

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Caroline Suzmeyan

**Uso do Ácido Tranexâmico Via Intradérmica para o Tratamento de Melasma:
Uma Revisão de Literatura**

SÃO PAULO

2021

Uso do Ácido Tranexâmico Via Intradérmica para o Tratamento de Melasma: Uma Revisão de Literatura

Monografia apresentada à Faculdade Sete Lagoas FACSETE, para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Maria Altavista Romão

DEDICATÓRIA

Primeiro a Deus que sempre esteve ao meu lado.

A meus pais que me ensinaram e me apoiaram em todos os momentos da minha vida.

A minha irmã Marcela que se tornou minha melhor amiga, minha irmã Renata por sempre me dar bons exemplos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pacientes que me deram a oportunidade de cuidar deles.

Aos meus colegas de trabalho e especialização.

A minha professora Márcia Romão que além de ensinar e me motivar mostrou se uma grande amiga.

Milena Lauriti por ter me incentivado a cursar a especialização.

"Quanto mais eu sei, mais eu sou"

Fernando Conrado

RESUMO

O Melasma é um distúrbio pigmentar caracterizado por mancha hiperpigmentadas, irregulares e ocorre mais comumente em mulheres de pele mais escura. É uma condição crônica com recorrência frequente que causa efeito psicossociais negativos. O tratamento é desafiador, uma vez que a recorrência é alta. Os tratamentos atuais demonstram eficácia variável e perfis de efeitos colaterais. O Ácido Tranexâmico surgiu como uma opção promissora deste distúrbio.

Palavras chave: melasma, ácido tranexâmico.

ABSTRACT

Melasma is a pigmentary disorder characterized by irregular hyperpigmented patches and most commonly occurs in darker-skinned women.

It is a chronic condition with frequent recurrence that causes negative psychosocial effects. Treatment is challenging as recurrence is high.

Current treatments demonstrate variable efficacy and side effect profiles. Tranexamic Acid has emerged as a promising option in this disorder.

Keywords: melasma, tranexamic acid

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviações

TA - ácido tranexâmico

RUV - Radiação Ultra Violeta

HQ- hidroquinona

IDT- Intradermoterapia

VEGF- Crescimento endotelial vascular

MASI - Melasma area severity index

EI-n Índice de Eritema

EM - Índice de Melanina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	2
3. METODOLOGIA.....	3
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
4.1. MELASMA.....	4
4.2. CLASSIFICAÇÃO E DIGNÓSTICO.....	5
4.3 ESCALADE MASI.....	6
4.4 ETIOLOGIA MELASMA.....	6
4.5 ÁCIDO TRANEXÂMICO.....	9
4.6 ACIDO TRANEXÂMICO VIA ORAL.....	10
4.7 ÁCIDO TRANEXÂMICO VIA TÓPICA.....	11
4.8 ÁCIDO TRANEXÂMICO VIA NTRADÉRMICA.....	12
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

Melasma é um distúrbio adquirido comum de hiperpigmentação facial caracterizada por máculas ou manchas marrons irregulares envolvendo principalmente áreas da face expostas ao sol. Frequentemente afeta mulheres durante a idade fértil, particularmente aquelas com fototipos de pele IV e V. Isso resulta em desfiguração cosmética que afeta negativamente a qualidade de vida.¹

A etiopatogenia definitiva do melasma não é completamente conhecida. A predisposição genética é um fator importante na patogênese do melasma, além da exposição ao sol e fatores hormonais da gravidez ou terapia com estrogênio e progesterona.²

A hiperatividade dos melanócitos com produção excessiva de melanina é o principal achado patológico no melasma.²

Antigamente classificado como dérmico, epidérmico ou misto¹⁶. Atualmente após microscopia de varredura revelou que a distribuição de melanócitos é heterogêneo, sugerindo que todo melasma está misturado com a derme, frequentemente mostrando elastose solar e aumento da vascularização. Assim, acredita-se que o melasma seja devido a uma interação complexa entre melanócitos epidérmicos, queratinócitos, fibroblastos dérmicos.³

