

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

**MARTA ERICA DE FARIAS MARTINS
ISABELLE NASCIMENTO DE OLIVEIRA**

**A AÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO ADMINISTRADO POR DIFERENTES
VIAS NO TRATAMENTO DO MELASMA**

**RIO DE JANEIRO
2020**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ISABELLE NASCIMENTO DE OLIVEIRA
MARTA ÉRICA DE FARIAS MARTINS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Me. Daniely R. de F. Alves

Orientadora: Me. Raquel Ferreira Chaves

RIO DE JANEIRO

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA - UNIGRANRIO

- O48a Oliveira, Isabelle Nascimento de.
A ação do ácido tranexâmico administrado por diferentes vias no tratamento do melasma. / Isabelle Nascimento de Oliveira, Marta Érica de Farias Martins. – 2020.
26 f.: il. ; 31 cm.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Biomedicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2020.
“Orientadora: Profª. Daniely R. de F. Alves”.
Bibliografia: f. 24.
1. Biomedicina. 2. Dermatologia. 3. Melasma. 4. Ácido tranexâmico. I. Martins, Marta Érica de Farias. II. Alves, Daniely R. de F. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD – 610.28

**ISABELLE NASCIMENTO DE OLIVEIRA
MARTA ÉRICA DE FARIAS MARTINS**

**A AÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO ADMINISTRADO POR DIFERENTES
VIAS NO TRATAMENTO DO MELASMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Me. Daniely R. de F. Alves
Orientadora: Me. Raquel Ferreira Chaves

Aprovadas em:

Rio de Janeiro, 07 de Dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Me. Daniely R. de F. Alves e Me. Raquel Ferreira Chaves (Orientadoras)

Me. Daniel Pereira Reynaldo

Esp. Rafaella Elaine Feitosa Castro

AGRADECIMENTOS

Nesses 4 anos pudemos ver que não somos nada sem Deus, pois foram nos momentos mais difíceis que passamos durante esses anos que pudemos sentir que Ele estava mais próximo de nós, nos sustentando para que não desistíssemos. Saímos mais fortes daqui e com a certeza como diz apóstolo Paulo:

“Mas Deus escolheu as coisas loucas do mundo para envergonhar os sábios, e escolheu as coisas fracas do mundo para envergonhar os fortes. Ele escolheu as coisas insignificantes do mundo, as desprezadas e as que nada são, para reduzir a nada as que são, para que ninguém se vanglorie diante dele.” 1 Coríntios 1:27-29.

Eu, Isabelle, agradeço à minha família por todo o apoio dado ao longo desses 4 anos, em especial aos meus pais, Kátia Cristina e Paulo César que nunca mediram esforços para fazer o possível e impossível por mim, como sou feliz por ter vocês como meus pais! Agradeço aos meus irmãos, Felipe e Paolla, que são meus parceiros de vida, meus amores. Agradeço ao meu marido, Gabriel por me motivar sempre e me impulsionar a avançar cada vez mais. À minha filha, Olívia, que chegou na minha vida agora no final do período, mas que já me motiva e me faz correr mais longe, por nós e por ela!

Eu, Érica, agradeço a minha família que acreditou no meu sonho e me liberou nesses 4 anos. Meus filhos, Emanuelle, Pietro e meu esposo Emerson, me perdoem por estar ausente algumas vezes mesmo estando presente, pelos dias que não dei atenção que vocês mereciam. Agradeço à minha mãe Ana Maria e minha sogra Susete, que ficaram com os meus filhos nos dias em que eu não podia ou tinha que estudar.

Nós não poderíamos deixar de agradecer ao nosso coordenador Daniel Reynaldo, que sempre foi tão atencioso e fez com que nos sentíssemos já de casa, nossas orientadoras Raquel Chaves e Danielly Alves, obrigada por compartilharem seus conhecimentos, por agregarem tanto nas nossas vidas. Agradecemos também aos nossos amigos, principalmente as nossas amigas de turma, que dividiram essa caminhada conosco e nos ajudaram muito!

Muito obrigada a todos!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Síntese da melanina	10
Figura 2 - Mecanismo de ação do ácido tranexâmico	12
Figura 3 - Gráfico referente a evolução dos pacientes com ATX oral.	15
Figura 4 - Gráfico referente a comparação do ATX x Placebo.	17
Figura 5 - Gráfico de comparação do ATX tópico versus hidroquinona.	17
Figura 6 - Gráfico de comparação dos efeitos terapêuticos do ATX lipossomal e da hidroquinona convencional no melasma.	19
Figura 8 - Microagulhamento utilizando ATX versus vitamina C. Avaliação PGtA 8º semana.	20
Figura 7 - Microagulhamento utilizando ATX versus vitamina C. Avaliação PGA 8º semana.	20
Figura 9 - Comparação entre os grupos A e B nas semanas de tratamento administrando ATX oral e injeções intradérmica respectivamente.....	22
Figura 9 - Comparação entre os grupos A e B na 4º e 8º semana administrando ATX oral e injeções intradérmica respectivamente.....	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

A AÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO ADMINISTRADO POR DIFERENTES VIAS NO TRATAMENTO DO MELASMA

Isabelle Nascimento de Oliveira e Marta Érica de Farias Martins¹

Daniely R. de F. Alves²

Raquel Ferreira Chaves³

RESUMO

O aumento na produção de melanina, causa um descontrole pigmentar chamado hiperpigmentação. Dentre as hiperpigmentações, está o melasma, conhecido pelo surgimento de manchas acastanhadas, de bordas irregulares, porém simétricas na pele, tendo como maior vítima as mulheres, de fototipo mais altos, estando ligado à fatores ambientais, étnicos, hormonais e genéticos. Diversas terapias têm sido usadas no tratamento do melasma para o seu controle. O ácido tranexâmico, vem sendo utilizado como um ativo bastante promissor para o tratamento de hiperpigmentações, sendo um derivado sintético da lisina, capaz de inibir a formação de plasmina. O objetivo principal desse estudo foi através de um levantamento bibliográfico compreender os efeitos do ácido tranexâmico nas diferentes vias de administração no controle do Melasma, entender a fisiopatologia do melasma, compreender o mecanismo de ação e identificar as diferentes formas farmacêuticas e vias de administração e sua ação no melasma. Através da análise dos dados obtidos nesse levantamento bibliográfico, foi possível concluir que o ácido tranexâmico apresenta um grande potencial clareador para o tratamento do melasma nas diferentes vias de administração apresentadas. Porém, se faz necessário mais estudos experimentais para determinar a melhor via de administração, a posologia ideal e resultados do tratamento sendo associado a outros ativos com potencial clareador, a fim de otimizar o uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma.

