

Ácido tranexâmico no tratamento de Melasma

Tranexamic acid in the treatment of melasma

Recebido em: 07/11/2022

Aceito em: 28/03/2023

Brenda CONOGRAI; Darla Juliana KIST; Karina Elisa MACHADO

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALE. Rodovia SC-401, 5025, Saco Grande, CEP 88032-005. Florianópolis, SC, Brasil.

E-mail: karymachado@hotmail.com

ABSTRACT

Melasma is an acquired hyperchromia characterized by asymmetrical, brown-colored spots, preferably located in photo-exposed regions, such as the face, and other areas, such as the neck, chest, and forearms. The disorder affects men and women of intermediate phototypes, with an average age of 30 to 55 years, although it mainly affects women. Its etiology is still not fully understood, but it is known that there are several factors involved in its formation, such as genetic influences, exposure to ultraviolet radiation, pregnancy, hormonal therapies, cosmetics, phototoxic drugs, endocrinopathies, emotional factors, and anticonvulsant medications. There are several treatments available for melasma, and for the present article, the cosmetic active tranexamic acid (ATX), a hydrophilic drug with a molecular weight of 157.2 g/mol, found in the form of a white crystalline powder that contains 99% to 100% of the active ingredient, was selected. This article is a descriptive and qualitative literature review and aims to analyze the potential use of the active ATX in the treatment of melasma. The results showed that ATX exerts its mechanism of antifibrinolytic, anti-hemorrhagic, and depigmenting actions through its reversible binding to lysine sites in the plasminogen molecule, inhibiting plasminogen activator, thus being considered a safe bleaching agent with good results. effective in the treatment of melasma and with low side effects. In this way, it is concluded that ATX proved to be an effective and safe compound for treating melasma, compared to other depigmenting actives, being well tolerated and with minimal adverse effects.

Keywords: melasma; tranexamic acid; hyperpigmentation; melanin.

RESUMO

O melasma é uma hiperchromia adquirida, caracterizada por manchas assimétricas, de cor castanha, localizadas preferencialmente em regiões fotoexpostas, como rosto, e áreas como pescoço, colo e antebraços. O distúrbio afeta homens e mulheres de fototipos intermediários, com idade média de 30 a 55 anos, embora atinja principalmente mulheres. Sua etiologia ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas sabe-se, que

existem vários fatores envolvidos na sua formação, tais como influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, fármacos fototóxicos, endocrinopatias, fatores emocionais e medicações anticonvulsivantes. Existem diversos tratamentos disponíveis para o melasma, sendo que para o presente artigo foi selecionado o ativo cosmético ácido tranexâmico (ATX), um fármaco hidrofílico, com peso molecular de 157,2 g/mol, encontrado em forma de pó branco cristalino que contém de 99% a 100% do ativo. O presente artigo é uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa e tem como objetivo analisar o potencial uso do ativo ATX no tratamento do melasma. Os resultados mostraram que o ATX exerce seu mecanismo das ações antifibrinolítico, anti-hemorrágico e despigmentante, devido à sua ligação reversível aos sítios da lisina, na molécula de plasminogênio, inibindo o ativador de plasminogênio, sendo desta forma considerado um agente clareador seguro com resultados eficazes, no tratamento do melasma e com baixos efeitos colaterais. Desta forma, conclui-se que o ATX se mostrou um ativo eficaz e seguro para o tratamento do melasma, em comparação com outros ativos despigmentantes, sendo bem tolerável e com mínimos efeitos adversos.

Palavras-chave: melasma; ácido tranexâmico; hiperpigmentação; melanina.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando aproximadamente 16% do peso corporal e é constituída por três camadas justapostas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais externa da pele e que está em contato com o meio, portanto, sua principal função é formar uma barreira protetora ao organismo. Ela é formada por quatro camadas: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo. No estrato basal estão localizados os melanócitos, que são as células produtoras da melanina, pigmento proteico que dá cor à pele, cabelos e olhos (1).

A produção de melanina tende a beneficiar a pele; por outro lado, sua produção exacerbada e seu acúmulo, de maneira irregular, ocasiona diversos problemas, dentre os quais podem se destacar as hiperpigmentações adquiridas, como efélides, melnose solar, e o melasma (2).

A palavra melasma deriva do grego, em que “*melas*” significa negro. É caracterizada por uma dermatose ou uma hiperpigmentação adquirida, que afeta regiões expostas ao sol, como a face, e sendo menos comum no pescoço e nos antebraços (3). O distúrbio pode afetar homens e mulheres de fototipos intermediários, com idade média de 30 a 55 anos, porém sua maior incidência se dá em mulheres e no período gestacional (4).

