mediada por mastócitos. A base histológica de seus efeitos despigmentantes permanece incerta.

Objetivos: Avaliar as alterações histopatológicas do tratamento com AT e CET ao longo de três meses.

Métodos: Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego, 50 mulheres com melasma facial foram alocadas para receber CET 1 mg mais AT 250 mg (grupo AT/CET) ou AT 250 mg (grupo AT), a cada 12 horas durante três meses, com protetor solar de amplo espectro. Biopsias de pele foram realizadas na linha basal e no 90° dia. O desfecho primário foi a redução da densidade de melanina epidérmica; os desfechos secundários incluíram compactação do estrato córneo, elastose solar, rupturas da membrana basal e contagens de mastócitos, melanócitos (incluindo melanócitos pendulares) e densidade de VEGF na derme superior.

Resultados: Os grupos eram comparáveis na linha basal. Ambos os grupos apresentaram redução da melanina epidérmica sem diferença entre os grupos, com expressão inalterada de VEGF, contagem de mastócitos e melanócitos e parâmetros do estrato córneo. O grupo AT/CET apresentou aumento na espessura da epiderme, redução da elastose solar, contagem de melanócitos pendulares e rupturas da membrana basal.

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501336

☆ Como citar este artigo: Cruz ACL, Cassiano DP, Miot HA, Espósito ACC, Hassum K, de Brito MB, et al. Histopathological evaluation of facial melasma treated with oral tranexamic acid alone and in combination with ketotifen. An Bras Dermatol. 2026;101:501336

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.
E-mail: acdermatologiaclinica@gmail.com (A.C. Cruz).

2666-2752/© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Limitações do estudo: O curto período de tratamento e seguimento pode ter limitado a detecção da progressão histológica. O azul de toluidina, embora eficaz na detecção de populações abundantes de mastócitos, pode não ter sensibilidade suficiente para quantificação precisa. A coloração PAS da membrana basal pode ocasionalmente produzir descontinuidades artificiais, mesmo quando a membrana está estruturalmente intacta. O CET não foi testado isoladamente.

Conclusão: Ambas as intervenções levaram à redução da melanina epidérmica. A combinação AT/CET induziu maiores alterações de remodelação dérmica e epidérmica que superaram as observadas com AT isoladamente, apresentando características associadas à reversão do foto-envelhecimento e à restauração da homeostase da pele.

© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

O melasma é desordem pigmentar crônica e adquirida, caracterizada por hiperpigmentação simétrica em áreas expostas ao sol. Afeta predominantemente mulheres em idade fértil com fototipos de pele intermediários e escuros.[1] Em um estudo de prevalência brasileiro, o melasma foi observado em 36,3% das mulheres adultas.[2] Em virtude de sua frequente distribuição facial, o melasma muitas vezes tem impacto significante na qualidade de vida.[3]

A exposição crônica à luz ultravioleta (UV) e visível é o principal gatilho extrínseco da hiperpigmentação epidérmica persistente no melasma. Essa exposição promove a regulação positiva do receptor de melanocortina-1 e do α-MSH e induz um fenótipo senescente em fibroblastos dérmicos.[4–6] Os hormônios sexuais também contribuem para a patogênese; a gravidez é fator de risco comumente associado, juntamente com predisposição genética.[1] Os melanócitos no melasma são hipertróficos e contêm um número aumentado de melanossomas. Essas células sofrem estimulação parácrina por meio de citocinas e mediadores como IL-17, iNOS, endotelina, prostaglandina E2 e fatores de crescimento (p. ex., α-MSH, SCF e β-FGF), bem como pela superexpressão do receptor de estrogênio-β.[7]

Além da hiperpigmentação epidérmica, alterações estruturais semelhantes ao fotoenvelhecimento, como elastose solar, ruptura da membrana basal, aumento da vascularização e infiltração de mastócitos na derme superior, também são observadas no melasma, em parte pela autofagia prejudicada.[8]

De acordo com as diretrizes clínicas atuais baseadas em evidências, o tratamento de primeira linha para o melasma continua a depender do uso de protetores solares de amplo espectro em combinação com agentes despigmentantes tópicos.[8,9] No entanto, a resposta limitada em muitos pacientes estimulou o interesse em terapias adjuvantes, incluindo agentes sistêmicos.

O ácido tranexâmico (AT) oral, derivado sintético da lisina, inibe a conversão do plasminogênio em plasmina, interrompendo assim a interação entre melanócitos e queratinócitos e reduzindo a síntese de melanina.[10] Ele também suprime a produção de prostaglandinas e ácido araquidônico pelos queratinócitos, moléculas conhecidas por estimular a melanogênese. O AT pode ainda exercer efeitos reduzindo indiretamente os níveis circulantes de α-MSH e atuando como inibidor competitivo da tirosinase. Além disso, propõe-se que ele suprima a atividade da plasmina induzida por UV, reduza a ativação dos mastócitos e regule negativamente o β-FGF, levando à diminuição da vascularização dérmica e da infiltração de mastócitos.[11]

Entre os vários mediadores bioativos liberados pelos mastócitos, a histamina demonstrou promover a melanogênese principalmente por meio da ativação do receptor H2.[12] O fator de células-tronco (SCF, do inglês *stem cell factor*), que é superexpresso no melasma, promove a sobrevivência, proliferação, migração e ativação dos mastócitos por meio da ligação ao receptor c-KIT. A triptase, outra protease derivada de mastócitos, ativa as metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-9), que degradam o colágeno dos tipos I e IV, contribuindo para a degradação da matriz extracelular e a ruptura da membrana basal. Os mastócitos também estimulam a angiogênese pela liberação de VEGF, FGF-2 e TGF-β.[13,14]

