

Utilização oral do ácido tranexâmico aplicado à hiperpigmentação cutânea: uma revisão

Oral use of tranexamic acid applied to cutaneous hyperpigmentation: a review

Uso oral del ácido tranexámico aplicado a hiperpigmentación: una revisión

Recebido: 08/05/2023 | Revisado: 17/05/2023 | Aceitado: 18/05/2023 | Publicado: 23/05/2023

Cristiane Maria Barbosa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8686-1423>

Centro Universitário Unifavip, Brasil

E-mail: cristianembsilva30@gmail.com

Natália Crisostimo Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7732-3847>

Centro Universitário Unifavip, Brasil

E-mail: crisostimonath@gmail.com

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário Unifavip, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

Resumo

A hiperpigmentação cutânea, comumente chamada de melasma, uma condição sem causa clara localizada na face e caracterizada por manchas irregulares com elevado grau de vascularização, coloração marrom de alta intensidade, resultantes da deposição de melanina derivada da oxidação da tirosina nos melanócitos localizados na camada basal da epiderme. Mesmo afetando ambos os sexos, sua ocorrência maior é em mulheres. As análises realizadas apontam que o ácido tranexâmico apresenta-se como uma opção aos cuidados no melasma, mesmo os tratamentos disponíveis não tendo eficácia absoluta. O objetivo deste artigo é relatar a ação do ácido tranexâmico e suas vias de administração oral, com ou sem outros meios de tratamento. A metodologia utilizada para o estudo revisão integrativa de estudos duplo-cego. Foram selecionados 86 artigos entre os anos de 2012 e 2022, os quais foram selecionados após aplicados os critérios de exclusão e inclusão. Os resultados indicam que o ácido tranexâmico oral é eficaz e apresenta baixos efeitos colaterais, o que favorece a adesão dos pacientes ao tratamento. Concluindo que essa terapia pode ser uma opção promissora para o tratamento do melasma.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico; Hiperpigmentação; Melanose.

Abstract

Hyperpigmentation of the skin, commonly called melasma, is a condition without a clear cause located on the face and characterized by irregular patches with a high degree of vascularity, intense brown coloration resulting from the deposition of melanin derived from the oxidation of tyrosine in melanocytes located in the basal layer of the epidermis. Although affecting both sexes, it occurs more frequently in women. Analyses indicate that a tranexamic acid is an option for melasma care, even though the available treatments do not have absolute efficacy. The objective of this article is to report on the action of tranexamic acid and its oral administration routes, with or without other treatment methods. The methodology used was an integrative review of double-blind studies, selecting 86 articles between 2012 and 2022, and applying inclusion and exclusion criteria. The results indicate that oral tranexamic acid is effective and has low side effects, which favors patient adherence to treatment, concluding that this therapy can be a promising option for melasma treatment.

Keywords: Tranexamic acid; Hyperpigmentation; Melanosis.

Resumen

La hiperpigmentación cutánea, comúnmente llamada melisma, es una condición sin causa clara localizada en la cara y caracterizada por manchas irregulares con alto grado de vascularización, coloración marrón de alta intensidad, resultantes de la deposición de melanina derivada de la oxidación de la tirosina en los melanocitos localizados en la capa basal de la epidermis. Aunque afecta a ambos sexos, su ocurrencia es mayor en mujeres. Los análisis realizados indican que el ácido tranexámico se presenta como una opción para el cuidado del melisma, aunque los tratamientos disponibles no sean absolutamente efectivos. El objetivo de este artículo es relatar la acción del ácido tranexámico y sus vías de administración oral, con o sin otros medios de tratamiento. La metodología utilizada para el estudio es la revisión integrativa de estudios doble ciego. Se seleccionaron 86 artículos entre los años 2012 y 2022, los cuales se eligieron después de aplicar los criterios de exclusión e inclusión. Los resultados indican que el ácido tranexámico

oral es efectivo y presenta bajos efectos secundarios, lo que favorece la adherencia de los pacientes al tratamiento. En conclusión, esta terapia puede ser una opción prometedora para el tratamiento del melasma.

Palabras clave: Ácido tranexâmico; Hiperpigmentación; Melanosis.

1. Introdução

A melanina tem origem por meio da oxidação da tirosina que ocorre dentro dos melanócitos, e se transforma em diidroxifenilalanina (DOPA). A junção dos melanócitos, queratinócitos e das células de Langerhans originará o processo chamado de melanogênese, que por sua vez, é controlada pelo hormônio melanócito-estimulante (MSH) (Na et al., 2012). A polimerização da tirosina resultará em sua deposição, que será feita em vesículas conhecidas por melanosomas, que se deslocam através dos prolongamentos citoplasmáticos dos melanócitos e são transferidos para os queratinócitos através de um processo de secreção (Rodrigues, 2014).

A hiperpigmentação cutânea ou deposição excessiva de melanina, acomete em especial as mulheres e possuem pontos desafiadores na estética por não apresentar causa específica. Entretanto, fatores como exposição solar, gravidez, pré-disposição genética, uso de anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal podem desencadear manchas na pele (Tan et al., 2016).

As formas de tratamentos para os casos de hiperpigmentação, tem o objetivo de minimizar o tom escuro das manchas, uniformizando a pele e regulando sistemas do corpo que podem influenciar como desencadeantes do melasma (Nguyen et al., 2020).