As áreas de hiperpigmentação podem ser classificadas de acordo com sua área de distribuição: centofacial, afetando testa, bochechas, nariz, lábio superior e queixo; malar, envolvendo as bochechas e o nariz; e mandibular, ao longo da linha da mandíbula. Essa condição se apresenta como manchas acastanhadas assimétricas, de bordas irregulares, porém com limites bem definidos (3).

Sua etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida; entretanto os fatores frequentemente envolvidos são influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta (RUV), gravidez, terapias hormonais, cosméticos, fármacos fototóxicos, endocrinopatias, fatores emocionais e medicações anticonvulsivantes (5).

Sendo considerado de difícil controle e de fácil recidiva, existem diversos tratamentos para o melasma, sendo que um destes consiste na utilização de ativos cosméticos, como o ácido tranexâmico. O ácido tranexâmico (ATX) é um derivado sintético de lisina, um agente hemostático que apresenta efeito no bloqueio da produção de melanina (6).

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico, que bloqueia a conversão do plasminogênio em plasmina (um importante fator melanogênico), por meio da inibição da enzima conhecida como plasminogênio. O plasminogênio aumenta a atividade dos melanócitos; dessa maneira, ao

inibir a enzima, o ácido tranexâmico reduz a hiperpigmentação do melasma, inibindo a síntese de melanina, interferindo na interação queratinócito-melanócito, por meio de seus efeitos na via plasminogênio-plasmina. Além disso, o ATX é eficaz na modulação de componentes vasculares do melasma (7).

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar o potencial uso do ativo ATX no tratamento do melasma.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa. Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas em livros e nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme, LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES, entre os anos de 2004 e 2023. Foi dada preferência a artigos dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados para a seleção foram: melasma, ácido tranexâmico, hiperpigmentação e melanina.

As estratégias utilizadas para inclusão das produções neste estudo foram artigos de pesquisas com estudos *in vivo* e *in vitro*, de revisão e artigos publicados nas versões inglês, espanhol e português, disponíveis por completo nas bases eletrônicas. Em relação aos livros, os critérios e inclusão foram os livros eletrônicos e os disponíveis, na forma física, no momento da consulta.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos duplicados, artigos incompletos e artigos que não representavam a temática. Todo material encontrado que retratasse a temática e estivesse dentro dos critérios de inclusão foi utilizado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Melanócito. Melanócitos são células responsáveis pela pigmentação da pele e dos pelos, auxiliando na tonalidade cutânea, agindo na proteção direta contra os danos causados pela radiação ultravioleta (8).

São células derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele, logo em seguida do fechamento do tubo

neural. Quando estas células se tornam desenvolvidas, se distribuem em múltiplos locais como olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz dos pelos, mucosas e pele. Na pele encontram-se na camada basal da epiderme e ocasionalmente, na derme (9).

A associação melanócito e queratinócito é denominada unidade epidérmico-melânica e é constituída por um melanócito e cerca de trinta e seis queratinócitos. Os melanócitos não se encontram fixos na epiderme, com um pequeno desnível na posição em relação ao alinhamento da camada basal, projetando-se, em direção à derme (4).

Ocorrem variações na densidade dos melanócitos em diferentes locais do corpo, sendo que o número de melanócitos diminui com a idade, em áreas não fotoexpostas, na proporção de 6 a 8% por década. As diferenças raciais na pigmentação são devidas ao seu grau de atividade (síntese de melanina e melanossomas), sua distribuição e envolvimento de fatores ambientais como a exposição solar que estimula diretamente a síntese de melanina. Nos melanócitos, a melanina produzida fica armazenada em estruturas intracitoplasmáticas específicas, denominadas melanossomas(4).

Melanossomas. Melanossomas são organelas elípticas, onde ocorre a síntese e deposição de melanina, armazenamento da tirosinase sintetizada pelos ribossomos e representa a sede dos fenômenos bioquímicos em que originam a melanina. A síntese da melanina ocorre, somente, nos melanossomas, sendo relacionado a vários genes (10).

Conforme as características morfológicas e com grau de deposição de melanina, os melanossomas são classificados em quatro estágios (I-IV), sendo que em indivíduos com a pele clara são encontrados melanossomas nos estágios I a III, e nos de pele com pigmentação escura encontra-se no estágio IV. O tamanho dos melanossomas pode variar conforme o tipo de pele e está relacionado ao seu índice de degradação transferido aos queratinócitos circundantes (11).

Os melanossomas, em peles claras, formam grupos de dois a dez dentro dos lisossomas secundários dos queratinócitos, sendo degradados no estrato espinhoso médio da epiderme. Em peles mais escuras, eles são maiores, apresentam taxa

de degradação mais lenta e estão dispersos nos lisossomos dos queratinócitos (11).

Nos melanossomas da pele, a melanina é extremamente densa. A melanina é um polímero nitrogenado, insolúvel e de alto peso molecular, formando um pigmento que, além de dar cor à pele, desempenha função protetora, filtrando e absorvendo a RUV. Além disso desempenha um papel fotoprotetor contra os danos da RUV, como evidenciado por uma inversa correlação entre o conteúdo de melanina da pele humana e a incidência de carcinomas de pele e melanomas (12).