O fumarato de cetotifeno (CET) é estabilizador de mastócitos comumente utilizado no tratamento da asma com componentes alérgicos. Um mecanismo de ação proposto é o bloqueio dos canais de Ca^{2+} ativados por IgE, o que impede a liberação de histamina e outros mediadores.[15] Em um ensaio clínico envolvendo 74 mulheres com melasma, uma combinação de CET e famotidina (um antagonista do receptor H2) resultou em melhora modesta no clareamento da pele.[16]

Embora a eficácia do AT no tratamento do melasma esteja bem estabelecida, o papel dos anti-histamínicos permanece menos definido. Como a base histopatológica da melhora proporcionada por esses agentes ainda é pouco compreendida, investigar as alterações teciduais associadas ao CET e ao AT é essencial para apoiar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para o melasma.

Métodos

Este foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado (1:1), comparativo, de grupos paralelos, duplo-cego e de superioridade, conduzido de setembro a dezembro de 2022. Cinquenta mulheres (com idades entre 18 e 65 anos) com melasma facial não tratado, exceto pelo uso de protetor solar por pelo menos um mês, foram incluídas. Os critérios de exclusão foram a presença de outras dermatoses faciais, gravidez ou lactação, imunossupressão e fatores de risco para tromboembolismo (p. ex., uso de contraceptivos hormonais ou terapia de reposição hormonal, tabagismo, obesidade, sedentarismo ou histórico pessoal ou familiar de eventos tromboembólicos).

O estudo foi conduzido no ambulatório de um hospital público no Brasil. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (aprovação n° 0333/2022)

e todas as participantes forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC: RBR-10jn7f39). Os dados clínicos, de qualidade de vida e de eficácia colorimétrica deste ensaio foram publicados anteriormente.[17]

Cinquenta participantes elegíveis foram randomizadas usando uma sequência gerada por computador em dois grupos. O grupo controle (AT) recebeu 250 mg de AT oral mais placebo a cada 12 horas, enquanto o grupo de intervenção (AT/CET) recebeu 250 mg de AT oral mais 1 mg de CET a cada 12 horas. Todos os componentes foram manipulados em cápsulas idênticas, e tanto os participantes quanto os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento. O código de cegamento foi mantido pela farmácia de manipulação e só foi quebrado após a conclusão das análises estatísticas. O tratamento sistêmico durou 90 dias.[18] Todas os participantes receberam protetor solar com cor e amplo espectro (Photoaging Control FPS 50, Eucerin™) e foram instruídas a reaplicá-lo a cada três horas durante o dia, ao longo do período do estudo.

Biopsias de pele foram obtidas utilizando *punch* de 3 mm na linha basal (D0) e no dia 90 (D90), no mesmo local anatômico, com variação máxima de 1 cm. As amostras foram fixadas em formalina, incluídas em parafina e coradas com hematoxilina & eosina (HE), Fontana-Masson, ácido periódico de Schiff (PAS) e azul de toluidina. A imuno-histoquímica foi realizada utilizando anticorpos anti-Melan-A (Dako, não diluído, clone A103, pronto para uso) e antifator de crescimento endotelial vascular (VEGF; Dako, diluição 1:50, clone VG1).

As lâminas foram fotografadas em triplicata com ampliação de 40 × usando *scanner* digital (3DHistech, Budapeste, Hungria), selecionando áreas interfoliculares representativas livres de artefatos. As imagens foram salvas no formato TIFF. As análises quantitativas foram conduzidas usando o *software* ImageJ (versão 1.51e; NIH, EUA) por dermatologista treinado que desconhecia tanto o momento da biopsia (D0 ou D90) quanto a alocação do tratamento. A única exceção foi a coloração com azul de toluidina, que foi avaliada por dois patologistas treinados em virtude da complexidade de sua avaliação.[19]

O desfecho primário foi a mudança no conteúdo de melanina epidérmica entre D0 e D90, avaliada pela coloração de Fontana-Masson usando análise de canal dividido e binarização de imagem. A intensidade da coloração foi quantificada como a intensidade média do pixel no histograma de cores, variando de 0 (preto) a 255 (branco). Os desfechos secundários incluíram: compactação do estrato córneo e elastose solar (avaliadas em HE); rupturas da membrana basal (PAS); densidade de mastócitos na derme superior (azul de toluidina); densidade de melanócitos e presença de melanócitos pendulares (Melan-A); e intensidade da coloração de VEGF (análise de deconvolução de cores no ImageJ). Em virtude do algoritmo usado para deconvolução no ImageJ, os valores de intensidade não são restritos à escala padrão de 8 bits (0–255), mas refletem a densidade óptica somada, resultando em valores de pixel brutos mais altos proporcionais à deposição do corante.[20] A elastose solar foi classificada qualitativamente como: 0 = ausente, 1 = leve/focal a moderada e 2 = intensa. A compactação do estrato córneo foi classificada como: 0 = ausente, 1 = parcial e 2 = difusa.[21]

O tamanho da amostra foi calculado usando o *software* G*Power para detectar diferença entre os grupos superior a 20%, assumindo um desvio padrão de magnitude semelhante. Foi prevista taxa de desistência de 10%. Com alfa unilateral de 0,05 e poder estatístico de 80%, a amostra necessária foi de 25 participantes por grupo.