Avanços nas pesquisas demonstraram que a utilização do ácido tranexâmico (AT) oral, isolado ou associado a outros meios, pode ser um método promissor no tratamento do melasma (Cassiano et al., 2020). O ácido tranexâmico apresenta o mecanismo de inibir a plasmina induzida por radiação ultravioleta nos queratinócitos, impedindo a ligação do plasminogênio com os queratinócitos. Desta forma, resultando em uma menor quantidade de ácido araquidônico disponível, diminuindo a produção das prostaglandinas, por fim, redução da melanogênese nos melanócitos. O AT também pode inibir a atividade indutora de tirosinase sem afetar a viabilidade dos melanócitos. (Appannavar et al., 2021).

Na dermatologia se faz necessário a busca por novos ativos que contribua na melhora do melasma devido às limitações de tratamento, como causa inexistente da patologia e lacunas na literatura. O ácido tranexâmico passou a ser aceito na dermatologia onde estudos mostraram eficácia na diminuição da cascata inflamatória da face com doses adequadas (Ebrahim et al., 2020).

2. Metodologia

O presente estudo aborda uma revisão integrativa (RI) sobre o uso do ácido tranexâmico oral no tratamento do Melasma. A pesquisa foi iniciada a partir de uma pergunta primária: o ácido tranexâmico oral é eficaz e seguro no tratamento do melasma? Para busca dos artigos científicos, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), uma ferramenta que permite a busca de forma controlada e organizada. Os descritores utilizados foram: Oral Tranexamic Acid, Hyperpigmentation e Melanosis. A busca foi realizada em bases de dados como PubMed, Scielo, Semantic Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2012 a 2022, a fim de incluir o maior número possível de estudos.

Em seguida, os dados foram extraídos através da leitura do título, resumo, análise do tipo de estudo, identificação dos tópicos de interesse e síntese dos resultados apresentados na revisão (Mendes; Silveira; Galvão, 2019). Os critérios de inclusão para seleção dos estudos foram: ensaios clínicos duplo-cegos que avaliaram a ação do ácido tranexâmico oral na fisiopatologia do Melasma; estudos comparativos entre tratamentos já utilizados e associados ao ácido tranexâmico oral; estudos com participantes de ambos os sexos e de diferentes faixas etárias; e apenas estudos que avaliaram a eficácia do ácido

tranexâmico oral em pacientes com melasma, excluindo outras condições de hiperpigmentação. Foram incluídos artigos pagos e/ou gratuitos, em língua portuguesa e/ou inglesa, publicados em revistas e periódicos científicos.

Já os critérios de exclusão foram aplicados a estudos que não utilizaram o ácido tranexâmico no tratamento do Melasma; revisões de literatura; artigos publicados em fontes não confiáveis; artigos originais pagos que não apresentaram o texto completo; artigos publicados fora do período desejado; estudos que não abordaram diretamente o tema da revisão; artigos duplicados; monografias e dissertações.

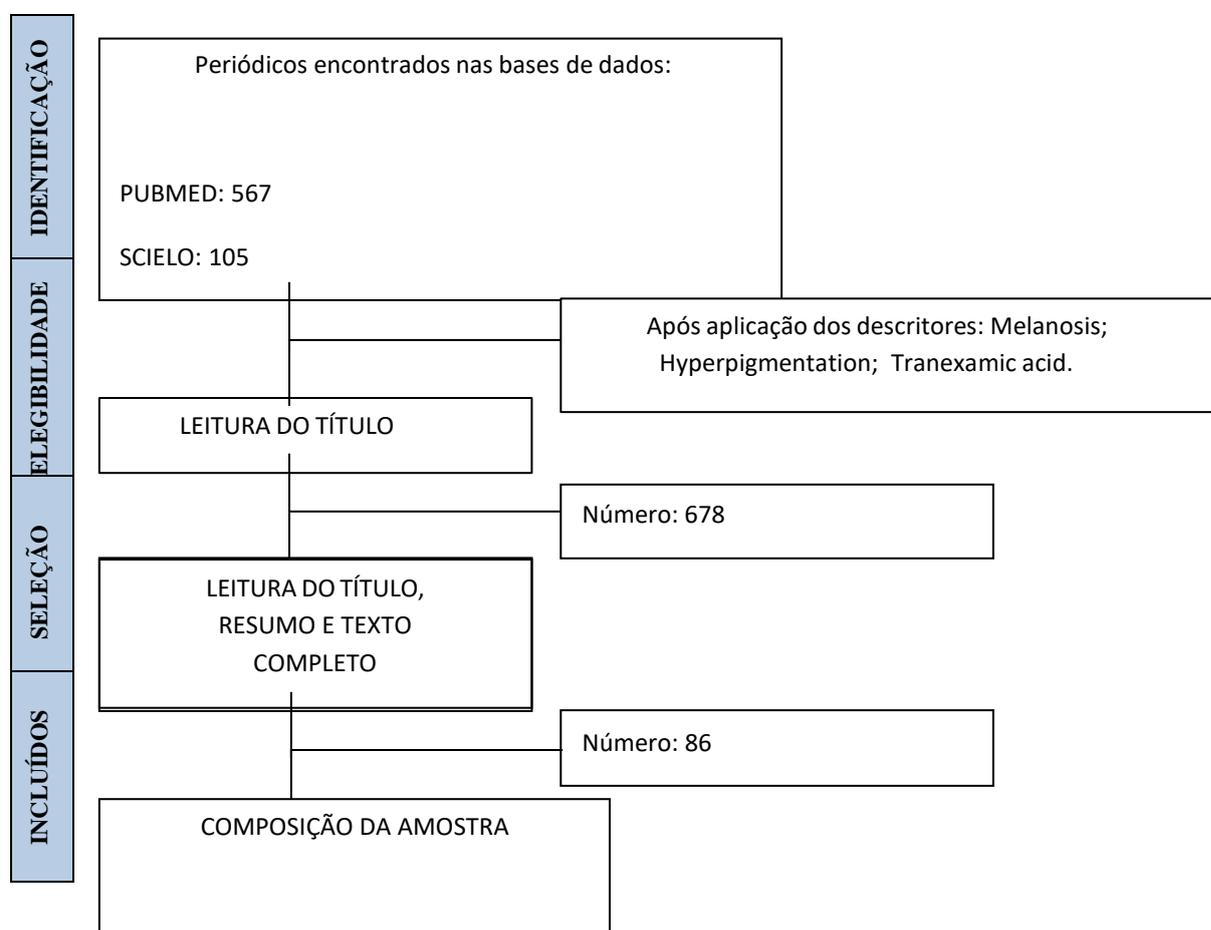
A análise e interpretação dos resultados foram realizadas minuciosamente através da leitura e interpretação dos resultados, comparando-se a metodologia dos estudos e a eficácia apresentada.