Melanogênese. O melanócito é estimulado por uma variedade de fatores extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos incluem a radiação UV e certos compostos químicos, enquanto fatores intrínsecos incluem alterações hormonais, inflamação, idade, gravidez e determinadas doenças, como a diabetes. Além destes citados, o α -MSH (hormônio estimulante de melanócitos do tipo α ou melanocortina), a ASP (proteína sinalizadora AGOUTI) e o MC1-R (receptor de melanocortina 1) também apresentam destaque no processo da melanogênese (4,10,12). Souza e cols (2023) citaram que esses estímulos afetam as diferentes vias da melanogênese e permitem que o processo evolua no sentido de fornecer proteção e manutenção da homeostase (10). E Miot e cols (2009), destacaram que a melanina é formada pelo processo biossintético conhecido como melanogênese (4).

O elemento inicial da melanogênese é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado nos melanossomas (11).

Os três membros da família relacionada à tirosinase (tirosinase, Tyrp 1 – tirosinase relacionada à proteína 1 e Dct – dopacromo tautomerase) estão envolvidos no processo de melanogênese, levando à produção ou de eumelanina (marrom-preta) ou feomelanina (amarela-vermelha) (4).

Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e essa em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o

rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína (glutathione), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e essa em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (5,6-diidroxiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (ácido 5,6-diidroxiindol-2-carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (Tyrp 2-Dct). Finalmente, estes diidroxiindóis são oxidados a melanina (4,10,11,13).

Melasma. Segundo Gonchoroski e Corrêa (2005) a estimulação do melanócito pode ocasionar a produção excessiva de melanina epidérmica e dérmica causando o melasma (13). Diferentes autores que a luz ultravioleta, luz visível, fatores genéticos, envelhecimento, alterações hormonais, gravidez, entre outros sejam as principais causas para o seu aparecimento (1,2,4,10,12,13).

O diagnóstico do melasma é, principalmente, baseado em análises clínicas, sendo elas o registro fotográfico e o exame da Lâmpada de Wood (LW), um equipamento que emite uma fluorescência no tecido cutâneo, com comprimento de onda entre 340-400 nm que são absorvidas, e radiações com comprimentos de onda mais longos, geralmente no espectro da luz visível, são emitidas. Os principais tecidos e componentes envolvidos nesse processo são: elastina, colágeno, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e aminoácidos, por exemplo, o triptofano; e talvez precursores ou produtos da melanina (14,15).

Segundo Mazon (2017), a localização da pigmentação é um fator importante para distinguir o melasma de outras dermatoses hiperpigmentadas (14). Existem três padrões clínicos de melasma, baseados no exame físico do paciente e podem ter relação com idade e fatores etiológicos (14):

- Centro facial: envolve região malar, nariz, região supralabial, fronte e queixo;
- Malar: região malar e nariz;
- Mandibular: envolvimento do ramo da mandíbula;

Além disso, segundo Cayce e cols (2004), o melasma é dividido em quatro padrões histológicos, conforme a sua aparência sob a lâmpada de Wood: epidérmico, dérmico, misto e indetermina-

do (5). A classificação do tipo do melasma é conveniente e extremamente importante, pois pode auxiliar na orientação das opções de tratamentos e nas expectativas do paciente (15).

No melasma epidérmico, o depósito de melanina ocorre nas camadas basais e suprabasais da epiderme, e, casualmente, entre as células da camada córnea. As lesões costumam ser de cor castanho-claro à luz ambiente e é o tipo mais comum, em que se observa um contraste bem definido entre a pele normal e a afetada pelo distúrbio (2).

No melasma dérmico, observam-se macrófagos carregados de melanina com arranjo perivascular nas camadas superficial e profunda da derme. Na luz ambiente, estas lesões aparecem como manchas cinzas pálidas ou azuladas (16).

Apesar disso, os dois tipos podem coincidir em uma mesma área, assim sendo considerado misto. O padrão misto envolve deposição de melanina tanto na epiderme quanto na derme (2). Neste tipo, no mesmo paciente são vistas áreas com muito e pouco contraste sob luz de Wood. À luz ambiente, esse padrão habitualmente aparece como um marrom profundo ou escuro (5).

O padrão indeterminado é encontrado em pacientes de pele muito escura (fototipos V-VI) e à luz ambiente, as lesões são cinza-pálido e podem ser difíceis de reconhecer. Essas manchas não são evidentes à luz de Wood, e histologicamente, a melanina deposita-se principalmente na derme (5).

Gerenciamento do Tratamento de Melasma.