Diferentes modalidades de tratamento, com taxas variáveis de segurança e sucesso, têm sido utilizadas no tratamento do melasma. Agentes tópicos e filtros solares de amplo espectro, peelings químicos e laser estão na linha de frente da terapia. O ácido tranexâmico (TA), um análogo sintético do aminoácido lisina, inibe a síntese de melanina por interferir na relação entre queratinócito e melanócito e também diminuindo a proliferação vascular.⁴

2. OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da literatura sobre o uso do ácido tranexâmico para o tratamento de melasma, seus benefícios e limitações.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir de uma revisão de literatura em relação ao tema estudado, utilizando como base de dados artigos científicos, monografias, livros, analisando comparativamente as informações das bases de pesquisa Pubmed, Bireme e Lilacs.

Palavras chave: melasma, ácido tranexâmico.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 MELASMA

Melasma é um termo derivado da palavra grega “melas”, que significa preto. Também conhecido como Cloasma, às vezes usado como sinônimo de melasma. Cloasma é derivado da palavra grega “chloazein” que significa verde. Como sua apresentação clínica é acastanhada, o termo melasma é mais utilizado.^{1, 5}

É uma condição benigna, adquirida comum e caracterizada por máculas hiperpigmentadas simétricas ou manchas com bordas irregulares^{1,2,3} predominante no sexo feminino (90%), ocorrendo principalmente durante o período reprodutivo.^{1,2,3,7}

A prevalência de melasma é alta em indivíduos de origem asiática, latino-americana e hispânica e nos tipos de pele III a V de Fitzpatrick.^{5,6}

Para o paciente o melasma é um problema cosmético, com gravidade variando de pigmentação leve a hipermelanose desfigurante grave, que pode ter um impacto considerável na qualidade de vida, o que chama mais a atenção para estudo, investimentos e pesquisas da indústria cosmética.⁷

Novos trabalhos evidenciaram que as manifestações histológicas são evidentes na epiderme, matriz extracelular e derme. Além da pigmentação epidérmica, os achados patológicos do melasma incluem anormalidade da matriz extracelular, especialmente elastose solar. A ruptura da membrana basal foi descrita no melasma com incidências variáveis. Na derme, observou-se aumento da vascularização e aumento do número de mastócitos, indicando que os fatores dérmicos desempenham papéis críticos na patogênese do melasma, apesar de o melasma ser caracterizado por hiper pigmentação epidérmica.⁶

O manejo do melasma costuma ser desafiador. Muitas vezes é recalcitrante ao tratamento e frequentemente recorre, apesar do tratamento ser bem sucedido.

A etiologia do melasma não é completamente definida, desta forma existem vários fatores associados a causas como predisposição genética, radiação ultra-Violeta (principal fator), uso de contraceptivos orais, medicamentos fototóxicos, disfunções de tireóide, alimentação, gravidez, entre outros.⁸

4.2 CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O melasma pode ser classificado pela área e pela profundidade. As áreas de incidência são: centro facial (envolvendo a testa, bochechas, nariz, lábio superior e queixo), malar (afetando as bochechas e nariz) ou mandibular (ao longo da linha da mandíbula), menos freqüente no pescoço e braços.⁸

Sua classificação é de importância prognóstica e na busca de adequação terapêutica, visto que existem diferentes tipos de tratamentos terapêuticos e pode ser feito clinicamente ao exame visual e com o auxílio da lâmpada de Wood que evidencia a profundidade da lesão.^{7, 10}

Historicamente, o melasma foi classificado como tendo três variantes histológicas: epidérmica, dérmica e mista. No tipo epidérmico, há aumento do pigmento em todas as camadas da epiderme, principalmente nas camadas basal e supra basilar. Os melanócitos na epiderme são geralmente aumentados, têm dendritos proeminentes e melanossomas aumentados. Embora a pigmentação epidérmica pode ser acentuada com uma lâmpada de Wood, que pode ajudar a distinguir os subtipos epidérmico e dérmico. O subtipo dérmico possui melanócitos na derme superficial e profunda. Além disso, um infiltrado linfo-histiocitário pode ser visto na derme em áreas com aumento da deposição de melanina.⁷ Melasma misto geralmente exibe características histológicas combinadas.⁵