3. Resultados e Discussão

Após a inserção dos descritores foram encontrados 3.458 artigos, dentre eles 567 na PUBMED, 105 na Scielo, 241 na Semantic Scholar, e 2.545 na BVS. Contudo, dos 3.458 periódicos encontrados 2.694 não atendiam aos critérios de inclusão. Por fim, restaram apenas 764, os quais foram lidos os títulos e eliminados 678. Seguindo para análise criteriosa do resumo apenas 86.

Em última análise foram lidos os artigos restantes e incluídos 22, que abordam e correspondem à pergunta norteadora referente ao efeito e segurança do ácido tranexâmico oral utilizado no tratamento do melasma, como demonstrado no fluxograma a seguir. (Figura1)

Figura 1- Fluxograma de pesquisa.



Fonte: Autores (2023).

Após a seleção da amostra composta por 20 artigos, dos quais 8 foram encontrados na Pubmed, 5 na Scielo e 7 na Semantic Scholar, permitiu a visualização do método utilizado em cada estudo, ano de publicação, o país que os estudos foram realizados: Indonésia, Japão, Taiwan, China, Tailândia, Singapura, Estados Unidos, Paquistão, Brasil, Índia, Coreia, Egito, Nepal, Irã e Austrália, objetivo de cada estudo e sua conclusão. Os estudos em questão, analisaram e concluíram que o ácido tranexâmico oral pode ser utilizado no tratamento do melasma com efetividade e segurança, respondendo assim à pergunta norteadora. No que se refere a idioma de publicação, a maior parte dos periódicos foram encontrados em inglês, como apresentado no quadro a seguir (Quadro1).

Quadro 1 – Caracterização quanto aos autores, título, ano e periódico da amostra final.

