

# A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA\*

Patrícia da Silva Martendal Bressiani\*\*

Patrícia Ferrari Silva\*\*

Luiz Augusto Oliveira Belmonte\*\*\*

**Introdução:** o melasma é caracterizado por manchas hiperocrômicas que ocorrem em áreas fotoexpostas da pele, em especial na face, e é conhecido pelo tratamento pouco efetivo. O ácido tranexâmico (ATX) surge como um potencial tratamento para o melasma, com melhores resultados e menos efeitos adversos. **Objetivo:** avaliar a eficácia e segurança do ATX no tratamento do melasma. **Métodos:** o presente estudo trata-se de uma revisão sistemática descritiva com análise qualitativa, com buscas realizadas entre março e abril de 2018, por meio da base de dados Pubmed. **Resultados:** foram selecionados 9 estudos que atendiam aos critérios de inclusão. As publicações são de 2009 até a presente data e foram categorizadas conforme sua aplicação e tipo de estudo: tópico, oral, injeção intradérmica, microinjeção e microagulhamento. **Conclusão:** os resultados do presente estudo mostraram que o ATX e suas diferentes formas de aplicação são eficazes e seguros no tratamento do melasma. Sugere-se o desenvolvimento de novos estudos clínicos e relatos de caso, que possam gerar pesquisas e evidências científicas mais aprofundadas, com maior número de sujeitos e tempo de duração do tratamento.

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

## 1 INTRODUÇÃO

O melasma é caracterizado por manchas hiperocrômicas que ocorrem em áreas fotoexpostas da pele, em especial na face. É presente principalmente em mulheres e demais pessoas com fototipos mais altos de pele (tipos de pele Fitzpatrick III-IV-V), tendo considerável influência na qualidade de vida dos pacientes acometidos (ABDEL-HAFEZ et al., 2009; TABORDA et al., 2010; ZHOU; BAIBERGENOVA, 2017).

Embora a patogênese do melasma ainda não esteja completamente esclarecida, existem vários fatores que influenciam no seu aparecimento, como a exposição aos raios ultravioleta (UV), influências hormonais, predisposição genética, contraceptivos orais,

---

\* Artigo apresentado como trabalho de conclusão do curso de Tecnologia em Cosmetologia e Estética da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Cosmetologia e Estética.

\*\*Acadêmicas do curso de Tecnologia em Cosmetologia e Estética da Universidade do Sul de Santa Catarina. martendal.patricia@gmail.com | patriciaferrary3@gmail.com

\*\*\* Orientador: Luiz Augusto de Oliveira Belmonte, mestre. Palhoça, 2018.

processos inflamatórios, entre outros (ATEFI et al, 2017; OLUWATOBI; ELBULUK, 2017; KIM et al, 2017).

Recentemente, estabeleceram-se interações entre vascularização cutânea e melanogênese, onde os melanócitos que possuem receptores de fator do crescimento endotélio vascular (VEGF) seriam capazes de responder a fatores angiogênicos, resultando no aumento da vascularização e favorecendo o aparecimento de hiperpigmentação cutânea (KIM et al., 2017; MIOT et al., 2009; STEINER et al., 2009).

Existem várias opções de tratamento para o melasma, porém, os resultados têm sido insatisfatórios devido a sua alta taxa de recaída e por sua patologia exata permanecer desconhecida, o que acaba dificultando o tratamento (AYRES et al., 2016; KIM et al., 2016; STEINER et al., 2009).

Agentes tópicos clareadores como ácido azelaico, ácido kójico e, principalmente, a hidroquinona são a base do tratamento, mas muitas vezes são insuficientes para um bom resultado. A hidroquinona, que segundo evidências científicas tem fornecido melhores resultados, tem apresentado efeitos adversos como o cronose exógena (hiperpigmentações castanhas acinzentadas que aparecem na pele já manchada), dermatites e diminuição da capacidade de cicatrização. Estes problemas já foram sinalizados pela *Food and Drug Administration*, agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (AYRES et al., 2016; RIBAS; SCHETTINI; CAVALCANTE, 2010).

Outros tratamentos como peelings químicos, microdermoabrasão, luz intensa pulsada e lasers têm apresentado resultados conflitantes, com efeitos colaterais como hipopigmentação e escurecimento do melasma (AYRES et al., 2016; KIM et al., 2017; MIOT et al., 2009).

