

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

**Rosana Pacheco Reis**

**ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DE MELASMA**

**SÃO PAULO**

**2020**

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

**ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DE MELASMA**

Artigo apresentado ao curso de especialização *latu sensu* da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em harmonização orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial

Orientador: Dr. Felipe Volkart

Co-orientador: Dr. Cláudio João Chedid

**SÃO PAULO**

**2020**

## ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DE MELASMA

**Resumo:** o melasma é uma condição caracterizada por manchas hipercrômicas na pele, em especial na região da face, com tratamento pouco efetivo que causa frustração em grande parte dos pacientes. O ácido tranexâmico se apresenta como uma possibilidade terapêutica promissora, com resultados satisfatórios e poucos efeitos indesejáveis. Assim, busca-se investigar as formas alternativas de uso do ácido tranexâmico (ATX) no tratamento do melasma através de uma revisão bibliográfica descritiva de caráter qualitativo, com buscas realizadas nas plataformas Periódicos CAPES e Pubmed em outubro de 2020. Estudos recentes foram selecionados e utilizados para a elaboração de uma revisão bibliográfica informativa e atualizada a respeito do tema, concluindo-se que a pesquisa apresentada indica que o tratamento com aplicação do ATX são seguros e eficazes para o tratamento do melasma, havendo a necessidade de maiores estudos clínicos para a determinação das condições terapêuticas ideais.

**Palavras – chave:** ácido tranexâmico, melasma, hiperpigmentação.

**Abstract:** melasma is a condition characterized by hyperchromic spots on the skin, especially in the face region, with ineffective treatment that causes frustration in most patients. Tranexamic acid presents itself as a promising therapeutic possibility, with satisfactory results and few undesirable effects. Thus, we seek to investigate the alternative ways of using tranexamic acid (TXA) in the treatment of melasma through a descriptive bibliographic review of a qualitative character, with searches carried out in the CAPES and Pubmed Periodical platforms in October 2020. Recent studies were selected and used for the elaboration of an informative and updated bibliographic review on the theme, concluding that the presented research indicates that the treatment with application of TXA are safe and effective for the treatment of melasma, with the need for further clinical studies for the determining the ideal therapeutic conditions.

**Keywords:** tranexamic acid, melasma, hyperpigmentation.

## **1. Introdução**

O melasma é uma doença caracterizada por manchas hiperpigmentadas que surgem em áreas da pele expostas à luz, principalmente a face, causando constrangimento cosmético e social nos pacientes acometidos, fato agravado pela alta taxa de recidiva. Sua patogênese ainda não é claramente esclarecida, mas uma série de fatores associados ao seu desenvolvimento já são conhecidos, como a exposição à radiação ultravioleta, influências hormonais, predisposição genética e uso de determinados medicamentos. Várias opções para o tratamento do melasma estão disponíveis atualmente, no entanto, os resultados ainda são bastante insatisfatórios. Dessa forma, o ácido tranexâmico aparece como uma excelente opção para tratar o melasma em diversas formas de aplicação: cremes tópicos, injeções intradérmicas e microagulhamento, e cápsulas por via oral, apresentando resultados promissores associados ao clareamento acelerado da pele e ao cuidado preventivo da pigmentação causada por radiação, com segurança e eficácia.

## **2. Materiais e Métodos**

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura, com caráter descritivo e qualitativo acerca do uso do ácido tranexâmico como recurso para tratar o melasma. As buscas foram realizadas em outubro de 2020 nas bases de dados Periódicos CAPES e Pubmed. Utilizando as palavras-chave “melasma”, “ácido tranexâmico” e “*tranexamic acid*”, artigos científicos em português e em inglês a respeito do tema de interesse foram encontrados e utilizados como fonte de consulta na elaboração deste estudo. Os principais critérios de inclusão foram artigos com texto completo disponível e data de publicação nos últimos cinco anos, com o objetivo de obter informações atualizadas.