Título	Autores	Ano País	Método	Objetivo	Resultado /Conclusão
Oral tranexamic acid (AT) in the treatment of melasma: a retrospective analysis	Hwee Chyen Lee ,Tien Guan Steven Thng , CheeLeokGoh	2016 Paquistão	Análise retrospectiva	Avaliar os resultados do tratamento e os efeitos adversos da AT oral no melasma em uma população asiática.	A AT oral pode ser um adjuvante eficaz para o melasma refratário. No tratamento de 4 meses, 89,7% da população apresentou melhora, 10,0% não apresentaram melhora e 0,4% pioraram. Portanto, deve ser feita uma triagem cuidadosa dos fatores de risco pessoais e familiares para tromboembolismo antes do início.
Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: a pilot study	Safoora Aamir, Riffat Naseem	2014 Paquistão	Estudo piloto	Avaliar a eficácia e segurança do ácido tranexâmico (AT) oral no tratamento de melasma na população paquistanesa.	65 pacientes com melasma moderado a grave foram incluídos no estudo. A idade média tinha 36 anos. 41 pacientes tiveram bom, 15 tiveram excelente e 8 pacientes tiveram melhora razoável. Nenhum dos pacientes teve efeitos colaterais sistêmicos graves, apenas algumas tiveram oligomenorréia, palpitação e desconforto gástrico. A satisfação dos pacientes também foi notada.
Efficacy of oral tranexamic acid versus triple combination for the treatment of melasma: a prospective, double-blind, randomized controlled trial	Shruti;ROHI; PISE, Gajanan.	2021 Índia	Estudo randomizado	Comparar a eficácia terapêutica do ácido tranexâmico oral versus a combinação tripla tópica para o tratamento do melasma usando o escore MASI. Comparar o perfil de efeitos adversos de cada modalidade de tratamento	No melasma epidérmico, a combinação tripla tópica é preferível ao ácido tranexâmico oral. Na variedade dérmica e mista, o ácido tranexâmico oral é melhor. Ambos os grupos apresentaram diminuição significativa no escore MASI em cada visita de acompanhamento, sem diferença estatisticamente significativa.
Oral tranexamic acid in One open randomized double blind Safety and effectiveness of microneedling Treatment of facial melasma in women: Clinical factorial test.	Daniel Cassiano, Ana Cláudia Cavalcante Esposito , Karim, Hassun , Ediléia Bagatina , Mariana Modesto D A Lima , Emerson V A, Lima , Luciana Donida Bartoli Miot, Hélio Amante Miot	2019 Brasil	Ensaio Fatorial duplo-cego controlado randomizado aberto	Avaliar a eficácia, segurança, impacto na qualidade de vida e remissão promovida por microagulhamento, ácido tranexâmico oral e sua associação para o tratamento de melasma em mulheres.	O indicador mMASI diminuiu em todos os grupos ($p < 0,5$), com superioridade ao TA que resultou em ($p = 0,5$). Portanto, o ácido tranexâmico oral foi seguro e evidenciou eficácia adicional ao tratamento, associado ao microagulhamento.
Role of oral tranexamic acid in Melasma patients treated with IPL and Low fluence QSNd: YAG laser	Hyun Hee Cho, Mira Choi, Soyun Cho & Jong Hee Lee	2012 Coreia	Estudo Clínico	Realizado para avaliar a eficácia clínica e segurança do TNA oral como adjuvante ao tratamento com luz intensa pulsada (IPL) a laser no melasma.	A pontuação mMAIS diminuiu em todos os grupos de estudo, concluindo que o TNA oral pode melhorar a eficácia clínica no tratamento de melasma à base de luz ou laser, especialmente durante o período de exposição solar relativamente alta, sem efeitos adversos graves.
Tranexamic acid for Melasma treatment: a split face study	Howyda M Ebrahim, Ahmeddisse Abdelshafy, Fathia Khatib, Khaled Gharib	2020 Egito	Estudo Clínico	Este estudo foi realizado para avaliar o efeito terapêutico e a segurança do TXA por injeção intradérmica versus TXA com microagulhamento para o tratamento do melasma	Após o tratamento o escore mMASI foi reduzido em ambos os lados tratados sem efeitos adversos. A satisfação dos pacientes foi maior no lado tratado com microagulhamento do que no lado intradérmico injetado. No entanto, concluiu-se que a injeção intradérmica e o microagulhamento de TXA podem ser seguros e eficazes no tratamento do melasma. O microagulhamento de TXA foi significativamente mais satisfatório para os pacientes.
Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined treatment of oral tranexamic acid and 4% topical hydroquinone	Vahideh Lajevardi , Afsaneh Ghayoumi , Robabeh Abedini , Hamed Hosseini Azadeh Goodarzi , Zahra Akbari ,	2016 Irã	Ensaio Clínico randomizado, de superioridade, cego para avaliadores e analistas	Conduzir um ensaio clínico randomizado, paralelo, de superioridade, controlado para comparar a eficácia clínica e a segurança da AT oral mais HQ vs. HQ isoladamente no	Após o período de 6 meses de tratamento a média geral do score mMASI no grupo intervenção foi 1,8 pontos menor do que nos controles (intervalo de confiança de 95%), mas a taxa de recidiva não foi significativamente diferente (30% vs. 26% no grupo

versus hydroquinone topical 4% alone in melasma: a group randomized controlled trial parallel, blind to advisors and analysts, with short-term follow-up deadline above A randomized, open-label, comparative study	Kosar Hedayat			tratamento do melasma.	tratamento vs. controle, a ocorrência de efeitos colaterais também foi semelhante, mas a satisfação com o tratamento foi maior no grupo intervenção do que nos controles, com 82,2% vs. 34,95 dos pacientes relatando satisfação moderada a completa. O AT oral pode aumentar a eficácia do creme de hidroquinona a 4% no tratamento do melasma, mas a alta incidência de recidiva sugere que os efeitos do tratamento podem ser temporários, justificando mais investigação.
Microinjections of oral tranexamic acid and tranexamic acid in patients with melasma	Vinod K. Khurana, Rachita R. Misri, Swati Agarwal, Akhilesh V. Thole, Sachin Kumar, Tanu Anand	2018 Índia	Estudo Randomizado, aberto, comparativo	Comparar a eficácia terapêutica e a segurança do ácido tranexâmico oral e microinjeções de ácido tranexâmico em pacientes com melasma	A melhora na área do melasma e no escore do índice de gravidade no grupo oral foi de 57,5% em comparação com a 43,5% no grupo intralesional. Assim o grupo oral apresentou resposta mais significativa em relação ao grupo intralesional. Sem maiores efeitos adversos foram observados em ambos os grupos. O ácido tranexâmico proporcionou uma melhoria rápida e sustentada no tratamento do Melasma. É facilmente disponível e acessível. A via oral é, sem dúvida, eficaz, mas os resultados das microinjeções, embora encorajador, provavelmente pode ser melhorado aumentando a frequência de injeções ou aumentando a concentração da preparação.
Effect of tranexamic acid on melasma: clinical trial with Histological evaluation	J I Na, S Y Choi, SH Yang, H R Choi, H Y Kang, Parque K-C	2013 Coreia	Ensaio Clínico	Elucidar os efeitos do TXA oral e tópico sobre o melasma.	Vinte e dois indivíduos completaram o estudo e nenhum evento adverso grave ocorreu durante o período do estudo. Os escores médios do índice de melanina lesional (IM) diminuíram significativamente. Os escores do índice de eritema da pele lesional e perilesional também apresentaram padrão semelhante. A análise histológica mostrou redução significativa da pigmentação epidérmica, do número de vasos e da contagem de mastócitos. O TXA diminuiu a pigmentação epidérmica associada ao melasma e também reverteu as alterações dérmicas relacionadas ao melasma, como o número de vasos e o aumento do número de mastócitos.
Effect of oral tranexamic acid on the erythema index in Melasma patients	Jennifer Nguyen, Harini Rajgopal Bala, Angeli Ross, Celestino CWong, Eldho Paulo, Michelle Rodrigues	2020 Austrália	Ensaio Clínico randomizado de classe II, duplo-cego, decentro único.	Fazer comparação direta do ácido tranexâmico oral ao placebo. Para análise de redução de eritema.	O ácido tranexâmico oral sozinho melhora o eritema lesional no melasma, que é um componente chave da patogênese do melasma. No entanto, os efeitos do ácido tranexâmico oral no índice de eritema provavelmente não serão completamente mantidos após a interrupção da terapia. Mais estudos maiores com seguimento mais longo serão necessários para confirmar nossos achados.
Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of oral tranexamic acid in the Treatment Moderate to severe melasma	Eunice Del Rosario, Stephanie Florez-Pollack, Lucio Zapata, Katia Hernandez, Andrea Tovar-Garza, Michelle Rodrigues, Linda S. Hynan, Amit	2017 Texas	Estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego	Determinar a eficácia da AT oral em pacientes com melasma moderado a grave	Um total de 44 pacientes foram incluídos e 39 completaram o estudo. Aos 3 meses, há uma redução de 49% no escore mMASI no grupo AT versus 18% no grupo controle. Pacientes com melasma grave melhoram mais do que aqueles com melasma moderado. Não foram observados acontecimentos adversos; melhoraram mais do que aqueles com graves em