A normalidade foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk.[22] As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS versão 25. As comparações entre os grupos foram conduzidas usando um modelo linear generalizado de efeitos mistos com ajuste de Sidak para comparações múltiplas.[23] As análises seguiram o princípio da intenção de tratar, e os dados faltantes foram tratados por meio de imputação por modelo misto. A significância estatística foi definida em $p \leq 0,05$ (unilateral).[24]

Resultados

Foram triadas 71 participantes, das quais 22 (30,5%) foram excluídas com base nos critérios de elegibilidade. O ensaio clínico recrutou, em última análise, 50 participantes, alocadas igualmente ao grupo AT (n = 25) e ao grupo AT/CET (n = 25). Seis participantes descontinuaram o estudo (cinco do grupo AT e uma do grupo AT/CET) por motivos não relacionados a efeitos adversos do tratamento: duas foram perdidas no seguimento e quatro recusaram-se a realizar a segunda biopsia (fig. 1).

Os grupos eram demograficamente comparáveis: a idade média (DP) foi de 48 (6) anos no grupo AT/CET e 45 (7) anos no grupo AT, e a maioria das participantes em ambos os grupos apresentava fototipos altos (IV, V ou VI; tabela 1). Ambos os grupos apresentaram melhora clínica em todos os parâmetros avaliados (mMASI, MelasQoL e colorimetria) da linha basal (D0) ao pós-tratamento (D90), sem diferenças entre eles (fig. 2). No dia 90 (D90), por exemplo, a redução média no mMASI foi de 47% (36%–58%) no grupo AT e 52% (44%–59%) no grupo CET (p > 0,25, IC 95%). Durante o seguimento sem tratamento (D120), observou-se recorrência em ambos os grupos, sem diferença significante entre eles (p = 0,36).[17]

Os achados histológicos e imuno-histoquímicos estão resumidos na tabela 2. Observou-se redução geral no conteúdo de melanina epidérmica em ambos os grupos após 90 dias de tratamento (−12,7; IC 95%: − 18,0 a − 7,4; p < 0,001), sem diferença entre os grupos (fig. 3).

A contagem de melanócitos, avaliada por meio da coloração Melan-A, permaneceu inalterada em ambos os grupos. No entanto, observou-se redução na área dos melanócitos em todos os grupos após o tratamento (−89; IC 95%: − 167 a − 11; p = 0,025), novamente sem diferença entre os grupos. Notavelmente, a área dos melanócitos diminuiu significantemente no grupo AT/CET (−132; IC 95%: − 254 a − 10; p = 0,034). Além disso, o número de melanócitos pendulares foi reduzido no grupo AT/CET (−0,66; IC 95%: − 1,18 a − 0,13; p = 0,015; fig. 4).

Aumento na espessura da epiderme foi observado exclusivamente no grupo AT/CET no dia 90 (14,3; IC 95%: 7,1 a 21,4; p < 0,001). Esse grupo também apresentou redução significante na elastose solar (−0,20; IC 95%: − 0,41 a − 0,36; p = 0,014), sugerindo efeito de remodelação favorável no compartimento dérmico (fig. 5). Além disso, o número de rupturas da membrana basal diminuiu significantemente apenas no grupo AT/CET após o tratamento (−0,73; IC 95%: − 1,04 a − 0,4; p < 0,001; fig. 6).

Não foram observadas alterações significantes entre os grupos ou ao longo do tempo na contagem de mastócitos (avaliada por coloração com azul de toluidina), na espessura e compactação do estrato córneo (avaliadas por H&E) ou na expressão de VEGF (avaliada por imunocoloração).

