

Uso do ácido tranexâmico oral para o tratamento do melasma

Use of oral tranexamic acid in the treatment of melasma

Resumo

Introdução

A presente revisão bibliográfica se refere à avaliação das mais recentes evidências quanto ao uso do ácido tranexâmico sistêmico para o tratamento do melasma.

Objetivos

O objetivo geral consiste em identificar os estudos mais recentes e relevantes que apresentam evidências pró e contra o uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. A partir disso foi feita uma avaliação da eficácia, doses e resultados desta conduta.

Materiais / Sujeitos e Métodos

A presente revisão abrangeu o espaço temporal de 1981 a 2020, selecionando artigos originais e de impacto dentro dos últimos 10 anos ou anteriores quando relevantes para o tema. As bases de dados utilizadas foram Scielo, PubMed, NCBI e Lilacs.

Resultados

Foram selecionados um total de 31 artigos científicos. Constatamos evidências dos problemas com o tratamento até pouco tempo mais utilizado, com hidroquinona, e pontos positivos para ainda mais pesquisas que evidenciem o uso promissor do ácido tranexâmico no melasma.

Conclusões

O tratamento até então mais utilizado para o melasma com hidroquinona não é mais aceito como ideal ou seguro segundo as evidências recentes, assim como o ácido tranexâmico emerge como uma medicação com resultados preliminares positivos e poucos ou nenhum efeito adverso, ainda que careça de mais estudos clínicos.

Abstract

This literature review refers to the evaluation of the most recent evidence regarding the use of systemic tranexamic acid for the treatment of melasma. The general objective is to identify the most recent and relevant studies that present evidence for and against the use of tranexamic acid in the treatment of melasma. From this, an evaluation of the effectiveness of the doses and results of this approach was made. The review covered a total of 31 scientific articles covering the time period 1981 to 2020, selecting original and impactful articles within the last 10 years or earlier when relevant to the topic. The databases used were Scielo, PubMed, NCBI and Lilacs. The most used treatment for melasma with hydroquinone is no longer accepted as ideal or safe according to recent evidence. Tranexamic acid emerges as a medication with preliminary positive results and few or no adverse effects, although it lacks further clinical studies.

Autora



Thais Cristiane Bianco

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Melasma; ácido tranexâmico;
hidroquinona; tratamento melasma.

Keywords

Melasma; tranexamic acid;
hydroquinone; melasma treatment.

Trabalho submetido: 21/10/21. Publicação aprovada: 23/11/21. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

Melasma é uma causa comum de procura por cuidados médicos dermatológicos que atinge principalmente as mulheres, especialmente durante a menacme, e com fenótipos mais pigmentados (tipos de pele de Fitzpatrick III-V). Devido ao seu frequente acometimento facial, a doença afeta a qualidade de vida dos pacientes. Sua patogenia ainda não está completamente compreendida, embora existam alguns fatores desencadeantes como exposição ao sol, gravidez, hormônios sexuais, processos inflamatórios da pele, uso de cosméticos, esteroides e drogas fotossensibilizantes. Também existe uma clara predisposição genética, já que mais de 40% dos pacientes relataram ter parentes afetados pela doença. Não existe ainda uma recomendação definitiva do melhor tratamento para o melasma, por muito tempo a hidroquinona foi o tratamento de primeira linha, mas atualmente sua segurança para a saúde não é mais um consenso. O ácido tranexâmico surgiu como um tratamento sistêmico eficaz e bem tolerado para o melasma, e atualmente seu uso é corriqueiramente adjuvante a outras modalidades de tratamento ⁽¹⁻³⁾.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica abrangeu a busca de artigos originais e de impacto dentro dos últimos 10 anos ou anteriores quando relevantes para o tema, nas principais bases de dados (SciELO, PubMed, NCBI, Lilacs) nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os temas pesquisados foram “melasma” (epidemiologia, fisiopatologia, achados clínicos e tratamentos) e uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma.

