

REVISÃO INTEGRATIVA

ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA

TRANEXAMIC ACID IN THE TREATMENT OF MELASMA

**Brenda Nátyl Barral Moraes¹; Isabela Machado Parreiras²; Izabella Maria Brito Santos
Silvestre³; Vitória Estevam de Oliveira Castro⁴; Yasmim Mendes Ribeiro de Araújo⁵;
Marcela Coelho Silva Ribeiro⁶.**

1. Graduada em Biomedicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brendamoraes2001@hotmail.com
2. Graduada em Biomedicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Belamachadop@outlook.com.
3. Graduada em Biomedicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, IzabellaSilvestre@outlook.com
4. Graduada em Biomedicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Vitestevam@gmail.com
5. Graduada em Biomedicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Yasmimmendes19@hotmail.com
6. Doutora em Ciências Farmacêuticas, UFMG. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte, Marcelacsribeiro@gmail.com

* autor para correspondência: Izabella Silvestre: IzabellaSilvestre@outlook.com

Resumo: O melasma é uma condição de hiperpigmentação cutânea, caracterizada pela produção excessiva de melanina na pele, especialmente em mulheres adultas. Esta condição não possui cura definitiva e tem um impacto negativo na qualidade de vida dos afetados. Este artigo consiste em uma revisão integrativa da literatura, visando abordar a patogênese, diagnóstico, causas e tratamentos do melasma, com ênfase na utilização do ácido tranexâmico. O propósito deste trabalho é salientar os benefícios desse ácido no tratamento da condição, ao mesmo tempo em que se discutem suas principais causas, definições e fatores de incidência, além de analisar seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Para isso, foi realizada uma busca na literatura através dos portais PubMed e BVS. A seleção de materiais incluiu artigos originais, estudos de casos, artigos escritos nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2009 e 2023. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados e de revisão, artigos escritos em idiomas que não sejam português e inglês, publicados a mais de 14 anos e que não contemplam o assunto. Foram encontrados 428 artigos, após aplicados os critérios de exclusão, foi realizada a leitura de título e resumo dos artigos, totalizando 26 artigos para este estudo. De acordo com os resultados obtidos neste estudo, observou-se que o ácido tranexâmico, especialmente quando aplicado por meio de microagulhamento, representa uma alternativa promissora no tratamento do melasma, resultando em melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: melasma, tratamentos, ácido tranexâmico. Formatação: Revista e-scientia.

ABSTRACT: Melasma is a condition of skin hyperpigmentation, characterized by excessive production of melanin in the skin, especially in adult women. This condition has no definitive cure and has a negative impact on the quality

of life of those affected. This article consists of an integrative review of the literature, aiming to address the pathogenesis, diagnosis, causes and treatments of melasma, with an emphasis on the use of tranexamic acid. The purpose of this work is to highlight the benefits of this acid in treating the condition, while discussing its main causes, definitions and incidence factors, in addition to analyzing its impact on patients' quality of life. For this, a literature search was carried out through the PubMed and VHL portals. The selection of materials included original articles, case studies, articles written in Portuguese and English, published between 2009 and 2023. Exclusion criteria were duplicate and review articles, articles written in languages other than Portuguese and English, published more than 14 years ago and which do not address the subject. 428 articles were found, after applying the exclusion criteria, the title and summary of the articles were read, totaling 26 articles for this study.

KEYWORDS: *Melasma, treatment, tranexamic acid.*

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade, existe grande preocupação com a beleza estética, a qual é sustentada por padrões estéticos replicados na sociedade.

A pele é o órgão responsável por proteger o nosso corpo contra as agressões externas e agentes físicos, tais como a luz ultravioleta e o sol. Ela é dividida em três camadas: a epiderme, a derme, camada intermediária, onde estão localizadas as células responsáveis pela síntese de melanina e a hipoderme, uma camada rica em gordura (SCHAEFER *et al.*, 2022).

O melasma é uma discromia cutânea de hiperpigmentação da pele por melanina, sem cura e com patogênese ainda não elucidada (CASSIANO *et al.*, 2022). A atividade exacerbada dos melanócitos gera o acúmulo de melanina na epiderme e derme, contribuindo, conseqüentemente, para o aparecimento de manchas irregulares nas regiões da fronte, região malar, mandibular e de pré-maxila, as quais afetam a satisfação com a pele do paciente e geram impacto na qualidade de vida do paciente (DOOLAN, 2021; KINO *et al.*, 2015).

A melanina tem papel principal na determinação da cor da pele e na proteção dos efeitos da radiação ultravioleta. Esta condição de produção da melanina é equilibrada, porém quando há acúmulo pode desencadear hiperpigmentação chamado melasma (LEE, 2015). Essa situação resulta na formação de

manchas hiperpigmentadas acastanhadas ou marrom-acinzentadas, com limites bem demarcados, mas formato irregular. Embora se localizam preferencialmente na face, podem surgir na região cervical e membros superiores. Mesmo que o melasma possa afetar indivíduos de todos os tipos, segundo Handel. (2013), existe uma prevalência maior em indivíduos do sexo feminino, especialmente em mulheres adultas.

A literatura descreve três tipos de melasma: epidérmico, dérmico e misto, conforme o local de depósito deste pigmento. A maioria dos casos possui padrão misto. No epidérmico, a concentração maior de melanócitos e melanina ocorre na camada basal e epiderme, proporcionando uma coloração castanha à pele, com um aumento da melanina nos melanócitos e queratinócitos da epiderme. No melasma dérmico, o pigmento encontra-se na derme, nos melanóforos. Possui diferenças de cor, variando do castanho ao azulado, às vezes, até acinzentado, em razão do aumento de melanina nos macróforos da derme. Essa classificação tem especial importância para definir a escolha terapêutica e o prognóstico (MIOT *et al.*, 2009).