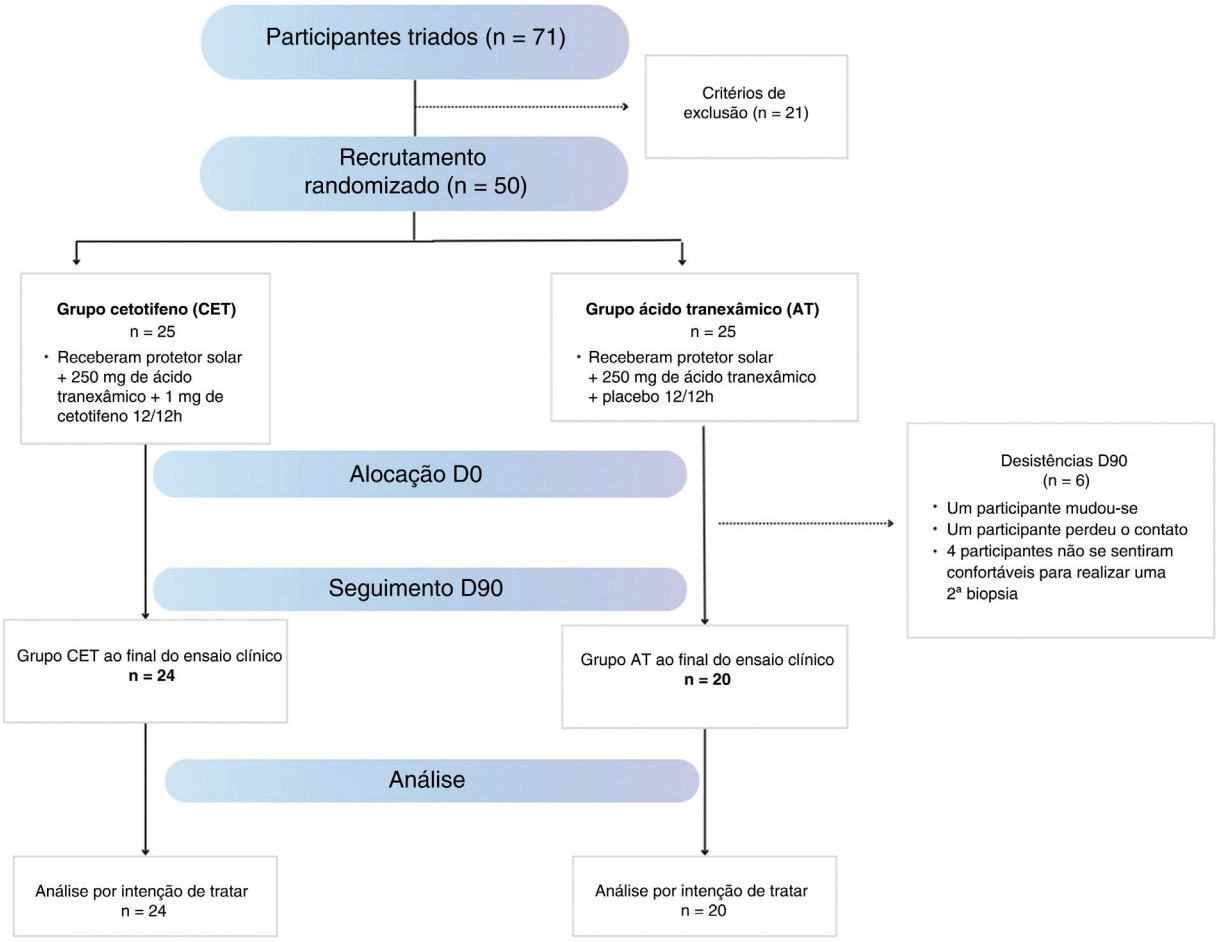

Figura 1 Fluxograma CONSORT do estudo.

Tabela 1 Principais variáveis clínicas e demográficas dos participantes na inclusão

Variáveis	Grupo AT/CET	Grupo AT
n	25	25
Idade (anos), média (DP)	48 (6)	45 (7)
Fototipo, n (%)		
II e III	4 (16)	9 (36)
IV	11 (44)	9 (36)
V e VI	10 (40)	7 (28)
Gravidezes, mediana (P_{25}–P_{75})	2 (1–2)	2 (1–3)
Exposição diária ao sol (min), média (DP)	95 (79)	73 (68)
Histórico familiar de melasma, n (%)	18 (72)	17 (68)
Idade de início do melasma (anos), média (DP)	33 (11)	29 (9)
mMASI, média (DP)	8 (2)	8 (2)
MELASQoL, média (DP)	47 (12)	53 (12)
*Dif-*L, média (DP)*	4 (2)	4 (2)

Grupo AT/CET: terapia combinada de 1 mg de CET oral mais 250 mg de AT a cada 12 horas. Grupo AT: terapia oral de 250 mg de AT mais placebo a cada 12 horas. mMASI, Modified Melasma Area and Severity Index; MELASQoL, Melasma Quality of Life questionnaire; Dif-*L, diferença colorimétrica de claridade (*L) entre o melasma e a pele adjacente.

Discussão

Embora não tenham sido observadas diferenças clínicas entre os grupos após o tratamento, e tenha ocorrido recidiva em ambos os grupos 30 dias após a suspensão do tratamento,[17] este estudo revelou alterações histopatológicas distintas após as intervenções, sugerindo um papel potencial dos estabilizadores de mastócitos e anti-histamínicos no tratamento do melasma.

Figura 2 Registros fotográficos apresentados na linha basal (D0) e ao término do tratamento sistêmico (D90). (A-B) Grupo AT. (C-D) Grupo CET.

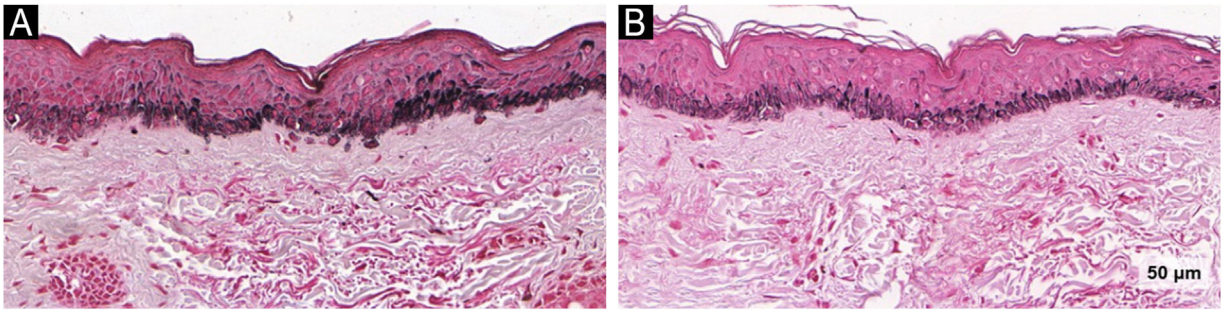

Figura 3 Imagens de Fontana-Masson do grupo AT evidenciando redução da melanina epidérmica. (A) Linha basal. (B) Pós-tratamento (Fontana-Masson, 40 ×).

