Faculdade Sete Lagoas - FACSETE

CARLA TÂMBARA MORUZZI

USO ORAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA

São Paulo

2023

CARLA TÂMBARA MORUZZI

USO ORAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Camilla Daltin Carassini

São Paulo

2023

Tâmbara Moruzzi, Carla.
Uso oral do ácido tranexâmico no tratamento de melasma – Carla Tâmbara Moruzzi – 2023
58 f.
Orientadora: Camilla Daltin Carassini
Monografia (Especialização) – Faculdade Sete Lagoas.
São Paulo, 2023

FACSETE – Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada USO ORAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA de autoria do aluno CARLA TÂMBARA MORUZZI, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Camilla Daltin Carassini - Orientadora

_____

Silvio Kello de Freitas - Examinador

_____

Eduardo Picanço de Seixas - Examinador

São Paulo, 25 de Fevereiro de 2023.

RESUMO

O melasma é uma desordem de pigmentação comum e tratamento e controle é um desafio. Além de sua etiopatologia ser complexa e não totalmente compreendida, vários tratamentos disponíveis apresentam resultados parcialmente satisfatórios com taxa de recorrência significativa em curto prazo de tempo. O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico, inibidor da plasmina. Ele é um derivado sintético do aminoácido lisina, e se liga aos resíduos de lisina do plasminogênio, inibindo o sistema plasmina-plasminogênio, responsável pela ativação da melanogenese. Atualmente seu uso oral tem ganhado espaço nos tratamentos, principalmente por ser o único método disponível que inibe a melanogenese desencadeada por radiação UV, hormônios e injurias teciduais. Os estudos mostram que com doses de 250mg, ministradas 2 vezes ao dia, por 12 semanas é possível alcançar melhora de pelo menos 50% na área e índice de gravidade (MASI ou mMASI) e sua taxa de recorrência ou regressão são satisfatórias em um período de 3 meses pós término da terapia. Por sua capacidade anti-inflamatória, reduz o eritema comum ao melasma, a densidade e calibre vascular na pele afetada. Ele tem sido usado sozinho ou associado com outras terapias potencializando os resultados. O uso de protetor solar de amplo espectro é mandatório no tratamento. Devido a capacidade antifibrinolitica do ácido tranexâmico, é importante avaliar a história médica do paciente antes do início da terapia, sendo contraindicado para pacientes com distúrbios de coagulação, história de eventos tromboembolíticos, doença renal, cardiovascular, pulmonar, pacientes grávidas, lactantes, que fazem uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal. Exames laboratoriais para investigar a coagulação do paciente também são importantes para evitar eventos adversos severos como tromboses. Os efeitos colaterais mais comuns são distúrbios gastrointestinais (dor de estomago, náusea, vomito, diarreia, sensação de estufamento), dor de cabeça e alterações na menstruação. De forma geral, a terapia oral com ácido tranexâmico se mostra efetiva e segura, desde que respeitado os critérios de seleção dos pacientes.

Palavras Chaves: melasma, ácido trânexamico, melanogenese.

ABSTRACT

Melasma is a common pigmentation disorder and treatment and control is challenging. In addition to its etiopathology being complex and not fully understood, several available treatments show partially satisfactory results with a significant recurrence rate in a short period of time. Tranexamic acid is an antifibrinolytic agent, plasmin inhibitor. It is a synthetic derivative of the amino acid lysine, and binds to the lysine residues of plasminogen, inhibiting the plasmin-plasminogen system, responsible for activating melanogenesis. Currently, its oral use has gained space in treatments, mainly because it is the only available method that inhibits melanogenesis triggered by UV radiation, hormones and tissue injuries. Studies show that doses of 250mg, twice a day, for 12 weeks, achieve an improvement of at least 50% in the area and severity index (MASI or mMASI) and the rate of recurrence or regression is satisfactory in a period 3 months after completion of therapy. Due to its anti-inflammatory capacity, it reduces the erythema, the density and vascular caliber of the affected skin. It has been used alone or associated with other therapies to enhance results. The use of broad-spectrum sunscreen is mandatory in the treatment. Due to the antifibrinolytic capacity of tranexamic acid, it is important to evaluate the patient's medical history before starting therapy, being contraindicated for patients with coagulation disorders, history of thromboembolic events, renal, cardiovascular or pulmonary disease, pregnant patients, lactating patients, pacients using oral contraceptives or hormone replacement therapy. Laboratory tests to investigate the patient's coagulation are also important to avoid severe adverse events such as thrombosis. The most common side effects are gastrointestinal disturbances (stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, feeling full), headache and changes in menstruation. In general, oral therapy with tranexamic acid is effective and safe, as long as the patient selection criteria are respected.

Keywords: melasma, tranexamic acid, melanogenesis.

LISTA DE ABREVIATURAS

DifL – diferença de luminosidade colorimétrica

D-OCT – tomografia de coerência ótica dinâmica

EI – índice de eritema

FbTC – fluocinolona

FDA – Food and Drug Association

FPS – fator de proteção solar

HQ – hidroquinona

INR/NRI – razão normalizada internacional

ITA – ângulo tipológico individual (cor da pele)

MASI – Melasma Area and Severity Index

MELASQoL: Melasma Quality of Life

mg – miligrama

MI – índice de melanina

mMASI – Modified Melasma Area and Severity Index

MSS – Melasma Severity Score

PC2 – pro hormônio convertase

PGE2 – prostaglandina

POMC – pro-opiomelanocortina

QoL – Quality of life

TCC – triple combination cream

TP – tempo de protrombina

TTP/ TTPA – tempo de tromboplastina parcial ativada

TXA: ácido tranexâmico

UV: ultravioleta

VEGF – fator de crescimento endotelial

αMSH – hormônio estimulante de melanócito

B -FGF – fator de crescimento de fibroblastos

µm – micrometro

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Melasm Area and Severity Index (MASI) 15
FIGURA 2 - Cálculo da Modified Melasma Area and Severity Index -Mmasi 16
FIGURA 3 - Evolução mMASI Melasma moderado e Melasma severo 20
FIGURA 4 - Análise comparativa do MELASQoL e MASI antes e depois do tratamento 22
FIGURA 5 - Análise comparativa valor L -luminosidade 22
FIGURA 6 - Percepção do paciente quanto ao clareamento 23
FIGURA 7 - Análise de melhoria com base no número de testes com melhora 23
FIGURA 8 - Comparação MASI e MI (indice de melanina) entre grupos 26
FIGURA 9 - Redução no MASI médio ao longo das semanas 28
FIGURA 10 - Resposta terapêutica com base no MASI 29
FIGURA 11 - Redução do EI -índice de eritema antes e após tratamento 12 semanas com ácido tranexâmico.....30
FIGURA 12 - Evolução mMASI 32
FIGURA 13 - Evolução Indice de Melanina 33
FIGURA 14 - Evolução Qualidade de Vida 33
FIGURA 15 - Terapias associadas ao TXA oral: nº de analisados, quantos não melhoraram e quantos melhoraram por tipo de terapia 34
FIGURA 16 - Melhora percentual MASI e classificação de resposta ao tratamento .36
FIGURA 17 - Indicadores grupo A 38
FIGURA 18 - Indicadores grupo B 38
FIGURA 19 - Indicadores grupo C 39
FIGURA 20 - Comparação intra grupo MASI pre e pos tratamento 40
FIGURA 21 - Taxa de melhoria do Mmasi 42
FIGURA 22 - Mediana dos indicadores do estudo 44
FIGURA 23 - Corte histologico pele com melasma antes e depois do tratamento com terapia combinada e microagulhamento. Melhora da camada basal -setas 45
FIGURA 24 - Variáveis histologicas e imunohistoquimicas dos grupos 46
FIGURA 25 - Evolução mMASI para melasma moderado e severo 48
FIGURA 26 - Evolução Indice de Melasma para melasma moderado e severo 48

FIGURA 27 - Comparação mMASI de cada grupo durante o tratamento 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a melhora do MELASQol e mMASI 18
Tabela 2: Evolução da redução percentual do MASI 28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 OBJETIVO 14

3 REVISÃO DE LITERATURA 15

3.1 Ácido tranexâmico oral isolado 17

3.2 Ácido tranexâmico oral associado a outras terapias 33

4 DISCUSSÃO 51

5 CONCLUSÃO 55

REFERENCIAS 57

1 INTRODUÇÃO

Melasma é uma discromia multifatorial crônica adquirida que afeta exclusivamente áreas expostas ao sol. É caracterizada por manchas amarronzadas nas bochechas, testa, nariz e região supralabial, podendo também afetar o queixo e a mandíbula. É uma patologia comum que afeta todos os tipos de pele, todos os grupos étnicos e ambos os gêneros, sendo mais comuns nos fototipos III e IV e em mulheres em idade reprodutiva (COLFERAI, MIQUELIN, STEINER, 2019).

A etiopatologia do melasma não é totalmente conhecida, mas já é sabido que a radiação solar é determinante. Fatores genéticos, estímulos endócrinos (uso de contraceptivos hormonais, gestação, terapia para reposição hormonal, tumores ovarianos, desequilíbrio dos hormônios sexuais), uso de alguns medicamentos e produtos estéticos, e exposição a fatores estressantes que aumentam a quantidade de espécies reativas de oxigênio (privação de sono, radiação UV, poluição, exercício físico) também ativam a melanogenese (ESPOSITO *et al.* 2022).

A pele com melasma apresenta diversas alterações como aumento do índice de melanina, do eritema (aumento da vascularização) e do pH quando comparado com a pele adjacente. A função barreira fica comprometida pois o extrato córneo é mais fino na região acometida pelo melasma (ESPOSITO *et al.* 2022).

Diversos tratamentos para clarear as manchas e devolver a autoestima do paciente são descritos na literatura, dentre eles o uso de protetor solar, restrição a exposição solar, uso de agentes tópicos, tratamentos sistêmicos, dermoabrasão, *peelings* químicos, tecnologias de luz e laser, microagulhamento e intradermoterapia. Todos são estratégias para prevenção e controle do melasma, uma vez que ele ainda não tem cura (CASSIANO *et al.* 2022b).

Dentre as ferramentas disponíveis está o ácido tranexâmico, que tem sido usado de forma tópica, intradérmica e oral. O uso sistêmico tem se mostrado promissor para o controle do melasma (WANG, JHAWAR, SAEDI, 2019).

O ácido tranexâmico (TXA) é um agente antifibrinolítico, inibidor da plasmina. Ele é um derivado sintético do aminoácido lisina, e se liga aos resíduos de lisina do plasminogênio, inibindo sua conversão em plasmina. O plasminogênio está presente nos queratinócitos e nas células basais. Diante de estímulos como Radiação UV, estímulos hormonais e injúrias cutâneas, os queratinócitos ativam os melanócitos através de comunicação parácrina pelo sistema plasminogênio/plasmina, ativando

assim a melanogenese. Ao se ligar ao plasminogênio, o ácido tranexâmico inibe a atividade do melanócito, além de diminuir a produção de mediadores inflamatórios como o ácido araquidônico e prostaglandinas (PGE2), que também estimulariam os melanócitos. Ele também diminui a atividade dos mastócitos e inibe o fator de crescimento de fibroblastos (β FGF), e fator de crescimento endotelial (VEGF) diminuindo assim a vascularização na derme. Outra via de atuação é a redução do pró hormônio convertase (PC2) que está envolvido no sistema da propiomelonocortina (POMC) inibindo assim a produção do hormônio estimulante de melanócito (α MSH). Devido à similaridade estrutural do ácido tranexâmico com a tirosinase, é postulado que ele é um antagonista competitivo desta enzima, aumentando o efeito clareador (BALA *et al*, 2018).

2 OBJETIVO

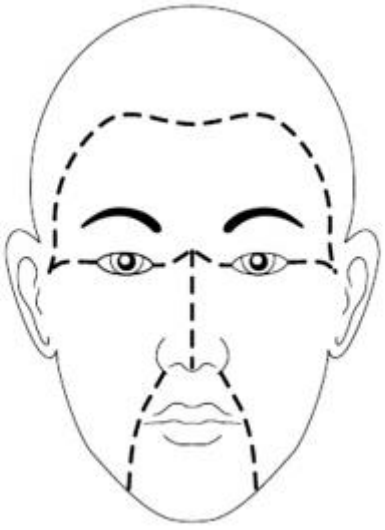
O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a eficácia do uso oral do ácido tranexâmico no controle e prevenção de pacientes com melasma, avaliando os resultados obtidos com a terapia sugerida, a posologia recomendada e segurança para o paciente, com base nos efeitos colaterais descritos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Em grande parte dos trabalhos aqui apresentados, o MASI – Melasma Area and Severity Index é utilizado, seja ele em seu conceito inicial ou na versão modificada. Para análise dos resultados dos estudos faz-se necessária a compreensão desta ferramenta.

PANDYA *et al* em 2011 se propuseram a validar o MASI, uma ferramenta muito utilizada nos estudos de terapias para melasma. Este indicador foi desenvolvido por KIMBOUGH-GREEN *et al.* em 1994 para analisar os resultados de seu estudo sobre ácido retinóico tópico no tratamento de melasma de pacientes de pele negra. Desde então muitos pesquisadores usaram este método, mas até 2011 não havia sido validado como confiável. O método do MASI divide a face em 4 porções (testa, malar direito, malar esquerdo e queixo) como mostra a figura 1.

Figura 1 – Melasm Area and Severity Index (MASI)



$$\begin{aligned}\text{MASI total score} = {} & 0.3A(f)\,[D(f) + H(f)] \\ & + 0.3A(lm)\,[D(lm) + H(lm)] \\ & + 0.3A(rm)\,[D(rm) + H(rm)] \\ & + 0.1A(c)\,[D(c) + H(c)]\end{aligned}$$

Fonte: PANDYA *et al.* 2011

A pontuação MASI é calculada por avaliação subjetiva de 3 fatores: área de envolvimento (A), escuridão (D), e homogeneidade (H), com a testa (f), região malar direita (r m), região malar esquerda (l m) e queixo (c), correspondendo a 30%, 30%,

30% e 10% de face total, respectivamente. A área de atuação em cada uma dessas 4 áreas recebe um valor numérico de 0 a 6 (0 = sem envolvimento; 1 = menor que 10%; 2 = entre 10%-29%; 3 = entre 30%-49%; 4 = entre 50%-69%; 5 = entre 70%-89%; e 6 = entre 90%-100%). A escuridão e a homogeneidade são avaliadas em uma escala de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = leve; 2 = médio; 3 = marcante; e 4 = máximo). A pontuação MASI é calculada adicionando as somas das classificações de gravidade para a escuridão (D) e homogeneidade (H), multiplicado pelo valor da área (A) de envolvimento, para cada uma das 4 áreas faciais, podendo chegar a um valor que varia de 0 a 48 pontos.

Para validar este método, os autores selecionaram 6 avaliadores (dermatologistas) com diferentes níveis de experiencia com o sistema MASI. Fizeram uma apresentação de 30 minutos explicando a ferramenta e apresentaram 4 exemplos para que eles entendessem o que era necessário fazer na pesquisa.

Os resultados de classificação MASI foram comparados com o MSS – Melasma Severity Score, um sistema simples de classificação do melasma onde 0= ausente; 1= médio; 2= moderado e 3= severo, e associados as imagens obtidas pelo colorímetro Mexameter® e às avaliações obtidas do MASI. Assim, os autores chegaram à conclusão de que o MASI é confiável e replicável e o validaram. Devido a homogeneidade ser um fator difícil de mensurar e alinhar sem tecnologias, optaram por sugerir a exclusão deste item, surgindo assim o mMASI – modified Melasma Area and Severity Index.