No que se refere ao diagnóstico do melasma, o método mais amplamente empregado na classificação do melasma é a Lâmpada de Wood, segundo Tamler *et al.* (2009), além do uso do dermatoscópio. A luz ultravioleta emitida pela lâmpada de Wood penetra predominantemente no estrato córneo e epiderme, onde a melanina está distribuída. Por meio dessa

ferramenta de análise é possível classificar a localização do depósito de melanina através da coloração, quantidade e densidade da mesma. A melanina localizada na camada córnea apresenta coloração preta, tornando-se castanha nas camadas da epiderme, e azul ou cinza-azulado na derme.

Outra ferramenta para o diagnóstico é a dermatoscopia, que consiste em um exame não invasivo que visa analisar alterações na pele de forma detalhada, como: manchas, dermatofibroma, ceratose e lesões causadas por infecções. De acordo com TAMLER *et al.* (2009), essa ferramenta promove a ampliação da pele até dez vezes mais, evidenciando os agrupamentos celulares mais pigmentados. Sua utilização permite a observação de estruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica, da derme papilar e reticular superficial. A coloração de cor preta indica a presença de melanina na camada córnea, enquanto o castanho escuro caracteriza a existência de melanina na camada espinhosa. Além desses parâmetros, a cor castanho claro está relacionada com a deposição de melanina na junção dermoepidérmica, e o azul juntamente com o cinza indica que existe depósito de melanina na derme papilar e reticular. Sendo assim, através destes critérios, é possível classificar a presença de melasma e outras lesões melanocíticas. (DEL BINO *et al.*, 2018)

HAMMERSCHMIDT *et al.* (2012) utiliza imagens para comparação e diagnóstico do melasma pela Luz de Wood e pelo dermatoscópio como pode ser observada na figura 1.

Figura 1. Comparação e diagnóstico do melasma pela Luz de Wood ao centro da imagem e pelo dermatoscópio à direita.



Fonte: HAMMERSCHMIDT *et al.*, 2012.

Com os avanços do estudo da hiperpigmentação, a causa do melasma está se estendendo além dos melanócitos (RAJANALA *et al.*, 2019). Diversos estudos mostram que há interação entre os mastócitos, queratinócitos, anormalidades na regulação genética, ruptura da membrana basal e neovascularização. Essa patogenia torna o melasma difícil de ser atingido e com possibilidades de recorrência após a realização de procedimentos visando o seu tratamento. O melasma pode ser causado por diversos motivos como fatores genéticos, influência de hormônios e exposição exacerbada ao sol. (RAJANALA *et al.*, 2019)

Consequentemente, o melasma pode causar impactos emocionais, a exemplo de depressão e insatisfação em indivíduos acometidos pelo distúrbio pigmentar (IKINO *et al.*, 2015; PLATSIDAKI *et al.*, 2023). Existem tratamentos capazes de diminuir os sintomas e controlar o aumento das manchas, como o uso de

peelings químicos e despigmentantes, sendo o microagulhamento com ácido tranexâmico uma das técnicas utilizadas. (CASSIANO *et al.*, 2022).

O objetivo deste artigo é descrever os achados na literatura científica sobre a utilização do ácido tranexâmico para o tratamento do melasma, assim como apresentar as principais causas, definições, fatores de acometimento em relação à patologia e refletir sobre seu impacto na qualidade de vida dos pacientes.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura.

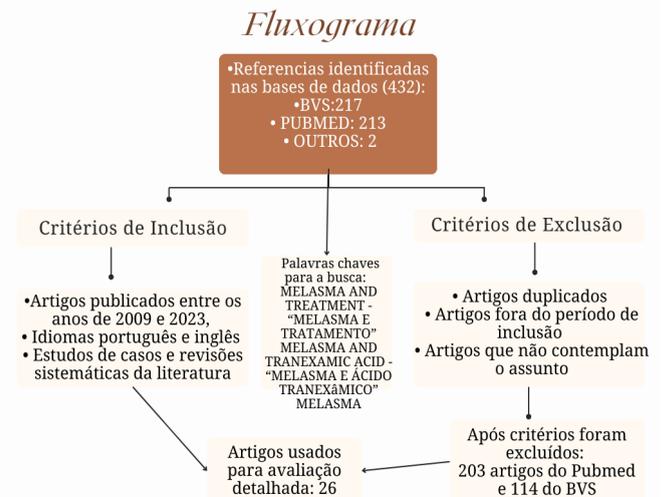
As pesquisas foram realizadas utilizando os portais Pubmed (NLM-National Library of Medicine) e BVS (Portal de Revistas Científicas em Ciências e Saúde), dentro do período de busca de 26 de setembro a 12 de novembro de 2023. As palavras chaves para a busca foram “melasma”, “tratamentos” e “ácido tranexâmico”, com utilização do boleano “and”.

Os critérios de seleção dos artigos foram publicados entre os anos de 2009 e 2023, no idioma português e inglês, artigos originais e estudos de casos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e de revisão, artigos escritos em idiomas que não sejam português e inglês, publicados a mais de 14 anos, e que não contemplam o assunto.