Palavras-chaves: ácido tranexâmico, melasma, hiperpigmentação, tratamento

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Mestre em Ciências da Saúde - ENSP/FIOCRUZ.

³ Mestre em Ciências Biomédicas - Bioengenharia Tecidual - BIOTRANS

ABSTRACT

The increase in the production of melanin, causes a pigmentary lack of control called hyperchromias. Among the hyperchromias, is the melasma, known for the appearance of brownish patches, with irregular edges, but symmetrical on the skin, with the biggest victim being women, of higher phototype, attenuated to environmental, ethnic, hormonal and genetic factors. Several therapies have been used in the treatment of melasma for its control. Tranexamic acid has been used as a promising asset for the treatment of hyperchromias, being a synthetic derivative of lysine, capable of inhibiting the formation of plasmin. The main objective of this study was through a bibliographic survey, understanding the effects of tranexamic acid in the different routes of administration in the control of melasma, understanding the pathophysiology of melasma, understanding the mechanism of action and identifying how different pharmaceutical forms and routes of administration and its action on melasma. Through the analysis of the data collected in this bibliographic survey, it was possible to conclude that tranexamic acid has a great whitening potential for the treatment of melasma in the different routes of administration. However, further experimental studies are needed to determine the best route of administration, the ideal dosage and treatment results, being associated with other actives with whitening potential, in order to optimize the use of tranexamic acid in the treatment of melasma.

Keywords: Tranexamic acid, melasma, hyperpigmentation, treatment

1 INTRODUÇÃO

Melasma é considerado uma doença de pele comum, e isso se dá quando a pele sofre alterações na sua pigmentação natural. Ainda não está esclarecida a sua patogenia, mas vários fatores podem contribuir para a etiologia da doença, mas não podemos responsabilizar nenhum isoladamente. Entre os mais comuns estão a gestação, desequilíbrio hormonal, medicações, fatores emocionais, porém a alta exposição solar e a predisposição genética podem ser apontados como os principais desencadeadores. (SHARMA et al., 2017)

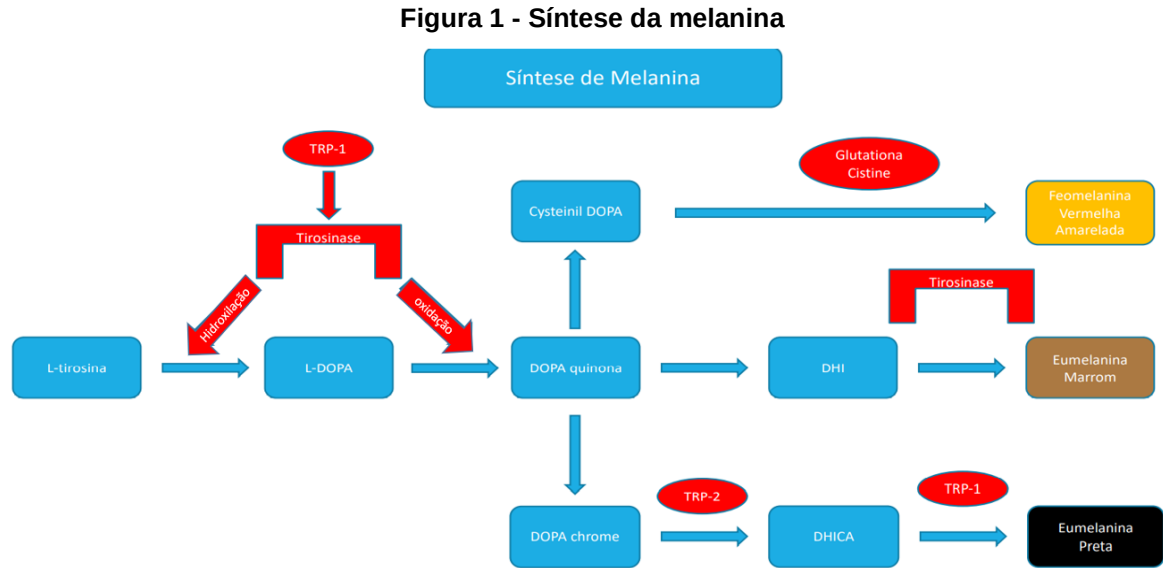
Para uma melhor compreensão de como esse distúrbio ocorre, temos que entender o processo da formação da melanina que passa a ser produzido nos melanossomas através dos melanócitos, no complexo processo denominado melanogênese, que são reações químicas que vão transformar o aminoácido tirosina em melanina. A estrutura da melanina são biopolímeros heterogêneos, pigmentados, polifenólicos de alto peso molecular, são insolúveis e estão presentes nos seres vivos, é um pigmento biológico envolvido na pigmentação cutânea, determinante das diferenças na coloração da pele.

Existem 2 tipos de melaninas: eumelanina e feomelanina, que são responsáveis por determinar a cor dos cabelos, pele, olhos e proteger o DNA pela sua capacidade de absorver a radiação ultravioleta.

A melanina se forma dentro dos melanócitos que é um tipo de célula dendrítica (por conter prolongamentos), por onde vão percorrer os melanossomas até atingir a epiderme, precisamente nos queratinócitos. É na camada basal que são localizados os melanócitos onde ocorre bastante vascularização. Quando ocorre a migração da melanina para derme é chamado de melasma dérmico ou misto. (KUMARI et al., 2018)

As células melanocíticas têm o papel fundamental de proteger os núcleos dos queratinócitos, protegendo as células sempre que houver qualquer tipo de agressão, devido a alta sensibilidade dos melanócitos aos estímulos de outras células. Para que ocorra a síntese de melanina é necessário de um aminoácido chamada L-tirosina que é um precursor da formação da melanina. A L-tirosina sofre várias reações no decorrer da maturação do melanossoma, sofre a hidroxilação em L-dopa e depois em dopaquinona, através da enzima responsável chamada tirosinase. A melanogênese quando desregulada pode trazer uma série de consequências na

pigmentação da pele.(SERRE et al., 2018). Vemos abaixo na figura 1 a síntese de melanina.



Esquema de como é formado a melanina (feomelanina e eumelanina). Fonte: Adaptado pelo autor, 2020.