A presente revisão abrangeu um total de 31 artigos científicos envolvendo o espaço temporal de 1981 a 2020. Quando o tema ficou restrito ao tratamento do melasma com ácido tranexâmico o recorte temporal foi de 2013 a 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Melasma é uma condição hipermelanótica adquirida que se apresenta como máculas irregulares de coloração marrom clara à escura nas áreas da pele expostas ao sol, especialmente na face. A primeira descrição da doença pode ser encontrada na literatura médica em relatos de Hipócrates (470-360 a.C.). O termo foi usado para designar uma série de processos de melanização cutânea e seu agravamento foi relatado acontecer após exposição ao sol, queimaduras, calor, frio e inflamações da pele ⁽¹⁾.

Um estudo populacional Brasileiro, de 2010, envolvendo 1.500 indivíduos de vários estados constatou que os distúrbios de pigmentação são a principal causa de procura por cuidados dermatológicos, com prevalência de queixa em 23,6% dos homens e 29,9% das mulheres ⁽²⁾.

A incidência mundial do melasma não é precisamente conhecida. Sabe-se que o melasma ocorre em todas as etnias e grupos populacionais. No entanto, estudos epidemiológicos relataram maior prevalência entre alguns grupos étnicos, como nos asiáticos do leste, indianos, paquistaneses, médio Orientais e Mediterrâneo-Africanos. Nas Américas, é comum entre hispano-americanos e brasileiros que vivem em áreas intertropicais, onde ocorre maior exposição à radiação ultravioleta ⁽³⁾.

Uma pesquisa de 2013 envolvendo 515 funcionários adultos do Campus Universitário de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp), SP (Brasil), identificou melasma em 34% das mulheres e 6% dos homens. A grande miscigenação da população brasileira e o clima bastante tropical do país favorecem o desenvolvimento da doença. Levando em consideração as diferentes regiões e suas composições étnicas, os autores estimam que 15-35% das mulheres adultas brasileiras são afetadas por melasma ⁽⁴⁾.

Um estudo multicêntrico envolvendo 953 pacientes de três diferentes regiões brasileiras identificou, segundo a classificação de Fitzpatrick, que 13% da população tinham pele do tipo II, 36% tinham pele do tipo III, 40% tinham pele tipo IV e 10% pele tipo V, sendo os tipos de pele III, IV e V estatisticamente mais prevalentes nas pessoas com melasma ⁽⁵⁾.

Teoriza-se que indivíduos com tipo de pele I falham em produzir pigmentação adicional, e indivíduos com tipo de pele VI a produzam com máximo eficiência. Assim, os tipos de pele I e VI caracterizam os fenótipos extremos de pigmentação estáveis. Isso fica evidente pelo pequeno número de casos de melasma na população europeia (pele predominantemente de classificação baixa) e povos negroides subsaarianos ⁽⁶⁾.

Em 2003, com base no Skindex-16, Balkrishnan et al., desenvolveu e validou o MelasQoL (Melasma Escala de Qualidade de Vida), um questionário específico composto por 10 questões para avaliar o efeito do melasma sobre estado emocional, relações sociais e atividades cotidianas. MelasQoL foi validado para diferentes países ao redor do mundo, incluindo o Brasil ⁽⁷⁾.

No Brasil, 300 pacientes de ambos os sexos de todas regiões geográficas (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) responderam ao MelasQoL. Entre as respostas que predominaram, observou-se que o tempo todo ou na maioria das vezes: 65% dos pacientes relataram desconforto devido às manchas, 55% sentiram frustração e 57% ficaram envergonhados com o aspecto de sua pele ⁽⁸⁾.