Desde então muitos estudos adotam o mMASI, que se calcula conforme a Figura 2.

Figura 2 - Cálculo da Modified Melasma Area and Severity Index -mMASI

Table. Determination of the Modified MASI (mMASI) Score

Location of Melasma	Scoring[a]	Calculation for Total Score[b]
Forehead	(0.3) (A) (D)	Forehead mMASI Score + Left Malar mMASI Score + Right Malar mMASI Score + Chin mMASI Score = Total mMASI Score
Left malar	(0.3) (A) (D)	
Right malar	(0.3) (A) (D)	
Chin	(0.1) (A) (D)	

Fonte: Rodrigues *et al* 2016

RODRUIGUES *et al.* em 2016 publicaram um estudo sobre a interpretação do mMASI. O método globalmente reconhecido para classificar os melasmas quanto a severidade é o MSS- Melasma Severity Scale (onde 0= ausente; 1= médio; 2= moderado e 3= severo). A proposta dos autores é correlacionar o MSS ao mMASI e ao MASI facilitando assim a interpretação dos clínicos e auxiliando os pesquisadores a classificar seus pacientes nos estudos quanto a gravidade do melasma usando a ferramenta MASI que é muito confiável, mas traz números e não é uma ferramenta qualitativa.

Sendo assim, ao confrontar o MSS com o MASI encontrou que para melasma leve, o MASI médio era de 6.9 (4.9 - 8.8); para moderado o MASI médio era de 12.4 (11.1 - 13.7); e no severo o MASI médio era de 20.2 (18.6-21.9).

Para o mMASI, melasma leve apresentou valor médio de 3.8 (2.7-4.9); para moderado o mMASI médio era de 6.5 (5.8-7.2); e para severo o mMASI médio era de 8.9 (8.0-9.8).

Entendida as metodologias usadas para a apuração dos resultados, este trabalho irá dividir-se em duas etapas. A primeira irá analisar os estudos científicos que avaliam o uso do ácido tranexâmico oral com placebo, ou sua aplicação isolada. E em uma segunda etapa revisará a literatura da associação do ácido tranexâmico oral como ferramenta coadjuvante de outros tratamentos, ou que comprara seu uso isolado com outro tipo de terapia bem sedimentada na literatura.

3.1 Ácido tranexâmico oral isolado

NAGARAJU *et al.* em 2018 realizaram um estudo clínico, histopatológico e imunohistoquímico do efeito do ácido tranexâmico (TXA) oral em melasma refratário, que foi definido como pacientes que foram tratados com terapias convencionais por 3 meses ou mais e com melhora do mMASI < 25%. Os tratamentos foram suspensos por 1 mes antes de inciar a terapia com TXA oral.

Foram selecionados 30 pacientes com 18 anos ou mais que receberam TXA oral 500 mg 2x ao dia por 12 semanas. Todos foram orientados a usar protetor solar FPS 30. Inicialmente eles foram acompanhados quinzenalmente nas primeiras 4 semanas e depois mensalmente nas próximas 8 semanas. Uma vez que o tratamento ativo foi descontinuado após 12 semanas, os pacientes foram acompanhado mensalmente por

mais 2 meses durante os quais apenas protetor solar foi prescrito para observar a estabilidade da resposta e quaisquer eventos adversos.

Antes e apos o tratamento os pacientes responderam o questionario de qualidade de vida MELASQoL, foram realizadas fotografias e calculado mMASI. As respostas obtidas foram classificadas como leve (<25% melhora), moderada (25–50%), bom (50–75%), e excelente (> 75%).

Todos os pacientes apresentaram bons resultados clínicos em 2 meses. Quanto ao MELASQoL e o mMASI vide tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a melhora do MELASQol e mMASI

	Leve	Moderado	Bom	Excelente
MELASQoL	4	23	3	0
mMASI	1	14	14	1

Fonte: NAGARAJU *et al.,* 2018 – Resultados

A biópsia de pele da margem lesional foi realizada em 14 pacientes, antes e depois do tratamento. Na avaliação histopatológica, 13/14 pacientes apresentaram redução da pigmentação epidermal (92,8%); em 50% dos casos houve redução do número de melanócitos. Em 5/14 casos houve redução da incontinência de melanina (35,71%), em 33,3% dos casos houve redução da inflamação da derme e em 28,5% dos casos houve redução do edema dérmico. Em 14,28% houve aumento da fibrose dermopapilar. Na análise imuno-histoquímica, a Melan - A mostrou redução significante dos melanócitos em todos os casos. A anti-colágeno tipo 4 mostrou melhora da membrana basal em 5 casos, mas não é significante estatisticamente. A anti-triptase mostrou redução na contagem de mastocitos de 13/14 amostras e a anti C 31 apontou redução da densidade vascular em 12/14 pacientes.

Quanto aos efeitos adversos, 11 pacientes relataram sintomas leves como dor de cabeça, ganho de peso e redução do fluxo menstrual.

Os autores concluiram que os achados clinicos são congruentes com a analise histologica e imunohistoquimica, exceto pela pouca melhora da membrana basal. O TXA oral mostrou-se efetivo na redução da proliferação dos melanocitos e na sintese de melanina. Identificaram um bom poder anti-inflamatorio do TXA atraves dos resultados histopatologicos e imunohistoquimicos e acreditam que tudo se deva a

inibição dos mastocitos. Observaram tambem que não houve reversão dos efeitos apos 2 meses de suspensão da terapia, ao contrario de muitos estudos, mas entendem que estudos com amostras maiores e com maior tempo de acompanhamento se faz necessario.

DEL ROSARIO *et al* (2018) estudaram o efeito do ácido tranexâmico oral em 44 mulheres americanas de origem hispânica, com mais de 18 anos, e de acordo com os critérios de inclusão/ exclusão determinado pelos autores, levando em consideração as recomendações da FDA de contraindicações de uso do ácido tranexâmico (TXA). Basicamente pacientes expostos a hormônios (gravidez, amamentação, contraceptivos hormonais, terapias de reposição hormonal), risco ou histórico de eventos trombolíticos, fumantes, pessoas que fazem bronzeamento regularmente ou trabalham expostos ao sol, deficiências cardíacas, pulmonares e/ou renais, histórico de mais de 2 abortos espontâneos, histórico de câncer, histórico de distúrbios visuais de cor adquiridos. Excluíram pacientes que fizeram uso de hidroquinona a menos de 3 meses e tratamentos dermoabrasivos há menos de 9 meses.

Separaram os pacientes aleatoriamente em 4 grupos: melasma moderado com ácido tranexâmico; melasma moderado com placebo; melasma severo com ácido tranexâmico; melasma severo com placebo. Consideraram mMASI (Modified Melasma Area and Severity Index) para classificar os grupos, sendo melasma moderado mMASI 5.8 a 7.9 e melasma severo maior que 8, no início do estudo. O objetivo desta separação era entender se haveria diferença de comportamento a terapia dependendo do grau de severidade do melasma.

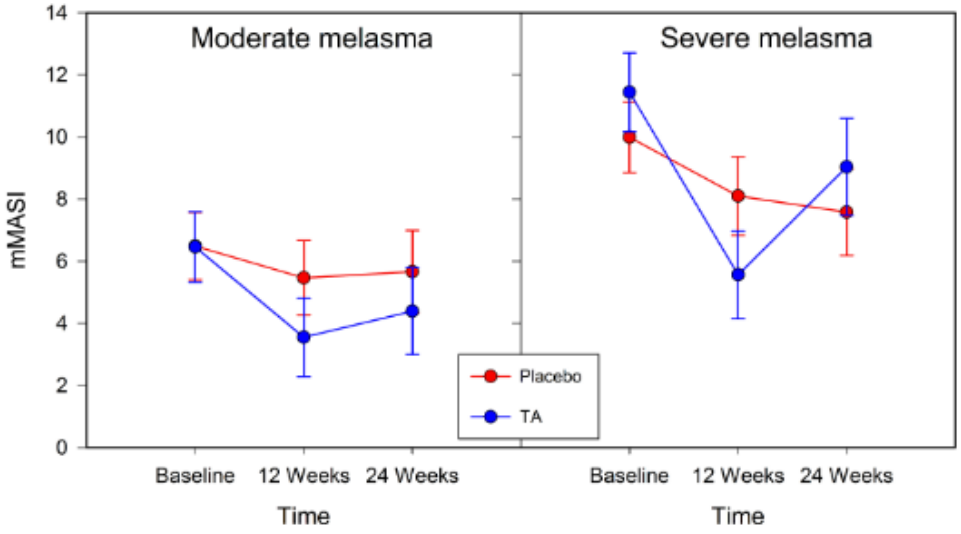
Todos os pacientes receberam a orientação de uso de protetor solar FPS 30 com aplicação pela manhã e reaplicar a cada 2 horas durante o período diurno. A dosagem da medicação foi 250mg 2 vezes ao dia por 3 meses. Após o terceiro mês a medicação foi suspensa, o apenas o uso do protetor solar mantido e os pacientes foram avaliados novamente no sexto mês.

O critério de avaliação foi o mMASI, o índice de melanina obtido pelo Mexameter® e o questionário de qualidade de vida QoL. Estes critérios foram avaliados antes de iniciar a terapia, 3 meses e 6 meses.

Dos 44 pacientes 39 concluíram o estudo (18 no grupo do ácido tranexâmico e 21 no grupo placebo). Destes 46% nunca tinham se submetido a nenhum tipo de tratamento para Melasma e os demais já tinham tentado alguma terapia.

Os dois grupos de melasma tiveram melhora no mMASI em 3 meses em relação ao placebo (melhora média de 49% contra 18%), sendo que o grupo de melasma severo tratado com ácido tranexâmico melhorou mais (moderado 45% contra 16%; severo 51% contra 19%). Após 6 meses, o grupo com ácido tranexâmico apresentou 26% de redução do mMASI em relação ao valor de base, enquanto o placebo apresentou 19% de melhora. Quando avaliado por tipos de melasma, o moderado apresentou 32% de melhora em relação a base contra 13% do placebo (figura 3).

Figura 3 – Evolução mMASI Melasma moderado e Melasma severo



Fonte: DEL ROSARIO *et al* (2018)

A respeito do índice de melanina, os comportamentos foram semelhantes aos do mMASI. Para os dois grupos houve redução do índice de melanina, sendo que no grupo tratado a redução foi maior que no placebo na análise de 12 semanas. O índice de melanina aumentou nos dois grupos no intervalo de 12 para 24 semanas, mas ficaram abaixo dos valores de base.

Quanto ao questionário QoL, não houve diferença estatística entre os grupos. Os autores acreditam que a alta expectativa dos pacientes em resolver as manchas acabaram por trazer este resultado.

Quanto a aderência ao tratamento 38 dos 39 pacientes tomaram 85% das doses, e 1 paciente perdeu 17,7% das doses, mas estava no grupo placebo.

Pacientes do grupo tratado com ácido tranexâmico, em 63,6% dos casos relataram algum efeito colateral (5 apresentaram desconforto gastrointestinal; 4 alterações no período menstrual, 3 dor de cabeça, 2 mialgias, 1 artralgia, 1 visão turva), e no grupo

placebo, 36,3% (3 desconforto gastrointestinal, 3 alterações no período menstrual, 5 dor de cabeça, 1 mialgias).

Os autores concluíram que a terapia com ácido tranexâmico oral 250mg 2 vezes dia por 3 meses melhora significativamente ambos os tipos de melasma, principalmente o severo, mas após a descontinuidade da terapia oral o resultado não se sustenta. O uso do protetor solar ajuda, mas não melhora muito o quadro. Os efeitos colaterais são medianos, mas faz-se primordial a investigação para riscos de eventos trombolíticos para ter segurança no tratamento. Acreditam ser necessários mais estudos com maior tempo de tratamento e acompanhamento, assim como estudos que avaliem a associação com terapias tópicas com cremes despigmentantes.

COLFERAI, MIQUELIN, STEINER (2019) compararam através de 4 parâmetros o uso do ácido tranexâmico oral *versus* o uso de placebo. Selecionaram 47 pacientes de ambos os sexos, entre 20 e 60 anos, sem comorbidades ou em fase ou intenção gestacional, com melasma facial apenas, ausência de qualquer tipo de dermatose inflamatória, que não possuíam histórico de trombose, não fossem fumantes, não utilizassem nenhuma terapia hormonal (contraceptivos ou terapia de reposição), apresentassem exames laboratoriais de coagulação, função hepática e contagem sanguínea dentro dos padrões de normalidade. Excluíram da amostra pacientes com problemas psicológicos, uso abusivo de álcool, que tenham realizados tratamentos para melasma há menos de 30 dias, que tenham realizado tratamentos como peelings químicos, dermoabrasão ou tratamentos ablativos há menos de 3 meses, ou que tivessem participado de qualquer outro estudo com drogas a menos de 3 meses. Todos os selecionados deveriam assinar o termo de consentimento e se comprometer a seguir as regras e escala de visitas do estudo. Todos os participantes possuíam melasma há mais de 3 anos. Todos foram orientados a usar protetor solar com cor FPS 50. Dos 47 selecionados, 10 foram excluídos durante o tratamento por não fazerem a correta ingestão do medicamento.

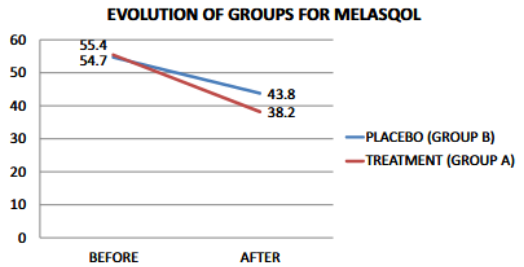
Sendo assim, o estudo apresentou 2 grupos: Grupo A: uso de ácido tranexâmico oral 250mg, 2 vezes ao dia por 12 semanas. No fim do estudo este grupo possuía 20 participantes, todas mulheres. Grupo B: uso de placebo na mesma posologia e pelo mesmo período. No fim do estudo este grupo contava com 17 participantes, deles apenas 1 do sexo masculino.

Os autores avaliaram os pacientes antes do início do tratamento e após 12 semanas. Utilizaram a escala MASI; fotografias de frente, perfil e a 45 graus, nas quais 2

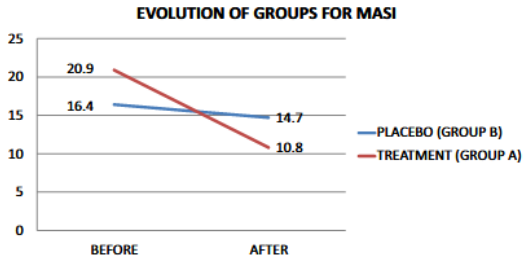
avaliadores independentes classificavam como Sim a melhora do melasma e como Não se ele se manteve igual ou piorou. Além disso usaram o questionário de satisfação do paciente (MELASQoL) e através de um colorímetro avaliaram a luminosidade da área mais proeminente do Melasma, onde 0 é mais escuro e 100 é mais claro. Submeteram então os dados a análise estatística.

O MELASQoL reduziu em ambos os grupos, com comportamento sugnificativamente melhor no grupo A. O MASI, o valor L e a percepção de clareamento pelo paciente teve redução significativa apenas no grupo A (Figuras 4, 5 e 6).

