



EFICÁCIA DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO MANEJO DO MELASMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Carolline Vaz¹, Júlia Leandra Fernandes¹, Isadora Alves de Andrade¹, Pierre Rodrigues Bernardino¹, Victor Hugo Mundim Melo¹, Ana Carolina Benaventana de Padua Carneiro¹, Alex Italo da Silveira Sales¹, Gabrielly Alves Trigo¹, Rodrigo Cordon Isaac¹, Jheniffer da Silva Oliveira¹, Thomas de Matos Soares¹, Giovana Menezes¹, Allycia Janylle Nogueira de Mello², Maria Luiza Normande Guido Santos³, Mariana Alencar Máximo Lacerda³, Marina Lins Tavares Pedroza Monteiro³, Maria Karoline Gomes da Silva⁴, Brunna Karolyne Aguiar Ferreira⁴, Lucélia Barros Tenório⁴, Bruna Michelly de Barros Canuto Pinheiro⁴, Bruna Tavares Oliveira⁴

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: O ácido tranexâmico, um agente anti-fibrinolítico, tem sido utilizado no tratamento do melasma, uma condição hiperpigmentária que causa manchas escuras na pele. Sua eficácia no melasma está relacionada à inibição da ativação do plasminogênio, uma proteína envolvida na formação de melanina. **Objetivo:** analisar os efeitos do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. **Métodos:** Consiste em uma revisão integrativa realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores ácido tranexâmico, segurança e melasma. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 12 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados e discussões:** O TXA combinado com diferentes terapias, especialmente lasers, é eficaz e seguro no tratamento do melasma, mostrando melhores resultados do que a monoterapia. A administração intradérmica de TXA frequentemente resulta em melhores desfechos clínicos em comparação com a forma tópica. **Considerações:** Conclui-se que o TXA oferece uma opção eficaz e segura para o tratamento do melasma, destacando seu potencial como uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico contra o Melasma.

Palavras-chave: ácido tranexâmico, Melasma, tratamento, segurança.

EFFICACY OF TRANEXAMIC ACID IN THE MANAGEMENT OF MELASMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Tranexamic acid, an anti-fibrinolytic agent, has been used in the treatment of melasma, a hyperpigmentary condition that causes dark patches on the skin. Its effectiveness in melasma is related to the inhibition of plasminogen activation, a protein involved in the formation of melanin. **Objective:** to analyze the effects of tranexamic acid in the treatment of melasma. **Methods:** It consists of an integrative review carried out through the Scopus, PubMed® and SciELO databases, using the descriptors tranexamic acid, safety and melasma. Studies published in the last 12 years, in English, Spanish or Portuguese, that addressed the topic were included. **Results and discussions:** TXA combined with different therapies, especially lasers, is effective and safe in the treatment of melasma, showing better results than monotherapy. Intradermal administration of TXA often results in better clinical outcomes compared to the topical form. **Considerations:** It is concluded that TXA offers an effective and safe option for the treatment of melasma, highlighting its potential as a valuable tool in the therapeutic arsenal against Melasma.

Keywords: tranexamic acid, Melasma, treatment, safety.

Instituição afiliada – ¹Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. ²Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ³Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁴Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió.

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Julho e publicado em 03 de Setembro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1063-1073>

Autor correspondente: Carolline Vaz (carolline.vaz@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O melasma é uma condição cutânea crônica que afeta de forma desproporcional pessoas em todo o mundo. O quadro se caracteriza pela hiperpigmentação da pele do rosto exposta a luz solar, principalmente nas bochechas, testa, nariz e ao redor da boca. Apesar que os mecanismos exatos não sejam totalmente compreendidos, uma teoria sugere que a exposição à luz ultravioleta pode aumentar a atividade da plasmina nos queratinócitos, o que resulta em uma maior produção de mediadores que estimulam a atividade dos melanócitos, por exemplo, o hormônio estimulante dos α -melanócitos e o ácido araquidônico. A patologia está comumente relacionada a alguns fatores, como a gestação, alteração hormonal, uso de anticoncepcionais orais, doenças hepáticas e uso de medicamentos cosméticos incorretos. Ademais, vistos os efeitos negativos que o melasma pode ocasionar, o quadro pode ter impacto negativo na qualidade de vida, resultando em sofrimento psicológico e social significativo (Yalamanchili et al., 2015; Taraz et al., 2017).