A fisiopatologia do melasma ainda é incerta, mas estudos histológicos identificaram alterações da pele que podem estar relacionadas ao desenvolvimento e progresso da doença. Foram evidenciadas anormalidades da matriz extracelular da região afetada pelo melasma. Elastose solar, um acúmulo de tecido elástico anormal na derme devido à exposição prolongada ao sol, processo conhecido como fotoenvelhecimento, é uma característica frequentemente descrita na pele do melasma. Em 93% dos pacientes com melasma pode ser encontrado de moderado à severo dano relacionado a elastose solar. Quando comparada a pele lesionada com a pele perilesional, é possível identificar um grau muito maior de dano por elastose solar na primeira (83% vs. 29%, $p < 0.05$) ⁽⁹⁾.

Anormalidades na membrana basal da pele acometida por melasma foram descritas em vários estudos. Degeneração vacuolar das células basais e degeneração vacuolar focal são alguns dos achados. Pedúnculos melanocíticos associados a anormalidades da membrana basal são uma característica histológica típica do melasma. Durante a exposição crônica a radiação ultravioleta, níveis elevados de

metaloproteinases (MMP) -2 e MMP-9, que degradam colágeno tipo VI na pele, induzem ocorrência de dano a membrana basal. A ruptura da membrana basal facilita a descida dos melanócitos e da melanina para a derme, que aparecem como melanina livre ou melanófagos, frequentemente observados na derme da pele com melasma⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Outra alteração histológica presente no melasma é o incremento da vascularização da região acometida. O número de vasos sanguíneos, o tamanho dos vasos e a densidade dos vasos é maior na pele lesional do que na pele perilesional. Um estudo imunohistoquímico com antígeno relacionado ao fator VIIIa demonstrou um aumento geral de 68,75% na área cutânea coberta por vasos sanguíneos na pele com melasma em relação a pele perilesional⁽¹⁵⁾.

Estudos recentes demonstraram que os mastócitos também parecem ter um forte papel na fisiopatologia da doença. É observada uma prevalência de mastócitos maior na pele afetada por melasma que na pele sem lesões, especialmente em áreas com elastose solar. O papel dessas células no melasma carece ainda de maior investigação, mas segundo resultados das pesquisas recentes, a liberação de histamina pelos mastócitos aparenta ter ação estimulante na melanogênese. Também foi demonstrado que a radiação ultravioleta aumenta a liberação de histamina pelos mastócitos na pele humana. Mediada pelo receptor H2 e pela ativação da proteína quinase A, a histamina estimula a produção de melanina e induz a proliferação e migração de melanócitos para o local afetado pelo melasma⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Outros estudos ainda descrevem que os mastócitos podem contribuir para a elastose solar e para a neovascularização. Quando submetidos a luz ultravioleta os mastócitos liberam triptase mastocitária, que ativa as MMP-2 e MMP-9 responsáveis pela elastose solar. Por fim os mastócitos podem induzir a neovascularização secretando proteínas como VEGF (vascular endothelial growth fator), FGF-b (fibroblast growth factor-b) e TGF-B (transforming growth factor-B)⁽¹⁹⁾.

Atualmente o tratamento do melasma é feito majoritariamente com fármacos tópicos ou procedimentos faciais, além da recomendação de não se expor a luz solar

sem proteção ou por tempo prolongado. Nenhum dos atuais tratamentos surte efeito em todos os casos e a recorrência da doença é um problema⁽²⁰⁾.

Todas as atuais pesquisas tentam correlacionar os fármacos de uso tópico a inibição de alguma etapa da patologia da doença. A hidroquinona (HQ) é o agente antimelanogênico mais popular e por muito tempo foi utilizado como primeira linha no tratamento do melasma, atuando como um agonista competitivo da enzima tirosinase. O problema é que a segurança do uso tópico da HQ é controversa. O comitê europeu proibiu o uso da HQ em cosméticos devido suas potenciais complicações, o cronose exógena e despigmentação permanente, e levantou questionamentos sobre o potencial risco cancerígeno dos seus metabólitos, p-benzoquinonas, formados no fígado. O único cosmético aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos é o creme triplo contendo 4% HQ, 0.05% tretinoína e 0.01% de acetato de fluocinolona⁽²¹⁾.