No tratamento do melasma o objetivo principal é o clareamento das lesões, a prevenção e a redução da área afetada, com o menor número de efeitos adversos possíveis (12). Além disso, o tratamento do melasma contém diversas abordagens, nos quais pode ser citada a utilização de forma combinada e/ou isolada de: agentes fotoprotetores, tratamentos antioxidantes, clareadores cutâneos, peelings químicos e lasers (17).

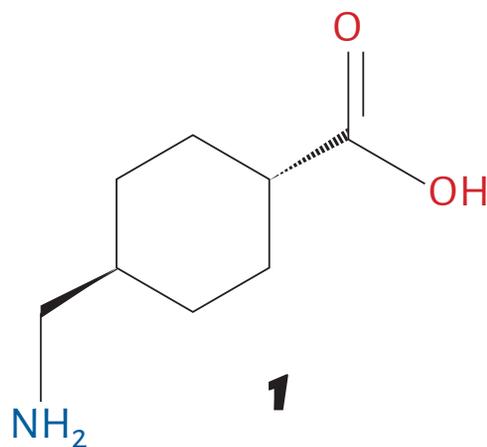
É considerado um tratamento difícil e em sua maioria das vezes, frustrante para a paciente, em razão de ser um longo prazo para que ocorra uma melhora significativa na coloração da mancha, podendo esta ser apenas parcial (18).

Para Ribeiro (2010) os cuidados cosméticos, para o tratamento do melasma, consistem no uso de protetor solar e de produtos clareadores (6). O

autor cita que os ativos cosméticos com propriedades clareadoras, exercem a ação por inibição da tirosinase, enzima chave na síntese de melanina; diminuição dos melanócitos funcionais; supressão de reações inflamatórias, tais como eritema, que ocorre após exposição a RUV; antioxidantes de precursores da melanina na reação melanogênese e esfoliação dos queratinócitos e melanina, presentes na epiderme (6). Entre os ativos cosméticos utilizados para este fim encontram-se o ácido tranexâmico.

Ácido Tranexâmico. O uso do ácido tranexâmico (ATX) foi relatado primeiramente por Nijo Sadako, no ano de 1979, quando utilizou o ATX para tratar um paciente com urticária crônica e observou uma redução significativa do melasma, após um período de duas a três semanas de tratamento. Então, o pesquisador realizou o primeiro ensaio clínico com pacientes acometidos pelo melasma. Foi observado que 1,5 g/dia de ATX oral, administrados juntamente com suplementos de vitamina B, C e E, por um período de 5 meses, teve uma resposta positiva em 11 dos 12 pacientes, com idade entre 30 e 69 anos, que participaram do estudo (19).

O ácido tranexâmico (ácido trans-4-amino-metil-ciclohexano carboxílico) (**1**) é um fármaco hidrofílico, com peso molecular 157,2 g/mol. É pó branco cristalino que contém de 99% a 100% do ativo. Apresenta solubilidade em água e em ácido acético glacial, porém é praticamente insolúvel em acetona e etanol (20).



O ácido tranexâmico é um derivado sintético da lisina e exerce seu mecanismo de ação antifibrinolítico, anti-hemorrágico e despigmentante, por sua ligação reversível aos sítios da lisina, na molécula de plasminogênio, inibindo o ativador de plasminogênio. Esta inibição bloqueia a conversão do plasminogênio em plasmina, principal agente responsável pela fibrinólise (19,22). O plasminogênio se encontra nas células basais epidérmicas. A indução do ativador do plasminogênio se dá pela exposição a RUV resultando no processo de melanogênese (17).

O ATX inibe a ligação do plasminogênio aos queratinócitos, assim impedindo a atividade da plasmina induzida pela RUV. A plasmina é uma protease que melhora a liberação intracelular de ácido araquidônico (AA) e do hormônio alfa estimulador de melanócitos (α -MSH). O AA e (α -MSH) estimulam a melanogênese. Desta maneira, o ATX inibe a atividade da plasmina, sendo considerado o mecanismo de ação principal do efeito hipopigmentado desse agente (23).

A plasmina, por sua vez, ativa a secreção de precursores da fosfolipase A2, que age na formação do ácido araquidônico e provoca a liberação do fator de crescimento de fibroblasto (bFGF), um fator de crescimento de melanócitos (24).

O ácido araquidônico é um precursor de fatores metanogênicos, como, as prostaglandinas. A produção de prostaglandinas é inibida pelo ácido tranexâmico, com a redução da atividade da tirosinase nos melanócitos (18). Sendo assim, o ATX, um fármaco hidrofílico, é conhecido por apresentar efeito clareador na pele. Este tem sido utilizado na forma tópica, injetável e por via oral. E, recentemente, esse ativo vem sendo estudado como alternativa para o tratamento do melasma, por apresentar resultados benéficos na prevenção da pigmentação induzida por RUV e por produzir clareamento rápido do melasma, quando utilizado via intradérmico(18).