Diante disso, o ácido tranexâmico (ATX), com a formulação química de trans-4-aminometil-ciclohexano carboxílico, surge como uma potencial alternativa para tratar o melasma. Em estudos científicos ele tem apresentado, por exemplo, por meio do uso tópico, a prevenção da pigmentação induzida por raios Ultravioleta (UV), e pelo seu uso intradérmico intralesional, o clareamento rápido da pele (STEINER et al., 2009).

O uso do ATX no tratamento do melasma tem sido realizado por meio de cremes tópicos, cápsulas por via oral, injeções intradérmicas e microagulhamento. Estudos atuais o apontam como uma forma de tratamento mais segura e eficaz, com um aumento significativo na durabilidade de clareamento e segurança, minimizando os efeitos colaterais quando comparado às outras formas de tratamento (PINTO et al., 2016; ZHOU, BAIBERGENOVA, 2017; TARAZ et al., 2017; KIM et al., 2017; STEINER et al., 2009).

Embora os estudos tenham mostrado que o ATX é um tratamento eficaz, este tema merece pesquisas adicionais para verificar as concentrações de ATX utilizadas, frequência de tratamento, manutenção dos resultados e melhor forma de aplicação. Também se faz necessário desenvolver mais estudos na área da Cosmetologia e Estética, com a finalidade de compreender melhor a aplicação do ATX, visando fornecer aos clientes e pacientes uma forma de tratamento mais segura e com menos efeitos adversos (KIM et al., 2017; TARAZ; NIKNAM; EHSANI, 2017; ZHOU; BAIBERGENOVA, 2017).

A partir do exposto, este estudo teve como objetivo verificar as formas de tratamento já utilizadas com o ATX para o tratamento do melasma e identificar, segundo evidências científicas, qual o modo de aplicação mais seguro e eficaz.

## **2 MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática descritiva com análise qualitativa. As buscas foram realizadas entre março e abril de 2018, por meio da base de dados Pubmed. Para as buscas foram utilizados os cruzamentos dos descritores em inglês: *melasma, tranexamic acid e hyperpigmentation*, por meio do operador boleando “and”, os quais foram definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Utilizaram-se como critérios de inclusão artigos com texto completo, técnica aplicada claramente descrita, estudos em humanos e publicações de 2009 até a presente data. Foram excluídos estudos com intervenções de ATX combinadas a tratamentos com outras substâncias químicas, revisões de literatura e estudos não conclusivos

## **3 RESULTADOS**

Foram encontrados 46 artigos e, destes, pré-selecionados 14 estudos com base na leitura do título e resumo. Após leitura completa dos artigos, foram excluídos 5 estudos que não apresentavam intervenção descrita claramente, e selecionados 9 estudos para a revisão.

Para melhor compreensão e posterior discussão, os artigos foram categorizados de acordo com a forma de aplicação: tópico, oral, tópico versus injeção intradérmica, tópico (ácido tranexâmico versus hidroquinona), tópico (ácido tranexâmico lipossomal versus hidroquinona), tópico (ácido tranexâmico versus hidroquinona + dexametasona), oral versus

microinjeção, microinjeção versus microagulhamento. As pesquisas selecionadas estão descritas na Tabela 1, a seguir.