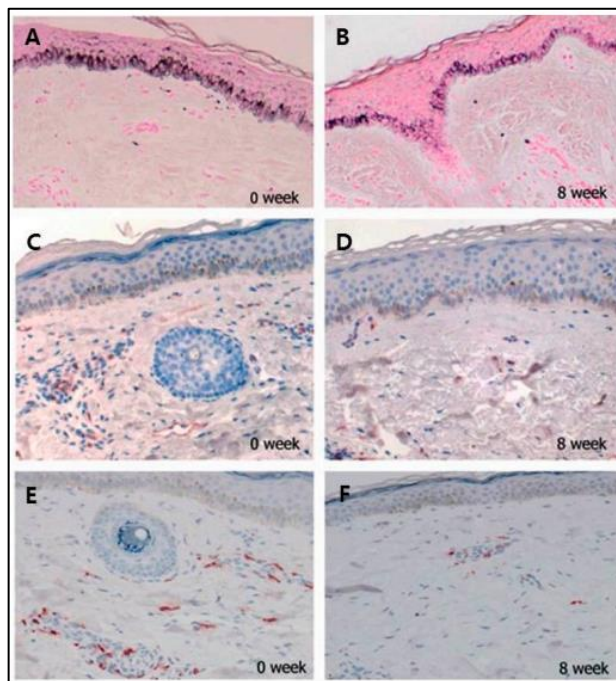
Com todas essas questões a HQ deixou de ser utilizada e a busca por novas drogas que possam ser utilizadas no tratamento do melasma ganhou grande relevância. Numerosos estudos demonstraram que a terapia a laser ou luz, incluindo luz intensa pulsada, o laser fracionado não ablativo de 1550 nm, o laser Q-switched neodmium-doped yttrium aluminum garnet laser (QSNYL), o laser de corante pulsado e o laser de brometo de cobre, mostraram eficácia positiva como tratamento para melasma. A técnica de "tonificação a laser" usando um colimador de baixa fluência, 1064 nm QSNYL é uma das terapias de primeira linha para melasma nos países do Leste Asiático. Seu mecanismo de ação não é claro. No entanto, vários estudos demonstraram que a técnica de tonificação a laser removeu melanossomas sem danificar os melanócitos⁽²²⁻²⁶⁾.

O ácido tranexâmico surgiu como um tratamento sistêmico, apesar de poder ser aplicado topicamente, com resultados clínicos promissores. O ATX é um conhecido inibidor da plasmina, ao que tudo indica sua molécula tem a capacidade de agir em duas frentes da doença. A inibição da via plasmina/plasminogênio resulta numa interferência na interação dos melanócitos com queratinócitos e inibe a síntese de melanina. A plasmina também tem a função de converter VEGF ligado a matriz

extracelular em sua forma livre, a inibição desse processo diminui a neovascularização que ocorre no melasma. Outra frente de ação do ATX é suprimir diretamente a produção de FGF-b que induz a neovascularização. ATX também influencia várias outras alterações dérmicas associadas ao melasma, como eritema e reduz pigmentação epidérmica e dérmica^(26,27).

Em um ensaio clínico publicado em 2013, foi avaliada a eficácia do ATX sistêmico como tratamento para melasma, evidenciou-se uma diminuição significativa no índice de melanina lesional e uma diminuição no índice de eritema após a administração oral de 250 mg de ATX, três vezes ao dia durante oito semanas. Uma análise histológica demonstrou redução significativa não apenas do nível de pigmentação epidérmica, mas também no número de mastócitos e vasos (figura 1). Os resultados sugerem que o tratamento sistêmico do melasma pode requerer uma abordagem concomitante de medidas antienvhecimento devido alterações degenerativas dérmicas e mastocitárias, incluindo dilatação vascular⁽²⁸⁾.

Figura 1. Alterações histológicas após oito semanas de tratamento com ácido tranexâmico. **A-B** A coloração de Masson mostra pigmentação epidérmica reduzida; **C-D** mostra a coloração com anti-CD31 níveis reduzidos de vascularidade; e **E-F** a coloração com antitriptase mostra números de mastócitos reduzidos.