Alguns ainda descrevem um quarto tipo que seria invisível à luz de Wood, por se apresentar em indivíduos de fototipo V e VI. É assim denominado, pois a melanina nestes pacientes é abundante, e a maior parte da luz é absorvida por este pigmento. Apenas pequena quantidade retorna aos olhos, e a pele aparece escura como um todo.⁷

Novos trabalhos com microscopia de varredura revelou que a distribuição de melanócitos é heterogêneo, sugerindo que todo melasma está “misturado” com a derme, frequentemente mostrando elastose solar e aumento da vascularização também. ^{1,8}

4.3 ESCALA de MASI

A Área Melasma e O Índice de Gravidade (MASI), uma medida de resultado desenvolvida para fornecer uma quantificação mais precisa da gravidade do melasma e alterações durante a terapia, foi desenvolvido por Kimbrough-Green et al,⁵ que o baseou em um sistema de pontuação semelhante desenvolvido para psoríase. O escore MASI é calculado por avaliação subjetiva de 3 fatores: área (A) de envolvimento, escuridão (D) e homogeneidade (H), com a testa (f), região malar direita (rm), região malar esquerda (lm) e queixo (c), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% do total da face, respectivamente. A área de envolvimento em cada uma dessas 4 áreas recebe um valor numérico de 0 a 6 (0 = nenhum envolvimento; 1 = \ 10%; 2 = 10% -29%; 3 = 30% -49%; 4 = 50 % -69%; 5 = 70% -89%; e 6 = 90% - 100%). A escuridão e a homogeneidade são avaliadas em uma escala de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = leve; 2 = leve; 3 = marcado; e 4 = máximo). A pontuação MASI é calculada somando a soma das classificações de gravidade para escuridão e homogeneidade, multiplicada pelo valor da área de envolvimento, para cada uma das 4 áreas faciais.¹¹

4.4 ETIOLOGIA DO MELASMA

Apesar de ainda ter parte da etiologia desconhecida alguns fatores importantes podem ser destacados:

Fatores genéticos

Melasma é mais frequente em indivíduos de origem asiática, latino-americana e hispânica e nos tipos de pele III-V de Fitzpatrick. ^{1, 2, 11}

Regulação negativa: Gene H19 aumenta a transferência de melanina para os queratinócitos; Fator inibidor 1 (wif-1) aumenta a melanogênese, estimulando fatores envolvidos com os queratinócitos e fibroblastos. ⁶

Regulação positiva: Gene TYR aumenta a transcrição das tirosinases e a atividade de MITF, Gene WNT Estimula a diferenciação em células pluripotentes em melanócitos. ⁶

Papel da exposição ao sol: A exposição ao sol é, sem dúvida, o fator mais importante tanto a UVR quanto a luz visível pois estimulam a melanogênese. ⁶

Papel da RUV no melasma: Aumenta o tamanho do melanócito, com aumento da tirosinase, quantidade de melanossomas tipo IV, que serão transferidos aos queratinócitos., estimula a produção de melanocortina-1 (MC1R), induz produção de MSH (e outros fatores epidérmicos como a endotelina-1(EDN-1) nos melanócitos e queratinócitos, aumento de MSH via MC1-R estimula ao gene MITF reprodução de tirosina e melanina. ⁶

Papel dos hormônios Estrogênio: Constatado que o melasma se agrava durante a gravidez devido a um aumento nos hormônios da placenta, ovário e hipófise. É comum entre mulheres que usam pílulas anticoncepcionais orais contendo estrogênio e terapia de reposição hormonal e entre homens que usam derivados de estrogênio no tratamento do câncer de próstata. Isso se deve à presença de receptores de estrogênio nos melanócitos que estimulam o processo de melanogênese. ⁶

Autoimunidade tireoidiana: Vários estudos têm mostrado associação entre melasma e distúrbios da tireóide, principalmente hipotireoidismo. O mecanismo exato não está claro. Postula-se que isso pode ser devido ao efeito desses hormônios na indução da produção de citocinas inflamatórias. ⁶