No Brasil, a cor da pele é dividida em branco, negro, pardo, amarelo e indígena, com maior incidência da população avaliada entre os fototipos IV e VI, identificados a partir de anamnese conforme a tabela abaixo de Fitzpatrick. (SHARMA et al., 2018)

Fototipos	Cor de pele	Resposta ao sol	Sensibilidade ao Sol
I	Branca clara	Sempre queima, nunca pigmenta	Muito sensível
II	Branca	Sempre queima, pigmenta pouco	Sensível
III	MORENA CLARA	Queima e pigmenta moderadamente	Normal
IV	Morena moderada	Queima pouco, sempre pigmenta	Pouco sensível
V	Morena escura	Raramente queima, sempre pigmenta	Pouquíssima sensível
VI	Negra	Nunca queima, sempre pigmenta	Insensível

Planilha com a classificação dos foto tipos de pele segundo *Fitzpatrick*. Fonte: (SHARMA et al., 2018)

O melasma epidérmico pode ser diagnosticado a olho nu, mas também pode se utilizar o exame de luz de Wood, que é bastante utilizado para identificar o melasma de acordo com a profundidade do pigmento da melanina, seja a nível epidérmico, dérmico, misto ou indeterminado, ajudando na hora de indicar um medicamento.

O MASI é um documento bastante utilizado para relatar a evolução do tratamento, sendo uma medida de avaliação de desfecho mais utilizado em estudos de melasma. (SHARMA et al., 2017)

O escore MASI (Melasma Area and Severity Index) foi proposto em 1994 por KimbroughGreen e colaboradores para avaliar a gravidade do melasma facial. Após 20 anos de sua descrição, o MASI foi submetido a um processo de validação, tendo sido eliminado o critério de homogeneidade como parte do score, o que resultou em um MASI modificado (mMASI). Para o cálculo de mMASI, utilizam-se a avaliação de pigmentação e a área de envolvimento das quatro regiões da face. O mMASI é mais fácil de calcular em comparação ao MASI; há um excelente grau de concordância entre as revisões da literatura, sendo o mMASI confiável, válido e responsivo a mudanças na gravidade do melasma. (LEMOS, 2017)

É de suma importância um diagnóstico correto, o profissional deve orientar o paciente de que se trata de uma doença crônica, com grandes possibilidades recidiva, fazendo com que o tratamento se torne um fardo. O sucesso do tratamento não depende somente de um bom profissional, mas também da garantia que o paciente vai se comprometer nas suas disciplinas diárias. (HUERTH et al., 2019)

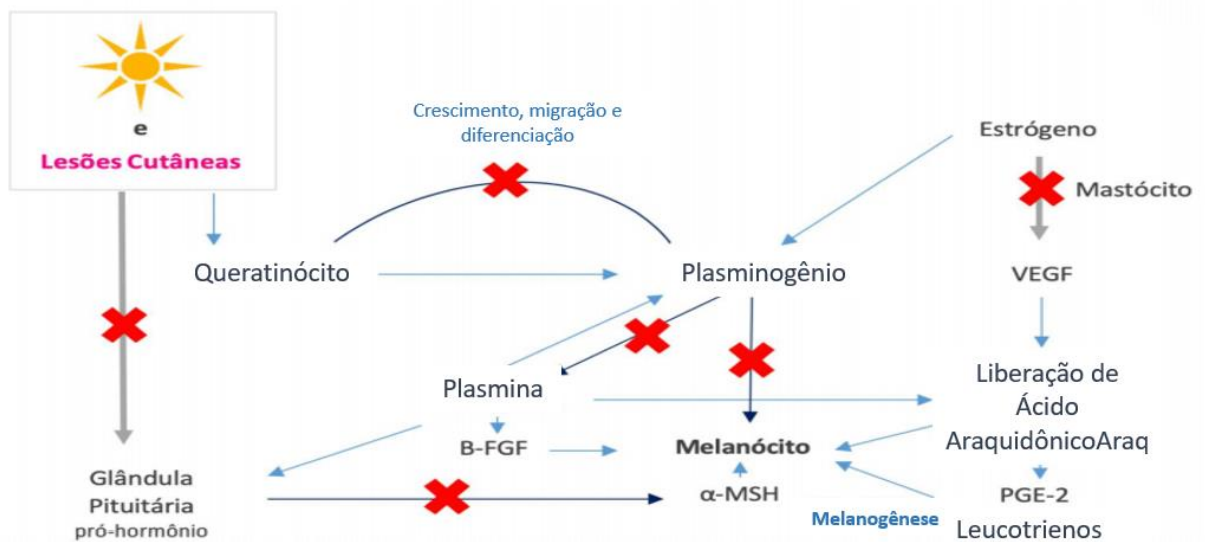
As indústrias cosméticas e farmacêuticas têm constantemente feito intensas pesquisas para encontrar um tratamento mais eficaz e com menos efeitos colaterais, já que o mais utilizado, a hidroquinona, pode apresentar efeitos altamente desagradáveis e na maioria das vezes se esse tratamento for extenso pode ter efeitos irreversíveis. (VIDEIRA et al., 2013) (KUMARI et al., 2018)

Os resultados desses estudos em relação ao Ácido Tranexâmico (ATX) têm se mostrado tão ou mais competente que os medicamentos conhecidos como padrão ouro. (HUERTH et al., 2019)

O Mecanismo de ação do ATX, que ocorre de acordo com a Figura 2, já é conhecido nos tratamentos médicos para conter hemorragia. ATX é um derivado sintético do aminoácido lisina, que vai inibir a conversão do plasminogênio em

plasmina, que por sua vez também inibe o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), esses micros vasos alimentam o melanócito, fazendo então surgir manchas escurecidas na pele chamadas de melasma. (ZHU et al., 2019) (LAJEVARDI et al., 2017a)

Figura 2 - Mecanismo de ação do ácido tranexâmico



Esquema do mecanismo de ação do ácido Tranexâmico e sua ação de bloquear os vários mecanismos que ativam a melanogênese. Fonte: (LAJEVARDI et al., 2017b)

O ativador de plasminogênio converte plasminogênio (presente em células epidérmicas basais humanas) em plasmina. A plasmina por sua vez, induz a secreção de fosfolipase A2, prostaglandina E2 e leucotrienos, que então estimulam melanogênese. A atividade da plasmina também libera fibroblastos, um fator de crescimento potente para melanócitos. Ao inibir o ativador do plasminogênio, o ácido tranexâmico bloqueia a produção de plasmina e evita a ativação de melanócitos por queratinócitos. (PAZYAR et AL., 2019)

ATX é a mais nova molécula no arsenal de tratamentos para o melasma. Em estudos recentes o ATX tem demonstrado uma certa vantagem no que diz respeito aos efeitos colaterais com relação aos tratamentos padrão ouro. (JANNEY et al., 2019)

Segundo estudos o fármaco ATX é o único capaz de impedir a ativação do melanócito pela Radiação Ultravioleta (UV), intervindo também hormonalmente

através da inibição do sistema que ativa o plasminogênio. (KHURANA et al., 2018)(KHURANA et al., 2018)

O ATX apresenta-se como uma nova e promissora opção terapêutica para o Melasma, podendo ser utilizado tanto na forma oral, tópico e injetável.