Uso do Ácido Tranexâmico na Estética. O controle de melasma é desafiador, exigindo um plano de tratamento em longo prazo, com maior

controle possível sobre os possíveis interferentes como exposição solar, alterações hormonais, processos inflamatórios entre outros.

Os ácidos orgânicos são substâncias que possuem um pH inferior ao da pele, sendo assim, capazes de proporcionar sua esfoliação, pois a aplicação destas substâncias leva à destruição de partes da epiderme e derme, tendo como resultado a regeneração dos tecidos epidérmicos e dérmicos, controle e redução da discromia (22).

O ácido tranexâmico pode ser aplicado na forma tópica em concentrações de 0,4 a 5%, duas vezes ao dia com aplicação conjunta com protetor solar (23). Na forma injetável é usado concentrações de 4 a 20 mg/mL, por até 12 semanas (26).

O melasma é um distúrbio pigmentar da pele, caracterizado por manchas simétricas, de cor castanha e contornos irregulares, que acomete principalmente a face, mas pode acometer outras regiões como colo e antebraços, que estão expostas ao sol. É mais comum em mulheres entre 20 e 50 anos, porém também pode afetar os homens (4).

Embora não seja considerado uma doença grave, o distúrbio afeta a autoestima dos pacientes acometidos, o que faz com que estes procurem por tratamento (6). Entre os tratamentos para o melasma disponíveis no mercado, para o presente estudo, foi selecionado o ácido tranexâmico, que vem sendo considerado uma opção promissora no tratamento de hiperpigmentações (20).

Ao todo foram encontrados e analisados 40 artigos e destes foram selecionados 5, que se enquadraram de melhor maneira na temática. Os principais dados dos estudos foram alocados no Quadro 1 que possibilitou a organização deles. Os dados dos artigos foram distribuídos em: autor/ano, metodologia do estudo, forma de aplicação, número de participantes, critérios de inclusão e/ou exclusão e métodos.

No estudo realizado por Steiner e cols. (2009) os resultados foram avaliados por fotografias analisadas por avaliador independente, SCORE MASI (Melasma Área and Severity Index) e satisfação das pacientes (classificando a melhora como boa, imperceptível e ruim),

sendo estes aplicados antes e após 12 semanas de tratamento (24). Pela avaliação fotográfica, em relação ao grupo A, houve melhora em 12,5%, piora em 50% e, em 37,5%. Não houve alterações no melasma. No grupo B, 66,7% das pacientes apresentaram melhora, 11,1%, piora e 22,2% permaneceram inalteradas (24).

Na avaliação do MASI, os autores relataram uma melhora significativa, passando, em média, de 12,45% para 8,84%. Não houve diferença entre os tratamentos tópicos e injetáveis. Os efeitos colaterais foram mínimos, como eritema, equimose e ardência local, e as pacientes toleraram bem o tratamento. Sendo assim, os autores concluíram que nas duas formas de tratamento, creme e solução injetável, o ATX mostrou-se eficaz. Porém, a aplicação intradérmica demonstrou maior eficácia do que a aplicação tópica, pois proporcionou que o ácido ativo alcançasse a região ou as regiões-alvo específicas nos tecidos (24).

No estudo realizado por Ebrahimi e Naeini (2014), a avaliação clínica da gravidade do melasma foi realizada no início e nas semanas 4, 8 e 12. Das 50 pacientes, apenas 39 completaram o estudo com sucesso. A pontuação média do MASI no grupo ATX foi de $31,68 \pm 10,32$, enquanto após 12 semanas atingiu $10,76 \pm 9,43$. Além disso, no grupo hidroquinona + dexametasona foi de $29,52 \pm 11,72$ no início do estudo e após 12 semanas atingiu $10,48 \pm 7,84$ ($P = 0,00$). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre o tratamento com ATX e hidroquinona + dexametasona no início e todas as visitas de reavaliação (27).

Em relação aos efeitos colaterais, o eritema, irritação da pele, xerose e descamação foram os efeitos colaterais mais relatados pelos pacientes, após o uso isolado do ATX. Não houve queixas graves observadas com o uso

do ativo. Para hidroquinona + dexametasona, os pacientes relataram eritema, irritação, ressecamento da pele, descamação, hipertricoses e inflamação. Desta forma, os autores concluíram que efeitos colaterais mais significativos foram observados para hidroquinona + dexametasona, em comparação com ATX (27) e que o ATX é tão eficaz quanto hidroquinona e dexametasona no que se refere aos efeitos despigmentantes cumulativos. Sendo assim, o ATX tópico pode ser usado como parte do tratamento do melasma, sem efeitos colaterais significativos (27).