Papel dos mastócitos e elastose solar A UVR pode induzir a secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) dos queratinócitos. Os melanócitos expressam receptores funcionais para VEGF e aumentam a melanogênese. Isso é exemplificado pela presença de telangiectasia proeminente visualizada na dermatoscopia na pele lesada no melasma e também pela eficácia terapêutica do AT e lasers vasculares no tratamento do melasma.⁶

Papel do fator neural: A presença de melasma ao longo da distribuição dos nervos trigêmeos sugere o papel do envolvimento neural na patogênese.⁶

Papel das drogas: A fenitoína tem sido implicada no desenvolvimento de pigmentação semelhante ao melasma, que atua causando diretamente a dispersão dos grânulos de melanina e induzindo a pigmentação da epiderme basal.⁶

Papel da poluição: As espécies reativas de oxigênio podem ser formadas secundariamente à presença de partículas transportadas pelo ar e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) presentes no ambiente poluído. ROS desencadeiam metaloproteinasas que levam ao envelhecimento extrínseco. Portanto, a incidência de melasma é alta em áreas geográficas com forte poluição.⁶

Papel do microRNA: Os miRNAs são uma família de pequenos RNAs não codificantes, expressos endogenamente de 20-24 nucleotídeos, que têm um papel na regulação pós-transcricional da expressão gênica, seja bloqueando a tradução ou promovendo a degradação do transcrito.

Papel do fibroblasto na derme: Neuregulina-1 secretada por fibroblastos derivados de pele escura foi encontrada para aumentar a melanogênese e também regula o crescimento de melanócitos.⁶

4.5 ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico (AT) é um tratamento relativamente novo para o melasma e foi descrito pela primeira vez em 1979, quando NijoSadako descobriu seu efeito incidentalmente durante o tratamento de um paciente com urticária crônica. Nos EUA, o antifibrinolítico TA é aprovado pelo FDA dos EUA como agente hemostático para sangramento menstrual pesado e em exodontias para pacientes com hemofilia.

12

O TA é um derivado sintético do aminoácido lisina e atua inibindo a atividade da plasmina induzida por UV nos queratinócitos. Ele faz isso bloqueando a ligação do ácido araquidônico livre e diminuindo a produção de prostaglandinas, que são estimuladores conhecidos da tirosinase. 12. Além disso acredita-se que a plasmina converte o fator de crescimento endotelial vascular ligado à matriz (VEGF). 16 descobriram aumento do calibre e número da vasculatura dérmica em lesões de melasma juntamente com o aumento da expressão de VEGF em comparação com áreas não desenvolvidas nos mesmos pacientes. Portanto, no tratamento de melasma, o TA pode exercer seu efeito duplo reduzindo a produção de período de 24 horas. A depuração renal é o principal mecanismo de excreção. Isso se correlaciona com um aumento da incidência de complicações de TA com disfunção renal.7,8 A redução da dose nas formulações orais e intravenosas deve ser feita dependendo das medições da creatinina sérica. 13

As indicações para o TA são diversas entre elas: sangramento uterino anormal, hemorragia pós parto, trauma agudo, cirurgia cardiotorácica, cirurgias ortopédicas, procedimentos odontológicos , epistaxe, transtornos de hemostase secundária, angioedema, telangiectasia hemorrágica hereditária e melasma. 4

TA vem sendo estudado para o tratamento de melasma em várias formulações, incluindo tópica, intradérmica e oral. 15

4.6 ÁCIDO TRANEXÂMICO VIA ORAL

Lee em 2016 fez um estudo com o maior número de pacientes já referido na literatura.¹⁷ Foram selecionados 561 pacientes, com uma dose via oral média de 250 mg duas vezes ao dia durante 4 meses. Dentre os pacientes 95% deles tinham melasma resistente, 94,5% faziam uso de creme despigmentante, 35,5% lasers antes da terapia oral.