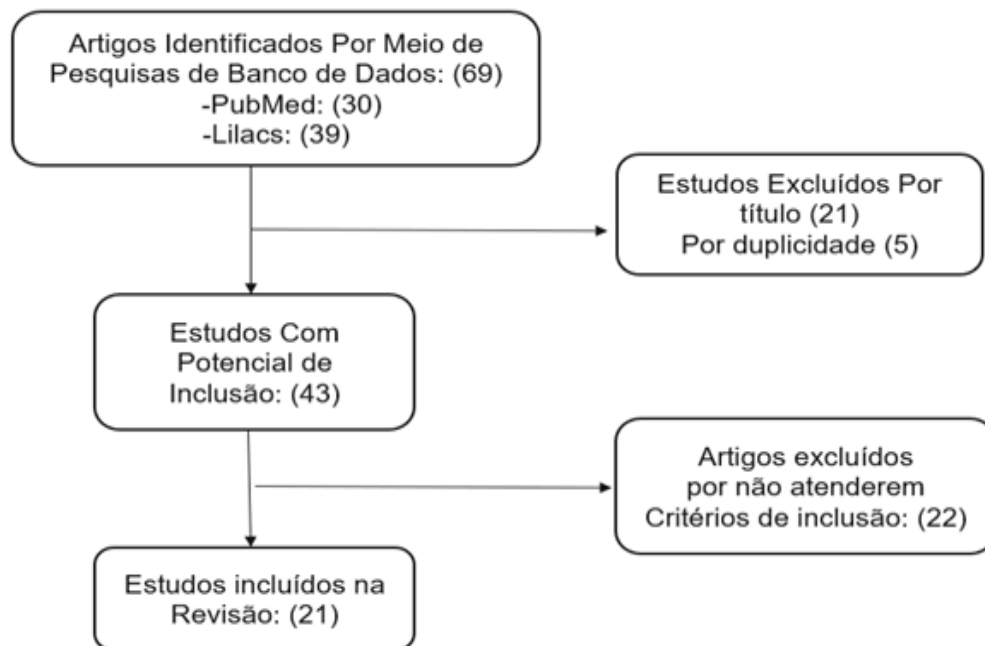
Ainda são poucos os estudos no Brasil que avaliam a prevalência do Melasma, porém foi analisada como a terceira causa mais comum de consultas, que equivalem à 8,4%, sendo inferior apenas à acne 14% e às micoses superficiais 8,7% nas consultas. Pode haver uma variação de acordo com a idade, sexo e região. Por exemplo, a prevalência do Melasma foi de 22% em um estudo com adultos de instituições públicas do interior do Brasil. (POLLO et al., 2018) (ISHIY et al., 2014)

Um dos fatores mais agravantes desta hipermelanose, além das questões estéticas, é o fato de como pode afetar diretamente a qualidade de vida dos pacientes, podendo apresentar quadros graves de depressão. Muitas tentativas são feitas para se obter um tratamento eficaz, mas na grande maioria o melasma acaba sendo recidivo, tornando o tratamento um transtorno. (SHARMA et al., 2017)

Foi feito no Brasil a versão do MELASQoL, onde foi realizado um estudo multicêntrico com 300 pacientes de cinco regiões diferentes do país. Essa análise revelou um impacto importante da doença em relação à aparência da pele, pois 55% se sentiam frustrados e 57% se sentiam desconfortáveis em relação ao estado da pele. (POLLO et al., 2018).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica foi feita sobre as diferentes formas de utilização do ácido tranexâmico (ATX) no tratamento do melasma. Foi coletado informações de estudos comparativos, duplo cego, randomizado dos artigos publicados nos últimos 5 anos, indexados nas principais plataformas científicas Lilacs, e Pubmed, entre o período de fevereiro a setembro de 2020. Dentre os critérios de exclusão estava: artigos repetidos e os que não se encaixavam dentro do nosso tema. Foram usadas as palavras chaves: ácido tranexâmico, melasma, hiperpigmentação, tratamento.

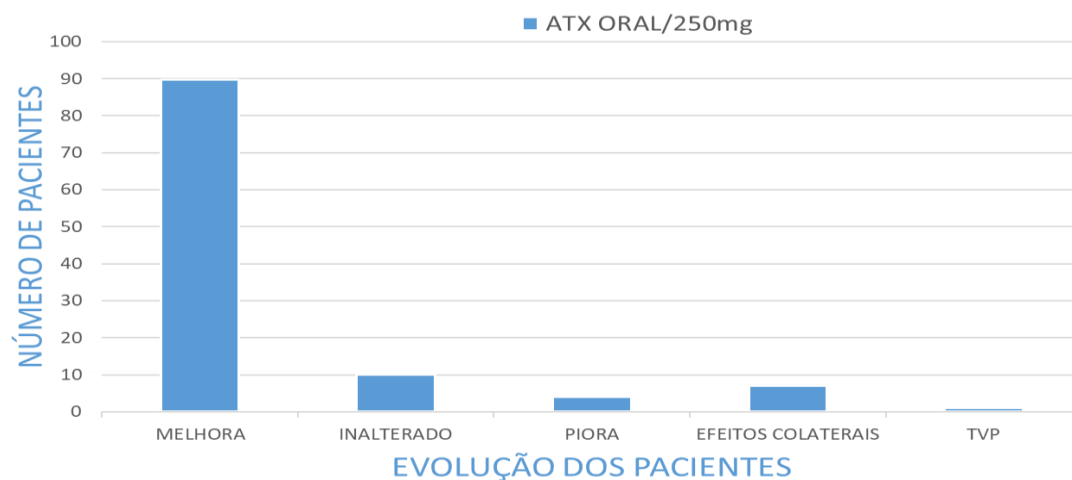


3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O maior estudo até o momento foi publicado em 2016 por Lee e colaboradores. Neste estudo retrospectivo os pacientes foram tratados com ATX oral 250/mg duas vezes ao dia. Noventa e cinco por cento dos participantes foram classificados como tendo melasma resistente aos tratamentos, pois em terapias anteriores não tiveram resultados satisfatórios. Nem todos os pacientes usaram protetor solar. O clareamento da pele lesionada foi observado dentro de 2 meses de tratamento, e 89,7% dos pacientes tiveram+ melhora documentada, 10% permaneceram inalterados e 0,4% pioraram, como mostra a Figura 3.

Dos pacientes que melhoraram, a taxa de clareamento relatada foi de 50%. As avaliações foram feitas por médicos conforme documentado em prontuários dos participantes. 7,1% dos participantes relataram efeitos colaterais leves, incluindo inchaço no abdômen e dor de cabeça. Um paciente desenvolveu uma TVP, trombose, com 6 semanas de terapia, o paciente não havia relatado histórico de TVP familiar.