A patogênese do melasma envolve múltiplos mecanismos além da hipertrofia dos melanócitos. Alterações em diferentes compartimentos da pele, como a epiderme, a derme, a membrana basal e a barreira cutânea, estão envolvidas no processo da doença.[7] Características histológicas como elastose solar, aumento de mastócitos perivasculares e glândulas sebáceas, ruptura da membrana basal e vascularização aumentada têm sido consistentemente demonstradas na pele afetada pelo melasma.[25–28] Além disso, uma análise transcricional de lesões de melasma relatou o envolvimento de quase 300 genes, ressaltando a complexidade de sua fisiopatologia, que se estende além dos melanócitos para incluir também componentes dérmicos.[29]

A redução na melanina epidérmica observada nos grupos AT e AT/CET é consistente com evidências anteriores que apoiam os efeitos despigmentantes do AT, mesmo quando usado sem agentes clareadores tópicos.[10,11] No entanto, a adição de CET não resultou em redução significantemente maior na melanina, possivelmente pelo efeito dominante do AT mascarar qualquer impacto adicional. Notavelmente, embora as diferenças entre os grupos no volume dos melanócitos não tenham sido estatisticamente significantes, o grupo AT/CET apresentou redução mais pronunciada após o tratamento.

Embora os melanófagos estejam comumente aumentados na pele hiperpigmentada,[30,31] seu papel exato no melasma permanece incerto. Dada sua densidade absoluta-

Tabela 2 Variáveis histológicas e imuno-histoquímicas de acordo com o grupo (n = 44)

Variáveis	AT			AT/CET			p (tempo × grupo)
	D0	D90	p (tempo)	D0	D90	p (tempo)	
	Média (DP)			Média (DP)			
Melanina epidérmica (intensidade)[a]	84 (13)	67 (16)	< 0,001	83 (13)	75 (17)	0,005	0,103
Melanina dérmica (intensidade)[a]	21 (14)	13 (7)	0,013	19 (14)	18 (12)	0,74	0,183
Mastócitos[b]	1,7 (1,9)	2,8 (2,9)	0,154	2,7 (2,2)	2,2 (1,5)	0,253	0,424
Melanócitos da camada basal[c]	16 (5)	14 (5)	0,131	17 (6)	15 (4)	0,085	0,480
Melanócitos pendulares[c]	1 (0,8)	0,8 (1,3)	0,219	1,5 (1,3)	1 (1,2)	0,015	0,54
Área dos melanócitos (×10)[d]	68 (19)	63 (12)	0,344	71 (24)	57 (14)	0,034	0,179
Descontinuidades ZMB[c]	0,9 (0,8)	0,8 (0,8)	0,776	1,3 (0,9)	0,6 (0,6)	< 0,001	0,608
Espessura do estrato córneo [μm]	40 (12)	43 (16)	0,18	44 (16)	47(13)	0,5	0,335
Espessura da epiderme [μm]	97 (26)	261 (35)	0,156	282 (30)	264 (33)	< 0,001	0,191
Compactação do estrato córneo[e]	n (%)			n (%)			
0 (ausente)	10 (40)	10 (47)	0,387	12 (48)	16 (66)	0,257	0,323
1 (parcial)	11 (44)	9 (42)		11 (44)	6 (25)		
2 (difusa)	4 (16)	2 (9)		2 (8)	2 (8)		
Elastose solar [f]	n (%)			n (%)			
0 (ausente)	3 (12)	4 (19)	0,166	4 (16)	5 (20)	0,014	0,636
1 (leve a moderada)	13 (52)	11 (52)		12 (48)	14 (58)		
2 (moderada a grave)	9 (36)	6 (28)		9 (36)	5 (20)		
VEGF × 103 intensidade[g]	79 (69)	77 (13)	0,465	73 (68)	76(11)	0,276	0,683

[a] A intensidade média dos pixels, conforme mostrado no histograma de cores, varia entre 0 e 255.
[b] Número de mastócitos (calculado como a contagem média em cinco zonas com ampliação de 40 ×).
[c] Número absoluto de células com ampliação de 40 × .
[d] Área média dos melanócitos com ampliação de 40 × .
[e] Escala visual qualitativa: 0 (compactação ausente, padrão em ''cesta''), 1 (compactação parcial do estrato córneo, áreas intercaladas de estrato córneo compacto e não compacto) e 2 (compactação difusa do estrato córneo).
[f] Escala visual qualitativa para elastose solar na derme superior: 0 (ausente), 1 (leve a moderada) e 2 (moderada a intensa).
[g] Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, Dako, 1:50): intensidade média de pixels na derme superior. Em virtude da escala de saída do algoritmo de deconvolução, os valores deixaram de estar restritos ao intervalo padrão de 8 bits (0–255) e passaram a variar entre 73.000 e 7.

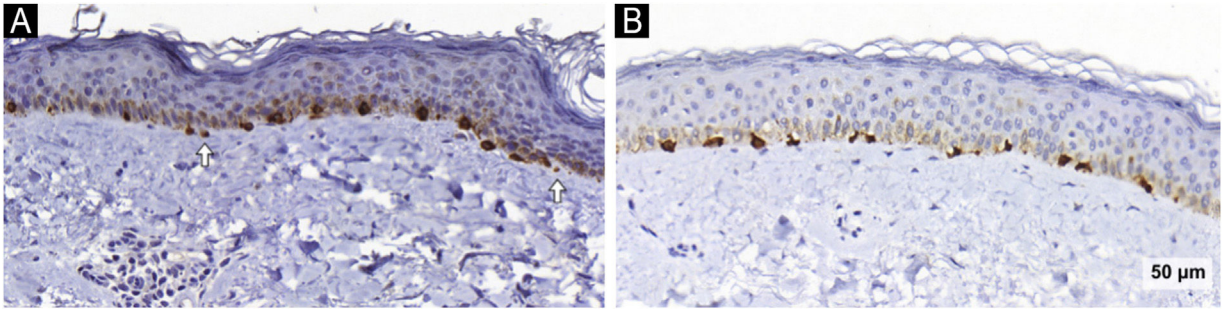

Figura 4 Imagens de Melan-A do grupo AT/CET. As setas indicam melanócitos pendulares antes (A) e reduzidos após o tratamento (B) (Melan-A, 40 ×).