Figura 4 - Análise comparativa do MELASQoL e MASI antes e depois do tratamento



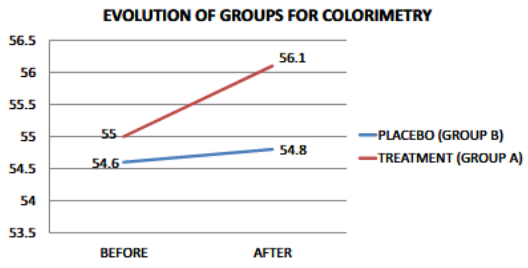
MELASQOL	PLACEBO (GROUP B)		TREATMENT (GROUP A)	
	BEFORE	AFTER	BEFORE	AFTER
MEAN	54,7	43,8	55,4	38,2
SD	11,5	15,2	9,8	21,0
P-VALUE	0,010		< 0,001	



MASI	PLACEBO (GROUP B)		TREATMENT (GROUP A)	
	BEFORE	AFTER	BEFORE	AFTER
MEAN	16,4	14,7	20,9	10,8
SD	7,3	6,4	9,1	4,6
P-VALUE	0,300		< 0,001	

Fonte: COLFERAI, MIQUELIN, STEINER (2019)

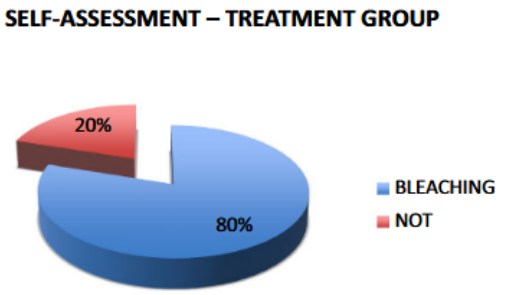
Figura 5 – Análise comparativa valor L (luminosidade)



COLORIMETRY	PLACEBO (GROUP B)		TREATMENT (GROUP A)	
	BEFORE	AFTER	BEFORE	AFTER
MEAN	54,6	54,8	55,0	56,1
SD	4,9	4,7	5,1	4,5
P-VALUE	0,810		0,033	

Fonte: COLFERAI, MIQUELIN, STEINER (2019)

Figura 6 – Percepção do paciente quanto ao clareamento

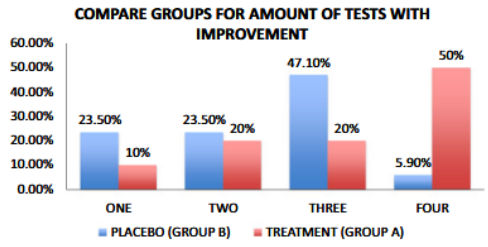


SELF-ASSESSMENT	N	%	P-VALUE
BLEACHING	16	80	< 0,001
NOT	4	20	

Fonte: COLFERAI, MIQUELIN, STEINER (2019)

Os autores avaliaram com base nos 4 testes se houve clareamento do melasma. Consideraram que houve melhora quando os 4 testes apresentassem resultados positivos. Caso 1 dos quesitos avaliados fosse negativo, o paciente era considerado como não clareado. Sendo assim, 50% dos pacientes do grupo A apresentaram melhora, contra 5,9% dos pacientes do grupo B (Figura 7).

Figura 7 – Análise de melhoria com base no número de testes com melhora.



AMOUNT IMPROVES	PLACEBO (GROUP B)		TREATMENT (GROUP A)		P-VALUE
	N	%	N	%	
ONE	4	23,50	2	10	0,266
TWO	4	23,50	4	20	0,795
THREE	8	47,10	4	20	0,080
FOUR	1	5,90	10	50	0,003

Fonte: COLFERAI, MIQUELIN, STEINER (2019)

Os autores concluíram que de acordo com os métodos utilizados, o ácido tranexâmico melhorou 50% dos casos. O uso do protetor solar trouxe as melhoras no Grupo B e

que é fundamental sua associação para o sucesso de qualquer tratamento; que os resultados alcançados na percepção dos pacientes do grupo A (80%) foram satisfatórios. Ressaltaram a importância de investigar o histórico médico para evitar efeitos colaterais como tromboses. Entenderam também que estudos similares com uma amostra maior se faz necessário.

ZHU *et al.* em 2019 realizaram um estudo para comparar a eficácia de diferentes doses de ácido tranexâmico oral no tratamento do melasma e analisar os seus efeitos em cada dosagem.

Os critérios de inclusão foram pacientes com melasma grave, com idade entre 20 anos ou mais. Os critérios de exclusão incluíram uso oral ou tópico de drogas contendo tranexâmico ácido nos últimos dois meses; uso de laserterapia para fins de clareamento nos últimos dois meses; uso de produtos para clareamento da pele no último mês; história de trombose, como trombose cerebral, infarto, tromboflebite e embolia pulmonar; tendência a desenvolver trombo ou coagulação congênita anormalidades; disfunção grave do fígado, rim ou coração; resultados de teste anormais para dímero D ou degradação de produtos da fibrina; grávida nos últimos dois anos ou amamentação; incapaz de comparecer às visitas de acompanhamento; e uso de anticoncepcionais nos últimos dois meses.

O estudo aconteceu em 2 centros cientificos: no Peking Union Medical College Hospital, 45 mulheres receberam aleatoriamente 500mg/dia; 1.000mg/dia e 1.500mg/dia de TXA para uso oral durante 8 semanas. No Kinki University Hospital, 27 pacientes (26 mulheres e 1 homem) receberam aleatoriamente 750mg/dia ou 1.500mg/dia. Houve acompanhamento por 2 anos.Durante o tratamento os pacientes foram orientados a evitar totalmente exposição ao sol e a usar protetor solar.

Para a analise subjetiva, fotografias dos rostos foram tiradas no início, 4 e 8 semanas após o inicio do tramento. As mudanças entre as imagens foi classificada de acordo com cinco níveis:

- melhoria significativa - a pele do melasma foi dramaticamente despigmentada e sua área diminuiu ≥ 60%;
- ligeira melhoria - a pele do melasma foi despigmentada e sua área diminuiu entre 30 e 59%;
- inalterado - não houve mudança perceptível na pigmentação e a área da pele do melasma mudou menos de 30%;

- leve deterioração - a pele do melasma estava mais escura e a área da pele aumentou entre 30 e 59%;
- e deterioração significativa - a pele do melasma ficou dramaticamente mais escura e a área da pele aumentada ≥60%.

Na analise da semana 4 revelaram uma taxa de ligeira melhora no melasma em 53,8% no grupo 500 mg/dia, 57,1% no grupo 750 mg/dia, 66,7% no grupo de 1.000 mg/dia e 86,7% no grupo de 1.500 mg/dia grupo, havendo correlação entre a dose e o efeito de forma significativa nos pacientes em que não houve deterioração. Em oito semanas, as taxas de melhora aumentaram nos diferentes grupos de dosagem, significativamente correlacionada com a dose. Pacientes no grupo de 1.500 mg/dia obteve melhora leve ou significativa no melasma

A analise objetiva ocorreu com fotos de frente e lateral com camera VISIA realizadas com 2, 4, 8 semanas, 3, 6 meses, 1 e 2 anos. MASI e indice de melanina foram mensurados. No centro de Kinki, ao fim da semana 8, os dados referentes ao tempo efetivo do termino da terapia estavam inconsistentes entre os pacientes, então os dados de MASI e indice de melanina foram descartados.

Dos dados do centro de Peking, tanto MASI quando o indice de melanina não apresentaram diferença estatistica significante entre as doses em nenhum dos momentos avaliados, sugerindo que as 3 doses analisadas sao eficazes para o tratamento do melasma (Figura 8).

Figura 8 – Comparação MASI e MI (indice de melanina) entre grupos

Table 1. Comparison of MASI between the dose groups.

	n	500 mg/d	1000 mg/d	1500 mg/d	*p*
Stage 1					
Baseline	45	9.89 ± 4.25	9.92 ± 5.41	8.24 ± 4.76	0.569
2 weeks	43	8.06 ± 4.02	7.53 ± 4.47	5.86 ± 3.61	0.446
4 weeks	43	5.9 ± 2.96	5.67 ± 3.97	4.22 ± 2.48	0.443
8 weeks	43	3.87 ± 2.86	3.4 ± 2.54	1.99 ± 1.07	0.307
Stage 2					
6 months	22	1.74 ± 1.24	2.28 ± 1.51	1.09 ± 0.73	0.461
1 year	16	1.32 ± 1.49	0.75 ± 0.57	0.69 ± 0.54	0.837
2 years	15	0.6 ± 0.69	0.45 ± 0.3	0.51 ± 0.73	0.957

Table 2. Comparison of melanin index between the dose groups.

	n	500 mg/d	1000 mg/d	1500 mg/d	*p*
Stage 1					
Baseline	45	2.07 ± 1.33	1.82 ± 1.68	1.89 ± 1.35	0.429
2 weeks	43	2.00 ± 1.38	1.9 ± 1.64	1.86 ± 1.34	0.963
4 weeks	43	2.07 ± 1.38	1.91 ± 1.65	1.92 ± 1.41	0.947
8 weeks	43	2.32 ± 1.26	1.98 ± 1.63	1.97 ± 1.2	0.861
Stage 2					
6 months	22	1.6 ± 0.71	0.99 ± 0.75*	1.25 ± 1.09	0.630
1 year	16	1.5 ± 0.09	0.76 ± 0.75*	1.25 ± 1.01	0.897
2 years	15	1.03 ± 0.22	0.65 ± 0.32*	1.11 ± 1.53	0.749

*$p < 0.05$ (vs. baseline).

Fonte: ZHU *et al.* 2019

Pacientes responderam um questionário com perguntas de SIM ou NÃO quanto a sua opinião em relação a eficácia do tratamento na semana 8. Nenhuma diferença significativa foi notada entre os grupos com base na opinião do paciente sobre descoloração facial, pele mais iluminada, eficácia cosmética, satisfação com o tratamento e quanto ao fato da pele estar mais clara.

Os níveis de D dimer e dos produtos da degradação da fibrina foram medidos em todas as visitas de acompanhamento. Nenhum paciente apresentou exames fora do quadro de normalidade. Todos os efeitos adversos relatados foram coletados, sem apresentar diferença estatística entre os grupos.

Os principais efeitos foram desconforto estomacal e alterações da menstruação. Febre, tosse e ruptura de cisto ovariano não foram considerados como efeitos colaterais do tratamento. Pacientes com febre e tosse tiveram o tratamento interrompido.

Os autores concluíram que pelo fato de na semana 8 as fotos apresentarem melhora mais significativa que na semana 4, principalmente no grupo com a maior dosagem, que a eficácia do tratamento do melasma está relacionado a dose e ao tempo de tratamento. A ausência de diferença estatística significante entre as doses no índice de melanina e no MASI foi atrelado ao fato de que melasmas severos são mais

resistentes, tornando a análise da dosagem indistinguível. Quanto aos efeitos colaterais concluíram que são mais aceitáveis que os da hidroquinona, mostrando-se um tratamento seguro.

CHOWDHARY *et al.* em 2021 analisaram a eficácia e a segurança do uso do ácido tranexâmico oral em dosagens de 250mg 1 vez ao dia e 500mg 2 vezes ao dia por 16 semanas. Selecionaram 132 pacientes, os fatores de exclusão foram gestantes ou lactantes; pacientes que receberam tratamento para melasma nos últimos 6 meses; ou que presentavam alergia preexistente ao TXA, distúrbios de sangramento/ coagulação ou histórico de eventos tromboembólicos, outros distúrbios sistêmicos ou psicológicos, ou aqueles que faziam uso de anticoagulantes.

Realizaram investigações laboratoriais como hemograma, contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de coagulação e índice de protrombina (razão normalizada internacional; INR) para excluir quaisquer anormalidades associadas, incluindo perfil de coagulação no início (linha de base) e no final de 16 semanas de tratamento.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos com 66 pacientes cada e orientados a usar protetor solar físico FPS 19 diariamente com reaplicação a cada 4 horas. Realizaram a mensuração da MASI e comparação por fotografias a cada 4 semanas até a semana 28.

Com base na redução percentual média do MASI a resposta terapêutica foi classificada como: muito boa para redução > 75%; boa entre 51 e 75%; moderada entre 25 e 50%; leve < 25% ou sem nenhuma melhora.

44 pacientes desistiram do tratamento, 24 do grupo A (250mg 1 vez ao dia) e 20 do grupo B (500mg 2 vezes ao dia).

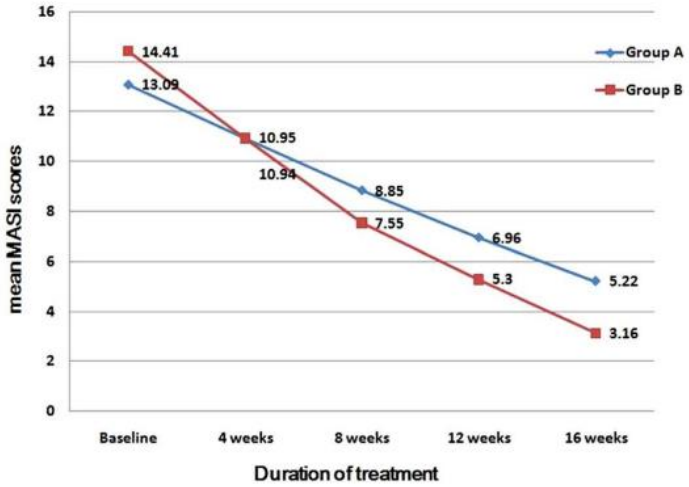
O MASI médio do grupo A foi de 13.09 para 5.22; no grupo B o MASI médio foi de 14.41 para 3.16 da data base até a 16 semana. O score do grupo A reduziu significativamente a partir da 8ª semana, enquanto no grupo B reduziu a partir da 4ª semana. A evolução do percentual de redução foi significativamente maior no grupo B como pode ser observado na Tabela 2 e na Figura 9.

Tabela 2 - Evolução da redução percentual do MASI

Redução % MASI	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Grupo A (250mg/dia)	16.38	32.35	46.82	60,11
Grupo B (500mg 2 vezes /dia)	24.06	47.57	63.19	78.09

Fonte: CHOWDHARY *et al.* em 2021

Figura 9 – Redução no MASI médio ao longo das semanas

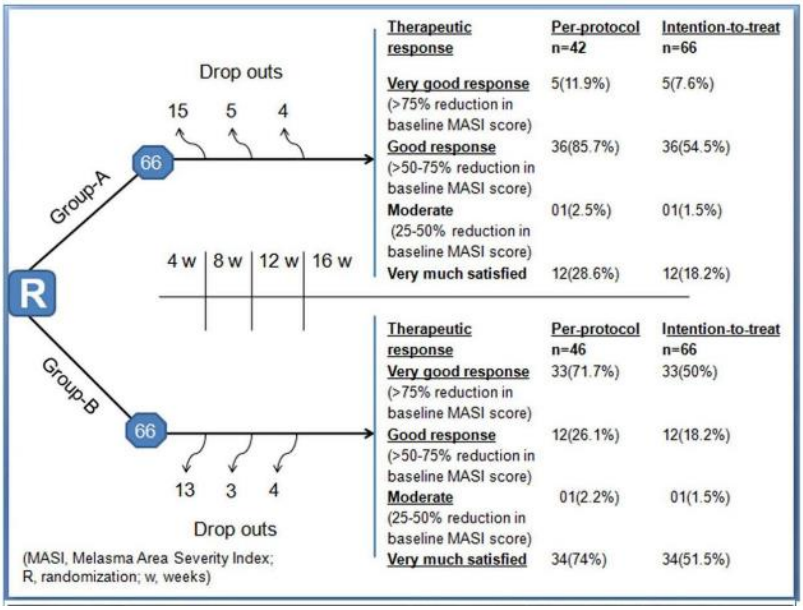


Fonte: CHOWDHARY *et al.* em 2021

A resposta terapêutica foi classificada como muito boa em 5 pacientes do grupo A e em 33 pacientes do grupo B; considerada boa em 36 e 12 pacientes para os grupos A e B respectivamente, e 1 paciente de cada grupo foi considerada moderada. O grau de satisfação dos pacientes do grupo A foi de 28,6% contra 74% do grupo B (Figura 10).