A terapêutica do melasma apresenta desafios, pois as alternativas terapêuticas disponíveis atualmente são limitadas. A fotoproteção diária de amplo espectro e o uso de hidroquinona tópica são os pilares do tratamento. Entretanto, existem possíveis efeitos colaterais como dermatite de contato, hiperpigmentação pós-inflamatória e ocronose exógenas associadas ao fármaco de primeira linha. Alternativas de tratamento incluem agentes clareadores tópicos, peelings químicos e terapias a laser ou baseadas em luz (Grimes, 2009; Rodrigues et al., 2015; Shankar et al., 2014). O ácido tranexâmico (TXA) foi utilizado no manejo do melasma no Japão, em 1979, em uso oral e diferentes formas de administração foram estudadas, como tópica, intralesional, iontoforese, intravenosa. O TXA age inibindo a plasmina, enzima envolvida na síntese de melanina, o efeito de bloqueio na conversão de plasminogênio em plasmina diminui a ativação de mediadores inflamatórios que estimulam a síntese de melanina. Concomitantemente, a estrutura molecular do TXA é similar à tirosina, competindo com a tirosinase. Isso resulta na redução da produção de melanina e na diminuição de mediadores inflamatórios que estimulam a hiperpigmentação (Li et al., 2010; Maeda et al., 2007).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa com o objetivo de analisar os efeitos do ácido



tranexâmico no tratamento do melasma. Para isso, foram seguidas etapas determinadas para a elaboração desse tipo de estudo. Primeiramente, foi necessário definir o tema e a pergunta a ser analisado. Posteriormente, foram selecionadas as bases de dados a serem consultadas, além dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão.

Após esta etapa, procede-se à análise crítica dos artigos, onde os dados são minuciosamente examinados e interpretados. Em seguida, uma síntese das evidências é elaborada para ser apresentada nesta revisão. A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados: Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “tranexamic acid”, “safety” e “melasma”. Para maximizar a abrangência dos estudos obtidos nos resultados das pesquisas, foi empregado o operador booleano "AND" para associar os descritores.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos para garantir a consistência na seleção dos artigos que comporiam a base de dados. Foram incluídos estudos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, publicados nos últimos 12 anos, disponíveis, que abordassem a temática e fornecessem dados suficientes para alcançar os objetivos propostos desta revisão, respondendo, assim, à pergunta norteadora. Foram excluídos guias de prática clínica, duplicatas, diretrizes, protocolos, dissertações, editoriais, anais, relatos de caso, manuais de saúde e teses.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados, posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, sendo analisado os artigos restantes pelos títulos e resumos, resultando na seleção para a leitura integral. Destes, 8 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão integrativa.

RESULTADOS

Evidenciados no quadro 1, os trabalhos foram organizados com base no ano, tipo de estudo, amostra, intervenção e resultados da intervenção.

Quadro 1: Características dos artigos selecionados para essa revisão.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
-------------	----------------	---------	-------------	------------