Fonte: Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC ⁽²⁷⁾.

Vários estudos com ATX oral demonstraram taxas de respostas de até 89,7%, com clareamento visível observado por volta de 2 meses. Um estudo observou melhora mais rápida no melasma quando um creme de combinação tripla à base de fluocinolona foi usado junto com ATX ^(29,30).

Um ensaio clínico duplo-cego recente mostrou que o ATX tópico é tão eficaz quanto HQ na redução da área média do melasma e pontuação do Índice de Gravidade (MASI), mas apresentou menos efeitos colaterais. Em outro estudo duplo-cego controlado por placebo, ATX oral mostrou ser superior ao placebo para o tratamento do melasma moderado à grave com efeitos colaterais mínimos ⁽³⁰⁾.

Uma metanálise publicada em 2017, identificou 180 trabalhos sobre o uso do ATX para tratamento do melasma. Depois do screening, aplicação de critérios de exclusão, elegibilidade e inclusão separou 11 estudos relevantes para análise estatística. Em 93% dos estudos o ATX foi utilizado como um adjuvante do tratamento com HQ tópica ou creme de combinação tripla e também lasers e terapia de luz (Q-

switched Nd: YAG laser, IPL) para minimizar o agravamento do melasma, incluindo hiperpigmentação pós-inflamatória. A dosagem do uso do ATX como hemostático na prática médica é geralmente de 1000 mg, 3 vezes ao dia. Para o tratamento do melasma é utilizado convencionalmente na dose de 250 mg, duas vezes ao dia. Os efeitos adversos foram relatados em uma minoria dos pacientes, por exemplo oligomenorreia, sendo associado aos efeitos hemostáticos do ATX. Houve apenas um caso de retirada da medicação após apresentação de cefaleia como evento adverso. A metanálise concluiu que o ATX é estatisticamente relevante no tratamento do melasma e é bem tolerado com mínimos efeitos adversos⁽³¹⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melasma se apresenta como uma doença altamente prevalente e ainda sem um consenso do melhor tratamento disponível. A HQ, mais conhecido e até então tratamento utilizado apresentou sérias questões sobre a segurança de seu uso e está suspensa de ser usada em cosméticos em algumas regiões. O uso de ATX como tratamento para o melasma apresenta bons resultados, mínimos efeitos adversos e boa associação com outras modalidades de tratamentos como lasers e terapias à luz. Ainda assim a definitiva preconização de seu uso carece de mais estudos clínicos randomizados de bom porte e da definição da dose e tempo adequados de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. Set 2014 [citado 2021 out. 25];89(5):771-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063>
2. Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A, Pericles C. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1 Supl 1):S1-20
3. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatologic Clinics*. [Internet]. Out 2003 [citado 2021 out. 25];21(4):601-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00075-5)
4. Ishiy PS, Silva LR, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. Jun 2014 [citado 2021 out. 25];89(3):529-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142875>
5. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui M, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [Internet]. Fev 2010 [citado 2021 out. 26]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03592.x>
6. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, Azulay-Abulafia L, Weber MB, Serra MS, Lopes NF, Cestari TF. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *International Journal of Dermatology*. [Internet]. Ago 2013 [citado 2021 out. 25];53(4):440-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x>
7. Balkrishnan R, Mcmichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *British Journal of Dermatology*. [Internet]. Set 2003 [citado 2021 out. 26];149(3):572-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x>
8. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *British Journal of Dermatology*. [Internet]. 24 Nov 2006 [citado 2021 out. 25];156:13-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07591.x>
9. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázarez JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *The American Journal of Dermatopathology*. [Internet]. Maio 2011 [citado 2021 out. 26];33(3):291-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e3181ef2d45>