Os efeitos adversos foram desconforto epigástrico em 2 pacientes do grupo B e 1 paciente do grupo A (nas 4 primeiras semanas) que foram tratados com ranitidina 150mg 2 vezes ao dia por 5 a 7 dias com sucesso. 3 pacientes do grupo B apresentaram oligomenorreia. Nenhum paciente precisou abandonar o tratamento por conta de efeitos adversos, e não houve nenhuma alteração nos parâmetros de coagulação durante o tratamento.

Figura 10 – Resposta terapêutica com base no MASI



Therapeutic response	Per-protocol n=42	Intention-to-treat n=66
Very good response (>75% reduction in baseline MASI score)	5(11.9%)	5(7.6%)
Good response (>50-75% reduction in baseline MASI score)	36(85.7%)	36(54.5%)
Moderate (25-50% reduction in baseline MASI score)	01(2.5%)	01(1.5%)
Very much satisfied	12(28.6%)	12(18.2%)

Therapeutic response	Per-protocol n=46	Intention-to-treat n=66
Very good response (>75% reduction in baseline MASI score)	33(71.7%)	33(50%)
Good response (>50-75% reduction in baseline MASI score)	12(26.1%)	12(18.2%)
Moderate (25-50% reduction in baseline MASI score)	01(2.2%)	01(1.5%)
Very much satisfied	34(74%)	34(51.5%)

Fonte: CHOWDHARY *et al.* em 2021

Após 28 semanas, 2 pacientes (4,8%) do grupo A apresentaram recidivas contra 5 pacientes (10,9%) do grupo B.

Os autores concluíram que a duração da terapia é mais importante que a dose apesar dos resultados significativamente melhores do grupo B. Sugerem o uso do TXA oral 500mg 2 vezes ao dia como terapia inicial para alcançar a eliminação precoce do Melasma e depois migrar para 250mg 1 vez ao dia para manter a remissão, mas entendem que isso deve ser mais bem estudado.

WANG *et al.* (2023) através de uma meta análise de rede com trabalhos já publicados, buscaram identificar a dose ótima do ácido tranexâmico oral para o tratamento de melasma. Selecionaram 92 estudos mas incluíram na análise estatística apenas 6, da Asia e América do Sul. Os estudos precisavam ter alocação aleatória dos pacientes, uso do ácido tranexâmico oral e usar MASI ou mMASI para avaliar a severidade do melasma. Estudos *in vitro* foram excluídos, assim como os que envolviam outras desordens da pele e se no indexador inicial a diferença entre os grupos fosse maior que 5 ou os dados não permitissem a análise necessária.

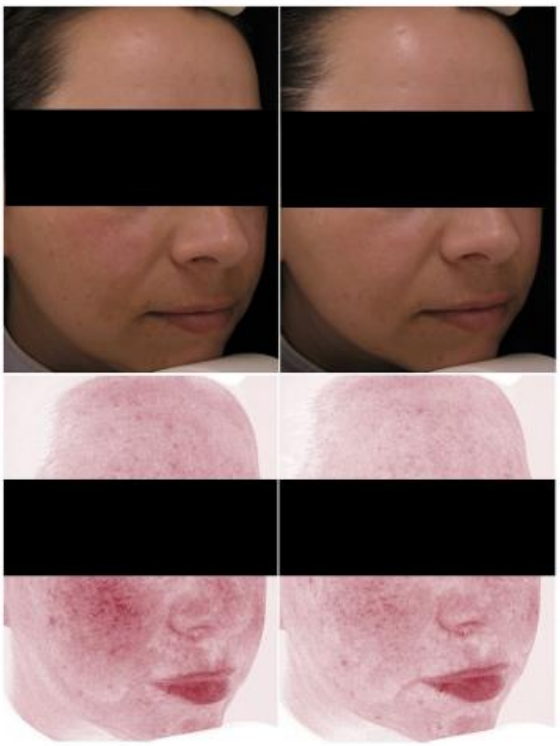
Concluíram que a dose ótima é 750mg ministrado em 3 doses diárias de 250mg por 12 semanas, mas que na falta de aderência do paciente, 250mg 2 vezes ao dia por 12 semanas é uma boa alternativa.

NGUYEN *et al* em 2021 avaliaram o efeito do TXA oral 250 mg 2 vezes ao dia por 12 semanas *versus* placebo no índice de eritema (EI) do melasma. O eritema ocorre pela hipervascularização no melasma, que leva ao aumento das células inflamatórias e endoteliais que aumentam a melanogenese. O índice de eritema é calculado com o uso do Mexameter® realizando a média dos valores encontrados na pele sadia e na pele afetada.

A análise ocorreu antes do início da terapia, 12 e 24 semanas. Os pacientes foram fotografados e acompanhados a respeito de eventos adversos nas semanas 4, 8, 12 e 24.

Os 17 pacientes foram orientados a usar protetor solar 50 por 24 semanas. Nenhum efeito adverso sério foi relatado.

Figura 11 – Redução do EI -índice de eritema antes e após tratamento 12 semanas com ácido tranexâmico



Fonte: NGUYEN *et al* 2021

Inicialmente, ambos os grupos apresentavam índice de eritema semelhantes, sendo 138 para o grupo de tratamento e 128 no grupo placebo. Após 12 semanas a média de redução do índice de eritema em relação ao valor inicial foi de 47 no grupo TXA

contra 16 no placebo (Figura 11). Após 24 semanas, a redução foi menor, sendo 31 para o grupo de tratamento e 14 para o grupo controle.

Os autores concluíram que a terapia com TXA oral melhora o índice de eritema, componente chave da patogênese do melasma apesar do efeito não se sustentar totalmente após o término da terapia. Estudos com amostra maior e maior tempo de acompanhamento serão necessários para confirmar estes resultados

POMERANTZ *et al.* (2021) publicaram um estudo com tomografia de coerência ótica dinâmica (D-OCT) para analisar as características vasculares do melasma quando submetido ao tratamento com ácido tranexâmico oral.

O critério de seleção dos pacientes excluiu aqueles com concomitante uso de medicação anticoncepcional hormonal ou qualquer medicamento hormonal terapia, tratamento concomitante com medicamentos anticoagulantes, uso de esteroide tópico na face até 1 mês antes da imagem, uso de hidroquinona tópica na face com menos de 3 meses, ou tratamento a laser ou dermoabrasão dentro de 6 meses. Outros critérios de exclusão para aqueles que tomaram oral TXA foram história pessoal ou familiar de tromboembolismo, história de 2 ou mais abortos espontâneos, história de acidente vascular cerebral e tabagismo ativo.

Selecionaram 6 pacientes com melasma moderado ou severo e submeteram ao escaneamento com D-OCT das áreas da face afetadas e não afetadas pelo melasma: 4 deles foram escaneados no começo da pesquisa para examinar as características dos vasos sanguíneos nas áreas com e sem melasma; 3 foram escaneados enquanto tomavam TXA oral 650mg ao dia, que foi usado para examinar os efeitos do TXA nos vasos sanguíneos; 1 dos 4 pacientes que foram escaneados no início, também fez parte do grupo de TXA (paciente #4).

Na análise das características vasculares dos 4 pacientes iniciais, observaram que tanto o fluxo sanguíneo como o diâmetro dos vasos é maior nas áreas afetadas (80μm) que na não afetada (56μm).

Na análise das mudanças vasculares das 3 mulheres que fizeram o uso do TXA oral 650mg/dia. Tanto a pele normal como a com melasma apresentaram redução do fluxo sanguíneo na derme, contudo a redução foi mais substancial na derme superficial das áreas afetadas. O diâmetro dos vasos reduziu 14% na área afetada pelo melasma e 19% na pele normal quando avaliado nos escaneamentos de acompanhamento.

Os autores concluíram que o aumento da vascularização no melasma aparece com o aumento do diâmetro dos vasos e o fluxo sanguíneo. Uso do TXA oral reduz estas

características, principalmente na derme superficial. Consideram isso importante pois estudos mostram a correção da vascularização com a melanogenese. Apesar da amostra pequena, consideraram que o D-COT pode ajudar a monitorar a vascularização de pacientes em tratamento de melasma.

BALA *et al* em 2022 compararam o uso do ácido tranexâmico versus placebo para o controle de melasmas moderados e severos na população australiana, com diferentes grupos étnicos. Foi administrado 250 mg de ácido tranexâmico 2 vezes ao dia por 12 semanas e no outro grupo na mesma dosagem e frequência foi administrado o placebo. Foi realizado acompanhamento por 12 semanas após a suspensão da medicação, monitorando assim a eficácia a longo prazo.

A amostra inicial era de 17 pacientes mulheres acima de 18 anos e que não possuíam contraindicação ao uso do ácido tranexâmico de acordo com as normas do FDA e do órgão similar australiano. Segundo o artigo se embasaram nos critérios utilizados por DEL ROSARIO *et al* 2018, citado anteriormente. Após 12 semanas 1 paciente do grupo controle abandonou o tratamento, e no acompanhamento de 24 meses 2 pacientes do grupo de ácido tranexâmico não compareceram.

A metodologia utilizada foi mMASI, o questionário de qualidade QoL e leituras com o Mexameter® aplicados na semana 0, 12 e 24. Os resultados são apresentados nas figuras 12, 13 e 14.

Figura 12 – Evolução mMASI

mMASI: Per-protocol analysis[b]			
TA (*n*=7)	12.81±5.53	5.27±5.74	4.84±3.30
Placebo (*n*=7)	11.37±3.89	6.27±4.09	6.30±4.73
Difference from baseline TA		7.54±2.05 (-58.9%)	7.97±3.02 (-62.2%)
Difference from baseline placebo		5.10±2.93 (-44.9%)	5.07±3.39 (-44.6%)
Between group difference, *P* value	0.58	0.096	0.12

mMASI: Intention-to-treat analysis[a]			
TA (*n*=9)	13.06±5.19	5.13±5.32	4.80±3.42
Placebo (*n*=8)	12.21±4.32	7.75±5.64	7.78±6.05
Difference from baseline TA		7.92±1.93 (-60.7%)	8.26±2.68 (-63.2%)
Difference from baseline placebo		4.46±3.26 (-36.5%)	4.44±3.61 (-36.3%)
Between group difference, *P* value	0.72	0.016	0.025

Fonte: BALA *et al* 2022

Figura 13 - Evolução Indice de Melanina

Melanin Index: Intention-to-treat analysis			
TA (*n*=9)	106.63±103.12	74.26±71.58	80.19±103.45
Placebo (*n*=8)	90.25±70.16	63.42±80.38	96.75±76.24
Difference from baseline TA		32.37±54.02 (-30.4%)	26.44±37.72 (-24.8%)
Difference from baseline placebo		26.83±33.59 (-29.7%)	-6.50±34.52 (+7.2%)
Between group difference, *P* value	0.71	0.81	0.081

Melanin Index: Per-protocol analysis			
TA (*n*=7)	107.43±109.03	75.67±60.34	83.29±105.07
Placebo (*n*=7)	86.33±74.83	55.67±83.53	93.76±81.85
Difference from baseline TA		31.76±61.77 (-29.6%)	24.14±42.38 (-22.5%)
Difference from baseline placebo		30.67±34.34 (-35.5%)	-7.43±37.18 (+8.6%)
Between group difference, *P* value	0.68	0.97	0.16

Fonte: BALA *et al* 2022

Figura 14 – Evolução Qualidade de Vida

Quality of life: Per-protocol analysis			
TA (*n*=7)	43.71±12.68	24.14±15.39	41.14±18.32
Placebo (*n*=7)	40.71±16.01	27.86±17.45	33.57±19.02
Difference from baseline TA		19.57±20.55 (-44.8%)	2.57±16.03 (-5.9%)
Difference from baseline placebo		12.86±16.90 (-31.6%)	7.14±9.48 (-17.5%)
Between group difference, *P* value	0.70	0.52	0.53

Quality of life: Intention-to-treat analysis			
TA (*n*=9)	43.89±11.61	25.89±15.45	39.11±17.80
Placebo (*n*=8)	44.38±18.08	33.13±21.98	38.13±21.81
Difference from baseline TA		18.00±18.36 (-41.0%)	4.78±14.91 (-10.9%)
Difference from baseline placebo		11.25±16.29 (-25.3%)	6.25±9.13 (-14.1%)
Between group difference, *P* value	0.95	0.44	0.81

Fonte: BALA *et al* 2022

Os autores concluíram que a terapia com ácido tranexâmico estudada é efetiva para o tratamento de melasma moderado e severo com mínimos efeitos colaterais na população estudada. Os resultados se sustentaram por mais 12 semanas após a suspensão da terapia. Entendem que é primordial o uso de fotoproteção para o tratamento do melasma, e que precisam de mais estudos com tratamentos e acompanhamentos mais longos e com terapias associadas.

3.2 Ácido tranexâmico oral associado a outras terapias

Em 2016, LEE, THNG e GOH avaliaram o tratamento e efeitos adversos do uso de ácido tranexâmico (TXA) na população asiática. Fizeram uma análise retrospectiva de 561 pacientes (513 mulheres e 48 homens) do acervo de um centro dermatológico em Singapura que receberam tratamento com ácido tranexâmico oral entre Janeiro de 2010 a Junho de 2014.

A duração média de tratamento foi de 3 meses e o acompanhamento em média de 7 meses. A dosagem aplicada foi de 250mg 2 vezes ao dia.

Dos 561 pacientes analisados, 551 (98,4%) receberam terapia combinada e apenas 10 pacientes tiveram o TXA como única terapia. Os pacientes que receberam exclusivamente o TXA tiveram 100% de melhora.

Quanto aos tipos de terapia associadas, a figura 15 mostra os resultados. Como as taxas de resposta ficaram entre 84,6 e 100% e não houve diferença estatística significante entre os subgrupos, os autores consideram que o TXA oral deve ser útil como monoterapia ao invés de coadjuvante.

Figura 15 - Terapias associadas ao TXA oral: nº de analisados, quantos não melhoraram e quantos melhoraram por tipo de terapia.

Concurrent therapy	n = 551		n = 493
T (includes T+O)	28 (5.1%)	1 (3.6%)	27 (96.4%)
H (includes H+O)	23 (4.2%)	2 (8.7%)	21 (91.3%)
D (includes D+O)	104 (18.9%)	11 (10.6%)	93 (89.4%)
O only	23 (4.2%)	2 (8.7%)	21 (91.3%)
T+H (includes T+H+O)	24 (4.4%)	0 (0.0%)	24 (100.0%)
T+D (includes T+D+O)	53 (9.6%)	5 (9.4%)	48 (90.6%)
H+D (includes H+D+O)	134 (24.3%)	12 (9.0%)	122 (91.0%)
T+H+D (includes T+H+D+O)	162 (29.4%)	25 (15.4%)	137 (84.6%)

Fonte: LEE, THNG e GOH 2016

Em termos de resposta ao tratamento, 89,7% (503 pacientes) estavam documentados como melhor, 10% (56 pacientes) sem mudanças e 0,4% (2 pacientes) pioraram. Depois descobriu-se que os pacientes que relataram piora no melasma se expuseram excessivamente ao sol. O tempo médio de resposta foi de 2 meses e em geral houve 50% de clareamento nos pacientes que apresentaram melhora.

Dos pacientes que melhoraram, 137 (27,2%) tiveram recaída, em média, após 7 meses de cessar o uso do TXA oral.