mente baixa em comparação com a melanina epidérmica,[32] sua contribuição pode ser mais indicativa de fotodano crônico do que fator primário de pigmentação. No entanto, os melanófagos são marcadores reconhecidos de fotoenvelhecimento e são mais prevalentes em indivíduos com fototipos mais escuros.[30,31]

Embora a contagem total de melanócitos tenha permanecido estável em ambos os grupos, observou-se redução significante nos melanócitos pendulares no grupo AT/CET. Essas células são mais prevalentes em lesões de melasma em comparação com a pele perilesional[33] e supõe-se que representem melanócitos dendríticos inativos, como demonstrado por microscopia confocal.[26] Por não apresentarem conectividade epidérmica, é improvável que contribuam diretamente para a melanogênese, mas pode ser induzida pela radiação UVA.[34] Embora os mecanismos precisos subjacentes à sua formação não sejam claros, as evidências sugerem que a exposição solar crônica pode aumentar a expressão de MMP-2, promovendo a ruptura da membrana basal e a formação de melanócitos pendulares.[35]

A densidade de mastócitos é tipicamente maior em áreas cronicamente expostas ao sol em comparação com regiões não expostas,[36] e eles induzem a melanogênese por meio de mediadores bioativos que atuam nos receptores H2 da histamina.[12]

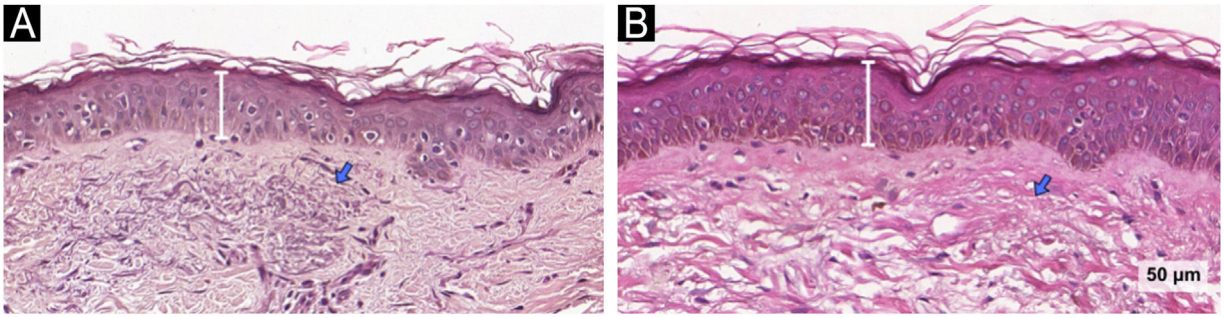

Figura 5 Imagens de Hematoxilina & eosina do grupo AT/CET: antes (A) e depois (B). As barras indicam o aumento da espessura da epiderme; as *setas* mostram a redução da elastose solar (Hematoxilina & eosina, 40 ×).

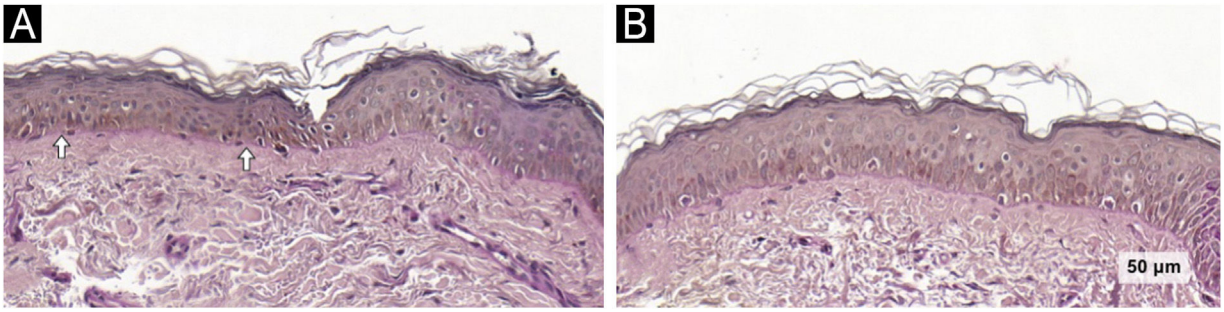

Figura 6 Imagens de PAS do grupo AT/CET: antes (A) e depois (B). As setas destacam áreas de descontinuidade da membrana basal restauradas após o tratamento (ampliação de 40 ×).

O papel dos mastócitos no fotoenvelhecimento é ainda mais corroborado por estudos experimentais em camundongos irradiados com UV, nos quais o tratamento com CET reduziu a formação de rugas, o afinamento epidérmico, o acúmulo de mastócitos e a degradação da matriz.[15] Embora a contagem de mastócitos não tenha se alterado no presente estudo, vários marcadores histológicos de fotoenvelhecimento melhoraram apenas no grupo AT/CET, incluindo redução da elastose solar, restauração da integridade da membrana basal, diminuição da presença de melanócitos pendulares e aumento da espessura epidérmica.

A manutenção da homeostase dérmica e epidérmica depende criticamente da integridade da membrana basal. No melasma, essa estrutura é frequentemente rompida, facilitando a difusão de citocinas dérmicas para a epiderme, o que aumenta a melanogênese e favorece a protrusão de melanócitos para a derme. Além disso, os fibroblastos na derme do melasma exibem um fenótipo senescente com capacidade prejudicada de reparo da membrana basal.[37] No presente estudo, o tratamento com AT/CET levou à redução significante nas rupturas da membrana basal, um efeito não observado no grupo AT.