Figura 3 - Gráfico referente a evolução dos pacientes com ATX oral.



Estudo refere-se a evolução que os pacientes tiveram no tratamento do melasma com ATX oral. Resultando em melhora bastante significativa 89,7%, inalterado 10%, piora 0,4%, efeitos colaterais leves 7,1% e 1 paciente apresentou TVP (relatando mais tarde histórico de TVP familiar). Fonte: (LEE et al., 2016).

O estudo concluiu que ATX a 250/mg duas vezes ao dia é capaz de obter clareamento em melasma resistente. Este estudo também destacou a importância de um histórico familiar mais detalhado, a fim de excluir contraindicações para terapia. Em relação aos pacientes que demonstraram piora, isso pode se dar pelo fato de que nem todos os pacientes utilizaram o filtro solar, ou não utilizaram da forma correta, sendo o filtro solar peça chave para o controle de hiperpigmentações. O quesito efeitos colaterais como a TVP é o que tem limitado bastante os médicos a estarem prescrevendo o medicamento via oral para o tratamento do melasma, tornando o tratamento oral menos popular nas prescrições em pacientes com melasma.

Eventos como TVP são, na realidade, extremamente raros, pois apenas um paciente desenvolveu uma trombose venosa profunda, que mais tarde foi diagnosticado com deficiência familiar de proteína S, conforme o estudo relatado por Lee. Com relação a dosagem ideal do ATX oral para tratamento de melasma, não se tem ainda um consenso, embora normalmente varie de 500-750 mg/dia, que é cerca de um sexto de como é dosado para suas outras indicações.

Lajevardi em 2017 identificou a eficácia do ATX oral nos tratamentos do melasma resistente comparado ao fármaco considerado padrão ouro, hidroquinona, essa eficácia se dá pelo fato deste medicamento atuar de forma única, sendo nenhum outro capaz de agir na melanogênese como o ATX.

Um outro estudo foi feito por Del Rosário em 2018 nos EUA com 44 pacientes, mas apenas 39 finalizaram o estudo comparando ATX 250 mg 2 vezes ao dia versus placebo. Como mostrado na Figura 4, houve uma redução de 49% no escore mMASI do grupo ATX versus uma redução de 18% para o grupo placebo. Os pacientes com melasma grave melhoraram mais do que aqueles com melasma moderado. Três meses após a interrupção do tratamento, houve uma redução de 26% no mMASI no grupo ATX em comparação com a visita inicial versus uma redução de 19% no grupo placebo. Eventos adversos não foram observados em ambos os grupos.

A associação do ATX em comprimidos associado a forma tópica, é relatado no estudo de Bala, feito em 2018, onde pacientes ingeriram três comprimidos, três vezes ao dia, associado ao uso tópico ATX a 3% por toda face, duas vezes ao dia, no decorrer de oito semanas, resultando em redução da pigmentação epidérmica.

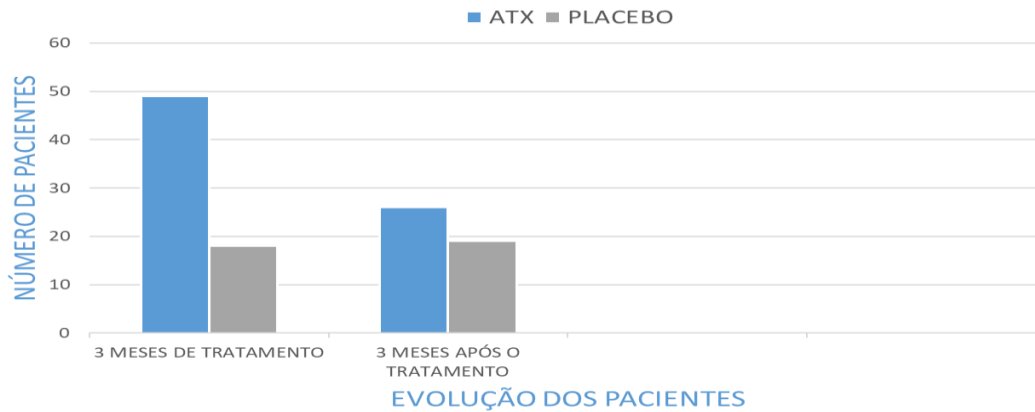
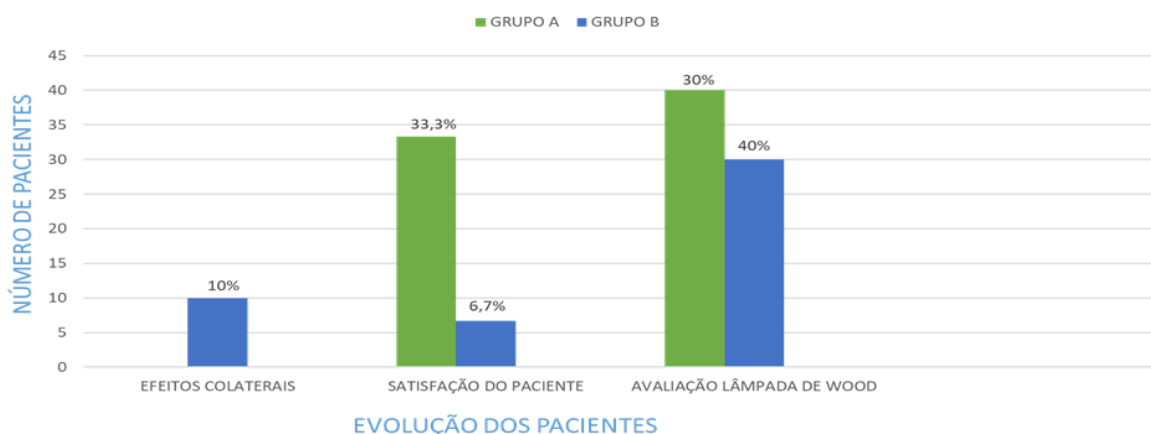
Figura 4 - Gráfico referente a comparação do ATX x Placebo.

Gráfico ilustra tratamento com ATX versus placebo. ATX tem bons resultados durante o tratamento (3 meses) e após 3 meses de tratamento comparado com placebo. Fonte: (DEL ROSARIO et al., 2018)

Atefi em 2017 publicou um estudo com trinta pacientes que receberam ATX no grupo A e 30 que receberam hidroquinona no grupo B. Os dois grupos coincidiam para histórico familiar de melasma (50,0% vs. 46,7%, $p = 0,796$). Com relação à intensidade e extensão da doença nos dois grupos, a porcentagem média de envolvimento da área superior da face (testa) na linha de base foi maior no grupo A do que no grupo B. A pontuação média do mMASI em ambos os grupos diminuiu significativamente após ambos terem passado pelo tratamento. No grupo A não houve relatos de efeitos colaterais, já no grupo B 10% relataram efeitos colaterais, incluindo eritema e irritação cutânea. De acordo com a Figura 5, em relação ao nível de satisfação os pacientes do grupo A tiveram nível de satisfação significativamente maior do que os pacientes do grupo B, com alto nível de satisfação em 33,3% dos pacientes do grupo A e apenas 6,7% do grupo B. Portanto o exame de lâmpada de wood foi incluído no estudo e mostrou que o grupo A obteve 40% de melhora contra 30% do grupo B.