Li et al., 2022	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego	37	Terapia combinada de laser e TXA ou monoterapia a laser.	A terapia combinada de laser de alexandrita de picosegundo e TXA demonstrou eficácia sinérgica para melhorias de hemi-MASI e discromia em relação à monoterapia a laser. Nenhum evento adverso grave foi observado.
Behrangi et al., 2022	Ensaio clínico, prospectivo e randomizado	40	TXA intradérmico e laser Q-switched 1064 ou TXA oral e laser Q-switched 1064.	O método de tratamento combinado pode ser uma opção viável independentemente de sua via de administração. Embora o método oral seja mais tolerável para o paciente, ele pode ter efeitos colaterais sistêmicos, e sua combinação com o laser Q-switch aumenta seu efeito.
Gamea et al., 2022	Ensaio clínico randomizado	40	Terapia combinada de TXA e plasma rico em plaquetas ou monoterapia TXA.	O TXA tópico é considerado uma modalidade segura e eficaz para o tratamento do melasma. O plasma rico em plaquetas é aconselhável como um elixir autólogo seguro que aumenta o efeito terapêutico do TXA.
Qu et al., 2021	Ensaio randomizado split-face.	90	Terapia combinada de laser de CO ₂ e TXA ou placebo	O laser de CO ₂ fracionado de baixa potência combinado com solução TXA tópica é um método comparativamente eficaz e seguro para tratamento de melasma. O TXA pode reduzir a dilatação dos vasos sanguíneos.

Badran et al., 2021	Ensaio clínico randomizado	60	TXA intradérmico 4-10 mg/ml ou TXA tópico 10%	O TXA é uma opção de tratamento segura, eficaz e bem tolerada para pacientes com melasma. A injeção intradérmica de TXA leva a melhores resultados do que a aplicação tópica.
Shihab et al., 2020	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego	50	Terapia combinada de hidroquinona e TXA ou hidroquinona e placebo	A combinação de ácido tranexâmico oral e hidroquinona tópica é mais eficaz do que a hidroquinona sozinha no tratamento do melasma. Foi evidenciado uma redução de 55% no mMASI (Índice de Gravidade da Área do Melasma modificado) após 3 meses.
Saki et al., 2018	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego	37	TXA intradérmica ou hidroquinona tópica	Injeções intradérmicas de TXA podem ser um tratamento eficaz para melasma. O TXA foi melhor do que a hidroquinona diária na redução do valor de melanina durante as primeiras quatro semanas, mas após 20 semanas, as mudanças gerais não foram diferentes entre os dois grupos.
Na et al., 2013	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego	25	TXA tópico ou placebo	O TXA diminuiu a pigmentação epidérmica associada ao melasma e também reverteu alterações dérmicas relacionadas ao melasma, como número de vasos e aumento do número de mastócitos. As pontuações médias



				do índice de melanina (MI) lesional reduziram expressivamente. Contudo, as pontuações do MI para a pele perilesional aumentaram.
--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise contou com oito estudos, totalizando 379 pacientes, tendo uma variabilidade considerável entre o número de pacientes, variando entre 25 (Na *et al.*, 2013) e 90 (Qu *et al.*, 2021) pacientes. Além disso, os estudos utilizaram diferentes intervenções, como a terapia combinada de laser e TXA (Li *et al.*, Behrangi *et al.*, 2022; Qu *et al.*, 2021), TXA e plasma rico em plaquetas (Gamea *et al.*, 2022), TXA e hidroquinona (Shihab *et al.*, 2020; Saki *et al.*, 2018) e diferentes vias de administração do TXA (Badran *et al.*, 2021; Na *et al.*, 2013).

Os estudos analisados indicam que o TXA, quando combinado com outras terapias, é uma intervenção eficaz e segura para o tratamento do melasma. A combinação de TXA com laser foi amplamente investigada e mostrou-se consistentemente mais eficaz do que a monoterapia. Especificamente, a terapia combinada utilizando laser de picosegundo de alexandrita, laser Q-switched 1064 ou laser CO2 fracionado, juntamente com TXA, demonstrou melhorias significativas na escala de gravidade do melasma, o MASI - Área do Melasma e Índice de Gravidade, como o hemi-MASI e mMASI. Essas combinações não apenas reduziram a pigmentação epidérmica, mas também reverteram alterações dérmicas associadas ao melasma, como a dilatação dos vasos sanguíneos. A eficácia do TXA em combinação com lasers reforça a sua utilidade como um adjuvante terapêutico potente no manejo do melasma (Li *et al.*, Behrangi *et al.*, 2022; Qu *et al.*, 2021).