	G.Pandya				ambos os grupos. O AT oral parece ser um tratamento eficaz para melasma moderado a grave com mínimos efeitos colaterais
Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid and modified Kligman's scheme in the treatment of melasma	Pooja J. Sahu, Adarsh Lata Singh, Sandeep Kulkarni, Bhushan Madke, Vikrant Saoji, Sugat Jawade	2020 Índia	Estudo prospectivo, comparativo e intervencionista	Estudar o efeito do ácido tranexâmico oral tópico (TXA) e modificar o regime de Kligman no tratamento do melasma.	Embora modificado o regime de Kligman seja comparativamente mais eficiente, mas devido aos seus efeitos colaterais no longo prazo, o ácido tranexâmico oral pode ser uma abordagem terapêutica promissora para o melasma.
Effectiveness of cream with tranexamic acid at 4% and QS laser Nd:YAG 1064 nm low fluency in melasma: a double-blind, randomized, controlled study	Dhesi Ariembi, Retno Indar Widayati, Diah Adriani Malik	2020 Indonésia	Estudo duplo-cego randomizado, controlado, dois grupos - pré e pós ensaio clínico	Provar a eficácia do tratamento com creme com ácido tranexâmico 4% em pacientes com melasma tratados com laser QS Nd:YAG 1064 nm de baixa fluência.	O resultado mostrou que o creme AT a 4% foi eficaz na redução dos escores MASI e MELASQoL em pacientes com melasma tratados com laser QS Nd:YAG 1064 nm de baixa fluência. O creme AT 4% foi eficaz na redução dos escores MASI e MELASQoL em pacientes com melasma tratados com laser QS Nd:YAG 1064 nm de baixa fluência.
Padrões clínicos e características epidemiológicas do melasma facial em mulheres brasileiras	A.de.A. Tâmega, LDB Miot, C. Bonfietti, TCGige, MEA Marques, HA Miot	2012 Brasil	Estudo epidemiológico observacional e analítico	Caracterizar dados clínicos e epidemiológicos de pacientes brasileiras com melasma	Avaliamos 302 pacientes; fototipos de pele intermediários III e IV. A idade média de início da doença foi de 27,5 ± 7,8 anos e a ocorrência familiar de melasma foi identificada em 56,3%. Os fatores desencadeantes mais relatados foram gravidez anticoncepcional e exposição solar intensa a topografias faciais preferidas foram zigomáticas superior e frontal. O melasma induzido pela gravidez tem sido associado à doença precoce e ao número de gestações. Esta população caracterizou-se por: alta prevalência em mulheres adultas, fototipos intermediários de pele, precipitação da doença por estímulo hormonal e influência genética familiar.
Oral tranexamic acid clears refractory melasma	Aaron Wei Min Tan, Priya Sen, Sze Hon Chua e Boon Kee Goh	2016 Singapura	Estudo retrospectivo	Os efeitos terapêuticos do ácido tranexâmico oral no tratamento do melasma refratário e agentes tópicos de clareamento da pele	Ao todo 25 pacientes foram tratados com ácido tranexâmico por um período médio de 3,7 ± 0,33 meses, além de terapia tópica combinada. A média de idade foi de 47,2 ± 1,61 anos. O ácido tranexâmico oral em baixas doses pode servir como coadjuvante seguro e útil no tratamento do melasma refratário.
Comparative Clinical Study of Oral and Topical Tranexamic Acid with Microneedling in the Treatment of Melasma	Thillaikarasi., Prasad, Kaviarasan, Kannambal.	2017 Índia	Estudo Clínico Comparativo	Comparar a eficácia do ácido tranexâmico oral e ácido tranexâmico tópico com microagulhamento em pacientes com melasma em um hospital terciário no sul da Índia	A melhora média no escore MASI após 12 semanas de tratamento para o grupo 'A' foi de 70,29%, que foi comparativamente maior do que o grupo 'B', no qual a melhora foi de apenas 48,02%. Com base nesses resultados, a resposta terapêutica foi maior no grupo ácido tranexâmico oral do que no grupo ácido tranexâmico tópico com microagulhamento.
Non-invasive high-intensity focused ultrasound for UV-induced hyperpigmentation in Fitzpatrick skin types III and IV: a prospective, randomized, controlled, rater-blinded study	Vasanop Vachiramon, Natthachat Jurairattanaporn, Sarawin Harnchoowong, Pamela Chayavichitsilp	2017 Tailândia	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, avaliador-cego	avaliar a eficácia e segurança do ultrassom focalizado de alta intensidade para hiperpigmentação induzida por UVB em seres humanos	20 indivíduos completaram o estudo. Quatorze indivíduos tinham o tipo de pele III de Fitzpatrick (FPT) e seis indivíduos tinham o tipo de pele IV de FPT. Doze indivíduos apresentaram maior melhora nos locais de controle, enquanto oito indivíduos apresentaram maior melhora nos locais tratados com HIFU. Na pele FPT tipo III, o HIFU pareceu ser inferior ao controle tanto