**Tabela 1-** Estudos selecionados sobre o uso do ATX no tratamento do melasma.

Autor	Tipo de estudo	Aplicação	Número de sujeitos	Grupo controle ou placebo	Método de Avaliação	Método	Resultado
Steiner et al. (2009)	Ensaio clínico aberto, comparativo e randomizado	Tópico e injeção intradérmica	18	Não	MASI ( <i>Melasma Área and Severity Index</i> ); fotografia; colorimetria (análise quantitativa da pigmentação durante o tratamento)	Os sujeitos foram divididos em dois grupos. <b>Grupo A:</b> creme com ácido tranexâmico (ATX) tópico a 3%, 2 vezes ao dia. <b>Grupo B:</b> injeção intradérmica com 0,05ml de ATX (4mg/ml), 1 vez por semana. Tempo tratamento: 12 semanas	Na avaliação fotográfica no Grupo A, houve melhora do melasma em 12,5%, piora em 50% e em 37,5% não houve alterações. No Grupo B, 66,7% dos sujeitos apresentaram melhora do melasma, 11,1% piora, 22,2% permaneceram inalteradas. Em relação ao MASI, houve melhora significativa do melasma em ambos tratamentos, porém sem diferença entre os tratamentos tópico e injetável. Na autoavaliação quanto à melhora do melasma, no grupo A, 37,5% dos sujeitos classificaram como boa, 50%, como imperceptível e 12,5%, como ruim. No grupo B, 66,7% classificaram como boa e 33,3% como imperceptível. Os efeitos colaterais foram mínimos, como: eritema, equimose e ardência local.
Ayuthaya et al. (2012)	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, ensaio clínico	Tópico lipossomado	23	Placebo	MASI ( <i>Melasma Área and Severity Index</i> ); mexameter e Mexameter (analisador de pele de nível de melanina)	Os sujeitos cegamente aplicaram ácido tranexâmico lipossomado (ATX) a 5% de forma tópica em um lado da face e, no outro lado, foi aplicado placebo de gel de sílica, duas vezes por dia, com proteção solar. Tempo tratamento: 12 semanas	18 sujeitos apresentaram redução no índice de melanina em um ou ambos os lados da face. Entretanto, os resultados não foram significantes entre as duas intervenções, pois os investigadores, bem como os indivíduos, não foram capazes de detectar quaisquer diferenças significativas entre os dois lados da face ao longo do ensaio.
Budamakuntla et al. (2013)	Prospectivo, randomizado, comparativo	Microinjeção e microagulhamento	60	Não	MASI ( <i>Melasma Área and Severity Index</i> ); Lâmpada de Wood foi utilizada para classificar o tipo de melasma.	<b>Grupo A:</b> microinjeções localizadas na face, com 4 mg/ml de ATX e agulha de 4mm. <b>Grupo B:</b> ATX entre 0,5 e 1ml (4 mg/ml) aplicado por microagulhamento, com microagulhas de 1,5mm de comprimento e 0,25mm de diâmetro. Tempo de tratamento: os procedimentos foram realizados 1 vez por mês, em intervalos mensais (0, 4 e 8 semanas) e seguiram durante mais 3 meses, em intervalos mensais.	Ao final da terceira avaliação, o Grupo A, de microinjeções, apresentou melhora de 35,72% na pontuação MASI, comparado com 44,41% no grupo de microagulhamento. Seis pacientes (26,09%) no grupo de microinjeções, em comparação com 12 pacientes (41,38%) no grupo microagulhamento, mostraram uma melhora superior a 50%. No entanto, não houve diferença significativa em ambos os grupos pela pontuação de MASI.

Ebrahimi; Naeini (2014)	Estudo randomizado, duplo-cego e <i>split-face</i>	Tópico (ácido tranexâmico e hidroquinona)	50	Não	MASI ( <i>Melasma Area and Severity Index</i> ); fotografia.	Os sujeitos aplicaram 3% de solução tópica de ATX em um lado da face e, no outro lado, uma solução tópica de hidroquinona a 3% e 0,01% de dexametasona, duas vezes ao dia. Tempo tratamento: 12 semanas	Na análise de medidas, a escala MASI apresentou estatísticas significativas para as soluções tópicas de ATX e hidroquinona + dexametasona. Porém, não foi possível observar diferenças significativas entre ambas. Quanto à melhora do melasma, não foram observadas diferenças na satisfação dos pacientes e do investigador. No entanto, os efeitos colaterais da hidroquinona + dexametasona foram maiores em comparação com a ATX.
Banihashemi et al. (2015)	Estudo piloto e duplo-cego	Tópico (ácido tranexâmico lipossomal e hidroquinona)	30	Não	MASI ( <i>Melasma Area and Severity Index</i> )	Os sujeitos aplicaram 5% de ATX lipossomal tópico em um lado da face e 4% de creme de hidroquinona convencional no outro lado, duas vezes ao dia, seguido de filtro solar. Tempo de tratamento: 12 semanas.	Após 12 semanas, a pontuação final média de MASI apresentou significativa redução da pigmentação em ambos os lados tratados. A maior redução foi observada com 5% de ATX lipossomal, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Alguns efeitos colaterais ocorreram no tratamento com a hidroquinona, enquanto nenhum efeito colateral foi apresentado com ATX.
Sharma et al. (2016)	Estudo comparativo	Oral e microinjeção	100	Não	Luz de Wood (Registro de intensidade de Pigmentação); MASI ( <i>Melasma Area and Severity Index</i> ), onde a resposta foi classificada como: muito boa (>75% de redução) e boa (50% a <75% de redução); fotografias pré e pós-tratamento.	Os sujeitos foram divididos em dois grupos com 50 integrantes cada. O <b>Grupo A</b> recebeu ATX de 250mg por via oral, duas vezes ao dia. O <b>Grupo B</b> recebeu microinjeções intradérmicas de ATX de 4 mg/ml, a cada 4 semanas. Tempo de tratamento: 12 semanas.	Para MASI, tanto o grupo A quanto o grupo B mostraram uma diminuição estatisticamente significativa. A comparação entre fotografias clínicas pré e pós-tratamento também revelou melhora global em ambos os grupos. No resultado final de MASI, na semana 12, muito boa resposta foi observada em 25 e 32 pacientes nos grupos A e B, respectivamente, enquanto boa resposta foi observada em 14 e 9 pacientes, respectivamente. Ambos os métodos de tratamento foram igualmente eficazes.
Kim et al. (2016)	Estudo imunohistoquímico	Tópico	23	Não	MASI ( <i>Melasma Area and Severity Index</i> ); cromômetro; biópsias de pele; Colorimetria (análise quantitativa da pigmentação durante o tratamento)	Os sujeitos aplicaram uma formulação de 2% de ATX por toda a face, duas vezes ao dia, e máscara de "tecido não tecido" (TNT) imerso em loção para a pele contendo 2% de ATX, três vezes por semana. Tempo de tratamento: 12 semanas.	De acordo com a escala MASI, 22 participantes apresentaram melhora significativa, onde os valores de clareamento da pele aumentaram e os de eritema diminuíram. As biópsias de pele mostraram redução da melanina na epiderme. O número de vasos e a expressão do fator de crescimento endotelial vascular tendeu a diminuir.