Os principais efeitos adversos foram inchaço abdominal e dor de cabeça. Houve um paciente que apresentou trombose pulmonar após 6 semanas do início da terapia, mas ele foi posteriormente diagnosticado com deficiência da proteína S hereditária e seu tratamento foi interrompido.

Os autores entendem que pela natureza retroativa do estudo, houve falta de um mensurador objetivo na análise de clareamento, como o MASI. Concluíram que o uso do TXA oral é valioso para o tratamento de melasma refratário pois o tratamento é bem tolerado e a maioria dos pacientes apresenta melhora do quadro. Uma investigação detalhada sobre riscos de tromboembolias é essencial antes de se iniciar

a terapia. A dose usual de 250 mg 2 vezes ao dia por 4 meses, esperando-se clareamento a partir do segundo mês. Caso o clareamento não ocorra até o terceiro mês, sugerem a suspensão da terapia. Os pacientes devem ser avisados sobre a chance de recaída e devem manter consultas de acompanhamento após o término da terapia.

Em 2019 KHURANA *et al.* compararam o efeito do uso de terapia oral e microinjeções intralesionais com ácido tranexâmico para o tratamento de melasma.
Selecionaram 64 pacientes, 32 por grupo. O estudo incluiu homens e mulheres adultos com melasma na faixa etária de 20 a 50 anos. Pacientes com histórico de distúrbios hemorrágicos, uso de anticoagulantes orais ou quaisquer outros medicamentos fotossensibilizantes, como antiinflamatórios não esteróides, tetraciclina, espironolactona, fenitoína, carbamazepina, alergia conhecida ao ácido tranexâmico, outros antecedentes médicos concomitantes e uso de outros despigmentantes (orais ou tópicos) no último mês foram critérios de exclusão. Além disso, mulheres com histórico de gravidez/lactação ou uso de pílulas anticoncepcionais orais/terapia de reposição hormonal no momento ou nos últimos 12 meses foram excluídas do estudo. Pacientes com histórico de qualquer tratamento para melasma nas últimas 6 semanas de qualquer forma também foram excluídos do estudo. Todos os pacientes foram orientados a usar protetor solar 50 durantes os 6 meses da pesquisa
No grupo oral foi ministrado ácido tranexâmico 250mg 2 vezes ao dia por 3 meses. No grupo intralesional, foi realizada a injeção intradérmica a cada 1 cm na região de melasma, com ácido tranexâmico 4mg/ml não excedendo a aplicação de 8mg por sessão. Foram realizadas 3 sessões com intervalos mensais.
Foi calculado o MASI antes e depois de 3 meses do tratamento, além da realização de fotografias. As respostas ao tratamento foram classificadas como sem melhora; resposta leve para melhora < 25%; resposta moderada 25 a 50%, boa resposta 50 a 75% e resposta excelente > 75%. Também foi avaliada a satisfação do paciente. Após o término da terapia, foi realizado acompanhamento mensal por mais 3 meses.
A diminuição do MASI foi significativamente maior no grupo oral que no grupo das microinjeções. A resposta no grupo oral foi de 57,5% contra 43,6% do outro grupo, com diferença estatística significante. Todos os pacientes do grupo oral apresentaram melhora maior que 50%, sendo que 8 pacientes apresentaram melhora superior a 75%. No grupo intralesional 53% dos pacientes apresentaram melhora superior a

50%, sendo que 3 pacientes ficaram acima de 75%. Os outros 15 pacientes do grupo tiveram melhora inferior a 50% (Figura 16).

Figura 16 – Melhora percentual MASI e classificação de resposta ao tratamento

Mean melasma area and severity index scores, percentage improvement and *P* value in both groups

Study group	Pre-MASI	Post-MASI	Percentage of improvement	*P*
Oral group	7.48±3.73	3.18±1.93	57.48	<0.01
Intralesional	4.11±2.69	2.32±2.56	43.55	0.047

MASI: Melasma area and severity index

Percentage grading of treatment response

Response percentage	Oral (%)	Intralesional (%)
0-25	0	4 (12.5)
25-50	0	11 (34.38)
50-75	24 (66.66)	14 (43.75)
75-100	8 (33.33)	3 (9)

Fonte: KHURANA *et al* 2019

No grupo oral, a diferença na queda média do MASI no tipo epidérmico foi de 2,92 e no tipo misto foi de 4,55. Embora a queda no tipo misto tenha sido maior, ela não diferiu significativamente. No grupo intralesional, a queda mediana do MASI no tipo epidérmico foi de 3,12 e no tipo misto foi de 1,01. Aqui também, a queda não foi estatisticamente significativa.

Como efeitos adversos, no grupo intralesional foi dor leve e eritema; no grupo oral 2 pacientes relataram gastrite e 1 paciente oligomenorreia. Não foi identificada alterações no padrão de coagulação.

Após 6 meses, 6,25% dos pacientes do grupo oral recidivaram, contra 9,37% do grupo intralesional.

Os autores concluíram que o uso oral do ácido tranexâmico 250mg 2 vezes ao dia por 3 meses foi melhor que o tratamento com as microinjeções. Eles sugerem que o intervalo entre as microinjeções seja semanal, apesar do possível desconforto do paciente, tanto quanto a terapia em si como a necessidade de várias visitas ao consultório. Pode ser que o aumento da dose nas microinjeções aumente o resultado. E com base nos resultados e efeitos adversos consideram o uso do ácido tranexâmico como seguro para o tratamento do melasma.

EL HADIDI, MOSAAD e RAGAB (2021) avaliaram a eficácia do ácido tranexâmico oral e injetável em diferentes diluições para o tratamento de melasma. Selecionaram 45 pacientes, mulheres maiores de 18 anos, com melasma bilateral, não gravidas ou em fase de amamentação, sem histórico de tromboembolias, convulsões, coagulopatias, uso de contraceptivos orais, anticoagulantes e que não tivessem se submetido a tratamento para melasma nos últimos 3 meses.

Realizaram fotos e aferiram mMASI, índice de eritema (EI) e índice de melanina (MI), estes dois últimos com o auxílio de espectrofotômetro de reflexão Dermacatch®, na data base, com 4 e 8 semanas de tratamento e na semana 12, um mês após cessar o tratamento.

O grupo A recebeu TXA oral 250mg 2 vezes ao dia; o grupo B: TXA intradérmico 100mg/ml quinzenalmente; o grupo C TXA intradérmico 4mg/ml quinzenalmente. Injeções de 0,1ml/cm^2 foram realizadas na região do melasma não excedendo 2 ml/ sessão. O tratamento dos 3 grupos durou 8 semanas e todos os pacientes foram orientados ao uso de protetor solar FPS 50.

Ao final da semana 12 os pacientes foram questionados quanto a satisfação com o tratamento, onde 4 era excelente, 3 bom, 2 justo e 1 não satisfeito.

Na semana 4 os resultados mostraram que apenas mMASI do grupo A apresentou redução significativa, mas o MI dos 3 grupos reduziu de forma significante, enquanto que o EI reduziu sem diferença significativa. Na semana 8 os 3 grupos apresentaram redução significativa tanto para o mMASI como para MI, e apenas o grupo A apresentou redução no EI de forma significativa. Na semana 12, 1 mês após o término da terapia, os 3 grupos mantiveram a redução de mMASI e MI de forma significativa, e o grupo A e C apresentaram redução significante do EI também (Figura 17, 18 e 19)

O percentual de redução mMASI na semana 8 foi de 43%, 44% e 20% para os grupos A, B e C respectivamente. Na semana 12 esses valores foram 48%, 50% e 44%, não apresentando diferença estatística significante entre os grupos.

A satisfação dos pacientes entre os grupos também não apresentou diferença estatística.

Quanto aos efeitos adversos, no grupo A 5 pacientes apresentaram desconforto abdominal e 4 pacientes hipomenorreia. Nos grupos de injeção intradérmica ardência, eritema e edema nas primeiras 48 horas pós aplicação foram os principais efeitos relatados (4 pacientes acharam os efeitos inaceitáveis e

Figura 17 – Indicadores grupo A

Items	N	Median	IQR	[a]*P* value	[b]*P* value (baseline vs each interval)	Percentage of change
mMASI						
Baseline	14	9.00	(5.40-11.25)	<.001**	–	–
4 weeks	14	7.55	(5.32-10.35)		.049*	–
8 weeks	14	5.10	(3.82-6.97)		.002*	43.33%
12 weeks	14	4.65	(3.45-7.87)		.005*	48.33%
MI						
Baseline	14	646	(618.25-706)	<.001**	–	–
4 weeks	14	628.5	(609.5-695)		.046*	–
8 weeks	14	626	(582-661)		.016*	3.09%
12 weeks	14	609.5	(547-567)		.008*	5.65%
EI						
Baseline	14	446.5	(438.5-453)	.014*	–	–
4 weeks	14	440	(437.25-447.25)		.059	–
8 weeks	14	436.5	(431.75-46.25)		.028*	2.23%
12 weeks	14	430.5	(429-444.5)		.006*	3.58%

[a]Friedman ANOVA.
[b]Wilcoxon test.
*P <.05 is significant; **P <.001 is highly significant.

Fonte: EL HADIDI, MOSAAD e RAGAB. 2021

Figura 18 – Indicadores Grupo B

Items	N	Median	IQR	[a]*P* value	[b]*P* value (baseline vs each interval)	Percentage of change
mMASI						
Baseline	13	4.8	(3.0-12.0)	<.001**	–	–
4 weeks	13	4.2	(2.7-7.8)		.066	–
8 weeks	13	3	(2.25-7.8)		.003*	44.1%
12 weeks	13	2.4	(1.65-5.55)		.002*	50.0%
MI						
Baseline	13	651.0	(633-680)	<.001**	–	–
4 weeks	13	619.0	(608-682)		.004*	–
8 weeks	13	627.0	(608-666)		.005*	3.68%
12 weeks	13	627.0	(588-647)		.001*	3.68%
EI						
Baseline	13	446.0	(437-450)	.135	–	–
4 weeks	13	438.0	(433.5-447)		.345	–
8 weeks	13	437.0	(433-444)		.208	2.01%
12 weeks	13	433.0	(424.5-448)		.055	2.9%

[a]Friedman ANOVA.
[b]Wilcoxon test.
*P <.05 is significant; **P <.001 is highly significant.

Fonte: EL HADIDI, MOSAAD e RAGAB. 2021

Figura 19 – Indicadores Grupo C

Items	N	Median	IQR	[a]*P* value	[b]*P* value (baseline vs each interval)	Percentage of change
mMASI						
Baseline	13	7.5	(4.5-10.8)	<.001**	–	–
4 weeks	13	6.0	(3.6-10.2)		.201	–
8 weeks	13	6.0	(2.35-8.25)		.005*	20%
12 weeks	13	4.2	(2.4-8.7)		.013*	44%
MI						
Baseline	13	651	(624-713.5)	<.001**	–	–
4 weeks	13	647	(610-707.5)		.018**	–
8 weeks	13	630	(608-694)		.003*	2.9%
12 weeks	13	616	(596-660)		.001*	5.375
EI						
Baseline	13	445	(437.5-451.5)	.04*	–	–
4 weeks	13	438	(434.5-445.5)		.381	–
8 weeks	13	435	(432-448)		.365	2.24%
12 weeks	13	431	(424.5-439)		.019*	3.14%

[a]Friedman ANOVA.
[b]Wilcoxon test.
*P <.05 is significant; **P <.001 is highly significant.

Fonte: EL HADIDI, MOSAAD e RAGAB. 2021

abandonaram o tratamento e 1 paciente do grupo A não era comprometido e deixou a pesquisa, finalizada com 40 pacientes).

Os autores concluíram que as 3 terapias são eficazes e seguras contra o melasma, porém o TXA oral apresenta os resultados na fase inicial, possivelmente pela rota oral ser mais rápida que a intradérmica.

SAHU *et.al.* em 2020 estudaram o efeito do ácido tranexâmico oral, tópico e fórmula de Kligman's modificada no tratamento do melasma.

Selecionaram 60 pacientes, de ambos os gêneros, entre 18 e 50 anos, com exames de coagulação normais, sem doenças sistêmicas ou que fosse necessária intervenção cirúrgica, não receberam tratamento para melasma nas últimas 6 semanas, sem desordens de sangramento, coagulação, histórico de tromboembolias, doenças psicológicas, gravidas ou lactantes e que aceitassem comparecer as visitas de acompanhamento.

Inicialmente havia 67 pacientes, mas 7 desistiram do tratamento pelos efeitos adversos (2 do grupo com TXA oral e 5 do grupo com TXA tópico). Sendo assim, a amostra ficou em 60 pacientes divididos em 3 grupos de 20 cada: grupo A recebeu

TXA oral 250 mg 2 vezes ao dia; grupo B recebeu ácido tranexâmico tópico (Pynomax TX®); grupo C recebeu creme Kligman's modificado (hidroquinona 2%, tretinoina 0,05% e fluocinolona 0,01%) com orientação para ser aplicado a noite. Todos foram orientados a usar protetor solar pela manhã e reaplicar a cada 3 horas.

Utilizaram MASI para medir os resultados na data base (início), após 4 e 8 semanas. Fotos de antes e depois também foram comparadas. A análise dos resultados foi realizada intra e entre grupos.

O grupo A (TXA oral) apresentou resultados significantes estatisticamente com base na data de início, a partir da 4ª para a 8ª semana. O grupo B (TXA tópico) não apresentou diferença estatística significante, enquanto o Grupo C (Kligman's) apresentou melhora na MASI na semana 4 e na semana 8 em relação da data base (figura 20).

Figura 20 – Comparação intra grupo MASI pre e pos tratamento.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	Mean Difference	t-value	p-value
Oral TXA	Pre t/t	13.35	20	3.36	0.75			
	Week 4	13.28	20	3.36	0.75	0.07±0.14	2.20	0.040,S
	Week 8	10.81	20	3.05	0.68	2.54±1.54	7.34	0.0001,S
Topical TXA	Pre t/t	14.39	20	1.34	0.30			
	Week 4	14.33	20	1.31	0.29	0.06±0.16	1.58	0.131,S
	Week 8	13.93	20	1.46	0.32	0.46±0.49	4.11	0.001,S
Modified Kligman's Regimen	Pre t/t	13.16	20	2.07	0.46			
	Week 4	11.45	20	1.66	0.31	1.70±0.73	10.44	0.0001,S
	Week 8	9.36	20	1.03	0.23	3.80±2.14	7.91	0.0001,S

Fonte: SAHU *et.al.* em 2020

Quando compararam os grupos, na semana 4 TXA tópico não apresentou diferença estatística em relação ao Kligman's nem ao TXA oral, mas houve diferença significante entre o TXA oral e a fórmula Kligman's. Na semana 8 houve diferença significante entre todos os grupos.

Ao avaliar o percentual de redução da MASI, o grupo A reduziu 25%; grupo B 5% e o grupo C 30%.

Os efeitos adversos da fórmula Kligman's modificada foram acne, eritema e ardência. No grupo do TXA tópico eritema e ardência e no grupo do TXA oral dor de cabeça e desconforto abdominal.

Os autores concluíram que as 3 terapias são efetivas contra o melasma, mas que a terapia com a fórmula Kligman's alcança efeitos mais rápidos, seguidos pelo TXA oral e depois pelo TXA tópico.

MINNI e POOJARY (2020) estudaram o uso do TXA oral associado creme combinado a base de fluocinolona (FbTC), versus o uso apenas do creme.

Inicialmente 180 pacientes de ambos os sexos com 18 anos ou mais diagnosticados com melasma foram convidados para o estudo. Os critérios de exclusão foram pacientes gravidas ou lactantes, portadores de qualquer doença crônica, histórico de trombose, perfil de sangramento anormal, qualquer tratamento médico prévio para melasma no último mês, dermoabrasao, *peelings* químicos e laser faciais nos últimos 9 meses, hipersensibilidade ao TXA, história sugestiva defeitos adquiridos na visao para cor, e pacientes com dermatoses pigmentares coeexistentes.