## **3. Revisão Da Literatura**

### **3.1. Melasma**

O melasma, também conhecido como cloasma, é um distúrbio pigmentar adquirido considerado comum, caracterizado pelo aparecimento de máculas hiperpigmentadas ou manchas de contorno irregular. Essa condição benigna costuma se apresentar de forma simétrica em áreas fotoexpostas, mais frequentemente na região da face, e tende a respeitar as margens orbital e mandibular<sup>1,2</sup>. As áreas de hiperpigmentação podem ser classificadas de

acordo com sua área de distribuição: centofacial, afetando a testa, bochechas, nariz, lábio superior e queixo; malar, envolvendo as bochechas e o nariz; e mandibular, ao longo da linha da mandíbula<sup>3</sup>. De acordo com a literatura, o melasma pode ser classificado em três tipos distintos: epidérmico, dérmico ou misto, dependendo do local onde ocorre a hiperpigmentação. O melasma epidérmico confere uma coloração castanha à pele, com os melanócitos e melanina majoritariamente concentrados na camada basal e epiderme. Já no caso do melasma dérmico, o pigmento se localiza nos melanócitos da derme e diferenças de cor são observadas, variando do castanho ao azulado, às vezes até mesmo acinzentado<sup>4</sup>.

A evolução da doença é crônica, com alta taxa de relapso ao longo dos anos, sendo observada de forma predominante em mulheres de todas as etnias, mais especificamente as descendentes de asiáticos, africanos e hispânicos jovens e de meia – idade , com homens representando apenas cerca de 10% dos casos<sup>5,3</sup>. Embora a etiologia exata do melasma ainda não tenha sido elucidada, uma série de fatores desencadeantes já foram claramente identificadas, dentre os quais os mais frequentemente citados incluem exposição à radiação ultravioleta (UV), gravidez, atividade hormonal e o uso de medicamentos contraceptivos ou fotossensibilizantes. Além disso, também parece haver certa predisposição genética ao desenvolvimento de melasma<sup>1,6</sup>. Atualmente, é aceito que a exposição a fatores melanogênicos parácrinos desencadeia uma regulação positiva da melanogênese, aumentando a transferência de melanossomas para queratinócitos<sup>3,2</sup>. Também já foi discutido que o aumento de vascularização na pele afetada e a expressão aumentada de fatores angiogênicos na epiderme podem desempenhar um papel importante na patogênese do melasma<sup>7</sup>.

Uma questão bastante discutida na literatura é que o melasma afeta a qualidade de vida de seus portadores, causando constrangimento cosmético e psicossocial<sup>4</sup>, o que gera a necessidade de um tratamento que até hoje permanece insatisfatório em sua maior parte, fato evidenciado pelas inúmeras modalidades terapêuticas em uso<sup>6</sup>. Devido a sua natureza multifatorial e alta taxa de recorrência, o tratamento para o melasma pode ser bastante desafiador para médicos e frustrante para os pacientes. As alternativas de tratamento para o melasma geralmente estão associadas com a inibição de vias sintetizadoras de melanina e diminuição da transferência de melanossomas para os queratinócitos. Como a radiação UV e a luz visível podem induzir pigmentação, os cuidados envolvem proteção rigorosa através do uso de bloqueadores com alto fator de proteção solar e roupas protetoras, o que pode causar dificuldade até nos pacientes mais receptivos<sup>3</sup>. Bioquimicamente, a tirosinase é a enzima responsável por controlar a etapa limitante da síntese de melanina, sendo um dos principais alvos para o tratamento do melasma. Inibidores de tirosinase incluem agentes

hipopigmentadores como hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico e arbutin<sup>2</sup>. Retinóides apresentam dupla função: aumentam a taxa de *turnover* dos queratinócitos e também reduzem a transferência de melanosomas. No entanto, esses tratamentos apresentam muitas desvantagens: a hidroquinona pode causar eritema, queimaduras, fotosensibilidade e, em casos mais graves, o cronose; o ácido kójico é um sensibilizador conhecido, além de causar mutagênese em culturas; retinóides causam irritação, ressecamento e descamação. Tratamentos subsequentes incluem *peeling* químico com ácidos (glicólico, láctico, tricloroacético, salicílico) e métodos físicos como laser e dermoabrasão<sup>6</sup>. Nesse contexto, o uso do ácido tranexâmico (ácido trans-4-amino-metilciclo-hexano carboxílico) para o tratamento do melasma é uma prática relativamente recente e apresenta-se como uma alternativa em potencial que tem despertado cada vez mais interesse.