Atefi et al. (2017)	Estudo randomizado, duplo-cego e comparativo	Tópico (ácido Tranexâmico e hidroquinona)	60	Não	MASI ( <i>Melasma Área and Severity Index</i> )	Os sujeitos foram divididos igualmente em dois grupos com 30 integrantes. O <b>Grupo A</b> recebeu ATX a 5% topicamente, duas vezes ao dia. O <b>Grupo B</b> recebeu hidroquinona a 2%, topicamente, duas vezes ao dia. Tempo de tratamento: 12 semanas.	MASI demonstrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Em relação ao nível de satisfação, o Grupo A apresentou nível de satisfação significativamente mais elevado (33,3%) em comparação com o Grupo B (6,7). O Grupo A não relatou efeitos colaterais, ao contrário do Grupo B, onde 10% relataram eritema e/ou irritação na pele.
Del Rosário et al. (2017)	Estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego	Oral	44	Placebo	MASI ( <i>Melasma Área and Severity Index</i> ) e Mexameter (analisador de pele de nível de melanina)	Os sujeitos foram divididos em dois grupos com 44 integrantes. Um grupo foi tratado com cápsulas de 250mg de Ácido Tranexâmico e outro grupo com cápsulas de placebo, duas vezes ao dia, por 3 meses, incluindo proteção solar. Após 3 meses, os sujeitos foram instruídos a seguir o tratamento apenas com filtro solar por mais 3 meses. Tempo de tratamento: 24 semanas.	Após 24 semanas (6 meses), houve redução de 26% na escala MASI do grupo que utilizou o ATX, e 19% do grupo que utilizou placebo, sendo que pacientes com melasma grave apresentaram melhores resultados que os pacientes com melasma moderado. No presente estudo, não foram observados efeitos adversos graves em ambos os grupos.

Fonte: elaborado pelas autoras, 2018.

## 4 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi apresentar e discutir os achados da literatura referentes à utilização do ácido tranexâmico no tratamento do melasma para, através de estudos originais, verificar a eficácia e segurança das diferentes formas de tratamento existentes.

Foram encontrados dois artigos que discutem o ATX por via oral para o tratamento de melasma, compreendendo um total de 144 pacientes. Sharma et al. (2016) e Del Rosário et al (2017) utilizaram a dosagem de 250mg da substância por cápsula, ingeridas duas vezes ao dia, totalizando dose diária de 500mg de ATX. A duração do tratamento nos dois estudos foi de 3 meses. Em ambos os estudos, a forma de tratamento oral foi bem tolerada, embora tenha apresentado alguns efeitos adversos, como: desconforto epigástrico leve, hipomenorréia (hemorragia menstrual escassa) e dor de cabeça.