5. RESULTADOS

Na busca na literatura utilizando as palavras chaves, foram encontrados 428 artigos, sendo 217 artigos da plataforma BVs e 213 da plataforma Pubmed. Após aplicados os critérios de exclusão, foi realizada a leitura de título e resumo dos artigos, e destes, selecionamos 16 artigos na BVS e 10 artigos na Pubmed. Desta maneira, totalizando 26 artigos para este estudo.

Figura 2. Fluxograma dos resultados.



6. DISCUSSÃO

6.1 QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM MELASMA

Segundo Platsidaki *et al.* (2023), um terço dos pacientes atendidos em clínicas dermatológicas sofre com disfunções emocionais e psicológicas, como ansiedade, depressão e estresse. Esses transtornos estão intimamente relacionados à aparência e, conseqüentemente, interferem na autoestima e qualidade de vida. Um estudo realizado por CASSIANO *et al.* (2022) aponta que uma das principais e mais comuns queixas presentes nos consultórios é o melasma.

Devido à prevalência facial, ao curso crônico e a influência hormonal, há uma maior probabilidade do gênero feminino desenvolver a patologia em relação aos homens e ser afetada psicologicamente. Principalmente, em mulheres com o fototipo de pele mais elevado, por terem alta concentração de melanina presente na junção dermoepidérmica (DOOLAN, 2021).

No ano de 2009, um questionário chamado MelasQoL (Melasma Quality of Life Scale) foi desenvolvido por Balkrishnan (2003), citado por Handel (2009), e

validado por vários países, incluindo o Brasil, no qual era o objetivo era avaliar o efeito do melasma no âmbito emocional e social da população entrevistada. O resultado de 300 pacientes, distribuídos em diferentes regiões brasileiras, concluiu que as respostas mais predominantes foram: 65% apresentavam incômodo com as manchas, 55% sentiam frustração e 57% sentiam constrangimento pela condição de sua pele. Outro estudo feito com 56 pacientes na cidade de Campinas também evidenciou o descontentamento significativo dos portadores da doença, incluindo a baixa autoestima, falta de interação social e menor produtividade na escola ou no trabalho, fatores ocasionados pelo distúrbio de pigmentação (HANDEL, 2019).

De acordo com Platsidaki *et al.* (2023), em alguns casos o melasma está relacionado com o surgimento de questões psicológicas, o que pode ser considerado um estigma social. Certos pacientes muitas vezes evitam praticar atividades ao ar livre, como andar de bicicleta, correr e nadar, devido à preocupação de que a exposição solar agrave o melasma.

Conforme Ikino *et al.* (2013), o diagnóstico do melasma é de natureza clínica e, por ser uma doença crônica, com recorrências frequentes e dificuldade de tratamento, é de difícil manejo e provoca sério impacto emocional e psicológico. Por meio dos procedimentos estéticos, juntamente com avaliações individuais, há aumento na qualidade de vida daqueles que sofrem com doenças de pele, sobretudo o melasma.

6.2 DEFINIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DO MELASMA

Segundo Passeron (2018), o melasma é um distúrbio comum e frequente, que afeta em sua maior parte, o público feminino que está em idade fértil.

Em estudos, o melasma foi definido como epidérmico, dérmico ou misto quando realizado o exame pela lâmpada de Wood. Já em estudos utilizando a

dermatoscopia, é classificado como uma alteração patológica comum (PASSERON, 2018).

A lâmpada de wood é composta por uma luz ultravioleta, sendo um dos diagnósticos mais realizados na identificação do melasma. A luz é penetrada em sua maior parte na epiderme e estrato córneo, onde fica a maior distribuição da melanina. A fluorescência será determinada através da profundidade do pigmento. Locais da pele onde a melanina estiver menos concentrada, serão visivelmente mais claras e com brilho. Já onde a melanina se fizer mais presente, com mais concentração, a coloração será predominantemente mais escura, contrastando com a pele ao seu redor. A cor do pigmento varia de acordo com a localização, indo de uma coloração preta até o cinza-azulado (VEASEY *et al.*, 2017).

De acordo com Veasey *et al.* (2017), a dermatoscopia, realizada através de um aparelho óptico, onde a imagem pode ser ampliada em até 400x, é um método íntegro e credível para identificação de alterações pigmentares na pele. Ele se destaca ao mostrar predominantemente os grupos celulares mais pigmentados, de acordo com a profundidade e quantidade de pigmento presente.

Além disso, Tamler *et al.* (2009) enfatiza que o método mais eficaz entre a lâmpada de Wood é a dermatoscopia. A dermatoscopia estaria em primeiro lugar como um importante método para identificação do melasma e, além de seu diagnóstico objetivo, ela possibilita a observação de componentes vasculares, sendo esses benefícios de grande importância para estudos futuros e análises terapêuticas.

6.3 CAUSA DO MELASMA

Segundo Handel (2019), o melasma ainda não possui patogenia completamente elucidada. Na literatura estudos corroboram que a causa do melasma possui diversos fatores, além da produção de melanina pelos

melanócitos. Em um estudo conduzido por SCHAEFER et al. (2022), foram identificadas 29 proteínas envolvidas na patogênese do melasma.

Alguns fatores desencadeantes são descritos na literatura, como gravidez, exposição solar, alimentos, esteróides e medicamentos fotossensibilizantes. A exposição solar é o fator desencadeante mais importante do melasma por estimular diretamente a síntese de melanina. Sua ação se dá por exposição diária ou intermitente ao sol. A radiação ultravioleta aumenta diretamente a atividade melanogênica, provocando a pigmentação epidérmica. Essa exposição prolongada causa inflamação dérmica, conseqüentemente, gerando como resposta a ativação de fibroblastos. Esse processo contribui para o aumento na produção de triptase de mastócitos, os quais ativam precursores de metaloproteinase de matriz (MMP), envolvidos na degradação do colágeno tipo IV e na danificação da membrana basal (RAJANALA *et al.*, 2019).