Houve uma melhora de 503 (89,7%), 56 (10%) não teve melhora e 2 (0,4%) pioraram. O primeiro clareamento aconteceu em 2 meses.¹⁸

Na metanálise de Zhang *et al.* onde de 136 artigos 21 foram selecionados o tratamento via oral foi administrado em doses de 500mg ou 750mg por dia associadas ou não a outras vias de administração. No entanto dado o potencial para efeitos colaterais graves tem havido interesse em avaliar melhor a via transdérmica e intradermoterapia.¹⁹

Em um estudo Histopatológico foram avaliados 30 pacientes com melasma refratário que interromperam seus tratamentos por pelo menos um mês e iniciaram o uso de AT 500 mg 2 vezes ao dia. A melhora clínica foi observada em todos os pacientes após 2 semanas com a melhora máxima na escala de MASI em 4 semanas.¹⁴ Pacientes autorizaram a biopsia antes e depois do tratamento, que demonstrou diminuição da pigmentação epidérmica pré e pós tratamento em 13 pacientes (92,8%), número reduzido de melanócitos em 50%. Houve redução da inflamação dérmica em 33,3% dos casos e do edema dérmico em 4 casos (28,5%) pós terapia; entretanto, houve aumento da fibrose cutânea papilar em 2 pacientes (14,28%). Houve diminuição da densidade vascular em 12 pacientes, diminuição no número de mastócitos sugerindo que o TA seja antiinflamatório.²⁰

Os efeitos adversos do uso da administração oral foram reações gastrointestinais, náuseas, dor abdominal, desconforto epigástrico, oligomenorréia, hipopigmentação, erupção cutânea, xerose e descamação.¹⁹ Efeitos colaterais transitórios como Inchaço abdominal, dor de cabeça e um paciente desenvolveu

trombose venosa profunda descobriu-se que havia deficiência familiar de proteína S.

18

4.7 ÁCIDO TRANEXÂMICO VIA TÓPICA

Em 2016 Kim *et al* fez um estudo com 23 mulheres de 34 a 60 anos utilizando emulsão de ácido tranexâmico a 2% e uma máscara de não tecido imersa em ácido tranexâmico a 2% aplicada três vezes na semana, durante 12 semanas conjugado com protetor solar, as pontuações de MASI diminuíram significativamente sem efeitos colaterais. ¹⁶

Em um estudo comparativo de hidroquinona 4% e TA a 5 a % tópica em um estudo de face dividido durante 12 semana. Embora ambos grupos tenham mostrado melhora clínica significativa a diferença entre os grupos não foi significativa, mostrando que ambos tratamentos são igualmente eficazes para melasma. ²¹

4.8 ÁCIDO TRANEXÂMICO VIA TRANSDÉRMICA

Um estudo de 48 semanas em pacientes avaliou o tratamento de melasma com AT via intradérmica 4mg/ml a cada 2 semanas avaliações foram feitas pela escala de M/ASi em 4, 8, 12, 16 e 48 semanas, índice de melanina e avaliação do paciente. Idade média 53 anos, que tinham escala IV e V de Fitzpatrick. Houve uma diminuição significativa na pontuação MASI e índice de melanina em 16 semanas, sem uma melhora estatisticamente significativa na pontuação MASI em 48 semanas. A recorrência do melasma foi observada em 60 por cento dos participantes, com escores mMASI mais altos registrados, mas a gravidade permaneceu menor do que no início do estudo. O escore de satisfação do paciente foi menor da semana 16 à semana 48. Curiosamente, uma diminuição estatisticamente significativa no índice de melanina foi observada até a semana 48, sem efeitos adversos. Concluindo que: A injeção intradérmica de 4 mg / mL de TA apresenta eficácia significativa na semana 16; no entanto, a recorrência do melasma ocorreu durante o acompanhamento de 48 semanas. Além das injeções de ácido tranexâmico, a terapia de manutenção e proteção solar devem ser considerada. ²²