No estudo de comparação entre o ATX por via oral e por microinjeção intradérmica, compreendendo um total de 100 pacientes, ambos se mostraram eficazes. Entretanto, houve recidiva do melasma após a descontinuação do tratamento por via oral, mas nenhuma depois da descontinuação por microinjeção. Isto pode ocorrer devido à forma de aplicação diferencial das duas vias de administração, onde a microinjeção é entregue diretamente na derme, inibindo os fatores pró-angiogênicos dérmicos (fatores de crescimento que estimulam a formação de novos vasos sanguíneos) relacionadas ao surgimento melasma.

Já na aplicação do ATX de forma tópica foram encontrados seis estudos, compreendendo um total de 204 pacientes. As formulações tópicas com a substância têm sido utilizadas na dosagem 2% a 5% em cremes, 5% em cremes lipossomados, e entre 2% e 3% em soluções, seguindo a forma de aplicação de duas vezes ao dia. Apenas um estudo clínico não apresentou resultados significantes. No entanto, é possível que o curto período de tratamento tenha interferido na ausência de um bom resultado entre o ATX tópico e placebo.

A aplicação tópica de ATX mostrou-se igualmente eficaz quando comparada à hidroquinona tópica e à hidroquinona tópica + dexametasona. Porém, a hidroquinona apresentou efeitos colaterais em todos os estudos, como eritema e irritação da pele, diferente do ATX, que apresentou nenhum ou poucos efeitos adversos.

O ATX tópico, quando comparado com as aplicações por meio de injeção intradérmica e administração por via oral, não apresentou resultado tão relevante, porém uma associação entre as técnicas pode ser mais eficaz. Embora o ATX tópico tenha sido bem tolerado e não tenha apresentado efeitos adversos graves, é necessário realizar mais estudos clínicos, com

um maior número de sujeitos ou com dosagem superior para verificar a real eficácia no tratamento de melasma.

Os tratamentos com ATX aplicados na forma de microinjeção (injeção intradérmica) e microagulhamento mostraram-se eficazes no tratamento do melasma, porém, o tratamento com microagulhamento mostrou-se mais eficaz. Isso pode ser atribuído ao fato de que o ATX é entregue de forma mais uniforme e profunda na derme.

Na intervenção por microagulhamento, o ATX foi aplicado nas dosagens entre 0,5 a 1 ml (4 mg/ml). Na intervenção por microinjeção, as dosagens utilizadas foram de 4 mg/ml, devendo ser utilizado um máximo de 8 mg em toda a área afetada. O tempo de tratamento em ambas as técnicas foi de 3 meses. Os efeitos adversos em ambos os tratamentos foram: sensação de queimação, desconforto local leve, eritema, sendo a maioria transitória.

Para garantir a segurança dos sujeitos pesquisados, os estudos utilizaram como critérios de exclusão, sendo os mesmos em sua maioria: alergia ao ATX, doenças sistêmicas crônicas, histórico de tratamento do melasma entre 4 e 6 meses, grávidas, lactantes, infecções cutâneas ativas, distúrbios endócrinos, problemas de distúrbios de coagulação, uso de anticoagulantes, uso de contraceptivos orais, tromboelismo, distúrbios psicológicos e hemorrágicos.

O ATX tem se destacado como tratamento para o melasma. É um agente hemostático conhecido por sua ação antifibrinolítica que atua bloqueando a conversão do plasminogênio (presente nas células basais epidérmicas) em plasmina, por meio da inibição do ativador de plasminogênio (NA et al., 2013; PINTO, 2016; STEINER et al., 2009). Uma vez impedida esta ligação, não ocorre a formação de plasmina, que é responsável pela ativação de precursores inflamatórios que induzem a liberação de fatores de crescimento do melanócito e que resulta na formação do melasma. (KIM et al., 2017 NA et al., 2013; PINTO, 2016; STEINER et al., 2009).

O ATX também pode inverter as alterações dérmicas anormais associadas ao melasma, como o aumento da vasculatura. A avaliação histológica em estudos anteriores identificou redução do número de vasos sanguíneos e eritema, que é provavelmente o resultado dos efeitos antiangiogênicos da substância (KIM et al., 2007; STEINER et al., 2009).

O tratamento do melasma é psicologicamente angustiante. Apesar de existirem várias formas de trata-lo, nenhuma garante resultados tão satisfatórios. Deste modo, o ATX surge como uma alternativa mais segura e eficaz quando comparado a outras formas de tratamento (AYRES et al., 2016; KIM et al., 2017; MIOT et al., 2009).