De acordo com CASSIANO et al. (2022), os mastócitos estão presentes em maiores quantidades na pele com melasma, do que na pele não afetada por essa discromia. É evidenciado por RAJANALA et al., (2019) que a exposição solar desencadeia a liberação de histamina pelos mastócitos. Essa histamina ativa a via da tirosinase, ao se ligar no receptor H2, induzindo o processo de melanogênese. Outro fator importante é a hipervascularização promovida pelos mastócitos, em que ocorre maior secreção de proteínas como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2) e fator de crescimento transformador-B (TGF-B), que contribuem aumentando a densidade e dilatação dos vasos sanguíneos na pele com melasma.

Os danos na membrana basal caracterizam um papel fundamental na patologia do melasma (SCHAEFER,2022).O dano das radiações solares ativam matriz metaloproteinase 2 (MMP2) e matriz

metaloproteinase 9 (MMP9), as quais degradam colágeno tipo IV e VI na membrana basal. Com essa degradação, a pele do paciente com melasma tende a apresentar elastose solar e a ter maior número de fibras elásticas mais fragmentadas, enroladas e espessas, comparada à pele normal. A membrana basal prejudicada permite a transferência dos grânulos de melanina para a derme, tornando o melasma mais recorrente e difícil de ser tratado, sendo portanto necessário cautela com terapias que possam agravar os danos da membrana basal (RAJANALA,2019).

O estrogênio é outro fator que desempenha um papel na patogênese do melasma. Sua maior prevalência ocorre entre mulheres pós-púberes, usuárias de anticoncepcionais e grávidas. A ligação do estrogênio ativa as vias de melanogênese, de forma não genômica, nos melanócitos e, dessa forma, induz a pigmentação. Durante a gravidez ocorre o aumento dos hormônios placentários e ovarianos, os quais quando associados causam o estímulo para a melanogênese. Esse processo ocorre dentro de células especializadas, os melanócitos, favorecendo o desenvolvimento da pigmentação característico do melasma (HANDEL, 2019).

Os homens também podem ser acometidos, sendo seu surgimento causado principalmente por fatores fisiológicos e ambientais. Características étnicas também estão relacionadas com maior risco de desenvolvimento do melasma. Segundo RAJANALA *et al.*, (2019) indivíduos com pele mais escura, a exemplo de africanos, árabes, asiáticos e latinos possuem melanócitos mais ativos.

Os melanócitos são células dendríticas, especializadas na produção de melanina e são vistos predominantemente na camada basal. Por meio dos seus dendritos, cada melanócito relaciona-se com queratinócitos, localizados em sua maioria na camada basal e suprabasal. Os melanócitos possuem

prolongamentos, os quais penetram entre as células da camada basal e espinhosa, transferindo os grânulos de melanina para células presentes nesses locais. Já as organelas elípticas, denominadas melanossomas, representam a sede dos fenômenos bioquímicos em que originam a melanina, nas quais ocorre síntese e deposição de melanina (DEL BINO *et al.*, 2018).

De acordo com KUMARI *et al.* (2018), a melanogênese é um processo fisiológico resultante da síntese dos pigmentos de melanina. A melanina é caracterizada como um polímero proteico, que se origina a partir da oxidação de tirosina, realizada pela enzima tirosinase, em diidroxifenilalanina (DEL BINO *et al.*, 2018). Estão envolvidos no processo de melanogênese três membros da família tirosinase (Tryrp 1 - tirosinase relacionada a proteína 1 e Dct - dopacromo tautomerase), levando a produção de eumelanina e feomelanina.

O fator determinante para a reação de síntese de eumelanina e feomelanina é a presença ou ausência de cisteína, juntamente com oxigênio molecular, onde a tirosinase oxida a tirosina em dopa e está em dopaquinona. A eumelanina é um grupo de pigmento pardo resultantes da polimerização oxidativa de compostos indólicos derivados da DOPA, enquanto a feomelanina se caracteriza por pigmentação parda avermelhada, solúveis em meio alcalino (DEL BINO *et al.*, 2018).

Em complemento, DEL BINO *et al.* (2018) ressalta que a formação da melanina é um processo intrigante que se inicia com a transformação da tirosina em DOPA por meio da hidroxilação. A DOPA, por sua vez, passa por uma desidrogenação, resultando na dopaquinona. A conversão subsequente da dopaquinona em eumelanina envolve uma série de reações de oxidação e ciclização, as quais culminam na produção do precursor mais próximo da melanina, a

indol-5,6-quinona. Além disso, a formação das feomelaninas segue um caminho metabólico ligeiramente diferente, interagindo com a cisteína. Após a produção nos melanossomas, a melanina é transferida para os queratinócitos vizinhos pelos dendritos dos melanócitos (HUSHCHA *et al.*, 2021).

O papel da melanina é gerar proteção da pele contra as agressões dos raios solares, que atuam estimulando diretamente ou indiretamente os melanócitos. Com isso, ocorre reagrupamento dos melanossomas em torno do núcleo para preservar o material genético da célula (HUSHCHA *et al.*, 2021).