Comparando TXA intradérmico com TXA tópico, os resultados indicaram que a administração intradérmica frequentemente resultou em melhores desfechos clínicos. No entanto, o TXA tópico também foi considerado seguro e eficaz, apresentando uma opção menos invasiva para os pacientes (Badran *et al.*, 2021). A combinação de TXA com plasma rico em plaquetas mostrou-se particularmente promissora, potencializando o efeito terapêutico do TXA e fornecendo uma modalidade de tratamento autólogo segura. Esse achado sugere que o uso de fatores de crescimento e outros componentes bioativos presentes no plasma pode sinergizar com o TXA para melhorar os resultados no tratamento do Melasma (Gamea



et al., 2022).

Outro aspecto importante abordado pelos estudos é o perfil de segurança do TXA. Os eventos adversos graves foram raramente observados, indicando que as terapias combinadas de TXA possuem um perfil de segurança favorável. No entanto, o TXA oral, embora mais tolerável para alguns pacientes, apresentou a possibilidade de efeitos colaterais sistêmicos, o que ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa da via de administração escolhida. A comparação entre TXA oral e intradérmico sugere que, apesar da conveniência da administração oral, a aplicação intradérmica pode oferecer uma melhor relação risco-benefício para muitos pacientes (Behrangi *et al.*, 2022).

DISCUSSÕES

A avaliação de grupos menores indicou melhora somente com a TXA por via oral, tópica e injetável, assim como com a TXA oral como complemento; dentre os quais foram observadas diminuições altamente expressivas na pontuação MASI. O TXA é comumente utilizado para impedir sangramentos devido aos seus efeitos na inibição da ativação do plasminogênio e, conseqüentemente, na interrupção da fibrinólise (Roberts *et al.*, Bagherani *et al.*, 2015). Apesar não fosse originalmente indicado para tratar pacientes com melasma, a eficácia potencial do ácido tranexâmico para o melasma tem sido relatada de forma concreta desde os anos 1980. O ácido tranexâmico pode reduzir a atividade da tirosinase nos melanócitos da epiderme induzida pela radiação ultravioleta, bloqueando a interação entre os melanócitos e os queratinócitos através da redução da estimulação do sistema plasminogênio/plasmina (Tse *et al.*, 2013).

Uma revisão recente, analisou a eficiência, tolerabilidade e segurança do TXA no tratamento do melasma, trazendo evidências que respaldam a utilização desse medicamento como opção terapêutica para o melasma (Kim *et al.*, 2017). Adicionalmente, tem sido utilizado o escore MASI como principal medida de resultado por quase duas décadas, indicando que o mesmo possui validade de conteúdo. Apesar de certos componentes apresentarem problemas, como a avaliação da homogeneidade, o sistema de escore MASI ainda é o mais utilizado para avaliar a patologia. O escore MI é visto como um parâmetro influenciado principalmente pela quantidade de melanina. Em comparação com a avaliação do rosto inteiro pelo escore MASI, os escores MI e EI são utilizados para medir a área lesional da pele através de instrumentos de refletância (Balkrishnan *et al.*, 2004; Pandya *et al.*, 2011).



As doses diárias sistêmicas de TXA para manejo do melasma têm sido relatadas com grande variação, sendo a dose eficaz muito menor para pacientes com menorragia e hemofilia perioperatória. Devido aos sérios efeitos colaterais associados ao uso oral de TXA, surgiu o interesse em avaliar a aplicação tópica ou injetável de TXA no melasma (Badran *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2017). Estudos recentes têm explorado a aplicação tópica de TXA, tanto isoladamente quanto em combinação com injeções intradérmicas, microagulhamento e laser de CO2 fracionado, visando aumentar a biodisponibilidade e eficácia do tratamento (Li *et al.*, Behrangi *et al.*, 2022; Qu *et al.*, 2021). A discussão atual envolve a possibilidade de absorção transdérmica do TXA tópico à base de água pela pele lipossolúvel. Além de preencher lacunas de conhecimento sobre o uso tópico de TXA em pacientes com melasma, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia clínica e comparar os efeitos colaterais das diferentes formas de administração de TXA.

O estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, a diversidade de abordagens e formas de tratamento, como a quantidade e o modo de administração de TXA nos estudos considerados, contribuíram para a variedade de resultados, dificultando a obtenção de conclusões definitivas. Em segundo lugar, a diferença no tempo de acompanhamento nos estudos analisados complicou a análise dos efeitos de longo prazo e da sustentabilidade dos resultados obtidos. Ademais, é importante destacar a limitação linguística, já que a nossa revisão englobou apenas pesquisas em português, inglês e espanhol.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o TXA, em suas diversas formas de administração e quando combinado com outras terapias, oferece uma opção eficaz e segura para o tratamento do melasma, resultando em melhorias significativas na pigmentação e em outros parâmetros clínicos associados à condição, destacando seu potencial como uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico contra o melasma. Contudo, são necessários mais estudos para confirmação do benefício do fármaco, bem como estudos a longo prazo para avaliar a sustentação dos efeitos do TXA.

REFERÊNCIAS

BADRAN, A. Y.; ALI, A. U.; GOMAA, A. S. Efficacy of topical versus intradermal injection of tranexamic acid in Egyptian melasma patients: A randomised clinical trial. ***Australasian Journal of Dermatology***, v. 62, n. 3, p. e373-e379, ago. 2021.



BAGHERANI, N. The efficacy of tranexamic acid in the treatment of melasma. *Dermatologic Therapy*, v. 28, n. 4, p. 265, 2015.

BALKRISHNAN, R. et al. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the Pigment Trial. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 3, n. 4, p. 377–381, 2004.

BEHRANGI, E. et al. Comparison of efficacy and safety of tranexamic acid mesotherapy versus oral tranexamic acid in patients with melasma undergoing Q-switched fractional 1064-laser: A blinded RCT and follow-up. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 21, n. 1, p. 279-289, jan. 2022.

GAMEA, M. M. et al. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 33, n. 2, p. 798-804, mar. 2022.

GRIMES, P. E. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 28, p. 77-85, 2009.

KIM, H. J. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: A meta-analysis and systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 97, n. 7, p. 776–781, 2017.

LI, D. et al. Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *European Journal of Dermatology*, v. 20, p. 289-292, 2010.

LI, Y. et al. Efficacy and safety of 755-nm picosecond alexandrite laser with topical tranexamic acid versus laser monotherapy for melasma and facial rejuvenation: a multicenter, randomized, double-blinded, split-face study in Chinese patients. *Lasers in Medical Science*, v. 37, n. 7, p. 2879-2887, set. 2022.

MAEDA, K.; TOMITA, Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *Journal of Health Science*, v. 53, p. 389-396, 2007.

NA, J. I. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 27, n. 8, p. 1035-1039, ago. 2013.

PANDYA, A. 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–e2, 2011.

QU, Y. et al. Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO2 laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 20, n. 4, p. 1110-1116, abr. 2021.

ROBERTS, I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 13, p. S195–S199, 2015.

RODRIGUES, M.; PANDYA, A. G. Melasma: Clinical diagnosis and management options. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 56, p. 151-163, 2015.

SAKI, N.; DARAYESH, M.; HEIRAN, A. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 29, n. 4, p. 405-410, jun. 2018.

SHANKAR, K. et al. Evidence-based treatment for melasma: Expert opinion and a review. *Dermatology Therapy (Heidelberg)*, v. 4, p. 165-186, 2014.

SHIHAB, N. et al. Randomised, controlled, double-blind study of combination therapy of oral tranexamic acid and topical hydroquinone in the treatment of melasma. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 61, n. 3, p. 237-242, ago. 2020.

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

TSE, T. W.; HUI, E. Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 12, n. 1, p. 57–66, 2013.

XU, Y. et al. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma. *Medicine (United States)*, v. 96, n. 19, 2017.

YALAMANCHILI, R.; SHASTRY, V.; BETKERUR, J. Clinicoepidemiological study and quality of life assessment in melasma. *Indian Journal of Dermatology*, v. 60, n. 5, p. 519, 2015.