### 3.2. Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico (TXA) é um derivado sintético da lisina com efeito antifibrinolítico derivado da inibição competitiva do ativador de plasminogênio (PA) através de interações reversíveis com sítios de ligação de lisina, fazendo com que o plasminogênio não seja convertido em plasmina, proteína responsável pela lise da fibrina, um componente essencial do coágulo<sup>4</sup>. O TXA foi originalmente utilizado na redução da perda de sangue para tratamento de menorragia e cirurgias de grande porte. Nos Estados Unidos, ele é aprovado pelo FDA como agente hemostático para fluxo menstrual intenso e em exodontias para pacientes hemofílicos<sup>8</sup>. Além disso, o TXA também apresenta propriedades anti-alérgicas e anti-inflamatórias<sup>7</sup>. É importante notar que esse medicamento não deve ser administrado em pacientes com distúrbios de coagulação ou com histórico de tromboembolismo, além de ser utilizado com cautela quando em conjunto com contraceptivos orais e outros pró-coagulantes.

### 3.3. Utilização do ácido tranexâmico no tratamento de melasma

O uso de TXA em dermatologia é amplamente reportado, principalmente em casos de urticária, eczemas, irritações induzidas por fármacos e angioedema hereditário, mas sua utilização no tratamento de melasma é relativamente recente<sup>1,4</sup>. O uso do TXA para essa finalidade foi reportado pela primeira vez em 1979 por Nijo Sadako enquanto tentava tratar um paciente com urticária. Mesmo acidental, a descoberta logo instigou maiores estudos científicos.

O TXA atua na pigmentação via seu efeito inibitório sobre o PA induzido por radiação UV e pela atividade da plasmina. Basicamente, o plasminogênio presente nas células basais

epidérmicas é convertido em plasmina devido a indução da síntese de PAs nos queratinócitos pela exposição UV, resultando no processo de melanogênese, com uma maior conversão de plasminogênio em plasmina. Ao impedir a ligação de plasminogênio aos queratinócitos, o TXA também inibe a atividade da plasmina induzida por UV. A plasmina consiste em uma protease que ativa a secreção de precursores da fosfolipase A2, que estimula a liberação intracelular de ácido araquidônico (AA) e do hormônio alfa estimulador de melanócitos ( $\alpha$ -MSH). O AA é precursor de uma série de fatores melanogênicos, tais como as prostaglandinas e os leucotrienos. Dessa forma, também há a inibição da produção de prostaglandinas, diminuindo a atividade da tirosinase nos melanócitos, enzima já mencionada anteriormente como reguladora da síntese de melanina<sup>9</sup>. Também é reportado na literatura que a radiação UV é capaz de estimular a produção de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator básico de crescimento de fibroblastos (b-FGF). O b-FGF é um forte fator de crescimento de melanócitos, promovendo sua proliferação. O VEGF favorece a melanogênese ao interagir com os receptores presentes nos queratinócitos que liberam metabólitos de AA e plasminogênio dos vasos proliferados<sup>5,8</sup>. Recentemente, uma equipe demonstrou que o TXA atenua a melanogênese e a angiogênese *in vitro* através da inibição da ativação de receptores de VEGFs, elucidando um pouco melhor o mecanismo molecular envolvido no tratamento<sup>10</sup>. Dessa forma, o TXA pode exercer efeito duplo no tratamento do melasma através de suas propriedades anti-melanogênicas e anti-angiogênicas<sup>11</sup>. Ao inibir a ativação do PA, o TXA então é capaz de atenuar a melanogênese e neovascularização induzidas por radiação UV.

O TXA vem sendo utilizado no tratamento de melasma através de várias formulações diferentes: cremes tópicos, cápsulas por via oral, injeções intradérmicas e microagulhamento. Ele tem sido apontado como uma forma de tratamento eficaz, com efeitos colaterais minimizados quando comparados a outras opções terapêuticas.

### **3.4. Eficácia do ácido tranexâmico no tratamento de melasma**

A utilização de TXA via oral para tratamento de melasma é descrita em uma série de estudos de caso encontrados na literatura, dentre os quais o trabalho conduzido por Lee e colaboradores<sup>12</sup> talvez seja o mais informativo até o momento, por se tratar da maior análise retrospectiva de pacientes. Nesse estudo, 561 pacientes foram tratados com TXA oral (250 mg, 2 vezes ao dia) para o melasma clínico e tiveram sua evolução acompanhada por um período de 4 meses, com tempo médio para observação de melhora de cerca de duas semanas. A maioria dos pacientes avaliados (89,7 %) demonstrou apresentaram melhora na gravidade