6.4 TRATAMENTOS UTILIZADOS NO MELASMA

Segundo Morgado-Carrasco *et al.* (2022), o melasma é um distúrbio refratário e nenhuma abordagem terapêutica provou ser totalmente eficaz. A proteção solar intensiva e prolongada é fundamental no tratamento do melasma. A luz ultravioleta (UV) tem a capacidade de penetrar na epiderme da pele e acredita-se que estimule a produção de espécies reativas de oxigênio, além de promover a síntese de melanina na pele. Estudos também evidenciaram que comprimentos de onda mais curtos da luz visível, como a luz azul e roxa, podem induzir hiperpigmentação de longa duração (DOOLAN, 2021). A proteção solar envolve reduzir a exposição à luz solar, especialmente durante o meio-dia; procurar abrigo à sombra; utilizar chapéus de abas largas, roupas com proteção solar e óculos de sol; aplicação de protetor solar com FPS superior a 30 e reaplicá-lo a cada 1-2 horas ao ar livre. A proteção solar adequada e de longa duração é essencial. A utilização intensiva de protetores solares pode prevenir o melasma em pessoas com alto risco, além de melhorar a gravidade do melasma, quando combinada com agentes clareadores tópicos ou sistêmicos, podendo também reduzir as chances de recorrência. Devido à natureza do melasma, é crucial que os protetores solares ofereçam proteção contra

UVA e UVB, sendo necessários filtros de amplo espectro e alto FPS. Além disso, eles devem oferecer alta proteção contra os raios UVA1 e a luz visível de alta energia e serem esteticamente apropriados. Protetores solares coloridos com alto FPS e alta proteção contra raios UVA, que também contêm componentes físicos como óxidos de ferro, são a escolha ideal, pois não só protegem, mas também proporcionam cobertura cosmética.

A complexidade e a recorrência do melasma tornam desafiador o seu tratamento. Tradicionalmente, o melasma tem sido abordado com medicamentos tópicos, como a hidroquinona, corticosteróides e cremes combinados em diferentes formulações. A hidroquinona foi por muito tempo considerada como o tratamento padrão, mas as preocupações com seus efeitos colaterais levaram à busca por alternativas potencialmente mais seguras, de acordo com RAJANALA *et al.* (2019). As opções terapêuticas atuais englobam medicamentos tópicos, peelings químicos, terapias com laser e luz, além de medicamentos sistêmicos.

Conforme DOOLAN. (2021), os procedimentos de peelings químicos que utilizam ingredientes ativos como os alfa hidroxíácidos (AHAs), como o ácido glicólico em concentrações de 6 a 12% em cremes ou loções, e beta hidroxíácidos (BHAs), como o ácido salicílico, mostraram-se eficazes no tratamento do melasma. O uso desses ajudam a remover a camada superficial da pele e reduzem a atividade da enzima tirosinase, sendo úteis para suavizar as áreas de hiperpigmentação de forma localizada, e a minimizar a diferença de cor entre a pele normal e as manchas escuras. Outra opção de tratamento são os sistemas de luz intensa pulsada (IPL), que emitem comprimentos de onda que penetram simultaneamente na camada epidérmica e dérmica da pele, sendo eficazes no tratamento do melasma. Entretanto, lesões na membrana basal facilitam a migração de

melanócitos e grânulos de melanina para a derme, o que intensifica a persistência e recorrência do melasma. Dessa forma, procedimentos como terapias a laser e peelings químicos devem ser usados com cuidado, já que aumentam os danos à membrana basal, e podem agravar a condição ou causar recorrência do melasma (RAJANALA *et al.*, 2019). É de suma importância notar que o melasma pode levar tempo para responder ao tratamento, especialmente se estiver presente há muitos anos.

6.5 Uso DO ÁCIDO TRANEXÂMICO MICROAGULHADO

O ácido tranexâmico (TXA) começou a ser utilizado no tratamento de hiperpigmentações em 1979, quando Nijor (1979), citado por Saraiva (2018), relatou o seu uso e eficácia no tratamento do melasma. De acordo com Saraiva *et al.* (2018), o uso do TXA pela técnica de drug delivery (microagulhamento) em 4mg/ml de TXA, otimiza a permeação cutânea e entrega de ativos, além de provocar a diminuição da pigmentação de melanina a nível epidérmico através do remodelamento dérmico, neocolagênese e neolastogênese.

O ácido tranexâmico, um inibidor da enzima plasmina, têm se tornado popular como uma terapia sistêmica para o melasma e está disponível em formas oral, tópica e injetável. Conforme dito por XU *et al.* (2017), o TXA possui benefícios que corroboram a sua utilização, como a inibição do aumento do número de melanócitos e da síntese de melanina, no tratamento do melasma.

Segundo RAZA *et al.* (2022), o TXA interrompe a interação entre melanócitos e queratinócitos, inibindo a síntese de melanina e, conseqüentemente, a plasmina. A plasmina por sua vez, que é responsável pelo aumento de ácido araquidônico e prostaglandinas nos queratinócitos, estimula a produção de melanina na pele quando reconhecida por eles. Além disso, a

plasmina libera o fator de crescimento vascular endotelial ligado à matriz extracelular, promovendo a formação de novos vasos sanguíneos no melasma. O ácido tranexâmico é um dos poucos tratamentos capazes de atingir esse processo de neovascularização associado ao melasma. Outro benefício do uso do TXA é a semelhança de sua estrutura química com a da tirosina, sendo essa semelhança capaz de inibir a atividade da tirosina no processo de melanogênese. Este processo acontece por meio de um fenômeno conhecido como competição por sítios ativos. As enzimas envolvidas na síntese da melanina reconhecem substratos com base em sua estrutura química. Quando o ácido tranexâmico, que possui uma estrutura similar à tirosina, está presente, ele pode competir com a tirosina pelos sítios ativos dessas enzimas. Essa competição interfere nos passos bioquímicos necessários para a produção de melanina, resultando na inibição da atividade da tirosina.