Em seu estudo Ebrahim e cols. (2020) avaliaram a resposta clínica por meio de fotografias globais pré-tratamento e pós-tratamento, usando a pontuação do MASI. No final do tratamento a resposta clínica foi classificada em: excelente (>75% de melhora), muito boa (50%–75%), boa (25%–50%), ruim (<25%) e nenhuma resposta. Os pacientes também avaliaram e categorizaram a sua melhora em ruim, regular, boa e excelente; além disso, quaisquer efeitos adversos ou complicações foram registrados (23). Após o tratamento, houve uma melhora significativa no escore MASI de $13,83 \pm 7,23$ para $3,49 \pm 2,91$ no lado injetado e de $13,83 \pm 7,23$ para $3,65 \pm 2,32$ no lado do microagulhamento. A porcentagem de alteração do melasma foi de 74,8% e 73,6% nos lados injetado e microagulhado, respectivamente. A resposta clínica no final do tratamento no lado injetado foi excelente em 22 (39,3%) pacientes, muito boa em 26 (46,4%) pacientes, boa em 3 (5,4%) pacientes, ruim em 3 (5,4%) pacientes e 2 (3,6%) não obtiveram resposta; no lado do microagulhamento foi excelente em 20 (35,7%) pacientes, muito bom em 27 (48,2%) pacientes, bom em 5 (12,5%) pacientes, ruim em 1 (1,8%) paciente, e 3 (5,4%) pacientes não tiveram resposta (23).

Quadro 1. Artigos selecionados sobre a ação do ácido tranexâmico no melasma.

Autores	Estudo	Via e posologia	N	Critérios de Inclusão e/ou Exclusão	Teste
Steiner e cols (2009) (24)	Ensaio clínico aberto e comparativo.	ATX Tópico 3% e injeções intradérmicas.	18	Exclusão: coagulopatias e/ou uso de anticoagulante em pacientes com história de intolerância ao veículo ou ao princípio ativo.	<u>Grupo A:</u> creme com ácido tranexâmico 3% 2x ao dia. <u>Grupo B:</u> injeções intradérmicas com 0,05 mL de ácido tranexâmico (4 mg/mL) em cada cm ² de melasma, após aplicação de anestesia tópica com cloridrato de lidocaína 2%, uma vez por semana.
Ebrahimi e Naeini (2014) (23)	Randomizado duplo-cego de face dividida.	ATX tópico 3% e solução tópica de hidroquinona 3% + dexametasona 0,01%.	50	Inclusão: pacientes acima de 18 anos com melasma epidérmico moderado (cor da lesão moderadamente mais escura) e melasma epidérmico grave (descoloração marcadamente mais escura da lesão do melasma), com distribuição no malar.	As participantes tiveram sua face dividida. <u>Em um lado da face:</u> foi aplicado uma solução tópica de 3% de ATX; <u>No outro lado:</u> uma solução tópica de hidroquinona + dexametasona 0,01% Em ambos os casos a periodicidade foi de duas vezes ao dia, num período de 12 semanas.
Ebrahim e cols (2020) (27)	Estudo de face dividida.	Microagulhamento com ATX 0,5 mL (4mg/mL) e injeção intradérmica.	56	Não foram citados.	A face foi dividida: <u>Lado direito:</u> submetido ao ATX com microagulhamento onde foi aplicado 0,5 ml de ATX (4 mg/mL) na área do melasma <u>Lado esquerdo:</u> recebeu injeções intradérmicas de 4mg/mL de ATX a cada duas semanas no período de 12 semanas.
Atefi e cols (2017) (28)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	ATX tópico 5%, e hidroquinona 2% tópico.	60	Não foram citados.	<u>Grupo A:</u> recebeu ATX 5% topicamente duas vezes ao dia por 12 semanas na localização do melasma; <u>Grupo B:</u> recebeu hidroquinona 2% com a mesma ordem de tratamento.
Cardoso e Nascimento (2018) (29)	Estudo de caso descritivo.	ATX tópico 3% e AH tópico 3%, microagulhamento com ATX 3%.	1	Inclusão: disponibilidade em aceitar a fazer a pesquisa e frequentar os atendimentos, seguir as orientações propostas pelo acadêmico e professor, além de estar disposto a responder todos os questionamentos realizados pelo pesquisador principal para a condução da sua pesquisa, qualquer desconforto que vise à integridade física (déficits motores, cognitivos), que afetem o atendimento proposto.	2 meses de tratamentos semanais, intercalando sessão com hidratante e sérum de ATX com ácido hialurônico AH 3% respectivamente. microagulhamento e ATX 3% como ativo principal. Para aplicação em home-care foram utilizados os mesmos ativos ATX e AH, nas mesmas concentrações 3%, associado ao uso do FPS 30.