Após entrevista restaram 130 pacientes que foram divididos aleatoriamente em 2 grupos com 65 integrantes cada: Grupo A: TXA 250mg 2 vezes ao dia + ranitidina 150mg 1 vez ao dia em jejum + FbTC (hidroquinona 2%, 0,025% tretinoina e 0,01% de acetonido de fluocinolona) que devia ser aplicado a noite por 2 horas. A ranitidina foi acrescentada ao estudo para reduzir os efeitos adversos gástricos comuns no uso do ácido tranexâmico e assim ter maio aderência dos pacientes ao tratamento. O grupo B recebeu o creme e comprimidos lactato de cálcio e multivitaminas, para ser tomado 2 vezes ao dia. Ambos receberam protetor solar a base de oxido de zinco 7,5% que deviam usar diariamente com reaplicação a cada 3 horas. Os participantes recebiam mensalmente os kits, e deviam a cada visita trazer seu kit para verificar o uso. Ao término da 12 semana eles receberam protetor solar para usarem até a 24 semana. Foram orientados a não esfregar o rosto por todo o período.

Na data de início e nas semanas 4,8, 12 e 24 foram realizadas fotos e calculado o mMASI dos pacientes. O grau de melhora comparando os dados de base com os das semanas de acompanhamento foram classificados em marcado (redução mMASI > 75%), bom (50-74%), satisfatório (25-49%) e pobre (<25%). Fotografias em 3 posições padrões foram realizadas a cada visita.

A taxa de recorrência foi calculada através da diferença percentual entre mMASI na semana 12 e na semana 24.

Ao final dos 6 meses, 120 pacientes concluíram o estudo: grupo A 61; grupo B 59. A média mMASI no grupo A caiu de 10.45 para 6.16, 4.32, 2.26 na semana 4, 8 e 12 respectivamente. O grupo B iniciou com média de 9.16 e caiu para 7.11, 5.39 e 4.09

ao final das semanas 4, 8 e 12 respectivamente. A diferença na diminuição da média mMASI entre os grupos foi estatisticamente significante.

Quando os pacientes foram observados após 3 meses de terem descontinuado a terapia, a média mMASI do grupo A ficou em 2.46 e no grupo B, 5.43. No grupo A 11 pacientes (18,03%) tiveram recorrência; no grupo B 38 (64,4%), e esta diferença é estatisticamente significante.

O grau de melhora obtido nos grupos ao longo das semanas está expresso na Figura 21.

Ao final da semana 4, melhora marcante foi observado em 13,1% do grupo A e em 1,7% no grupo B. Ao final da 12ª semana, 65% do grupo A estava com melhora marcante contra 27,1% do grupo B. Na semana 24, o grupo A sustentou 65,6% de melhora marcante, mas o grupo B caiu para 11,9%.

Pacientes com melhora pobre (<25%) foi maior no grupo B que no grupo A em todo o momento da análise. No grupo B, 3 pacientes apresentaram quadro de piora do melasma.

Figura 21 - Taxa de melhoria do mMASI

mMASI	Marked (≥75%)		Good (50–75%)		Satisfactory (25–49%)		Poor (<25%)		*P* value (Pearson Chi-square test)
Group	A	B	A	B	A	B	A	B	
4th week	8	1	16	9	27	25	10	24	0.004 (significant)
	13.1%	1.7%	26.2%	15.3%	44.3%	42.4%	16.4%	40.7%	
8th week	19	8	31	21	8	20	3	10	0.002 (significant)
	31.1%	13.6%	50.8%	35.6%	13.1%	33.9%	4.9%	16.9%	
12th week	40	16	18	28	2	12	1	3	0.0001 (significant)
	65.6%	27.1%	29.5%	47.5%	3.3%	20.3%	1.6%	5.1%	
24th week	40	7	14	19	5	21	2	12	0.0001 (significant)
	65.6%	11.9%	23.0%	32.2%	8.2%	35.6%	3.3%	20.3%	

The difference between both group A and B was statistically significant at 4th, 8th, 12th and 24th week.

Fonte: MINNI e POOJARY 2020

Os efeitos adversos mais comuns foram eritema (grupo A 11; grupo B 17) e queimação (grupo A 9; grupo B 16). Sintomas gastrointestinais e hipomenorreia foram relatados no grupo A.

Os autores concluíram que terapia combinada de TXA oral + FbTC é superior que apenas a terapia com o FbTC. Além disso, o TXA oral + FbTC aumenta a eficácia clínica do tratamento tópico com melhoras precoces, sustentadas e significativas estatisticamente. Esta combinação também reduz a recorrencia do melasma. Os casos de melasma refratários a tratamentos tópicos podem se beneficiar da adição de

TXA oral ao tratamento. Com um bom perfil de segurança, o TXA oral pode ser um agente eficaz na redução do tempo de tratamento necessario com agentes tópicos na face.

CASSIANO *et al.* em 2020 realizaram um estudo comparativo randomizado de ácido tranexâmico oral e microagulhamento para tratamento de melasma em 64 mulheres com 18 anos ou mais, com melasma facial, sem outro tratamento por 1 mês. Essas pacientes foram divididas em 4 grupos. O grupo M foi submetido a 2 sessões (na inclusão e após 30 dias) de microagulhamento suave (1,5 mm) sob anestesia tópica e tomou placebo por via oral, duas vezes ao dia, por 60 dias. O grupo T recebeu TXA oral 250 mg 2 vezes ao dia por 60 dias. O grupo MT recebeu TXA oral e 2 sessões de microagulhamento. O grupo CT não recebeu microagulhamento e tomou placebo por 60 dias. Todos os participantes usaram protetor solar de amplo espectro (fator de proteção solar 50) durante o dia e creme de combinação tripla (Tri-Luma) à noite, em combinação com as intervenções por 60 dias (T60), seguido de manutenção até o dia 120 (T120).

Os indicadores analisados foram mMASI, MelasQoL e DifL (diferença da luminosidade colorimétrica da pele perilesional para melasma) no T0, T30, T60 e T120.

Todos os grupos apresentaram redução do mMASI em T30 e T60, no entanto, os grupos com TXA apresentaram melhora precoce (T30) superior ao grupo CT. Em T60, os grupos M, T e MT tiveram melhor desempenho do que o grupo CT. Não houve superioridade no grupo MT em comparação com os grupos M e T. No acompanhamento de manutenção (T120), o grupo T teve pior desempenho do que o grupo CT. Além disso, não houve diferença entre os grupos M e MT (Figura 22).

Todos os grupos apresentaram melhora nos escores de qualidade de vida, mas os grupos M e MT apresentaram resultados precoces (T30). A análise DifL revelou uma diminuição precoce no grupo MT, mas revelou a superioridade dos grupos T, M e MT sobre o grupo CT em T60.

Figura 22 – Mediana dos indicadores do estudo

Resultado	TC	T	M	MT
mMASI				
T0	3,6 (4,2)	5,0 (5,3)	6,5 (4,2)	5,4 (8,1)
T30	4,0 (4,7)	3,1 (2,1)*	4,4 (3,0)	2,2 (3,1)*
T60	3,2 (4,0)	1,8 (2,0)*	3,5 (2,6)	2,6 (2,5)*
T120	2,9 (3,5)	2,9 (2,7)*	3,4 (2,9)	2,7 (3,6)
MELASQoL				
T0	60,0 (21,0)	56,0 (11,5) y	49,0 (24,5)	52,5 (26,5)
T30	46,0 (19,0)	43,5 (17,5)*y	34,5 (26,5)*	28,0 (39,0)*
T60	41,0 (32,5)	32,5 (20,5)*	20,0 (20,0)	10,0 (8,5)
T120	40,0 (45,5)	30,5 (16,0)y	19,0 (13,0)	13,0 (16,5)
DifL				
T0	18,0 (18,1)	16,8 (13,9)	15,4 (20,1)	15,7 (13,0)
T30	16,2 (18,8)	13,7 (12,0) y	15,7 (22,6)	12,9 (14,6)*
T60	13,7 (15,4)	13,0 (13,6)*y	14,3 (23,1)*	12,1 (14,6)*
T120	13,0 (3,2)	14,6 (4,4)	12,6 (2,7)	12,3 (2,6)

CT, Controle; DifL, diferença entre a luminosidade colorimétrica (*L) da pele perilesional ao melasma; M, microagulhamento; MELASQoL, Escala de Qualidade de Vida do Melasma; mMASI, Melasma Area Severity Index modificado; MT, microagulhamento 1 ácido tranexâmico; T, ácido tranexâmico; T0, linha de base; T30, 30 dias; T60, 60 dias; T120, 120 dias.
*P # 0,05 comparado com CT por análise de covariância. y P
0,05 comparado com MT por análise de covariância.

Fonte: CASSIANO *et al 2020*

Os efeitos adversos entre aqueles que tomaram TXA oral foram náuseas, dor abdominal, perda de cabelo e visão turva. Um paciente teve que interromper o uso devido a cefaléia persistente. Um episódio de herpes simplex ocorreu em 3 pacientes após microagulhamento, e eles foram tratados com aciclovir.

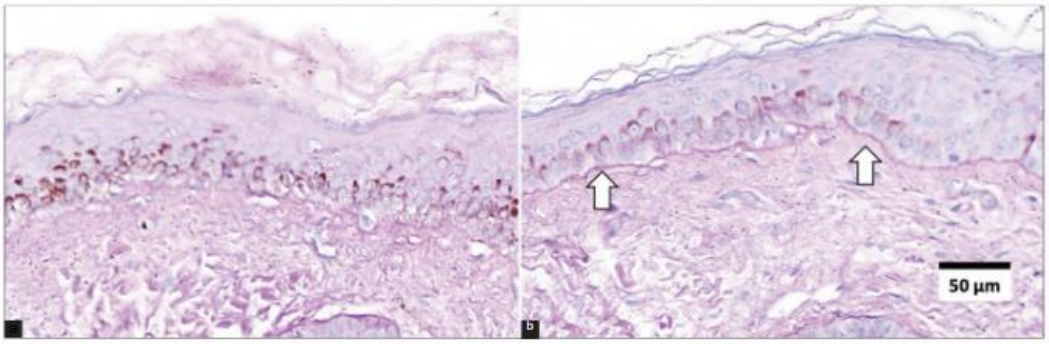
Os autores concluíram que o microagulhamento e o TXA melhoraram o desempenho do creme de combinação tripla, com um perfil seguro e efeitos adversos bem tolerados. As intervenções com microagulhamento parecem promover menor recidiva.

CASSIANO *et al.* em 2022a em continuiadade a seu estudo anterior, observou as mudanças histopatologicas ocorridas nos tratamentos de seu trabalho citado a cima (CASSIANO *et al.* 2020). Para isso, em D1 e D60 foram realizadas biopsia com punch de 3mm que foram analisadas histologicamente e quanto a reação imunohistoquimica. Esses resultados foram correlacionados as variáveis clinicas: mMASI, colorimetria no canal a (eritema) e no canal L (luminosidade) e ao ângulo tipológico individual (cor da pele).

Os grupos mostraram em media redução de 24% na densidade de melanina epidermica, sem alteração da melanina dermica. Esta redução está relacionada a colorimetria no angulo tipologico individual (ITA) mas mão no mMASI. A quantidade e a area dos melanocitos não mudou, porém houve redução media de 25% nos melanocitos pendulos, principalmente no grupo MTG (41%), e tambem foi correlacionada a variação do ITA. A extensão da camada basal intacta e não intacta

diminuiu principalmente nos grupos com microagulhamento (figura 23), MG 37% e MTG 49%.

Figura 23 – Corte histologico pele com melasma antes e depois do tratamento com terapia combinada e microagulhamento. Melhora da camada basal (setas)



Fonte: CASSIANO *et al.* 2022a

Houve 13% de aumento da espessura epidermica, principalmente no grupo TG e 6% de compactação media do extrato corneo, maior afinamento nos grupos controle e com acido tranexâmico (62%) do que nos grupos com microagulhamento. O aumento da espessura dermica se correlacionou com o mMASI. A elastose solar reduziu no grupo MG 16% e no MTG 27%. A imunocoloração VEGF aumentou em media 14% nos grupos, sendo correlacionada a variação nas celulas tronco, sendo maiores no grupo de microagulhamento. Não houve diferença na contagem de mastocitos ou em sua marcação CD34, nem no fator de crescimento dos queratinocitos (figura 24).

Os autores concluiram que os tratamentos estudados promovem mudanças na histologia da derme e da epiderme. O espessamento da epiderme está associado ao clareamento do melasma, mas a quantidade de melanina dermica parece não ter relação. Danos na barreira da pele e estimulos da angiogenese devem ser evitados nos tratamentos de melasma. O microagulhamento melhora os padrões de fotoenvelhecimento da pele e o acido tranexamic inibem as celulas tronco.

Figura 24 – Variáveis histologicas e imunohistoquimicas dos grupos

Table 2: Histological and immunohistochemical variables according to group (*n*=64)

Variable	CG	TG	MG	MTG	Total
Epidermal melanin (%)					
D1	52.0 (12.6)	52.8 (21.4)	52.2 (15.5)	47.6 (18.5)	51.1 (17.0)
D60	42.7 (15.4)[a]	32.1 (20.9)[a]	36.7 (17.5)[a]	40.2 (23.7)[a]	38.1 (19.6)[a]
Dermal melanin (×100, %)					
D1	4.2 (2.6)	4.6 (5.3)	3.0 (1.7)	2.9 (3.2)	3.7 (3.5)
D60	4.2 (2.8)	3.1 (2.8)	2.6 (1.6)	4.5 (3.5)	3.6 (2.8)
Basal layer melanocytes[b]					
D1	9.6 (2.7)	8.6 (1.8)	8.8 (1.4)	8.9 (2.3)	8.9 (2.1)
D60	9.7 (2.8)	9.0 (2.2)	8.4 (2.2)	7.7 (2.2)	8.7 (2.4)
Pendulum melanocytes[b]					
D1	1.7 (1.7)	1.8 (2.2)	1.5 (1.5)	2.3 (1.7)	1.8 (1.8)
D60	1.3 (1.6)	1.7 (1.5)	1.0 (1.4)	0.9 (1.1)[a]	1.2 (1.4)[a]
Area of melanocytes (μm²)					
D1	249.1 (59.1)	297.3 (47.7)	294.8 (63.8)	261.8 (72.3)	275.2 (64.5)
D60	259.8 (51.7)	276.4 (64.9)	276.5 (53.5)	241.5 (62.6)	263.2 (59.1)
Mast cells[b]					
D1	7.2 (3.4)	5.4 (2.9)	7.1 (4.4)	6.4 (2.3)	6.6 (3.3)
D60	6.1 (2.3)	6.7 (3.2)	7.3 (2.6)	7.4 (2.4)	6.9 (2.7)
BMZ discontinuities (%)					
D1	16.3 (14.5)	12.5 (15.8)	14.8 (9.8)	22.2 (13.6)	16.4 (13.8)
D60	12.3 (9.4)	13.2 (10.7)	10.7 (12.8)[a]	12.2 (12.8)[a]	12.1 (11.3)[a]
Thickness of the stratum corneum (μm)					
D1	56.7 (28.8)	54.6 (24.3)	54.2 (30.6)	49.0 (23.9)	53.6 (26.6)
D60	44.0 (26.1) [a]	48.7 (25.2)[a]	47.6 (32.3)	53.0 (26.8)	48.3 (27.3)[a]
Thickness of the epidermis (μm)					
D1	230.6 (53.0)	241.5 (52.8)	275.5 (91.0)	263.2 (74.7)	252.7 (70.3)
D60	255.0 (58.2)	284.1 (74.9)[a]	279.9 (47.7)	271.7 (66.3)	273.0 (62.1)[a]
Compaction of the stratum corneum (intense)					
D1	5 (31%)	4 (25%)	3 (19%)	4 (25%)	16 (25%)
D60	8 (53%)	8 (50%)	8 (50%)[a]	5 (33%)	29 (47%)[a]
Solar elastosis (moderate)					
D1	10 (63%)	11 (70%)	13 (88%)	14 (%)	48 (75%)
D60	9 (60%)	10 (63%)	7 (44%)[a]	5 (33%)[a]	31 (50%)[a]

[a]*P* (before×after) <0.05, [b]Units per field, CG: Control group, TG: Tranexamic acid group, MG: Microneedling group, MTG: Microneedling and tranexamic acid group, BMZ: Basement membrane zone

Fonte: CASSIANO *et al.* 2022a

SHIHAB *et al.* em 2020 avaliaram os efeitos da hidroquinona associada ao TXA oral, *versus* o uso apenas da hidroquinona tópica.