A cadeia principal do ácido tranexâmico é composta por uma sequência de átomos de carbono (C) e átomos de hidrogênio (H). Isso representa uma cadeia alifática, onde os átomos de carbono estão ligados entre si de forma linear. A presença do grupo amina (NH_2) indica a presença de um grupo funcional amina. Essa cadeia é fundamental para as propriedades e funcionalidades específicas do ácido tranexâmico em várias aplicações, incluindo seu uso em medicina e dermatologia. (CASSIANO *et al.*, 2022)

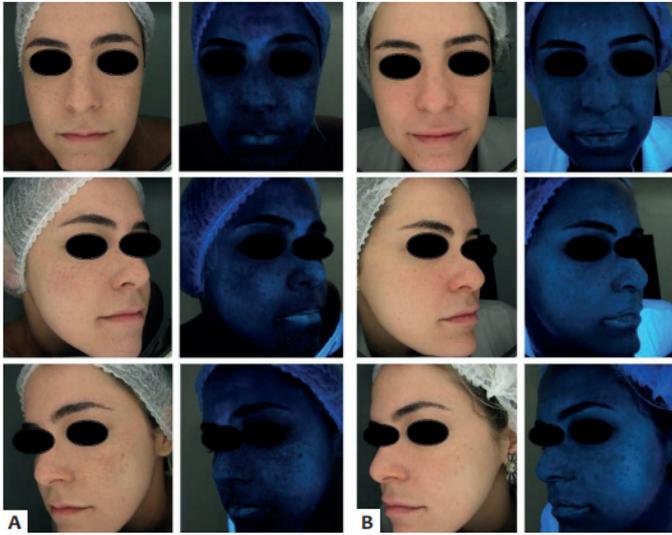
O microagulhamento é uma técnica minimamente invasiva e de ação transdérmica, realizada por um dispositivo que utiliza em sua extremidade microagulhas, sendo a profundidade destas ajustada de 0,05 mm a 2mm que pode ser combinada com o ácido tranexâmico de 1mL a 2mL, em uma ampola de 500mg/5mL, trazendo resultados satisfatórios (RAZA *et al.*, 2022; SARAIVA *et al.*, 2018). Segundo Xu *et al.* (2017), o uso desse dispositivo nas áreas afetadas

pelas manchas castanhas do melasma administra com maior eficiência e abrangência o ácido tranexâmico em concentrações de 0,5% na epiderme. O TXA também pode ser utilizado de maneira tópica por meio de peelings químicos, séruns faciais e associado ao microagulhamento.

É enfatizado e caracterizado por XU *et al.* (2017) como um procedimento minimamente invasivo, seguro e realizado sob anestesia tópica, alternativa que visa diminuir os efeitos adversos do uso por via oral relatados pela literatura como tontura, hipotensão, distensão abdominal, náuseas, vômitos, tromboembolismo, embolia pulmonar e, em raros casos, infarto agudo do miocárdio para o paciente (SARAIVA *et al.*, 2018). Do mesmo modo, no estudo de RAZA *et al.* (2022), após a segunda sessão de microagulhamento com ácido tranexâmico utilizando de um a dois mL de uma ampola de 500mg/5mL, 16% dos 30 pacientes tiveram uma resposta excelente com a técnica.

De acordo com Saraiva *et al.* (2018), em um estudo foram selecionados 15 pacientes voluntários com melasma facial, abrangendo idades de 18 a 70 anos e todos os tipos de fototipos. Os pacientes passaram pelo protocolo com anestesia tópica de lidocaína 4% por pelo menos 30 minutos antes da sessão. O microagulhamento robótico com ponteira de 2mm foi realizado até atingir o endpoint de orvalho sanguíneo leve, seguido pelo gotejamento de 1mL de ácido tranexâmico a 4mg/mL. Ao término do estudo, observou-se que, na maioria dos pacientes, a resposta clínica já era perceptível, indicando uma melhora gradual de despigmentação na área com melasma ao longo do período restante.

Figura 3. Comparação entre o pré-tratamento (A) e depois de 30 dias da última sessão (B) observados na Lâmpada de Wood.



Fonte: SARAIVA *et al.*, 2018.

O estudo de EBRAHIM *et al.* (2020) incluiu 56 pacientes do sexo feminino com melasma, de idade entre 27 a 50 anos. Os pacientes foram submetidos ao exame pela Lâmpada de Wood, e constatou-se que 30 (53,6%) pacientes apresentavam melasma do tipo misto. Todas as 56 pacientes receberam TXA 4mg/ml no lado direito do rosto, por meio do aparelho de microagulhamento Dermapen, com 12 agulhas de 1,5mm com diâmetro de 0,25mm e penetração da agulha de 0,25mm. Após o tratamento, notaram a melhora significativa do melasma, tendo alcançado uma evidente resposta terapêutica em relação a outros métodos de tratamento. O percentual de alteração de despigmentação do lado microagulhado foi de 73,6%. Eles demonstraram que o microagulhamento ajudou na entrega de TXA, através dos microcanais, atingindo uma profundidade uniforme de penetração com velocidade controlada, tendo resultado satisfatório de diminuição das manchas conforme a figura 3.

Figura 4. (A) Paciente do sexo feminino com melasma do tipo dérmico antes do tratamento, (B) resultado após 6 semanas de tratamento de TXA microagulhado.