do melasma, independentemente da utilização de outras terapias tópicas concomitantes. Após a interrupção do tratamento, 27,2 % dos pacientes apresentaram recidiva. As respostas mais favoráveis foram observadas em pacientes sem histórico familiar de melasma e naqueles em que o melasma se iniciou em idade mais avançada. Efeitos colaterais como dor abdominal, dor de cabeça, irregularidades menstruais, zumbido e náuseas foram relatados por 7 % dos pacientes. Mais recentemente, em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi observada uma melhora significativa (49 %) no Índice de Severidade do Melasma (MASI) após 3 meses de uso de TXA oral, em comparação ao grupo controle (18 %)<sup>13</sup>. No entanto, as melhorias observadas em pacientes com melasma severo foram revertidas 3 meses após a interrupção do tratamento, trocado pelo uso de protetor solar. Colferai e colegas também descreveram a associação de TXA oral com 50% de melhoria em comparação com 5,9 % do grupo placebo ao longo de 12 semanas<sup>14</sup>. A utilização de TXA oral como adjuvante no tratamento tópico com creme de combinação tripla (fluocinolona acetonida 0,01 %, tretinoína 0,05 % e hidroquinona 2 %) aplicado uma vez ao dia durante 12 semanas. Pacientes do grupo A foram tratados com 250 mg de TXA e 150 mg de ranitidina orais duas vezes ao dia, enquanto o grupo B recebeu o placebo. Ao final do período, 65,6 % dos pacientes do grupo A exibiram melhora significativa no MASI (> 75 %) em contraste com apenas 27,1 % do grupo B<sup>5</sup>.

Em um estudo comparativo entre a administração de 250 mg de TXA via oral duas vezes ao dia e microinjeções intradérmicas de TXA 4 mg/mL a cada 4 semanas, durante 12 semanas, pode-se concluir que ambas as abordagens terapêuticas foram capazes de gerar resultados satisfatórios, com reduções comparáveis no MASI<sup>15</sup>. No entanto, é interessante ressaltar que após o término do tratamento, pacientes do grupo A apresentaram recidiva, enquanto nenhum caso foi observado no tratamento com microinjeções. Budamakuntla e colaboradores avaliaram a eficácia do microagulhamento *versus* microinjeções como forma de administrar o TXA<sup>16</sup>. Embora ambos os grupos tenham apresentado resultados considerados satisfatórios, os pacientes do grupo de microagulhamento apresentaram uma diminuição maior no score MASI, além de apresentar uma porcentagem maior de pacientes com > 50 % de melhora clínica. A comparação entre a aplicação tópica e intradérmica de TXA também já foi previamente avaliada em um grupo composto por 18 mulheres durante 12 semanas<sup>9</sup>. No grupo A, foi realizada a aplicação domiciliar do creme com TXA 3 % duas vezes ao dia, enquanto no grupo B, injeções intradérmicas com ácido tranexâmico 4 mg/mL foram aplicadas uma vez por semana. No grupo A, foi observada melhora em 12,5 %, piora em 50 % e 37,5%, permaneceram sem alterações. Já no grupo B, 66,7% das pacientes



apresentaram melhora, 11,1% piora e 22,2% continuaram inalteradas. Também foi observada uma melhora significativa no MASI dos dois grupos e, na autoavaliação, 37,5 % do grupo A classificaram o resultado como “bom”, assim como 66 % do grupo B. Os autores concluíram que, embora a avaliação clínica subjetiva tenha sugerido superioridade do tratamento injetável, ambos os tratamentos se mostraram significativamente eficazes na avaliação objetiva.

A aplicação tópica do TXA também já foi discutida em uma série de estudos encontrados na literatura. Em um ensaio *split-face*, randomizado, duplo cego, a eficácia do tratamento tópico com TXA 5 % duas vezes ao dia foi investigada contra o uso apenas do veículo de tratamento<sup>17</sup>. Os autores comentam que o MASI melhorou significativamente em 12 semanas em relação à linha de base. Ebrahimi e Naeini realizaram um ensaio duplo cego randomizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de uma solução tópica de TXA 3 % contra uma solução combinada de hidroquinona 3 % e dexametasona 0,01 %<sup>18</sup>. Foi observada uma tendência decrescente significativa no MASI em ambos os grupos, porém sem diferença significativa entre eles. No entanto, os efeitos colaterais da solução combinada foram muito mais proeminentes quando comparados aos provocados pela solução de TXA. Em outro ensaio duplo cego com duração de 12 semanas, 30 mulheres com melasma bilateral foram selecionadas para um estudo comparativo entre os efeitos terapêuticos do TXA lipossomal e da hidroquinona convencional<sup>19</sup>. As pacientes foram orientadas a aplicar o TXA lipossomal tópico a 5 % a hidroquinona a 4 % em creme nos lados designados do rosto duas vezes ao dia, além do protetor solar aplicado pela manhã. As pontuações MASI foram significativamente reduzidas após as 12 semanas e, enquanto irritação foi observada durante o tratamento com hidroquinona, nenhum evento adverso grave foi observado com o uso do TXA.