Um estudo piloto foi feito para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais do AT intradérmico para o tratamento do melasma na Coreia, 100 mulheres foram inscritas para um estudo piloto aberto prospectivo de 12 semanas. Após a aplicação da anestesia tópica, 0,05 mL de TA (4 mg / mL) foi injetado por via intradérmica na lesão do melasma em intervalos de 1 cm, usando uma seringa de 0,5 mL de insulina com agulha de calibre 30. Isso foi repetido semanalmente por 12 semanas. O índice de MASI foi utilizado assim como o questionário de satisfação do paciente.¹⁸

Budamakuntla *et al* avaliaram a eficácia de microagulhamento versus intradermoterapia com TA. Os pacientes no grupo de microagulhas mostraram uma maior diminuição nos escores médios de MASI. Além disso, uma porcentagem maior de pacientes no grupo de microagulhas alcançou melhora clínica de 50% embora os pacientes em ambos os grupos tenham demonstrado uma melhora significativa no escore MASI, isso demonstra que tanto no microagulhamento quanto na intradermoterapia podem ser eficazes para melasma.²³

Howyda com estudo de face dividida em 56 paciente aplicou TA intradérmico e microagulhamento por 6 sessões com intervalos de 2 semanas. Os resultados pela escala de MASI não obtiveram diferenças estatística embora sob a avaliação dos pacientes o lado do microagulhamento se comportou melhor.¹⁴

Um estudo de face dividida com 30 mulheres comparou a aplicação laser de CO2 com e sem aplicação de TA, o Grau de melhora em relação a escala MASI foi melhor no lado que recebeu laser sozinho, seguido de laser fracionado com TA tópico e laser com TA intradérmico., no entanto a satisfação do paciente não diferiu entre as 3 modalidades de tratamento.²⁴

Em 2006 Jou Euee fez uma pesquisa com 100 mulheres, durante 12 semanas utilizando o ácido tranexâmico por via intradérmica, 85 pacientes completaram a pesquisa e foram avaliadas com a escala MASI foram feitas avaliações nos períodos de 4, 8 e 12 semanas onde houve uma diminuição significativa desde o início até o final, A auto avaliação das pacientes foi a seguinte: 8 de 85 pacientes (9,4%) classificado como bons, (51 - 75% de clareamento), 65 pacientes (76,5%) regulares (26- 50% de clareamento) e 12

pacientes (14,1%) como ruim. Os efeitos colaterais foram mínimos e todos os pacientes toleraram bem o tratamento. Mostrando que a terapia é potencialmente eficaz e segura para o tratamento do melasma.²⁵

5. DISCUSSÃO

O melasma é caracterizado por um curso imprevisível e alta taxa de recidiva, logo há uma necessidade constante de encontrar novas intervenções para o tratamento.³

A alta prevalência do melasma causa grande impacto psicológico. A etiologia da doença ainda é um enigma, mas uma patogênese multifatorial é plausível.^{4, 12} As opções atuais para tratamento de melasma incluem hidroquinona, tópicos de combinação tripla e aplicação consistente de filtro solar amplo espectro, entre outros. As propriedades anti plasmina tem propriedades melanogênicas conhecidas.¹²

As últimas pesquisas com microscopia indicam que o melasma é misto, isto é, se invagina na derme se misturando com a derme, frequentemente mostrando elastose solar e aumento da vascularização. Assim acredita -se que o melasma ocorra devido a uma interação complexa entre melanócitos epidérmicos, queratinócitos, fibroblastos dérmicos e células endoteliais vasculares, com fatores hormonais e genéticos e exposição à RUV contribuindo para a variabilidade, dinâmica e a natureza inflexível deste processo. Dessa maneira o tratamento via intradérmica otimiza os resultados.¹

Em um estudo com 37 pacientes utilizando uma hemi face comparando a hidroquinona tópica a 2% com injeções de TA, Saki teve resultados melhores com o TA foi melhor que a Hidroquinona na redução do valor de melanina nas primeiras 4 semanas, após o resultado foi próximo, com a hidroquinona os efeitos colaterais forma maiores, mostrando que o TA pode ser eficaz com menores com menos efeitos colaterais.¹