- 10.** Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [Internet]. Jun 1981 [citado 2021 out. 26];4(6):698-710. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)70071-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(81)70071-9)
- 11.** Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *British Journal of Dermatology*. [Internet]. 6 Fev 2012 [citado 2021 out. 25];166(3):684-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10648.x>
- 12.** Inomata S, Takada K, Tsunenaga M, Fukuda M, Matsunaga Y, Amano S, et al. Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet b-exposed hairless mouse. *Journal of Investigative Dermatology*. [Internet]. Jan 2003 [citado 2021 out. 26];120(1):128-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12021.x>
- 13.** Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázarez JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *The American Journal of Dermatopathology*. [Internet]. Maio 2011 [citado 2021 out. 26];33(3):291-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e3181ef2d45>
- 14.** Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *British Journal of Dermatology* [Internet]. Fev 2002 [citado 2021 out. 25];146(2):228-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.0007-0963.2001.04556.x>
- 15.** Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *Journal of Dermatological Science*. [Internet]. Maio 2007 [citado 2021 out. 25];46(2):111-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.01.009>
- 16.** Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *Journal of Investigative Dermatology*. [Internet]. Abr 1996 [citado 2021 out. 26];106(4):785-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12346356>
- 17.** Gilchrest BA, Soter NA, Stoff JS, Mihm MC. The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [Internet]. Out 1981 [citado 2021 out. 26];5(4):411-22. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)70103-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(81)70103-8)
- 18.** Kim NH, Lee AY. Histamine effect on melanocyte proliferation and vitiliginous keratinocyte survival. *Experimental Dermatology*. [Internet]. 5 Nov 2010 [citado 2021 out. 25];19(12):1073-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01133.x>
- 19.** Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatologic Surgery*. [Internet]. Jul 2012 [citado 2021 out. 26];18(7):1011-20.

26];38(7pt1):971-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x>

20. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Research*. [Internet]. 5 mar 2003 [citado 2021 out. 26];16(2):101-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2003.00029.x>

21. Li YH, Chen JZ, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in chinese patients. *Dermatologic Surgery*. [Internet]. Maio 2008 [citado 2021 out. 26];34(5):693-701. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34130.x>

22. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatologic Surgery*. [Internet]. Dez 2005 [citado 2021 out. 26];31(12):1645-50. Disponível em: <https://doi.org/10.2310/6350.2005.31302>

23. Se YJ, Sung EC, Bak H, Choi JH, Il HK. New melasma treatment by collimated low fluence Q-switched Nd:YAG laser. *Korean Journal of Dermatology*. [Internet]. Set 2008 [citado 2021 out. 26];46(9):1163-1170. Disponível em: <https://koreauniv.pure.elsevier.com/en/publications/new-melasma-treatment-by-collimated-low-fluence-q-switched-ndyag>

24. Passeron T. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Archives of Dermatology*. [Internet]. 1 set 2011 [citado 2021 out. 26];147(9):1106. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.255>

25. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, Kim MN, Min HJ, Hwang JH, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in asian patients. *Dermatologic Surgery*. [Internet]. Jun 2010 [citado 2021 out. 26];36(6):885-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x>

26. 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*. [Internet]. 2007 [citado 2021 out. 26];53(4):389-96. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/jhs.53.389>

27. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [Internet]. 13 fev 2012 [citado 2021 out. 26];27(8):1035-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x>

28. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: what lies ahead? *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. [Internet]. 2020 [citado 2021 out. 26];86(1):8. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijdv.ijdv1_633_18

29. Pradhan S, Padhi T. Oral tranexamic acid with fluocinolone-based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in

melasma: an open labeled randomized comparative trial. *Indian Journal of Dermatology*. [Internet]. 2015 [citado 2021 out. 26];60(5):520. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.164416>

30. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatology and Therapy*. [Internet]. 26 Jul 2017 [citado 2021 out. 26];7(3):417-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0195-0>

31. Kim H, Moon S, Cho S, Lee J, Kim H. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review. *Acta Dermato Venereologica*. [Internet]. 2017 [citado 2021 out. 26];97(7):776-81. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/00015555-2668>