#### **4. Discussão**

A revisão bibliográfica apresentada nesse trabalho indica que o o TXA tem se destacado como alternativa terapêutica com grande potencial para o tratamento do melasma. Refere-se a um agente hemostático com ação antifibrinolítica conhecida que atua impedindo a conversão de plasminogênio em plasmina através da inibição do ativador de plasminogênio. Além de ser capaz de despigmentar as manchas, o TXA também interrompe alterações anormais associadas ao desenvolvimento do melasma, como o aumento do fluxo sanguíneo do local afetado, que favorece a produção excessiva de melanina. O tratamento utilizando TXA

mostrou-se tão eficaz quanto opções convencionais como a hidroquinona sozinha ou associada a dexametasona, com o diferencial de não apresentar reações adversas severas.

Baseando-se nos artigos referidos, é possível observar que o uso oral do TXA mostrou-se eficaz, entretanto, efeitos colaterais moderados foram observados na maioria dos casos, além da possibilidade de recidiva. As aplicações envolvendo microagulhamento e microinjeções intradérmicas apresentaram efeitos colaterais leves, com resultados igualmente eficazes e sem recidiva, fato que pode estar relacionado com a forma diferencial de aplicação, já que a aplicação da microinjeção é feita diretamente na derme, inibindo fatores pró-angiogênicos associados ao surgimento do melasma. O tratamento com TXA tópico mostrou-se o mais seguro, com pouco ou nenhum efeito adverso sendo relatado, no entanto, parece ser mais eficaz quando utilizado como adjuvante associado a outros métodos terapêuticos. Das opções apresentadas, o tratamento com TXA utilizando microagulhamento parece ser a mais interessante, com resultados satisfatórios e poucos efeitos colaterais.

Também é possível observar que ainda não há uma quantidade elevada de estudos científicos envolvendo o uso de TXA ao tratamento do melasma, havendo necessidade da realização de mais testes clínicos randomizados, utilizando grupos controle e placebo, com acompanhamento a longo prazo, para investigar as condições ótimas para o tratamento do melasma utilizando TXA. Entretanto, os efeitos colaterais leves associados com o seu uso apontam o TXA e suas diferentes formas de aplicação como eficazes e seguras no tratamento do melasma.

## **5. Conclusão**

O melasma é um distúrbio pigmentar de alta prevalência com propensão a recidivas que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos por provocar constrangimento psicossocial, além da frustração associada aos tratamentos pouco eficazes. Nesse contexto, o TXA se apresenta como uma alternativa promissora para o tratamento da doença, com um mecanismo de ação que inibe a conversão de plasminogênio em plasmina, um fator melanogênico conhecido. Embora o desenvolvimento de estudos clínicos e descrição de casos mais detalhados e com maior acompanhamento ainda se façam necessários para um maior entendimento das condições terapêuticas ideais, variadas formas de aplicação do TXA – oral, tópica e intradérmica – já estão sendo investigadas atualmente, com resultados satisfatórios quanto à segurança e eficácia.