Figura 5 - Gráfico de comparação do ATX tópico versus hidroquinona.

Resultados de um estudo comparando os efeitos do ATX versus hidroquinona no tratamento do melasma. Fonte: (ATEFI et al., 2017)

Em 2017 Janney e companheiros identificaram a solução tópica de ATX como fácil de ser manipulado, eficaz e segura no tratamento do melasma em peles indianas. Embora mais estudos em grande escala sejam necessários para descobrir sua concentração ideal, tipo de veículo, frequência de uso e para avaliar sua eficácia em combinação com outras modalidades de tratamento para benefícios de longo prazo. Efeitos colaterais na hidroquinona como: irritação dérmica, dermatite de contato, fotossensibilidade, entre outros foi também relatado. Apesar da Hidroquinona ser por décadas considerado como padrão ouro na dermatologia, por seu alto poder de clareamento, seus efeitos adversos mostram não compensar, trazendo toxidade ao melanócito.

Também foi documentado em 2015 por Banihashemi um estudo com 30 mulheres apresentando melasma bilateral que foram submetidas ao uso tópico do ATX 5% e Hidroquinona 4%, ambos em lado opostos da face. Nenhum evento adverso foi observado durante todo o período de estudo, exceto em 3 pacientes (10%), apresentando pele irritada no lado da aplicação de hidroquinona. Como mostrado na Figura 6, a pontuação média do mMASI no grupo ATX lipossomal foi reduzido de 14,72 (MASI1) na primeira visita para 7.69 (MASI 4) na quarta visita, e 6,78 (MASI 5) ao final do acompanhamento. No grupo da hidroquinona teve pontuação total do MASI de 14,6 (mMASI 1) na primeira visita, que reduziu para 7,86 (mMASI 5) Na quarta visita e 7,6 (mMASI 5) ao final do acompanhamento. Concluindo os autores que se trata de uma terapêutica promissora e segura para o tratamento de melasma.

Além disso, a maioria dos participantes tinham melasma leve com mMASI <5, sugerindo que ATX tópico parece ser útil para aqueles com melasma leve. Em contra partida uma limitação destacada no estudo de Kim em 2016 é que grandes estudos duplo-cegos, controlados precisam ser feitos para se obter uma melhor resposta sobre esse tratamento.

Apesar de não haver artigos específicos estudando a permeação do ATX tópico, o que se sabe é que por ser um análogo da lisina (AA polar) sua polaridade é alta, portanto, tem absoluta baixa permeação tópica. Tanto que quando comparamos seu efeito no Microagulhamento ou até mesmo intradérmico seu resultado é considerado relativamente melhor.

Figura 6 - Gráfico de comparação dos efeitos terapêuticos do ATX lipossomal e da hidroquinona convencional no melasma.

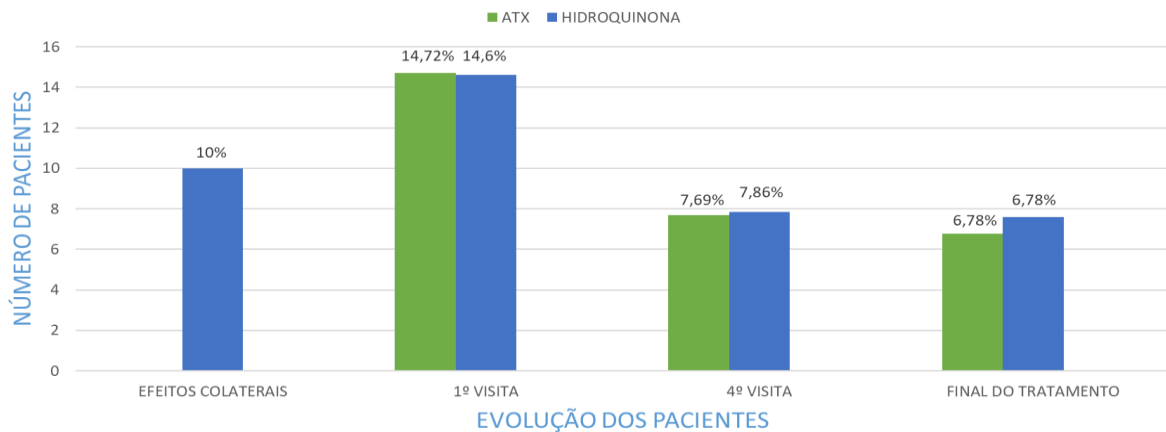


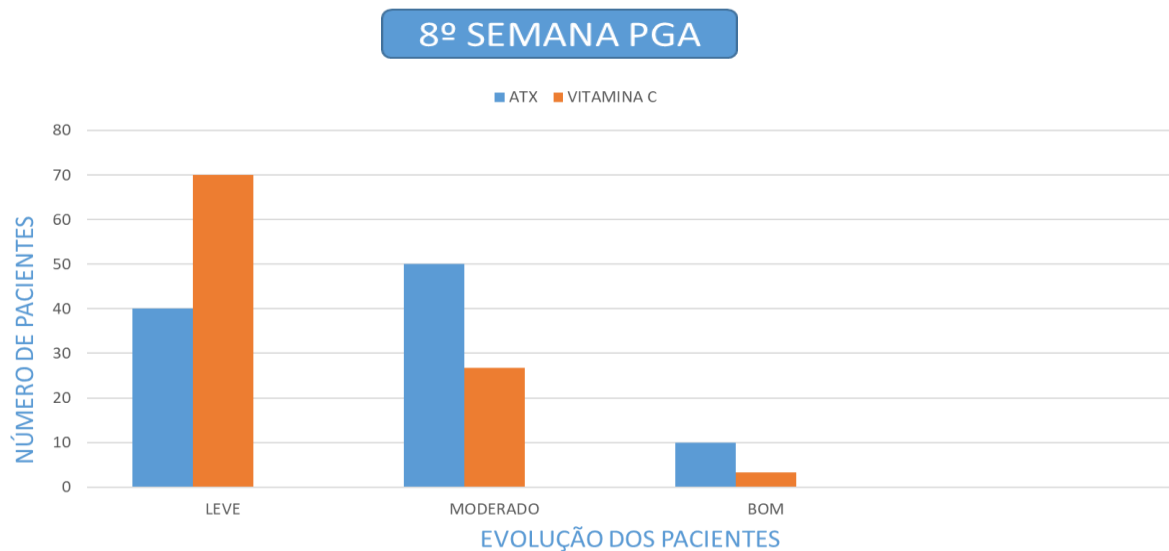
Gráfico comparativo mostrando o declínio na pontuação média do MASI em ambos os grupos.