					no índice de luminosidade quanto nos escores médios de melhora, mas na peleFPT tipo IV, o HIFU teve maior melhora no índice de luminosidade e pontuações de melhora mais altas do que o controle. O ultrassom focalizado pode ser oferecido em alguns pacientes com condições hiperpigmentares. Mais pesquisas são necessárias para determinar as configurações de energia adequadas para um resultado ideal.
The ideal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis	Wei-Jen Wang, Tai-Yin Wu1, Yu-Kang Tu2, Kuan-Liang Kuo, Ching-Yao Tsai3, Wei-Chu Chie2	2022 Taiwan	Estudo de meta-análise de rede	Determinar a dose ideal de ácido tranexâmico oral para o tratamento do melasma.	A dose ideal é de 250 mg três vezes ao dia durante 12 semanas, mas 250 mg duas vezes ao dia pode ser uma opção aceitável em pacientes pouco aderentes.
Treatment of Melasma with Oral Administration of Tranexamic Acid	Sufan Wu Hangyan Shi Hua Wu Sheng Yan Jincai Guo Yi Sun Lei Pan	2012 China	Estudo Clínico	Avaliar a ação do ácido tranexâmico oral no melasma	Após 6 meses de tratamento, os efeitos foram classificados da seguinte forma: excelente (10,8%, 8/74), bom (54%, 40/74), regular (31,1%, 23/74) e ruim (4,1%, 3/74). Efeitos colaterais da AT como desconforto gastrointestinal (5,4%) e hipomenorria (8,1%) foram observados, mas não foram encontradas complicações graves. A recorrência do melasma foi observada em sete casos (9,5%). A administração oral de AT é uma terapia eficaz e segura para o tratamento do melasma.
Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid in melasma: a prospective multicenter study	Chen-Yu ZHU1 Qiu-Ning SUN1 Akira KAWADA3 Yun LI2 Ayaka TAKADA3	2018 Japão	Estudo randomizado	Analisar o efeito terapêutico de diferentes doses de AT oral no melasma.	As fotografias clínicas mostraram que todas as quatro doses (500mg, 750mg, 1.000mg e 1.500mg) de AT foram eficazes no tratamento do melasma, e a eficácia correlacionada com o tempo de tratamento e dosagem
Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma	D Karn, S Kc, A Amatya, E A Razouria, M Timalina	2014 Nepal	Estudo prospectivo, intervencionista e randomizado	Comparar a eficácia do ácido tranexâmico oral com terapias tópicas de rotina para o tratamento do melasma.	Observou-se uma diminuição estatisticamente significativa no mMASI até as 12 semanas de estudo e a adição de ácido tranexâmico oral proporciona uma melhora rápida e sustentada no tratamento do melasma

Fonte: Autores.

3.1 Características e possíveis causas do surgimento do melasma

O tratamento para hiperpigmentação cutânea é consideravelmente desafiador para a estética e dermatologia por não possuir patogênese clara, entre as características e possíveis causas para o surgimento do melasma, temos a exposição solar com ação dos raios ultravioletas, pré-disposição genética, gravidez, uso de anticoncepcionais oral, terapia de reposição hormonal, endocrinopatia, inflamação da pele, estresse emocional e medicamentos fotossensibilizantes (MisrI et al., 2019). Verificou-se que a elasticidade do distúrbio da hiperpigmentação é predominantemente comum em peles do tipo III, IV e VI, por apresentar aumento de melanina (Karn et al., 2014). As formas de tratamento para esses casos agem com o objetivo de minimizar o tom escuro das manchas, uniformizando a pele e regulando sistemas do corpo que podem influenciar como desencadeantes do Melasma. Os meios com finalidade profilática e curativa presentes em estudos e na prática são: uso frequente de protetor solar, laser, creme tópico de hidroquinona, considerado padrão ouro, e associação de suplementos como a vitamina C e E, ainda considerando os peelings químicos de ácido azelaico, ácido Kójico e outros (Sahu et al., 2020). A realização de novos estudos permite o desenvolvimento de novos protocolos que garantem ser promissores para o tratamento de melasma utilizando o Ácido Tranexâmico (AT) oral, que pode ser associado a outras terapias (Nguyen et al., 2020).

3.2 Origem e ação do ácido tranexâmico (at) no tratamento do melasma

O ácido tranexâmico é um agente fibrinolítico de espectro cristalino em forma de pó branco e sem cheiro, desenvolvido para menorragia e diátese hemorrágica, que passou a ser utilizado no tratamento do melasma a partir da descoberta feita na Ásia em pacientes que faziam uso do AT, apresentaram melhoras no tom das manchas sobre a pele. Estudos seguintes, indicaram a diminuição da atividade da tirosinase em melanócitos, possivelmente ligado à baixa produção de fibroblastos, fator de crescimento e prostaglandinas, bloqueando a conversão de plasminogênio em plasmina (Rosario et al., 2018).