Lueangarun *et al* acompanhou por 48 semanas pacientes tratados com TA, Após 4 semanas houve uma diminuição estatisticamente significativa no índice de melanina até a semana 48 ($0,58 \pm 0,04$; 20,55% em relação à linha de base; $p= 0,04$). A hipótese do uso de filtro solar e melhores comportamentos de proteção solar pode ter tido grande influência no resultado.²²

No estudo de histológico Nagaraju *et al* que foi feito com TA via oral observou a ação inibitória do TA na síntese de melanina e na proliferação de melanócitos. A redução do número de mastócitos vascularidade, inflamação, edema e diminuição da incontinência pigmentar sugerem que o TA também possui ação antiinflamatória, provavelmente por inibir os mastócitos. Além disso, não observamos reversão dos efeitos do TA durante o período de acompanhamento pós-tratamento de 2 meses, em contraste com outros estudos em que ocorreu uma recidiva da pigmentação após a suspensão do TA, como Karn *et al* que também demonstrou resultados significativos sustentados no final do acompanhamento pós-tratamento de 3 meses.²⁰

Foi observada uma recorrência de 60% a longo prazo, de melasma, porém de menor importância que o inicia. Apesar de muitas modalidades de tratamento para melasma, nenhuma demonstrou ser consistentemente satisfatório. Assim, o tratamento do melasma torna-se um desafio para o dermatologista, não existindo um padrão-ouro e tendo uma recorrência comum.²²

Padhi *et al* estudaram TA 250 mg duas vezes ao dia em conjunto com um produto de combinação tripla de fluocinolona acetona, tretinoína e hidroquinona aplicada uma vez ao dia em comparação com a combinação tripla tópica isolada. Os resultados indicaram uma melhora significativamente maior na pontuação MASI no grupo que recebeu TA oral em comparação com a combinação tripla apenas tópica. Os efeitos adversos relatados para ambos os grupos foram considerados equivalentes e incluíram eritema e queimação. Este estudo indicou que o TA oral pode ser um coadjuvante benéfico para a combinação tripla tópica convencional.¹¹

Em um estudo prospectivo, Kim *et al* usaram dois tipos de TA tópico: uma emulsão de 2% TA aplicada e uma máscara imersa em 2% TA loção aplicada três vezes por semana. Após 12 semanas, as pontuações MASI diminuíram significativamente desde o início, indicando a eficácia clínica da AT tópica sem efeitos adversos relatados.¹⁶

O TA é um ótimo candidato para o tratamento do melasma. TA atua como um agente de clareamento da pele, interrompendo as interações queratinócitos-melanócitos. O plasminogênio existe nas células basais da epiderme humana onde os melanócitos hiperativados (o agente causador do melasma) e os queratinócitos estão localizados. O TA bloqueia os locais de ligação da lisina no plasminogênio e, ao fazê-lo, inibe a modulação do ativador do plasminogênio (PA) produzido pelos queratinócitos no plasminogênio e o plasminogênio não se converte em plasmina. Assim, a secreção de diferentes substâncias induzida pela plasmina que estimula a melanogênese não pode ocorrer. Além disso TA diminui os mastócitos e triptase de mastócitos induzidos pela atividade de UV e, conseqüentemente, a proliferação vascular, inibindo também a neovascularização. ¹

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

AT é um tratamento promissor por via intradérmica, uma vez que as novas pesquisas indicam que as lesões são mistas.

A necessidade de mais estudos que visam a adequação das doses a serem aplicadas, bem como uma ferramenta mais eficiente de aferição das lesões limitam a análise dos resultados.