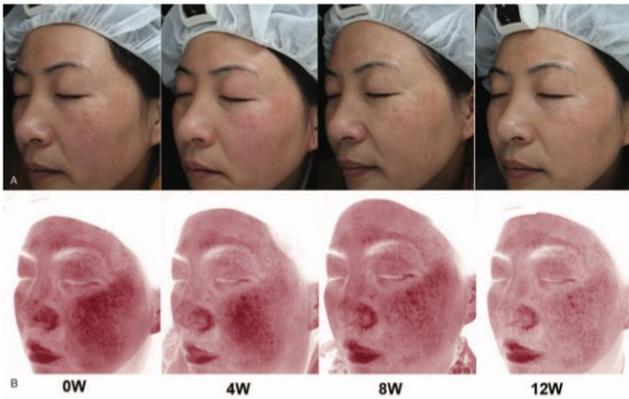


Fonte: EBRAHIM *et al.* (2020)

No estudo de observação de Xu *et al.* (2017), 18 pacientes (69,29%), de um total de 28 pacientes, relatam maior satisfação após 12 semanas de tratamento com o uso do ácido tranexâmico 0,5% realizado com a técnica de microagulhamento. Após o período de tratamento foi avaliada a diminuição da área da mancha de melasma como pode ser observado na figura 5, por meio da utilização da câmera Visia.

O Visia trata-se de uma câmera altamente avançada, capaz de realizar uma análise tridimensional do rosto humano. Essa tecnologia permite visualizar minuciosamente todas as características e camadas da pele, desde a superfície mais externa até as profundezas mais intrincadas, proporcionando uma análise abrangente e detalhada. (XU *et al.*, 2017)

Figura 5. Observações clínicas com auxílio do aparelho Visia, mostrando melhora do melasma dérmico (A) acompanhada de diminuição da mancha vermelha (B) após aplicação de ácido tranexâmico com microagulhas em 12 semanas.



Fonte: XU *et al.*, 2017.

De acordo com RAJANALA *et al.* (2019), um estudo clínico conduzido de forma duplo-cega, demonstrou que o TXA tópico é tão eficaz quanto a hidroquinona na redução da pontuação média do Índice de Área e Gravidade do Melasma (MASI), e ainda apresentou menos efeitos colaterais.

Em um estudo realizado durante um ano por Batra (2022), contendo 40 pacientes que foram divididos igualmente em dois grupos sendo sendo utilizado em um, o ácido tranexâmico 250mg de forma oral duas vezes ao dia, e em outro grupo, o ácido de forma tópica, durante 12 semanas, com intervalo de 2 semanas, através do aparelho dermaroller. Essa ferramenta atua como um aparelho de microagulhamento, o qual contém várias microagulhas que variam de tamanho, de acordo com a área a ser utilizada. Ao final do estudo, as duas formas de administração mostram eficácias semelhantes, sugerindo que o seu resultado pode ser independente da via de aplicação. A terapia realizada de forma oral, oferece mais conforto ao paciente, enquanto isso o dermaroller utilizado para ação local, gera desconforto, porém evita efeitos colaterais sistêmicos. Embora seja

desconfortável, o intervalo que existe entre as sessões de microagulhamento é determinado pelo biomédico, carecendo de uma quantificação precisa ao ser observado o resultado na lâmpada de Wood e dermatoscópio. Independente da forma de terapia utilizada, são necessárias sessões de manutenção, tendo em vista a propensão do melasma à recorrência, por não ser uma patologia que tem cura definitiva.

Em um estudo de DAWAUD (2023), foi realizado a comparação entre o ácido tranexâmico utilizado de forma tópica sozinho 5%, combinado com laser CO2 fracionado, e também com a técnica de microagulhamento. O laser fracionado de dióxido de carbono atua criando microperfurações na pele, estimulando a produção de colágeno e promovendo a regeneração da pele, tendo em vista que no tratamento do melasma, busca-se atenuar a pigmentação irregular da pele. Já no processo de microagulhamento essas micro lesões estimulam o processo de cicatrização e produção de colágeno, facilitando a absorção de produtos tópicos como agentes clareadores. No estudo foram divididos três grupos de mulheres, para que os testes fossem realizados. O uso do laser CO2 fracionado, em combinação com o ácido tranexâmico 5%, produziu melhoras significantes no tratamento, porém com altos riscos de hiperpigmentação pós-inflamatória principalmente em fototipos III e IV. O grupo que foi utilizado o microagulhamento com o uso do ácido, apresenta resultados semelhantes com o grupo do CO2 fracionado, porém com menos riscos de hiperpigmentação pós procedimento, e também resultados melhores do que o ácido tranexâmico utilizado isolado de forma tópica.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços na compreensão do melasma e suas opções terapêuticas são essenciais para fornecer aos pacientes abordagens eficazes e melhorar sua

qualidade de vida. Os estudos demonstraram resultados positivos acerca dos benefícios do uso do ácido tranexâmico por drug delivery e, portanto, conclui-se esse tratamento como uma abordagem promissora, segura e eficaz para o tratamento do melasma.

8. REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, G.; ESPOSITO, A.; OLIVATTI, T.; YOSHIDA, M.; MIOT, H. Avaliação da resposta melanogênica ex vivo às radiações UVB, UVA e luz visível no melasma facial e na pele adjacente não afetada, **Anais Brasileiros de Dermatologia**, (2020) v. 95, n. 6, p. 684-690

ARROWITZ, C.; SCHOELERMANN, A.; MANN, T.; JIANG, L.; WEBER, T.; KOLBE, L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 139, n. 8, p. 1691-1698. e6. (2019). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825454/>

BATRA, Jayati et al. Tranexamic Acid in Melasma: Comparative Evaluation of Therapeutic Efficacy of Oral Tranexamic Acid versus Its Transepidermal Administration. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 15, n. 4, p. 394, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37035597/>

CASSIANO, D.; ESPÓSITO, A.; HASSUN, K.; LIMA, M.; LIMA, E.; MIOT, L.; MIOT, H.; BAGATIN, E. Histological changes in facial melasma after treatment with triple combination cream with or without oral tranexamic acid and/or microneedling: A randomised clinical trial. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**. v. 88, n. 6, p. 761-770 (2022) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35389028/>

DAWAUD, S.; HEGAB, D.; MAGHRABY, G.; EL-ASHMAWY, A. Efficacy and Safety of Topical Tranexamic Acid Alone or in Combination with Either Fractional Carbon Dioxide Laser or Microneedling for the Treatment of Melasma. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 13, n. 3, (2023)

DEL BINO, S.; DUVAL, C.; BERNERD, F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2668, set. (2018) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163216/>

DOOLAN, B. Melasma. **Australian Journal of General Practice**, v. 50, n. 12, p. 880-885, (2021) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845463/>.

EBRAHIM, H.; ABDELSHAFY, A.; KHATTAB, F.; GHARIB, K. Tranexamic acid for melasma treatment: a split-face study. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 11, p. e102-e107, (2020).

HANDEL, A. Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle. 2013. 100 F. Dissertação (Mestrado em Patologia) – **Programa de Pós-graduação em Patologia**, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu – SP, p. 24-26. (2013). <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/108638/000759919.pdf?sequence=1>.

HUSHCHA, Y.; BLO, I.; OTON-GONZALEZ, L.; MAURO, G. D.; MARTINI, F.; TOGNON, M.; MATTEI, M. D. MicroRNAs in the regulation of melanogenesis.

International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 11, p. 6104, (2021) <https://doi.org/10.3390/ijms22116104>

IKINO, J.; NUNES, D.; SILVA, V.; FRÖDE, T.; SENS, M. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. **Anais brasileiros de dermatologia**, p. 196, 200. (2015) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830989/>.

KUMARI, S.; THNG, S.; VERMA, N.; GAUTAM, H. Melanogenesis inhibitors. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 98, n. 10, p. 924-931, (2018) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972222/>

KWON, S.; HWANG, Y.; LEE, S.; PARK, K. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 6, p. 824, (2016). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240341/>

LEE, A. Recent progress in melasma pathogenesis. **Pigment cell & melanoma research**, v. 28, n. 6, p. 648-660,(2015). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230865/>

MIOT, L; MIOT, H; SILVA, M; MARQUES, M. Fisiopatologia do melasma. **Anais brasileiros de dermatologia**, [S.I.], v. 84, n. 6, p. 623-35. (2009) <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000600008>

MORGADO-CARRASCO, D.; PIQUEIRO, C.; GRANGER, C.; TRULLÀS, C.; PASSERON, T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 38, n. 6, p.

515-521, (2022). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229368/>

PASSERON, T.; PICARDO, M. Melasma, um distúrbio do fotoenvelhecimento. **Pigmento Melanoma de Célula Pigmentada Res.** v. 31, n. 4, p. 461-465, (2018). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285880/>

PLATSIDAKI, E.; EFSTATHIOU, V.; MARKANTONI, V.; KOURIS, A; KONTOCHISTOPOULOS, G.; NIKOLAIDOU, E.; RIGOPOULOS, D.; STRATIGOS, A.; GREGORIOU, S. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. **Dermatology and Therapy**, p. 1128, 1129 e 1132. (2023) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995579/>.

RAJANALA, Susruthi; MAYMONE, Mayra BC; VASHI, Neelam A. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. **Dermatology online journal**, v. 25, n. 10, (2019). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735001/>

RAZA, M.; IFTIKHAR, N.; ANWAR, A.; MASHHOOD, A.; TARIQ, S.; BIN HAMID, M. Split-Face Comparative Analysis Of Micro-Needling With Tranexamic Acid Vs Vitamin C Serum In Melasma. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan**, v. 34, n. 1, (2022).

SARAIVA, L; NASCIMENTO, M; FILIPPO, A; GUSMÃO, P. Tratamento de melasma facial com associação do microagulhamento robótico e drug delivery de ácido tranexâmico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 10, n. 4, p. 333-339, (2018).

SCHAEFER, L.; PONTES, L.; CAVASSAN, N.; SANTOS, L.; MIOT, H. Proteomic study of facial melasma. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 97, p. 808-813, (2022).<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36100478/>

TAMLER, C.; FONSECA, R.; PEREIRA, F.; BARCAUÍ, C. Classification of melasma by dermoscopy: comparative study with Wood's lamp **Surg. cosmet. Dermatol.** v. 1, n. 3, p. 115-119,(2009).
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884356>

VEASEY, J.; MIGUEL, B.; BEDRIKOW, R. Lâmpada de Wood na dermatologia: aplicações na prática diária / Wood's lamp in dermatology: applications in the daily practice **Surg. cosmet. dermatol.** v. 9, n. 4, p. 324-6, (2017).
https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880521/2017_328.pdf

XU, Y.; MA, R.; JILIANDRI, J.; WANG, X.; XU, B.; WANG, D.; LU, Y.; ZHOU, B.; LUO, D. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: A randomized, self-controlled, split-face study. **Medicine**, v. 96, n. 19. (2017). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489798/>