Quando utilizado o ácido tranexâmico deve-se investigar a princípio exames como: hemograma, contagem de diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de coagulação e sedimentação de eritrócitos. Excluindo aqueles com histórico de doenças coronárias, histórico de coagulopatia, uso de anticoagulantes, gravidez, bronzeamento artificiais, exposição ao sol severa, vitiligo ou história de sensibilidade ao ácido tranexâmico. Tal investigação serve para minimizar riscos trombolíticos e redução da piora do fator vascular (Appannavar et al., 2021; Lajevardi et al., 2016).

3.3 Estudos sobre a eficácia do at oral no melasma

Em uma meta análise realizada sobre estudos publicados de 1950 até setembro 2020 para investigar a eficácia do ácido tranexâmico oral no melasma, foram avaliados seis estudos randomizados que incluíram 599 pacientes. Entre os resultados foi feita uma comparação onde a dose mínima a longo prazo apresentou maior satisfação nos pacientes. A posologia de 750mg ao dia durante 12 semanas consecutivas foi considerada ideal, mas ao relacionar as posologias de 500mg por dia durante 12 semanas teve melhor resultado quando comparada à de 750mg por dia durante 8 semanas, o que indica que o tempo de terapia pode ter sido mais importante que a dose diária total (Wang et al., 2022). Nos estudos, os efeitos adversos apresentados com mais recorrência foram irritação gastrointestinal e hipomenorreia, os efeitos colaterais mais graves como infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda e embolia pulmonar são raros com o uso do ácido tranexâmico por sua dose ser menor do que quando utilizada para distúrbios de coagulação (Wang et al., 2022).

A eficácia do AT oral para melasma é significativa quando utilizada isoladamente ou em associação a outros procedimentos (Ariemi et al., 2020). Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de ácido tranexâmico

oral no tratamento de melasma moderado a grave, realizado em 2015 a outubro de 2016 em Dallas, Texas, incluindo 39 pacientes divididos em dois grupos, todos foram randomizados para receber 250mg de AT ou placebo duas vezes ao dia, além de receberem protetor solar para ser aplicado todas as manhãs com reaplicações a cada 2 horas durante o dia. Após três meses de tratamento, houve redução de 49% no MASI (Índice de Gravidade da Área de Melasma Modificado) em todos os pacientes do AT oral versus redução de 18% no grupo de placebo. Em geral, o uso do AT oral é positivo na melhora do Melasma, mas o quadro severo de melasma respondeu melhor que o moderado. O estudo ressalta que uso de protetor solar sozinho melhora o melasma, mas seus resultados são modestos (A, 2017). No período de tratamento houve presença de desconforto gastrointestinal, mudança no período menstrual, dor de cabeça, mialgia, sonolência, artralgias e visão embaçada, todos de forma leve, porém é de grande importância rastrear o risco de trombolismo antes do tratamento (Rosario et al., 2018).

No estudo do ácido tranexâmico oral combinado com a hidroquinona tópica 4% versus hidroquinona tópica sozinha para o tratamento do melasma, notou-se que após um, três e seis meses de tratamento houve a redução do MASI de aproximadamente 35%, 51% e 21% no grupo de AT oral e 21%, 33% e 7% para o grupo de hidroquinona isolada, respectivamente, a taxa de recaída foram semelhantes entre os grupos e os efeitos adversos os mesmos. Embora a hidroquinona seja de padrão ouro no tratamento de melasma o uso associado ao ácido tranexâmico oral traz mais resultados ao tratamento (Lajevardi et al., 2016).

O ácido tranexâmico oral também pode ser um adjuvante no tratamento do melasma usando dispositivos à laser. Em um estudo realizado pelo departamento de dermatologia da Coreia do Sul, foram reunidos 51 pacientes do tipo de pele III e IV, divididos em dois grupos A e B. O grupo A recebeu o ácido tranexâmico oral durante os tratamentos de laser IPL e o grupo B recebeu apenas laser IPL, tal estudo foi realizado do inverno para o verão. O resultado MASI diminuiu de 11,33% a 6,21% no grupo A e de 11,70% a 8,93 no grupo B. Concluindo que o ácido tranexâmico oral pode melhorar a eficácia do tratamento quando associado ao laser, até mesmo durante o período de verão com alta exposição solar (Cho et al., 2012).

4. Considerações Finais

A hiperpigmentação cutânea tem grande impacto socialmente, pacientes que se queixam da sua autoimagem buscam clínicas para iniciar o tratamento e melhorar a aparência das áreas acometidas por melasma. A era tecnológica passou a expressar padrões de beleza mais definidos e as faces com manchas muito perceptivas geraram problemas na autoestima, nas relações interpessoais, retraindo as pessoas e diminuindo sua qualidade de vida. Intervenções como laser, peeling, hidroquinona ainda não são totalmente satisfatórias

Ensaio clínico direcionado a um novo método evidenciando eficácia e segurança, ganhou a satisfação dos pacientes com pele hiperpigmentada, o ácido tranexâmico oral. Eles apresentaram boa adesão ao tratamento por não relatarem efeitos colaterais e adversos em larga escala. Observadores relatam ainda que o AT oral pode ser associado a protocolos já utilizados na estética, como seu uso associado a hidroquinona, bem como de forma isolada. Essa proposta sobre uma nova visão de tratamento garante a estudos futuros uma etapa significativa para redução do melasma.