Em um estudo transversal com 50 pacientes com melasma facial, a atrofia epidérmica foi observada em 90% das lesões *versus* 28% das amostras de pele perilesional.[32] Da mesma maneira, observou-se aumento da espessura epidérmica após o tratamento no grupo AT/CET. Um estudo recente propôs que a epiderme mais espessa pode propiciar distribuição mais uniforme da melanina, melhorando a absorção da radiação solar pelos foto cromóforos e reduzindo o impacto direto dos raios UV nos melanócitos, atenuando assim a melanogênese.[6]

A elastose solar, característica da exposição crônica aos raios UV, é mais prevalente na pele afetada pelo melasma em comparação com as áreas adjacentes, reforçando a hipótese de que o fotoenvelhecimento contribui para a patogênese do melasma. A exposição aos raios UVB estimula os queratinócitos a promover a proliferação de melanócitos por meio da secreção de SCF, βFGF e α-MSH.[5] Neste estudo, a redução da elastose solar observada no grupo AT/CET sugere que o CET pode exercer efeito remodelador benéfico na matriz dérmica.

O melasma está associado ao aumento da vascularização, que não é apenas uma consequência dos danos causados pelos raios UV, mas parece desempenhar papel central na patogênese da doença. O VEGF, conhecido por influenciar a atividade dos melanócitos por meio de seu receptor, está regulado positivamente nas lesões de melasma.[38] Neste estudo, no entanto, a expressão de VEGF não diminuiu em nenhum dos grupos, indicando que o AT é ineficaz nesse aspecto.

O estrato córneo no melasma é tipicamente mais compacto, e melhorar sua integridade pode aumentar a proteção contra a radiação UV. Tratamentos como cremes de tripla combinação e procedimentos como *peelings* químicos ou *lasers* demonstraram eficácia na redução da compactação do estrato córneo.[4,34] No presente estudo, não foram observadas alterações significantes no estrato córneo em nenhum dos grupos, possivelmente pela ausência de terapias tópicas adjuvantes ou intervenções de rejuvenescimento.

Por fim, como o melasma é condição multifatorial que envolve múltiplos compartimentos da pele e vias patogênicas, as intervenções mais eficazes devem visar múltiplas frentes para restaurar a homeostase da pele e promover resultados duradouros. Os mastócitos podem estimular a melanogênese

por meio da liberação de mediadores bioativos que atuam nos receptores H2 da histamina. O CET, um estabilizador de mastócitos, demonstrou potenciais efeitos rejuvenescedores da pele, incluindo aumento da espessura da epiderme e reduções na elastose solar, melanócitos pendulares e ruptura da membrana basal. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que mostram a capacidade do CET de prevenir a formação de rugas induzidas por UV em modelos murinos e reforçam ainda mais seu potencial para melhorar os parâmetros relacionados ao fotoenvelhecimento na pele afetada pelo melasma.[15]

Como a combinação de AT/CET oral não foi superior ao AT oral isoladamente em termos de parâmetros clinimétricos,[17] essa associação deve ser testada em ensaios clínicos com diferentes regimes antes de ser recomendada na prática clínica. Notavelmente, a aplicação tópica de CET permanece amplamente inexplorada, o que destaca a necessidade de estudos futuros que o integrem em estratégias de tratamento combinado.

Limitações

O uso de biopsias de 3 mm pode não representar todo o melasma na face. A duração relativamente curta do estudo também pode ter limitado a observação de remodelação dérmica robusta, apesar das alterações histopatológicas encontradas. O CET não foi avaliado sem sua combinação com AT. O azul de toluidina, embora eficaz na detecção de populações abundantes de mastócitos, pode comprometer a sensibilidade para a quantificação precisa de células esparsas. A coloração PAS da membrana basal pode ocasionalmente produzir descontinuidades artificiais, mesmo quando a membrana está estruturalmente intacta; no entanto, isso não impediu a detecção de alterações.

Conclusão

Neste estudo, ambas as intervenções levaram à redução da melanina epidérmica. A combinação de CET com AT produziu alterações histopatológicas indicativas de remodelação dérmica e epidérmica que superaram as observadas com AT isoladamente, incluindo aumento da espessura da epiderme, redução da elastose solar, menor número de melanócitos pendulares e melhora da integridade da membrana basal, características associadas à reversão do fotoenvelhecimento e à restauração da homeostase da pele. Esses achados sugerem que o direcionamento de vias mediadas por mastócitos pode oferecer benefícios estruturais além da redução da pigmentação, potencialmente abordando componentes patogênicos mais profundos do melasma.

ORCID ID

Daniel Pinho Cassiano: 0000-0003-2615-0456, Hélio Amante Miot: 0000-0002-2596-9294, Ana Cláudia Cavalcante Espósito: 0000-0001-9283-2354, Karime Hassum: 0000-0003-1143-9521, Mackerley Bleixuvehl de Brito: 0009-0008-5843-9143, Milvia Maria Simões e Silva Enokihara: 0000-0002-3340-4074, Maria Carolina Cavalcanti Lima Constantino: 0009-0001-6006-3041, Heitor Raia Bottura: 0000-0002-7723-5807, Joaquim Soares de Almeida: 0009-0005-8437-1726, Ediléia Bagatin: 0000-0001-7190-8241

Registro

Este ensaio clínico foi registrado na Plataforma Brasil (https://plataformabrasil.saude.gov.br) sob o número CAAE 57773122.9.0000.5505.