Mulheres, de 21 a 64 anos, com melasma moderado ou grave que estavam dispostas ao acompanhamento por 6 meses foram incluídos neste estudo. Melasma moderado foi definido como aqueles mMASI de 5 a 7,9 e melasma grave um mMASI ≥ 8. Os critérios de exclusão eram gravidez, amamentação, uso de hormônios exógenos, anormalidades de sangue, história de trombose, função renal anormal, uso de hidroquinona nos ultimos 3 meses , uso de esteróides tópicos, análogos de vitamina A, *peelings* químicos no último mês, ou qualquer história da terapia a laser ou abrasão mecânica do face.

Ao todo 50 pacientes elegíveis foram divididas de forma aleatoria e em quantidades iguais em Grupo A (Grupo TXA), recebendo 250 mg de TXA 2 vezes ao dia, ou Grupo B (grupo controle), recebendo cápsulas de placebo. Além disso, todos os indivíduos receberam filtro solar físico/químico sem óleo FPS 30 com instruções para aplicar pela

manhã e repitir a cada 2-3 horas, e creme de hidroquinona 4% para aplicar à noite. Eles também foram instruídos a evitar exposição ao sol.

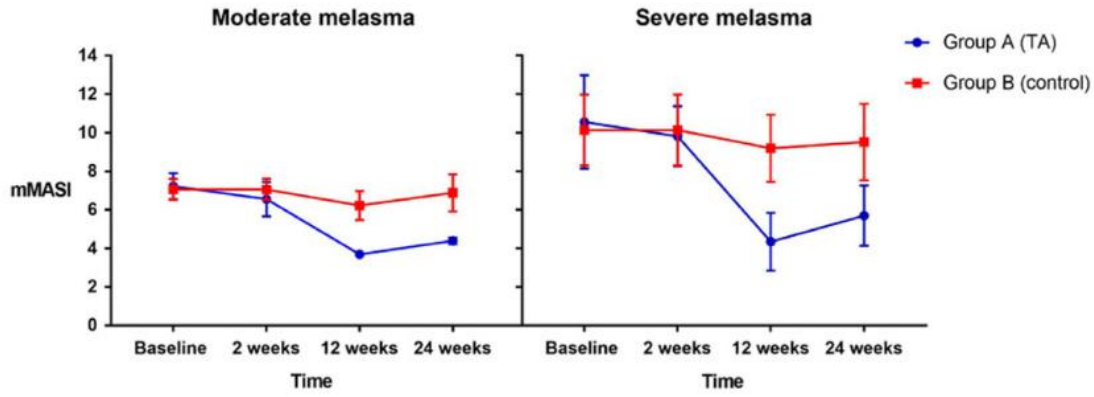
No início todas as pacientes foram fotografadas, o mMASI mensurado, e obtido o índice de melanina com o auxílio do Mexameter®.

As pacientes foram acompanhadas nas semanas 2, 4, 8 e 12 para monitorar efeitos colaterais e realização de fotografias. Na visita de controle da 2ª e 12ª semana o índice de melanina e o mMASI também foram coletados. Na semana 12, as pacientes responderam questionário sobre a satisfação com o tratamento e receberam também 60g de protetor solar para continuar o uso após o término da terapia. Na semana 24, fotos, mMASI e o índice de melanina foram novamente obtidos.

Os resultados na semana 2 mostraram 7,8% diminuição da pontuação do mMASI no grupo A, embora não tenha havido melhora no grupo controle. Houve uma diferença significativa em mMASI observadas na semana 12 no grupo A (55%) em comparação para o grupo de controle (10,9%), com redução média da pontuação 4,9 (grupo A) vs. 0,8 (grupo B). Pacientes com melasma grave tiveram uma diminuição 58% da média (de 10.55 para 4.34) no grupo TXA contra 9,2% da média (de10.13 a 9.19) no grupo controle. Aqueles com melasma moderado tiveram uma diminuição de 48% da média (de 7.23 para 3.69) *versus* 12% (de 7.06 para .,22). Foi encontrada excelente aderencia com ingestão de> 85% das cápsulas e aplicação da hidroquinona e protetor solar em ambos grupos.

Na última visita, 3 meses após o término do estudo com a medicação, 68% dos participantes tiveram acréscimo no mMASI, porém abaixo do índice de base. Neste momento, havia uma redução de 42% em mMASI no grupo TXA em comparação a 4,7% de diminuição no grupo controle, com uma diminuição média na pontuação bruta de mMASI de 3,9 contra 0,4. Pacientes do grupo TXA com melasma moderado tiveram diminuição de 39% (média de 4.39) na pontuação do mMASI *versus*. 2,5% (média de 6.88) nos controles, enquanto aqueles com melasma grave teve uma diminuição de 46% (média de 5.69) *versus*. 5,8% (média de 9.1) (figura 25)

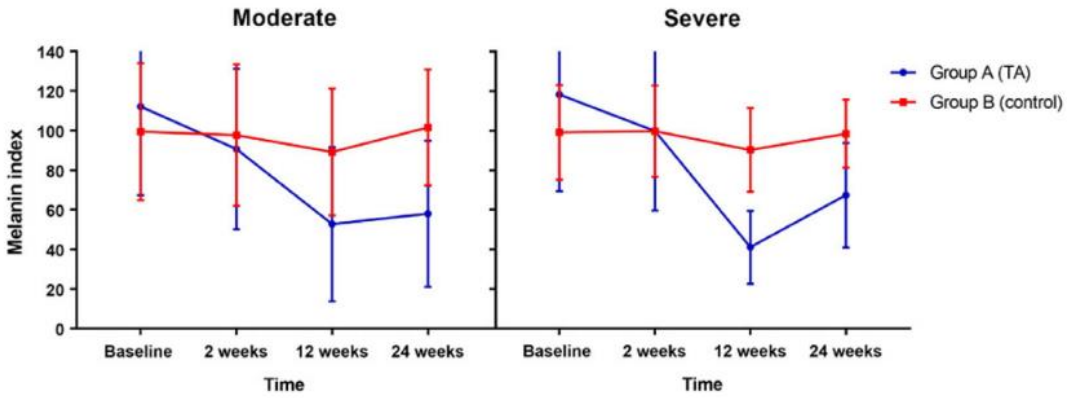
Figura 25 - Evolução mMASI para melasma moderado e severo.



Fonte: SHIHAB *et al.* 2020

No Indice de melanina houve diminuição a partir da semana 2 e que continuou até a semana 12. Essa diminuição foi maior no grupo TXA em comparação ao controle. Na semana 24, houve um aumento, no entanto permaneceu mais baixo nos dois grupos em comparação com a linha de base (figura 26).

Figura 26 - Evolução Indice de Melasma para melasma moderado e severo.



Fonte: SHIHAB *et al.* 2020

Na pesquisa de satisfação do paciente, 100% dos pacientes relataram satisfação geral com o tratamento do melasma, mas os resultados mostraram uma melhoria significativa no grupo de TXA comparado ao controle. No grupo A os pacientes relataram não estar mais incomodados com as manchas e que perceberam redução das manchas em 96% dos casos e 100% relataram que a pele estava mais clara; no

grupo controle, 9% apenas relatou não se incomodar mais com as manchas, 48% perceberam redução nas manchas e 60% que perceberam a pele mais clara.

Não foram observados eventos adversos graves. Nos dois grupos, 6% do paciente relataram eritema e prurido nos primeiros dias depois de aplicar a hidroquinona, mas mantiveram a terapia. Um paciente do grupo TXA reclamou de mudanças no ciclo menstrual.

Os autores concluíram que a associação do TXA oral a hidroquinona 4% tópica acelera de forma segura os resultados, aparecendo na 2ª semana. Relataram a importância de investigar a história clínica dos pacientes para evitar efeitos adversos graves, como tromboses, e recomendam que a associação seja feita em casos em que a terapia tópica não seja eficaz.

ELKAMSHOUSHI, ROMISY e OMAR em 2022 avaliaram a eficácia e segurança do ácido tranexâmico oral isolado, combinado com hidroquinona tópica 4%, e combinado com laser Q-switched Nd:YAG de 1064 nm de baixa fluência.

Foram selecionados 60 pacientes do sexo feminino com diagnóstico clínico de melasma misto. Os critérios de exclusão incluíram gravidez, lactação, uso contínuo de pílulas anticoncepcionais orais ou drogas fototóxicas, história de trombose, perfil de sangramento anormal, hipersensibilidade conhecida a TXA, doenças endocrinológicas e pacientes que receberam algum tratamento médico para melasma nos últimos três meses.

Todos os pacientes foram examinados na luz natural, sob a lampada de Wood e o exame dermatoscópico foi realizado no início do estudo e em cada visita de acompanhamento para avaliar a evolução de pigmentação e presença ou ausência de telangiectasia. Um marco anatômico foi usado no exame dermatoscópico para garantir comparações precisas. Cada local foi examinado duas vezes por meio de modo de contato para avaliação da pigmentação após branqueamento e pelo modo sem contato para avaliação de vascularização. Antes de iniciar a terapia os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais de coagulação (TP, TTP e NRI). O uso de protetor solar, evitar totalmente a exposição solar, ingestão de boa quantidade de água foram as orientações passadas a todos os pacientes.

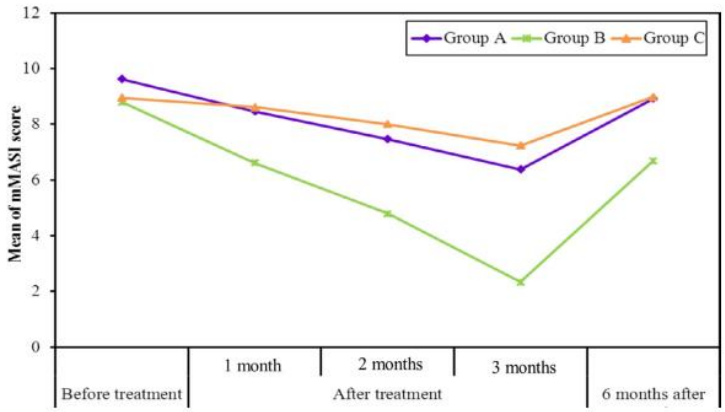
No grupo A os pacientes foram tratados com TXA oral 250mg 2 vezes ao dia por 3 meses; no grupo B, além o TXA oral foram tratados com creme de hidroquinona 4%, que deveria ser aplicada uma camada na area hiperpigmentada diariamente a noite; no grupo C foram associadas 2 sessões de laser Nd:YAG (1064nm com fluencia 850-

1200mJ/cm^2, frequencia 4-5Hz, e ponteira de 4mm) com intervalo de 1 mes entre cada além do TXA oral.

Foi usado mMASI para acompanhar a evolução do tratamento, com mensurações no inicio, mensalmente durante os 3 meses de tratamento, e 6 meses apos finalizar o tratamento. O exame com dermatoscopio e as respectivas fotos foram realizadas no inicio, mensalmente nos 3 meses do tratamento e 3 meses apos o termino do tratamento.

O mMASI inicial, 1º mes, 2º mes e 3º mes no grupo A foi 9.2, 8.10, 6.0 e 4.80. Para o grupo B foi 9.2, 7.2, 5.10, 2.10 e no grupo C 8.10, 8,10, 7.20 e 6.30 (figura 27). No primeiro mes não houve diferença significativa para nenhum dos grupos. No segundo mes, o grupo B apresentou melhor resultado, seguido do grupo A e do C, com diferença estatistica significativa. No terceiro mes esta melhora se manteve. No sexto mes, o grupo A, B e C apresentou mMASi médio de 7.65, 6.0 e 8.10 respectivamente. O percentual medio de melhoria do mMASI foi de 30,56% para o grupo A, 81,10% para o grupo B e 25,46% para o grupo C.

Figura 27 - Comparação mMASI de cada grupo durante o tratamento.



Fonte: ELKAMSHOUSHI, ROMISY e OMAR. 2022

A analise doas fotografias e dos exames com dermatoscopio foi realizada por um avaliador independente. Ao final do tratamento, 17 (85%), 20 (100%) e 14 (70%) dos pacientes do grupo A, B e C respectivamente tiveram melhora. No grupo A, 3 pacientes (15%) e no grupo C, 4 pacientes (20%) não apresentaram melhora. No grupo C 2 pacientes (10%) tiveram piora do melasma. A telangectasia reduziu em todos os grupos de forma significativa. No grupo A inciialmente 15 pacientes tinham

telangectasia e ao final do tratamento apenas 7; para o grupo B incialmente 18 e depois 7 pacientes e no grupo C inicialmente 13 e no final 7.

Na analise de 6 meses de acompanhamento, 10 (50%), 18 (90%) e 14 (70%) dos pacientes do grupo A, B e C respectivamente mostraram melhora; não apresentaram melhora 7 (35%), 2 (10%) e 14 (70%) dos pacientes nos grupos A, B e C; tiveram piora do melasma 3 (15%) e 4 (20%) dos pacientes dos grupos A e C.

O grupo A apresentou taxa de recorrencia de 45% e 10% de efeito rebote; no grupo B a taxa de recorrencia foi de 20% sem nenhum caso de efeito rebote; no grupo C a taxa de recorrencia foi de 80% com efeito rebote em 20%.

Coceira e irritação foram os efeitos colaterais mais comuns no grupo B (65%) e C (20%). Eritema foi relatado por 9 pacientes do grupo B (45%) e 15% dos pacientes do grupo C apresentaram hiperpigmentação pos inflamatoria.

4 DISCUSSÃO

O tratamento do melasma é um grande desafio para os profissionais. Por ser uma doença que ainda não se conhece exatamente a etiopatologia, as terapias existentes apenas controlam e previnem o agravamento do quadro. Infelizmente muitos casos são refratários aos tratamentos convencionais, ou após terminar a terapia, os resultados alcançados inicialmente não se mantem.

A exposição direta ao sol é fator determinante para o aparecimento do melasma. Em nossa revisão de literatura todos os estudos foram associados a protetores solares, sejam eles físicos, químicos ou mistos, com fator de proteção solar para UVB (FPS). Nas rotinas normais diárias, que não envolvam exposição solar direta, o FPS 30 previne vermelhidão na pele e fotoenvelhecimento. No entanto, a maioria das pessoas não aplicam a quantidade necessária, nem reaplicam conforme deveriam durante o dia, sendo mais recomendado para pacientes com desordens pigmentares protetores com FPS maiores de 50. A radiação UVA é a mais melanogenica e alcança seus valores mais altos nas primeiras horas da manhã, mesmo em dias nublados, passando pelas janelas comuns. Ela que demanda grande atenção no controle do melasma durante e após o tratamento. A proteção contra a radiação UVA é determinada pelo PPD – *persistent pigmenty darkening*. Protetores com PPD muito alto acabam por comprometer a cosmética do produto, então em geral PPD entre 20 e 30 são os recomendados para pacientes com melasma. A radiação

da luz visível (VL), em especial azul e violeta, também induzem a melanogenese. Protetores com cor são indicados para proteção contra a radiação da VL, enquanto sais de oxido de ferro parecem fornecer melhor desempenho contra o melasma. (CASSIANO *et al.* 2022b).