A partir dos resultados obtidos, a busca por estudos sobre a utilização do ácido tranexâmico via oral se faz necessária, uma vez que o alcance do seu uso por via de microagulhamento na literatura é ascendente. Embora o respaldo de qualquer via utilizada apresente boa adesão e resultados significativos.

Referências

Aamir, S., & Naseem, R. (2014). Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: a pilot study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 24(3), 198–203. <https://www.jpap.com.pk/index.php/jpap/article/view/202>

- Appannavar, S., Rohith, & Pise, G. (2021). Efficacy of oral tranexamic acid versus triple combination for the treatment of melasma: A prospective, double blinded randomised controlled trial. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*, 7(3), 222–227. <https://doi.org/10.18231/ijced.2021.042>
- Ariembi, D., Widayati, R. I., & Malik, D. A. (n.d.). Eficácia do creme com ácido tranexâmico a 4% e laser QS Nd: YAG 1064 nm de baixa fluência no melasma: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 12(3), 215–221. <https://www.redalyc.org/journal/2655/265565422003/html/>
- Cassiano, D., Esposito, A. C. C., Hassun, K., Bagatin, E., Lima, M. M. D. A., Lima, E. V. A., Miot, L. D. B., & Miot, H. A. (2020). 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*, 83(4), 1176–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.002>
- Cho, H. H., Choi, M., Cho, S., & Lee, J. H. (2011). Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *Journal of Dermatological Treatment*, 24(4), 292–296. <https://doi.org/10.3109/09546634.2011.643220>
- Del Rosario, E., Florez-Pollack, S., Zapata, L., Hernandez, K., Tovar-Garza, A., Rodrigues, M., Hynan, L. S., & Pandya, A. G. (2018). 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*, 78(2), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.053>
- Ebrahim, H. M., Said Abdelshafy, A., Khattab, F., & Gharib, K. (2020). Tranexamic Acid for Melasma Treatment: A Split-Face Study. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 46(11), e102–e107. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002449>
- Kannambal, K., Thillaikkarasi, A., Prasad P.V.S, Kaviarasan, P.K., (n.d.). *Comparative Clinical Study of Oral Tranexamic Acid and Topical Tranexamic Acid with Microneedling in the Management of Melasma*. <https://jmscr.igmpublication.org/home/index.php/archive/144-volume-05-issue-11-november-2017/3779-comparative-clinical-study-of-oral-tranexamic-acid-and-topical-tranexamic-acid-with-microneedling-in-the-management-of-melasma>
- Karn, D. K. C. S., Amatya, A., Razouria, E., & Timalisina, M. (2014). Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma. *Kathmandu University Medical Journal*, 10(4), 40–43. <https://doi.org/10.3126/kumj.v10i4.10993>
- Lee, H. C., Thng, T. G. S., & Goh, C. L. (2016). Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(2), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.001>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2019). Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
- Misri, R., Khurana, V., Agarwal, S., Thole, A., Kumar, S., & Anand, T. (2019). 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*, 85(1), 39. https://doi.org/10.4103/ijdv.ijdv1_801_16
- Na, J. I., Choi, S. Y., Yang, S. H., Choi, H. R., Kang, H. Y., & Park, K.-C. (2012). Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(8), 1035–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x>
- Nguyen, J., Rajgopal Bala, H., Ross, A., Wong, C. C., Paul, E., & Rodrigues, M. (2020). Effect of oral tranexamic acid on erythema index in patients with melasma. *Australasian Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ajd.13482>
- Sahu, P. J., Singh, A. L., Kulkarni, S., Madke, B., Saoji, V., & Jawade, S. (2020). Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(6), 1456–1462. <https://doi.org/10.1111/jocd.13430>
- Tamega, A. de A., Miot, L. D. B., Bonfietti, C., Gige, T. C., Marques, M. E. A., & Miot, H. A. (2012). Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(2), 151–156. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x>
- Tan, A. W. M., Sen, P., Chua, S. H., & Goh, B. K. (2016). Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australasian Journal of Dermatology*, 58(3), e105–e108. <https://doi.org/10.1111/ajd.12474>
- V. Lajevardi, Afsaneh Ghayoumi, R. Abedini, Hosseini, H., Goodarzi, A., Akbari, Z., & Hedayat, K. (2017). *Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up*. *Journal of Cosmetic Dermatology*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Comparison-of-the-therapeutic-efficacy-and-safety-4-Lajevardi-Ghayoumi/>
- Vachiramon, V., Jurairattanaporn, N., Harnchoowong, S., & Chayavichitsilp, P. (2018). Non-invasive high-intensity focused ultrasound for UV-induced hyperpigmentation in Fitzpatrick skin types III and IV: a prospective, randomized, controlled, evaluator-blinded trial. *Lasers in Medical Science*, 33(2), 361–367. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2393-5>
- Wang, W.-J., Wu, T.-Y., Tu, Y.-K., Kuo, K.-L., Tsai, C.-Y., & Chie, W.-C. (2023). The optimal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 89(2), 189–194. https://doi.org/10.25259/IJDVL_530_2021
- Wu, S., Shi, H., Wu, H., Yan, S., Guo, J., Sun, Y., & Pan, L. (2012). Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plastic Surgery*, 36(4), 964–970. <https://doi.org/10.1007/s00266-012-9899-9>
- Zhu, C.-Y., Li, Y., Sun, Q.-N., Takada, A., & Kawada, A. (2019). Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *European Journal of Dermatology: EJD*, 29(1), 55–58. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3494>