Este protocolo foi registrado pela plataforma ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) sob o número ReBEC: RBR-10jn7f39.

Suporte financeiro

O ensaio clínico recebeu financiamento substancial do Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo (FUNADERSP), sob o número 109/22.

A doação de protetores solares foi feita pela empresa Eucerin, e a de AT pela Galena Farmacêutica.

Contribuição dos autores

Ana Clara Ladeira Cruz: Recrutamento de participantes e avaliação clínica; análise e interpretação dos dados clínicos e histopatológicos; obtenção de financiamento; redação e revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Daniel Pinho Cassiano: Co-supervisão; concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados clínicos e histopatológicos; obtenção de financiamento; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Co-supervisão; análise estatística; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Cláudia Cavalcante Espósito: Revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Karime Hassun: Obtenção de financiamento; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Mackerley Bleixuvehl de Brito: Avaliação clínica dos participantes; aprovação da versão final do manuscrito.

Milvia Maria Simões e Silva Enokihara: Análise histopatológica; aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Carolina Cavalcanti Lima Constantino: Processamento histopatológico; aprovação da versão final do manuscrito.

Heitor Raia Bottura: Análise histopatológica; aprovação da versão final do manuscrito.

Joaquim Soares de Almeida: Processamento histopatológico; aprovação da versão final do manuscrito.

Ediléia Bagatin: Supervisão; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014;53:440–4.
2. Dias MO, Minagawa FH, de Abreu AFT, Barbosa MMC, de Amorim RP, Esposito ACC, et al. Prevalence of facial melasma among adult women in a multiracial population. Int J Dermatol. 2024;63:e89–91.
3. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89:771–82.
4. Espósito AC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Marques MEA, Miot HA. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. Int J Cosmet Sci. 2018;40:420–4.
5. Cassiano D, Esposito ACC, Hassun K, Lima MMDA, Lima EVA, Miot LDB, et al. Histological changes in facial melasma after treatment with triple combination cream with or without oral tranexamic acid and/or microneedling: a randomised clinical trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022;88:761–70.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. J Am Acad Dermatol. 2011;65:699–714.
7. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. Int J Mol Sci. 2016;17:824.
8. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31:461–5.
9. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. J Am Acad Dermatol. 2014;70:369–73.
10. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. Australas J Dermatol. 2017;58:105–8.
11. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. Dermatol Surg. 2018;44:814–5.
12. Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. J Invest Dermatol. 2000;114:334–42.
13. Halova I, Draberova L, Draber P. Mast cell chemotaxis – chemoattractants and signaling pathways. Front Immunol. 2012;3:119.
14. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Maurer M. Ultraviolet radiation and skin mast cells: effects, mechanisms and relevance for skin diseases. Exp Dermatol. 2018;27:3–8.
15. Kim MS, Lee DH, Lee CW, Kim YK, Lee MJ, Shin CY, et al. Mast cell stabilizer, ketotifen, prevents UV-induced wrinkle formation. J Invest Dermatol. 2013;133:1104–7.
16. Dias JAF, Lima PB, Cassiano DP, Espósito ACC, Bagatin E, Miot LDB, et al. Oral ketotifen associated with famotidine for the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36:e123–5.
17. Cruz ACL, Cassiano DP, Bleixuvehl de Brito M, Espósito ACC, Hassun K, Miot HA, et al. Oral ketotifen associated with oral tranexamic acid for the treatment of facial melasma in women:a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:e39–41.
18. Miola AC, Espósito ACC, Miot HA. Techniques for randomization and allocation for clinical trials. J Vasc Bras. 2025;23:e20240046.
19. Bagatin E, Miot HA. How to design and write a clinical research protocol in cosmetic dermatology. An Bras Dermatol. 2013;88:69–75.
20. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nat Methods. 2012;9:671–5.
21. Espósito AC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Miot HA. Exploratory study of epidermis, basement membrane zone, upper dermis alterations and Wnt pathway activation in melasma compared to adjacent and retroauricular skin. Ann Dermatol. 2020;32:101–8.
22. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. J Vasc Bras. 2017;16:88–91.
23. Miot HA. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. J Vasc Bras. 2023;22:e20220150.
24. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. J Vasc Bras. 2021;20:e20210038.
25. Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photoaging. J Dermatol. 2007;34:593–600.
26. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. Exp Dermatol. 2010;19:228–33.
27. Hernandez-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. Clin Exp Dermatol. 2008;33:305–8.
28. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. Am J Dermatopathol. 2011;33:291–5.
29. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of Wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. J Invest Dermatol. 2011;131:1692–700.
30. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. Am J Dermatopathol. 2005;27:96–101.
31. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 korean patients. Br J Dermatol. 2002;146:228–37.
32. Kang HY, Ortonne JP. What should be considered in treatment of melasma. Ann Dermatol. 2010;22:373–8.
33. Gautam M, Patil S, Nadkarni N, Sandhu M, Godse K, Setia M. Histopathological comparison of lesional and perilesional skin in melasma: a cross-sectional analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85:367–73.
34. Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, Keady M, Byers HR, Guevara IL, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. Am J Dermatopathol. 2009;31:794–8.
35. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. Br J Dermatol. 2012;166:684–6.
36. Janssens AS, Heide R, den Hollander JC, Mulder PG, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. J Clin Pathol. 2005;58:285–9.
37. Espósito AC, Brianezi G, de Souza NP, Santos DC, Miot LDB, Miot HA. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. Arch Dermatol Res. 2020;312:223–7.
38. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007;46:111–6.