Fonte:(BANIHASHEMI et al., 2015)

O estudo comparativo de face dividida mais recente feito em 2020 por Menon e companheiros, mostrou que 30 pacientes inscritos completaram o estudo, nele foram usados uma ampola de 5/ml de ATX. Cerca de 1/ml de ATX foi extraído em uma seringa de 2ml e diluído com 1/ml de solução salina normal para obter uma concentração de 50/mg por ml de ATX, que foi aplicado no lado esquerdo e vitamina C 20% aplicado no lado direito da face. A pele foi esticada e o microagulhamento feito nas direções verticais, horizontais e diagonais. O dermaroller tinha 192 microagulhas feitas de aço inoxidável de grau médico com largura de 2 cm, comprimento da agulha de 1,5 mm, e diâmetro de 0,25 mm. Os procedimentos foram realizados duas vezes em intervalos mensais (0 e 4 semanas).

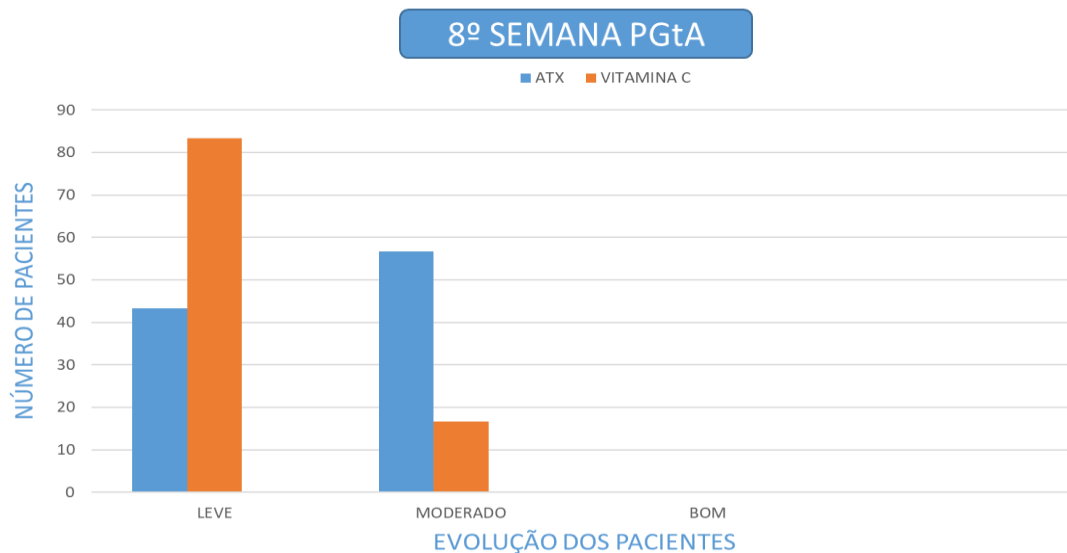
A melhora foi avaliada com fotografias, pontuação mMASI, PGA (avaliação médica global) e PGtA (avaliação global do paciente) em cada visita os efeitos adversos foram anotados. A maioria dos pacientes apresentaram melhora moderada com ATX, enquanto que com a vitamina C, a maioria deles mostrou apenas uma leve melhora. Na figura 7, vemos que de acordo com a PGA (avaliação global do médico), ao final de 8 semanas, 3 (10%) pacientes apresentaram boa melhora com ATX, e apenas 1 (3,33%) com vitamina C. No que diz respeito a satisfação do paciente com o tratamento, demonstrado na Figura 8, esse resultado foi maior com ATX, com 56,7% apresentando melhora moderada, em contraste com apenas 16,7% mostrando melhora moderada com vitamina C.

Figura 7 - Microagulhamento utilizando ATX versus vitamina C. Avaliação PGA 8º semana.



Evolução dos pacientes na 8º semana de tratamento, feita por um médico (PGA) que comparou a eficácia do ATX versus Vitamina C. Neste gráfico a vitamina C teve um resultado leve considerado em comparação ao ATX. O ATX teve resultados significativos moderado e bom. Fonte: (MENON et al., 2020).

Figura 8 - Microagulhamento utilizando ATX versus vitamina C. Avaliação PGtA 8º semana.



Uma alta avaliação (PGA) foi feita na 8º semana de tratamento que comparou a eficácia do ATX versus Vitamina C. Neste gráfico a vitamina C teve um resultado leve considerado em comparação ao ATX. O ATX teve um resultado moderado muito maior que a vitamina C. Fonte: (MENON et al., 2020).

Uma recente abordagem minimamente invasiva e indolor de administração de drogas na pele é a tecnologia de microagulhamento. As micro-feridas criadas estimulam a liberação de fatores de crescimento e induzem a produção de colágeno.

A epiderme permanece relativamente intacta, portanto, ajudando a limitar os eventos adversos. Uma série de estudos vem comprovando a eficácia do Microagulhamento utilizando o ATX como drug delivery, a melhora do melasma após o microagulhamento foi relatado em uma série de casos por Cohen B e Lima E. O microagulhamento segundo Menon e colaboradores induz metaloproteínas da matriz que se acredita reduzir a hiperpigmentação. Por outro lado, os estudos também apontam a vitamina C (ácido ascórbico) como um antioxidante muito poderoso. Seu mecanismo de ação atua interferindo nas etapas de oxidação da melanogênese, deslocando a cascata de eomelanina para formação da feomelanina e também inibindo os radicais livres. Porém tem o agravante de ser uma molécula extremamente sensível, que se oxida muito fácil, perdendo assim sua funcionalidade, por conta disso os derivados do ácido ascórbico contêm um teor bem baixo de vitamina C pura, diminuindo então a sua eficácia.

Um estudo concluído por Sharma em 2017 identificou no total, 100 pacientes consecutivos com melasma (8 homens, 92 mulheres, faixa etária de 18 a 55 anos), foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 50 pacientes cada. No total, 20 pacientes retiraram-se do estudo (11 do grupo A e 9 do grupo B); 15 saíram no primeiro acompanhamento e 5 no segundo acompanhamento. Nenhum motivo foi fornecido e todos foram excluídos da análise final. Assim, 39 pacientes do grupo A e 41 pacientes do grupo B completaram o estudo.