## 6. Referências Bibliográficas

1. ALI, F. R. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. **Clinical and Experimental Dermatology**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 347–349, 2019. DOI: 10.1111/ced.13831.
2. ZHANG, Lei; TAN, Wei Qiang; FANG, Qing Qing; ZHAO, Wan Yi; ZHAO, Qi Ming; GAO, Jie; WANG, Xiao Wei. Tranexamic acid for adults with melasma: A systematic review and meta-analysis. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/1683414.
3. PERPER, Marina et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. **American Journal of Clinical Dermatology**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 373–381, 2017. DOI: 10.1007/s40257-017-0263-3.
4. ROZO KONTZE, Patrícia; BIANCHETTI, Paula. Eficácia Do Ácido Tranexâmico No Tratamento Do Melasma. **Revista Destaques Acadêmicos**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 68–74, 2018. DOI: 10.22410/issn.2176-3070.v10i3a2018.1786.
5. MINNI, K.; POOJARY, S. Efficacy and safety of oral tranexamic acid as an adjuvant in Indian patients with melasma: a prospective, interventional, single-centre, triple-blind, randomized, placebo-control, parallel group study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1111/jdv.16598.
6. CHOWDHARY, Bhumika; MAHAJAN, Vikram K.; MEHTA, Karaninder S.; CHAUHAN, Pushpinder S.; SHARMA, Vikas; SHARMA, Anuj; VASHIST, Sanket; KUMAR, Prabal. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. **Archives of Dermatological Research**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1007/s00403-020-02078-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02078-x>.
7. SAHU, Pooja J.; SINGH, Adarsh Lata; KULKARNI, Sandeep; MADKE, Bhushan; SAOJI, Vikrant; JAWADE, Sugat. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman’s regimen in treatment of melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [S. l.], v. 19, n. 6, p. 1456–1462, 2020. DOI: 10.1111/jocd.13430.
8. SHEU, Sarah L. Treatment of melasma using tranexamic acid: What’s known and what’s next. **Cutis**, [S. l.], v. 101, n. 2, p. E7–E8, 2018. DOI: 10.1111/dth.12439.E8.
9. STEINER, Denise; FEOLA, Camila; BIALESKI, Nediana; DE MORAIS E SILVA, Fernanda Ayres; ANTIORI, A. C. P.; ADDOR, F. A. S.; FOLINO, B. B. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 174–177, 2009.
10. ZHU, Jian Wei; NI, Ya Jie; TONG, Xiao Yun; GUO, Xia; WU, Xiao Ping; LU, Zhong Fa. Tranexamic acid inhibits angiogenesis and melanogenesis in vitro by targeting VEGF receptors. **International Journal of Medical Sciences**, [S. l.], v. 17, n. 7, p. 903–911, 2020. DOI: 10.7150/ijms.44188

11. FORBAT, E.; AL-NIAIMI, F.; ALI, F. R. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. **Clinical and Experimental Dermatology**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 445–449, 2020. DOI: 10.1111/ced.14115.
12. LEE, Hwee Chyen; THNG, Tien Guan Steven; GOH, Chee Leok. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S. l.], v. 75, n. 2, p. 385–392, 2016. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.001>.
13. DEL ROSARIO, Eunice; FLOREZ-POLLACK, Stephanie; ZAPATA, Lucio; HERNANDEZ, Katia; TOVAR-GARZA, Andrea; RODRIGUES, Michelle; HYNAN, Linda S.; PANDYA, Amit G. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S. l.], v. 78, n. 2, p. 363–369, 2018. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.053. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.053>
14. COLFERAI, Mariana Morais Tavares; MIQUELIN, Gabriela Momente; STEINER, Denise. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 1495–1501, 2019. DOI: 10.1111/jocd.12830.
15. SHARMA, R.; MAHAJAN, V. K.; MEHTA, K. S.; CHAUHAN, P. S.; RAWAT, R.; SHINY, T. N. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. **Clinical and Experimental Dermatology**, [S. l.], v. 42, n. 7, p. 728–734, 2017. DOI: 10.1111/ced.13164
16. BUDAMAKUNTLA, Leelavathy; LOGANATHAN, Eswari; SURESH, DeepakHurkudli; SHANMUGAM, Sharavana; DONGARE, Aparna; PRABHU, Namitha; SURYANARAYAN, Shwetha; VENKATARAMIAH, LakshmiDammaningala. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 139, 2013. DOI: 10.4103/0974-2077.118403.
17. AYUTHAYA, Pinyapat Kanechorn Na; NIUMPHRADIT, Nucha; MANOSROI, Aranya; NAKAKES, Artit. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 150–154, 2012. DOI: 10.3109/14764172.2012.685478.
18. EBRAHIMI, Bahareh; NAEINI, Farahnaz Fatemi. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. **Journal of Research in Medical Sciences**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 753–757, 2014.
19. BANIHASHEMI, Mahnaz; ZABOLINEJAD, Naghmeh; JAAFARI, Mahmoud Reza; SALEHI, Maryam; JABARI, Asma. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 174–177, 2015. DOI: 10.1111/jocd.12152.