Sendo o melasma multifatorial, existe a necessidade de conjugar outras terapias e evitar a exposição aos RUV para o sucesso do tratamento.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future Therapies in Melasma: What Lies Ahead. *Indian Journal of Dermatology*, 2020.Vol 86, 08 - 17.
2. Nassar AAE, Ibrahim AM, Mahmoud AA. Efficacy and Safety of Intralesional Steroid Injection in the Treatment of Melasma.*Journal of Cosmetic Dermatology*, 2020. Vol 00, 1 - 6.
3. Ebrahim HM, Abdelshafy AS, Khattab F, Gharib K. Tranexamic Acid for Melasma Treatment: A Split-Face Study. *DermatologicSurgery*, 2020. Vol 46, 102 - 107.
4. Saki N, Darayesh M, Heiran A. Comparing the Efficacy of Topical Hydroquinone 2% Versus Intralesional Tranexamic Acid Microinjections in Treating Melasma: A Split Face Controlled Trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017. 1471-1753 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijdt20>.
5. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: A Up-To-Date Comprehensive Review. *Dermatology and Therapy*, 2017.Vol 00, 1 – 11.
6. Aishwarya K, Bhagwat PV, Nimmi J. Current Concepts in Melasma – A ReviewArticle.*Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2020. Vol 02, 13 a 17.
7. Tamler C, Fonseca RMR, Pereira FBC, Barcauí CB. Classification of melasma by dermoscopy: comparative study with Wood's lamp. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 2009.115 - 119.
8. Cunha IG, Silva CP, Oliveira GBB. Principais Tratamentos do Melasma. *Humanidades e Tecnologia em Revista (FINOM)*, 2020. Vol 23, 302 - 315.

9. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. Vol 17, 824.

10. Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and Phosphatidylcholine Injections: Historical Clarification and Review. *American Society for Dermatologic Surgery*, 2006. 465 - 480.

11. Pandya A M , Hynan LS, Rafia B, Riley F C, Guevara I L, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Ronald W, Gottschalk, Nnenna G Agim, Jean-Paul Ortonne. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan; 64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051. Epub 2010 Apr 1.

12. Perper M, Eber AE, Fayne R, Veme SH, Magno RJ, Cervantes J, Alharbi M, AlOmair I, Alfuraih A, Nouri K. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2017. Vol 03, 373 – 381

13. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The Many Roles of Tranexamic Acid: An Overview of the Clinical Indications for TXA in Medical and Surgical Patients. *European Journal of Haematology*, 2019. Vol 2, 79 - 87.

14. Howyda M E, Ahmed S A, Fathia K, Khaled G. Tranexamic Acid for Melasma Treatment : A Split Face Study . *Dermatol Surg* . 2020 Nov; 46(11):e102-e107

15. Jordan V, Wang, Nikita Jhavar B S, Nazanin S. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations *Journal Clinical Aesthetic* 2019; 12(8):E73–E74

16. Kin S J , Park J Y, Shibata T, Fujiwara R, Kang H Y . Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology* (2016) 41, pp480–485.

17. Sheu L S. Treatment of Melasma Using Tranexamic Acid: What's Known and What's Next WWW.MDEDGE.COM/CUTIS Vol. 101 NO. 2 February 2018.

18. Lee M R C P, Thng SG, Chee L G. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Aug;75(2):385-92.

19. Zhang L, Tan W, Fang Q, Zhao W, Zhao Q M, Gao J, Wei Wang X. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International.* Volume 2018.

20. Nagaraju D, Bhattacharjee R, Vinay R, Saikia U M, Parsad D, Kumaran M S. Efficacy of oral tranexamic acid in refractory melasma: A clinico-immuno-histopathological study. *Dermatologic Therapy.* 2018 Sep;31(5):e12704.

21. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari, R, Salehi, Jabari N. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol* 2015 Sep;14(3):174-7.

22. Lueangarun S, Sirithanabadeekul P, Wongwicharn P, Namboonlue C, Pacharapakornpong S, Juntongjin P, Tempark T. Intradermal Tranexamic Acid Injection for the Treatment of Melasma: A Pilot Study with.

23. 48-week Follow-up. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology,* 2020. Vol 3, 36 - 39.

24. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh H D, Shanmugam, Shwetha Suryanarayan S, Dongare A, Dammaningala L, Prabhu N. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid

with Microneedling in Patients with Melasma. J Cutan Aesthet Surg .2013 Jul;6(3):139-43.

25. Tawfic S O, Halim D M A, Albarbary, A, Abdelhady, M. Assessment of combined fractional CO₂ and tranexamic acid in melasma treatment. Lasers Surg Med . 2019 Jan;51(1):27-33.