De forma geral, estudos mostram que o ácido tranexâmico é a única modalidade de tratamento que previne a ativação dos melanócitos pela luz solar, hormônios e injurias na pele através da inibição do sistema de plasmina/plasminogênio (COLFERAI, MIQUELIN, STEINER, 2019). A aplicação tópica mostrou-se pior que a aplicação intradérmica ou seu uso oral.

Observada a eficácia do uso oral do ácido tranexâmico, os estudos aqui apresentados mostram melhoras no MASI/ mMASI em todos os casos, independente da dose ou do tempo de tratamento dos estudos, com taxas de melhora que variam de 25% a 100%, mas na média alcançou-se resultados de 50%. Uma variável importante neste ponto de discussão é o tipo qualitativo de melasma, proposto por RODRIGUES *et al*. 2016: melasma leve, moderado e severo. Os estudos mostram que quanto maior a severidade do Melasma, mais difícil de alcançar e manter os resultados.

A partir de então a discussão para a dose, tempo de terapia e efeito surge como uma aliada importante no momento de estabelecer estratégia para o tratamento do melasma. Casos mais leves responderão a praticamente todas as terapias disponíveis no mercado, mas os casos moderados a severos, refratários a tratamentos convencionais, precisam de maior atenção.

A dose mais frequentemente usada nos estudos foi 250mg 2 vezes ao dia por 12 semanas. Esta dosagem foi recomendada por WANG *et al.* 2023. Em seu estudo apesar de encontrar a dose ótima como 750mg/dia, apresentou a dose aplicada nos trabalhos que realizamos como compatível com bons resultados. Já ZHU *et al* (2019) propõe que a terapia se inicie com doses mais altas (1500mg/dia) para chegar ao resultado mais rápido, já aparentes na 4ª semana. A partir da 8ª semana todas as doses por ele testada alcançaram bons resultados. CHOWDHARY *et al.* em 2021ao comparar as doses de 500mg 2x/dia e 250 mg 1 vez/dia encontrou resultados semelhantes, com resultados mais rápidos na dose mais alta, mas no final resultados semelhantes e por isso sugere iniciar com dose mais alta e depois reduzir para dose mínima , uma vez que os efeitos adversos ao ácido tranexâmico de uso sistêmico são dose dependente. CASSIANO *et al* 2022b com base nos resultados de ZHU *et al*, no

qual no final os resultados serão iguais, prefere que seja ministrado 250 mg 2 vezes ao dia por um período 2 a 4 meses, reduzindo os riscos de trombose e demais efeitos adversos associados a terapia com TXA oral.

A taxa de recorrência, ou redução dos resultados alcançados também foi avaliada na maioria dos estudos. O acompanhamento médio pós término de uso da droga foi de 3 meses. A maioria dos estudos mostrou que o efeito se manteve, porém há casos de recidivas ou redução na taxa de melhora (apesar de nos estudos aqui apresentados nunca retornarem ao estágio inicial). Lee *et al.* 2016 apresentou um estudo retrospectivo com amostra significativa (561 pacientes) e relatou que apenas 27,2% dos pacientes tiveram recaídas após 7 meses, no entanto na análise de seus dados não considerou a ausência de 53,3% de sua amostra neste controle. Se considerar somente os pacientes que realmente foram acompanhados no período, a taxa de recorrência subiria para 58,29% (137 de 235 pacientes acompanhados recidivaram).

Em busca de alternativas para melhorar e sustentar os resultados, as terapias associadas ganham grande destaque.

O uso de agentes clareadores tópicos nos tratamentos de melasma é muito frequente, sendo a hidroquinona (HQ) e o creme de tripla combinação (TCC) considerados o padrão ouro. Geralmente a HQ a 4% associada ao protetor solar de amplo espectro reduz o mMASI entre 30 e 40% após 8 semanas e chega a 45 a 55% em 16 semanas. Seu uso pode ser estendido por até 1 ano. A associação de retinoides e corticoesteroides tópicos otimizam o efeito da hidroquinona. Kligman e Wills em 1975 descobriram que a associação de 5% hidroquinona, 0,1% tretinoina e 0,1% dexametasona clareiam a pele. Atualmente uma versão modificada (TCC) associa 4% de hidroquinona, 0,05% tretinoina e 0,01% de acetonido de fluocinolona, e associada ao protetor solar reduz mMASI entre 30 e 40% nas primeiras 8 semanas e 50 a 60%em 16 semanas. O uso intermitente por até 6 meses do TCC tem se mostrado seguro. O uso destes clareadores pode causar efeitos adversos como dermatites, leucodermia, vermelhidão e telangectasia, e nem a hidroquinona, nem a tretinoina devem ser usados durante a gestação (CASSIANO *et al.* 2022b).

Por conta de seus resultados sedimentados, muitos estudos associam a HQ, TCC ou FbTC para comparar os efeitos com outras terapias, e a associação com o uso de ácido tranexâmico oral não foi diferente. Todos os trabalhos usaram a dosagem de 250mg 2 vezes ao dia, por intervalos de 8 a 12 semanas. O uso do ácido

tranexâmico oral mostrou-se estatisticamente significante pior que a fórmula Kligman, quando avaliado por SAHU *et.al*. em 2020. A terapia com a fórmula Kligman alcançou 30% de melhora no mMASI contra 25% do TXA oral. O autor não estudou a recorrência/ regressão dos resultados a longo prazo, mas devido aos efeitos colaterais da fórmula Kligman, sugere que o ácido tranexâmico oral possa representar um poderoso aliado no tratamento do melasma. MINNI e POOJARY (2020) associaram o TXA oral a acetonido fluoconasida (FbTC) e perceberam que esta associação traz 65,6% de melhora contra 27,1% do uso isolado do agente tópico. A recorrência diminui nos casos de associação. Nos pacientes sem o TXA oral 64,4% recidivaram contra 18,3% dos que foram tratados com TXA oral associado.

SHIHAB et al. em 2020 fez um estudo semelhante usando a hidroquinona 4% e, a associação do TXA oral com a hidroquinona trouxe melhores resultados (55% contra 10,9% de melhoria). Na análise de recidivas, ambos os grupos involuíram, mas o grupo com as terapias associadas manteve um resultado de 42% em relação ao estado inicial, contra 4,7% do uso isolado da hidroquinona.

Nas análises histológicas, a associação do microagulhamento com o TXA oral mostrou-se uma terapia interessante na redução da recorrência ou regressão dos resultados no tratamento do melasma. A função barreira, importante para o sucesso do tratamento, o aumento da espessura epidérmica, a integridade da camada basal, além da redução da melanina epidérmica foi muito melhor com a associação de microagulhamento e TXA oral. O acido tranexâmico auxilia no controle inflamatório, reduz a contagem de mastócitos, reduz a incontinência de melanina. Outra questão sabida no melasma é seu componente vascular e o ácido tranexâmico se mostrou eficaz na redução da densidade, do calibre e do fluxo vascular.

ELKAMSHOUSHI, ROMISY e OMAR em 2022 comparou o TXA oral como monoterapia, associado a hidroquinona 4% e, associado ao laser Nd:Yag. O TXA oral em associação com a hidroquinona trouxe melhora de 81,1%; contra 30,56% da monoterapia e 25,46% da associação com laser Nd:Yag. Quanto a recidiva todos perderam resultados, mas no grupo de associação com o laser os valores voltaram aos de antes do tratamento. Este assunto requer uma análise, pois provavelmente o uso do laser prejudicou de alguma forma o desempenho. Os autores sugerem que o fato da maioria dos pacientes serem fototipo V, a indicação da terapia a laser foi equivocada.

A eficácia do ácido tranexâmico é comprovada cientificamente, mas o risco de eventos tromboembólicos e suas sequelas preocupam os terapeutas. Dos estudos analisados nenhum referiu efeito adverso grave, exceto Lee *et.al.* 2016 que relatou um caso de tromboembolia pulmonar venosa, mas que mais tarde foi descoberto que a paciente possuía uma deficiência hereditária na proteína S (anticoagulante plasmático), que a predispunha a trombose venosa.

A atenta observação ao histórico clínico do paciente antes de ministrar o TXA oral foi relatado em 100% dos trabalhos. Pacientes com disfunção renal, câncer, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, que façam terapia anticoagulante, com histórico doença tromboembólica, gravidas, que façam uso de contraceptivos orais, reposição hormonal, sejam fumantes ou tenham previsão de viagens de longa distância são contraindicados para o tratamento com TXA oral (BALA *et al.*2018). Testes de coagulação também estiveram presentes na maioria dos métodos realizados (TP, TPP e NRI), em alguns casos estes indicadores foram monitorados no início e no fim do tratamento, sem apresentar alterações da normalidade.

Os principais efeitos adversos apontados pelos participantes dos estudos foram desconforto gastrointestinal (náusea, vomito, diarreia, dor de estomago), dor de cabeça e alteração menstrual. Houve 2 estudos que relataram 1 caso cada de visão turva. Os cuidados adotados inicialmente aos estudos mostram que há segurança para controle dos efeitos adversos. MINNI e POOJARY (2020) optaram por introduzir ranitidina 150mg 2 vezes ao dia nos tratamentos com o TXA oral, mesmo assim tiveram relatos de desconforto gastrointestinal.

5 CONCLUSÃO

O uso oral do ácido tranexâmico com dosagem 250mg, ministrado 2 vezes ao dia por 12 semanas se mostrou eficaz e seguro no tratamento de melasma. Apesar de dosagens mais altas alcançarem resultados mais rapidamente, a relação dose e efeitos adversos deve ser considerada. Os estudos mostraram que mais importante que a dose é o tempo de tratamento e sua associação com protetores solares de amplo espectro, controlando o fator desencadeador primordial para o melasma que é a exposição à radiação UV.

Associar outras terapias é bem interessante, pois ocorre a potencialização dos resultados. O microagulhamento pode ser uma das terapias associadas como

padrão, uma vez que sua associação ao ácido tranexâmico mostrou melhora da função barreira da pele, reestruturando a membrana basal que é bem comprometida no melasma e aumentou a espessura epidérmica. Com base nas evidências de uso de ácido tranexamico injetável alcançar bons resultados, associar seu uso no microagulhamento pode ser interessante. O uso de terapias tópicas também tem seu valor, mas as convencionais com hidroquinona ou creme de tripla combinação causam efeitos adversos desconfortáveis ao paciente, sendo necessário avaliar um protocolo de associações de terapias diversificado. Os benefícios de terapias associadas a tecnologias não foi o foco deste trabalho, mas também pode ser uma alternativa.

A adoção da terapia oral deve ser criteriosa, levando em conta a história médica do paciente para evitar efeitos adversos graves. Ela está indicada principalmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais, ou que apresentam grande taxa de recidivas em curto prazo de tempo, mas é sabido que o melasma não tem cura no momento e requer terapia de acompanhamento constante.

Quanto a satisfação do paciente, o alinhamento de expectativas é fundamental, assim como sua ciência dos riscos envolvidos e cuidados pré, trans e pós tratamento, que devem ocorrer de forma clara e objetiva, por escrito e ter o de acordo do paciente.

REFERENCIAS

BALA, Harini Rajgopal *et al*. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. **Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery***.* v. 44, n. 6, p. 814-825. 2018.

BALA, Harini Rajgopal *et al*. Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Tranexamic Acid in the Treatment of Moderate-to-Severe Melasma in an Australian Cohort. **Indian journal of dermatology**. v. 67, n. 4, p: 454-458, Jul-Aug.2022.

CASSIANO, Daniel Pinho *et al*. Efficacy and safety of microneedling and oral tranexamic acid in the treatment of facial melasma in women: An open, evaluator-blinded, randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology** .v. 83, n. 4, p. 1176-1178. 2020

CASSIANO, Daniel Pinho *et al*. 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. 2022a.

CASSIANO, Daniel Pinho. *et al.* Update on Melasma – Part II: Treatment.**Dermatol Ther (Heidelb).** v.12, p. 1989-2012. 2022b.

CHOWDHARY, Bhumika *et al*. 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.** v. 313, N. 2, P. 109-117. 2021.

COLFERAI, Mariana Morais Tavares; MIQUELIN, Gabriela Momente; STEINER, Denise. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of Melasma. **J Cosmet Dermatol.** v. 18, p. 1495-1501.2019.

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**. v. 78, n. 2, p. 363-369. 2018.

EL HADIDI, Heba; MOSAAD, Rana; RAGAB, Nanis. The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in Melasma - A randomized clinical trial. **Dermatologic therapy .** v. 34, n. 3, e14924. 2021
ELKAMSHOUSHI, Abdelaal M; ROMISY, Doaa; OMAR, Salma S. Oral tranexamic acid, hydroquinone 4% and low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser for mixed melasma: Clinical and dermoscopic evaluation. **Journal of cosmetic dermatology**. v. 21, n. 2, p. 657-668. 2022.

ESPOSITO, Ana Claudia Cavalcante *et al.* Update on Melasma – Part I: Pathogenesis. **Dermatol Ther (Heidelb)**. v. 12, n. 9, p. 1967-1988, Sep. 2022.

KHURANA, Vinod K *et al*. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma.

Indian journal of dermatology, venereology and leprology. v. 85, n. 1, p. 39-43. 2019.

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.** v.75, n. 2, p. 385-92. 2016.

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 : JEADV.** v. 34, n. 11, p. 2636-2644. 2020.

NAGARAJU, Donthula *et al*. Efficacy of oral tranexemic acid in refractory melasma: A clinico-immuno-histopathological study. **Dermatologic therapy**. v. 31, N. 5, e12704. 2018.

NGUYEN, Jennifer *et al.* Effect of oral tranexamic acid on erythema index im patients with Melasma. **Australian Journal of Dermatology**. v. 62, n. 2, p. 206-209. 2021.

PANDYA, Amit G *et al*. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 64, n.1, p. 78-83, e1-2. 2011

POMERANTZ, Hyemin *et al*. Dynamic Optical Coherence Tomography of Cutaneous Blood Vessels in Melasma and Vessel Response to Oral Tranexamic Acid. **Lasers in surgery and medicine.** v. 53, n. 6, p. 861-864. 2021.

RODRIGUES, Michelle *et al*. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). **JAMA dermatology** . v.152, n. 9, p. 1051-2. 2016.
SAHU, Pooja J *et al*. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. **Journal of cosmetic dermatology.** v. 19, n. 6, p. 1456-1462. 2020

SHIHAB, Nahla *et al.* Randomised, controlled, double-blind study of combination therapy of oral tranexamic acid and topical hydroquinone in the treatment of melasma. **Australas J Dermatol**. v. 61, n. 3, p.237-242. Aug. 2020.

WANG, Jordan V., JHAWAR, Nikita; NAZANIN, Saedi. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 12, n. 8, p. E73-E74, Aug. 2019.

WANG, Wei-Jen *et al*. The optimal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology** .v. 89, n. 2, p. 189-194. 2023.

ZHU, Chen-Yu *et al.* Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. **European journal of dermatology :** EJD. v. 29, n. 1, p. 55-58. 2019.