O grupo A recebeu ATX oral 250mg duas vezes ao dia, enquanto o grupo B recebeu microinjeções intradérmicas de ATX 4 mg/mL a cada 4 semanas. O tratamento continuou por 12 semanas em ambos os grupos. A redução percentual na área de melasma basal e Índice de Gravidade (mMASI) foi avaliada em intervalos de 4 semanas, e a resposta foi classificada como muito boa (> 75% de redução), boa (50% a <75% de redução), moderada (25% a <50% de redução), leve (<25% de redução) ou sem resposta.

Uma resposta muito boa foi observada em 25 e 32 pacientes nos grupos A e B, respectivamente, enquanto uma boa resposta foi observada em 14 e 9 pacientes, respectivamente. Ambos os métodos de tratamento foram igualmente eficazes, com uma redução média do MASI em 12 semanas de $77,96 \pm 9,39$ no grupo A e $79,00 \pm 9,64$ no grupo B, demonstrado na Figura 9. Os principais efeitos adversos foram desconforto epigástrico leve, hipomenorreia, dor de cabeça e dor no local da injeção,

o que ocorreu não justifica a descontinuação do tratamento. Dois pacientes do grupo A tiveram recaídas em 24 semanas. No entanto, a eficácia comparativa dessas diferentes vias de administração permanece sem grandes diferenças, pois nenhuma diferença significativa foi observada entre eles.

Figura 9 - Comparação entre os grupos A e B nas semanas de tratamento administrando ATX oral e injeções intradérmica respectivamente.

	4º semana		8º semana		12º semana	
<u>Resposta clínica</u>	<u>Grupo A</u> <u>39 Pacientes</u>	<u>Grupo B</u> <u>41 Pacientes</u>	<u>Grupo A</u> <u>39 Pacientes</u>	<u>Grupo B</u> <u>41 Pacientes</u>	<u>Grupo A</u> <u>39 Pacientes</u>	<u>Grupo B</u> <u>41 Pacientes</u>
<u>Muito bom</u>	—	—	<u>3 (7,7%)</u>	<u>5 (12,2%)</u>	<u>25 (64,1%)</u>	<u>32 (78%)</u>
<u>Boa</u>	<u>4 (10,3%)</u>	<u>2 (4,9%)</u>	<u>24 (61,5%)</u>	<u>19 (46,3%)</u>	<u>14 (35,9%)</u>	<u>9 (22%)</u>
<u>Moderado</u>	<u>15 (38,5%)</u>	<u>14 (34,1%)</u>	<u>8 (20,5%)</u>	<u>15 (36,6%)</u>	—	—
<u>Leve</u>	<u>11 (28,2%)</u>	<u>15 (36,6%)</u>	<u>4 (10,3%)</u>	<u>2 (4,9%)</u>	—	—
<u>S/ resposta</u>	<u>9 (23,1%)</u>	<u>10 (24,4%)</u>	—	—	—	—

Apesar dos resultados serem bastante parecidos o grupo B usando ATX via intradérmica obteve melhores resultados na classificação de muito bom na 8º e 12º semanas, levando uma certa vantagem com relação ao grupo A. Fonte: Adaptado de SHARMA et al., 2018)

4 CONCLUSÃO

O ácido tranexâmico é a primeira terapia sistêmica a ser estudada para melasma. Ele demonstrou claramente a eficácia para melasma, mesmo em baixas doses (por exemplo, 500 mg por dia) por curtos períodos (8 - 12 semanas). Também se consolidou como opção terapêutica segura, de fácil administração e com poucos efeitos colaterais reversíveis e leves. Estudos demonstraram que o ATX não aumenta o risco tromboembólico, embora os pacientes devam ser examinados cuidadosamente quanto a contraindicações e fatores de risco antes do início da terapia. Os pacientes devem ser informados sobre os riscos associados à terapia e adequadamente aconselhados antes desde o início do tratamento. Com base nos dados disponíveis na literatura, ATX é atualmente um dos ativos mais promissor para se atuar como drug delivery, oral e intradérmico, visto que quando comparado as duas últimas vias citadas, não apresentaram grandes diferenças em seus resultados. No entanto, ensaios clínicos randomizados em grande escala são necessários para melhor caracterizar o papel do ATX na escala terapêutica do melasma.

REFERÊNCIAS

ATEFI, N. et al. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. **Dermatology and Therapy**, v. 7, n. 3, p. 417–424, set. 2017.

BALA, H. R. et al. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]**, v. 44, n. 6, p. 814–825, jun. 2018.

BANIHASHEMI, M. et al. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, n. 3, p. 174–177, set. 2015.

DEL ROSARIO, E. 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.

HUERTH, K. A.; HASSAN, S.; CALLENDER, V. D. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 18, n. 8, p. 718–729, 1 ago. 2019.

ISHIY, P. S. et al. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 529–531, jun. 2014.

JANNEY, M. S. et al. A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 12, n. 1, p. 63–67, mar. 2019.

KHURANA, V. 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. 0, n. 0, p. 0, 2018.

KUMARI, S. et al. Melanogenesis Inhibitors. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 98, n. 10, p. 924–931, 5 nov. 2018.

LAJEVARDI, V. et al. 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**, v. 16, n. 2, p. 235–242, jun. 2017a.

LAJEVARDI, V. et al. 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 shor. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 235–242, jun. 2017b.

LEE, H. C.; THNG, T. G. S.; GOH, C. L. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 2, p. 385–392, ago. 2016.

LEMOS, A. C. C. E. [UNESP. Estudo histomorfométrico, ultraestrutural e da expressão de Wnt1, WIF-1 e ASIP na pele com melasma em comparação com a pele sã perilesional e retroauricular. 20 jul. 2017.

MARANZATTO, C. F. P. et al. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 4, p. 422–428, ago. 2016.

MENON, A. et al. A split face comparative study of safety and efficacy of microneedling with tranexamic acid versus microneedling with Vitamin C in the treatment of melasma. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 11, n. 1, p. 41, 1 jan. 2020.

POLLO, C.; MENEGUIN, S.; MIOT, H. Evaluation Instruments for Quality of Life Related to Melasma: An Integrative Review. **Clinics**, v. 73, 1 jun. 2018.

SERRE, C.; BUSUTTIL, V.; BOTTO, J.-M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 40, n. 4, p. 328–347, ago. 2018.

SHARMA, R. et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 42, n. 7, p. 728–734, out. 2017.

SHARMA, V. K. et al. Modification of the Fitzpatrick system of skin phototype classification for the Indian population, and its correlation with narrowband diffuse

reflectance spectrophotometry. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 43, n. 3, p. 274–280, abr. 2018.

VIDEIRA, I. F. DOS S.; MOURA, D. F. L.; MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 76–83, fev. 2013.

ZHU, C.-Y. 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, 1 fev. 2019.