Estudos atuais, mesmo que poucos, têm apontado o ATX como um tratamento com significativo aumento na durabilidade de clareamento e segurança, principalmente quando comparado à hidroquinona que, até então, é um dos principais agentes utilizados para o tratamento do melasma. Ele é capaz de produzir clareamento de manchas já existentes, além de impedir a pigmentação induzida pelos raios Ultravioleta (UV), evitando o surgimento de novas manchas.

Tendo em vista os resultados obtidos na base de dados PubMed, fica evidente que existem poucos estudos, principalmente de qualidade satisfatória, relacionados ao uso do ATX para o tratamento do melasma. Observa-se que a maioria dos estudos encontrados não possuem intervenções com grupo controle e placebo, sendo necessária a realização de mais estudos randomizados, controlados e com acompanhamento a longo prazo.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados da presente revisão bibliográfica mostram que o ATX e suas diferentes formas de aplicação são eficazes e seguros no tratamento do melasma. O tratamento deste tipo de hiperpigmentação cutânea não deve ser realizado apenas para despigmentar a mancha. Deve-se levar em conta o aumento da vascularização dérmica no local afetado que, de acordo com evidências científicas, favorece o excesso de produção de melanina. O ATX tem a capacidade de interferir na vascularização dérmica e ao mesmo tempo despigmentar o melasma.

Com base nos artigos selecionados e avaliados, foi possível verificar que a aplicação tópica de ATX mostrou-se segura e eficaz, apresentando nenhum ou poucos efeitos adversos. As aplicações por microagulhamento e microinjeção intradérmica também se mostraram seguras e eficazes, com efeitos adversos leves. Na sua forma oral, o ATX apresentou-se eficaz, entretanto, com efeitos adversos moderados na maioria dos sujeitos e possibilidade de recidiva do melasma.

Dentre as formas de tratamento abordadas, a aplicação do ATX por microagulhamento apresentou-se mais segura, com melhores resultados e menos efeitos colaterais.

O presente estudo permitiu observar que ainda há pouca literatura científica e de qualidade sobre o assunto. Como o melasma é conhecido por ter uma alta taxa de recidiva, os resultados podem servir como incentivo para o desenvolvimento de novos estudos clínicos e relatos de caso, que possam gerar pesquisas e evidências científicas mais aprofundadas, com maior número de sujeitos e maior tempo de duração do tratamento.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAFEZ, K. et al. The impact of acne vulgaris on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt. **Int J Dermatol**, v. 48, n. 3, p. 280–285, 2009.
- ATEFI, Najmolsadat et al. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. **Dermatology and Therapy**, 2017.
- AYRES, E. L. et al. Estudo monocêntrico, prospectivo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de formulação cosmecêutica em pacientes com melasma. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 3, p. 232–240, 2016.
- AYUTHAYA, P. K, et al. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians:A double-blind randomized controlled clinical trial. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, 2012; 14: 150–154.
- BANIHASHEMI, et al. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 14, 174-177, 2015.
- BUDAMAKUNTLA, L. et al. 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**, v. 6, n. 3, p. 139, 2013.
- DEL ROSARIO, Eunice. et al. 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**, 2018 Feb; 78(2): 363-369.
- EBRAHIMI, Bahareh; NAENI, Farahnaz, F. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. **Journal of Research in Medical Sciences**. 2014 ago; 19 (8): 753-757.
- KIM, S. J. et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. **Clinical and Experimental Dermatology**, 2016.
- KIM, H. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. **Acta Dermato Venereologica**, 2017.
- MIOT, L. D. B. et al. **Physiopathology of melasma**. Anais brasileiros de dermatologia, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.
- NA, J. I. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 8, p. 1035–1039, 2013.
- OLUWATOBI A. Ogbechie-Godec; ELBULUK, Nada. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. **Dermatology and Therapy**, v. 7, Issue 3, p. 305-318, 2017.

PINTO, M. A. Uso de ácido tranexâmico no trauma: uma análise de custo-efetividades para uso no Brasil. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 29, n. 4, p. 282-286, 2016.

RIBAS, J.; SCHETTINI, A. P. M.; CAVALCANTE, M. D. S. M. **Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases**. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 85, n. 5, p. 699–703, 2010.

SHARMA, R. et al. 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**, 2017.

STEINER, D. et al. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 4, p. 174-177, 2009.

TABORDA, M. L. et al. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 52–56, 2010.

TARAZ, M.; NIKNAM, S.; EHSANI, A. H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 3, p. 1-8, 2017.

ZHOU, L. L.; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 9, p. 902–908, 2017.