Na autoavaliação dos pacientes, não houve diferença significativa entre os dois lados tratados. Porém, a satisfação dos pacientes foi maior no lado do microagulhamento, do que no lado injetado. Os efeitos adversos foram poucos e bem toleráveis, com exceção de eritema e edema leve que ocorreram em 25 (44,6%) pacientes em ambos os lados tratados. Desta forma os autores concluíram que o ATX é uma terapia segura e eficaz para o tratamento do melasma. Apesar de não apresentar diferença significativa entre os dois lados tratados, a satisfação dos pacientes foi maior no lado microagulhado do que no lado da injeção intradérmica (23).

No estudo realizado por Atefi e cols. (2017) a intensidade e a extensão do melasma foram avaliados, com base no método de pontuação do MASI. As porcentagens médias do MASI nos grupos A e B foram $72,43 \pm 20,64$ e $65,93 \pm 18,11$, respectivamente, sem diferença entre os dois grupos. E a porcentagem média do MASI ao final do tratamento foi de $26,60 \pm 13,43$ no grupo A e $23,73 \pm 12,84$ no grupo B, sem diferença entre os grupos (28).

Os autores relatam que em relação à pontuação do MASI, houve diminuição significativa em ambos os grupos tanto no tratamento do ATX e da hidroquinona. No entanto, 10% do grupo B

sofreu efeitos colaterais, incluindo eritema e irritação da pele e no grupo A, não houve nenhum efeito colateral (28).

Em relação ao nível de satisfação dos pacientes, os pacientes do grupo A apresentaram nível de satisfação significativamente maior do que os do grupo B, com alto nível de satisfação em 33,3% dos pacientes do grupo A e apenas em 6,7% no grupo B. Desta forma, os autores concluíram que o uso tópico de ATX pode reduzir significativamente tanto o nível de melanina quanto a pontuação de MASI. Este regime resulta em alta satisfação do paciente devido à sua alta eficiência e baixos efeitos colaterais do ativo (28).

Cardoso e Nascimento (2018) utilizaram o registro fotográfico, para avaliação do melasma, em três das seis sessões e nas regiões frontal, lateral direita e lateral esquerda da face, que aconteceu no equipamento da luz de Wood e sob a luz artificial, em posição ortostática defronte a fundo azul (30). Na primeira sessão foi feita a coleta de dados da ficha de avaliação, luz de Wood e registro fotográfico, no procedimento foi utilizado um creme hidratante e sérum, de ATX com ácido hialurônico 3%. Para a aplicação em home-care foram utilizados os mesmos ativos nas mesmas concentrações associadas ao uso do FPS 30 (29).

Na segunda sessão foi realizada a técnica do microagulhamento, com o serum de ATX a 3%. Na terceira sessão foi realizada a coleta de dados e o registro fotográfico na luz de Wood e fundo azul, também foi realizado o atendimento ao paciente usando os mesmos respectivos itens das outras sessões e seguindo as mesmas orientações em home-care da primeira sessão (30). Na quarta sessão, foi realizada a segunda sessão da técnica de microagulhamento com serum de ATX a 3%. Na quinta sessão foi realizada a reavaliação com registro fotográfico na luz de Wood e fundo azul; além disso foi realizada a terceira e última sessão da técnica de microagulhamento. Na sexta e última sessão foi realizada a coleta dos últimos dados, avaliação final com fotos, questionário de satisfação da paciente e atendimento ao paciente (29).

Os resultados mostraram que ATX associado a técnica de microagulhamento, para o tratamento do melasma facial, levou a uma melhora significativa no clareamento uniforme, além da melhora da hidratação e tonificação da pele. Houve clareamento das olheiras, assim como a diminuição da hiperpigmentação relatada pela paciente (30). Os autores concluíram que foram usados procedimentos e porcentagens seguras do ATX na paciente, devido ao seu histórico de efeito rebote relatado anteriormente, e a mesma obteve resultados excelentes. O ATX é um tratamento extremamente eficaz para pacientes que não tiveram boas experiências em suas hiperpigmentações, pois atua de forma segura, e o estudo levou em torno de 2 meses para finalizar, concluíram que o ATX é um tratamento que apresenta resultados eficazes (29).

CONCLUSÃO

O melasma é uma hiperpigmentação adquirida, que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, por causar constrangimento psicossocial, além da decepção em relação aos tratamentos pouco eficazes. O controle do melasma é desafiador, exigindo um plano de tratamento em longo prazo, com maior controle possível, sobre os possíveis interferentes, como exposição solar, alterações hormonais e processos inflamatórios. Por ser considerado de difícil controle e de fácil recidiva, destaca-se a importância do conhecimento do paciente acerca do distúrbio e do seu comprometimento com o tratamento, considerando que os cuidados devem ser diários e cautelosos. Os cuidados incluem uso de filtro solar, evitar a exposição a RUV e uso de cosméticos despigmentantes, como o ATX, destaca-se ainda que por não haver cura para a hiperpigmentação, mas sim tratamentos, esses cuidados devem ser persistentes e constantes ao longo da vida.

Neste contexto, o ATX é um ativo promissor para o tratamento do melasma, conhecido por apresentar efeito clareador na pele. Ele age inibindo a plasmina e bloqueando o processo de melanogênese, resultando na redução da hiperpigmentação do melasma.

REFERÊNCIAS

1. Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia Estética*. 1nd. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
2. Schuch JR, Rossetto S. Técnica de microagulhamento associado ao ácido tranexâmico no tratamento de melasma: uma revisão. *Braz. J. Dev.* 2021;7(1):7083-7095. DOI:10.34117/bjdv7n1-480.
3. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin. Dermatol.* 2014;32:66-72. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.026
4. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An. Bras. Dermatol.* 2009;6(89):623-635. DOI: 10.1590/S0365-05962009000600008
5. Cayce KA, McMichael AJ, Feldman SR. Hyperpigmentation: an overview of the common afflictions. *Dermatol Nurs* 2004;16(5):401-406.
6. Ribeiro C. *Cosmetologia aplicada a dermoestética*. 2nd. ed. São Paulo, SP: Pharmabooks, 2010.
7. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97(7):776-781. DOI:10.2340/00015555-2668.
8. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;22(445):843-850. DOI: 10.1038/nature05660.
9. Ikino JK. Estudo da influência da inflamação na patogênese do melasma / análise da qualidade de vida. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. 2013.
10. Souza GC, Chiaravalle NB, Machado KE. Benefícios do α -Arbutin no tratamento do melasma. *Cosmetic.* 2023, 35:32-36.
11. Tassinari J, Sinigaglia M, Sinigaglia G. Raciocínio clínico aplicado à estética facial. 1nd. ed. Lajeado: Estética Experts, 2019.
12. Souza LC, Amurim NP, Grignoli LCME. O Uso Associado do Ácido Kójico e Ácido Glicólico como Alternativa à Hidroquinona no Tratamento de Melasma. *Rev. Cient. Mult. Conh.* 2018;1(2):49-68.
13. Gonchoroski DD, Côrrea GM. Tratamento de hiperchromia pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. *Infarma.* 2005; 17(3):84-88.
14. Mazon VFP. Utilização do laser no tratamento do melasma. *Rev. Maiêutica.* 2017;1(1):75-84.
15. Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* 2012;38(7):971-984. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x.
16. Silva LA, Silva MAS, Santos JR. Benefícios do uso do ácido tranexâmico no tratamento do Melasma. *Res. Soc. Dev.* 2021;10(16):1-6. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.24104
17. Gomes AB, Bairral LV, Lacerda SB, Izolani Neto O, Izolani AF. Ácido tranexâmico: diferentes formas de utilização para tratamento de melasma. *Surg. Clin. Res. – Bjsr.* 2019;29(2):88-92.
18. Cunha IG, Silva CP, Oliveira GBB. Principais tratamentos do melasma. *em Rev. Finom.* 2020; 23(0):302-315.
19. Nogueira MN, Ferreira LA. A eficácia do ácido tranexâmico tópico no tratamento do melasma: evidências clínicas. *Ciênc. Méd. Biol.* 2018;17(2):236-241. DOI: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v17i2.23920>
20. Tassinari J, Goelzer F. *Peelings químicos magistrais e abordagens terapêuticas*. 1nd. ed. Lajeado: Estética Experts, 2018.
21. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ., Cervantes J. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017;18(3):373-381. DOI: 10.1007/s40257-017-0263-3.
22. Lopes DS, Silva ACC. A utilização do ácido tranexâmico no tratamento de melasma. *Rev. FHO* 2017; 5:37-43.
23. Ebrahim HM, Abdelshafy AS, Khattab F, Gharib K. Tranexamic Acid for Melasma Treatment: A Split-Face Study. *Dermatol Surg.* 2020;10(5):1-6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002449.
24. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAS, Folino BB. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *S&CD.* 2009;4(1):174-177.
25. Santos BB, Oliveira ILR, Barbosa JC, Oliveira GS. O uso do ácido tranexâmico no tratamento de Melasma. *Braz. J. Dev.* 2021;7(11):102097-102110. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n11-029>.
26. Santa-Cruz FJ, Ortiz-Lobato L, Sánchez MAM, Pedrero MLP. Ácido tranexâmico oral y tópico en el tratamiento del melasma. *Rev. Cent. Dermatol.* 2019;28(2):53-64.

27. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J. Res. Med. Sci.* 2014;19(05):753-757.
28. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol Ther.* 2017;195(7):417-424. DOI: 10.1007/s13555-017-0195-0.
29. Cardoso CAS, Nascimento NCSM. Tratamentos ofertados em uma clínica escola: a ação do ácido tranexâmico associado a técnica de microagulhamento para tratamento de melasma facial: um estudo de caso. [TCC]. Florianópolis: Universidade do Vale do Itajaí. 2018.