

Tratamento de melasma facial com associação do microagulhamento robótico e drug delivery de ácido tranexâmico

Treatment of facial melasma with robotic microneedling associated to drug delivery of tranexamic acid

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041260>

RESUMO

Introdução: A despeito de todo arsenal terapêutico existente, o melasma continua sendo um desafio dermatológico. A busca de novas modalidades de tratamento visa otimizar resultados e minimizar efeitos colaterais sistêmicos.

Objetivo: Avaliar a melhora clínica de pacientes com melasma tratados com microagulhamento robótico associado a drug delivery de ácido tranexâmico.

Material e Métodos: Foram selecionadas 17 mulheres com melasma para tratamento durante oito semanas com quatro sessões quinzenais de microagulhamento robótico associado ao drug delivery de 1ml de ácido tranexâmico 4mg/ml. Antes e após o tratamento, o grupo foi avaliado sob os seguintes parâmetros: evolução fotográfica avaliada por três examinadores, autoavaliação através do Melasma QoL e evolução do Masi.

Resultados: 15 pacientes de fototipos de Fitzpatrick de II a VI completaram o estudo. Delas, 31,11% apresentaram pouca ou nenhuma melhora; 24,45% melhora moderada a intermediária; 33,33% melhora importante, e 11,11% melhora próxima à resolução. Em relação ao Masi, houve melhora significativa, com redução de 21,33% para 11,19%.

Conclusões: A associação proposta apresentou resultados satisfatórios, configurando-se em modalidade terapêutica inovadora, reproduzível e segura para o tratamento do melasma.

Palavras-Chave: Ácido tranexâmico; Hiperpigmentação; Terapia combinada

ABSTRACT

Introduction: Despite all the existing therapeutic tools, melasma continues to be a dermatological challenge. Therefore, the search for new treatment modalities aims to optimize results and reduce systemic side effects.

Objective: Evaluate the clinical improvement of patients with melasma treated with robotic microneedling associated to drug delivery of tranexamic acid.

Material and Methods: Seventeen women with melasma were selected to be treated during eight weeks with four fortnightly sessions of robotic microneedling associated to drug delivery of 1.0ml of 4mg/ml tranexamic acid. The group was evaluated before and after the treatment with the following parameters: photographic evolution evaluated by three examiners, self-evaluation with Melasma QoL and MASI improvement.

Results: Fifteen Fitzpatrick phototype II to VI patients completed the study. Of those, 31.11% showed little or no improvement; 24.45% moderate to intermediate improvement; 33.33% significant improvement and 11.11% improved almost to resolution. In regards to MASI, there was a significant improvement, with a reduction from 21.33% to 11.19%.

Conclusions: The proposed association showed satisfactory results, constituting an innovative, replicable and safe therapeutic modality for the treatment of melasma.

Keywords: Combined modality therapy; Hyperpigmentation; Tranexamic acid

Artigo Original

Autores:

Luciana Pereira Paes Gomes Saraiva¹
Mayara Brito de Nascimento¹
Alexandre de Almeida Filippo¹
Paula Regazzi de Gusmão¹

¹ Setor de Laser, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Luciana Pereira Paes Gomes Saraiva
Rua Antônio Cordeiro, 264, bloco 1,
apartamento 404
Freguesia - Jacarepaguá
22750-310, Rio de Janeiro, RJ
E-mail: lusaraiva_med@yahoo.com.br

Data de recebimento: 25/09/2018

Data de aprovação: 26/12/18

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



INTRODUÇÃO

O melasma é hiperpigmentação crônica adquirida, acometendo áreas fotoexpostas da pele. Incide em todas as raças e em ambos os sexos, predominando em mulheres em idade fértil e de fototipos mais elevados.¹ Sua prevalência é de 1% a 50% da população, variação decorrente da etnia e do índice de radiação ultravioleta de cada localização geográfica estudada.²

Clinicamente, manifesta-se por máculas acastanhadas, assintomáticas, geralmente simétricas, distribuídas na face em três padrões principais: centrofacial, malar e mandibular. O padrão centrofacial é o mais prevalente, acometendo cerca de 50 a 80% dos casos.³

Sua etiologia é multifatorial, e a exata patogenia ainda permanece desconhecida, sabendo-se que a radiação ultravioleta é o fator preponderante. Outras condições implicadas são o uso de contraceptivos orais, tratamento hormonal, gravidez⁴ e história familiar.¹ Estudos recentes apontam que de 55% a 64% casos dessa condição têm história familiar positiva, sugerindo a predisposição genética para o melasma.⁴ Fatores menos comumente observados são disfunção na tireoide, medicações fototóxicas, anticonvulsivantes e dermatite de contato pelo uso de cosméticos.⁵ No entanto, a maioria dos casos de homens e um terço dos casos de mulheres apresentam caráter idiopático.⁶

No tratamento do melasma são utilizados despigmentantes e antioxidantes tópicos e orais, *peelings* químicos, tecnologias como o microagulhamento robótico, laser de Q-Swchited 1064, e alguns estudos recentes demonstram o pulse dye laser como opção para melasma com componente vascular predominante.⁷

A via tópica de entrega de medicamentos é a mais utilizada na dermatologia. Apresenta inúmeras vantagens em relação às vias sistêmicas no que se refere a efeitos colaterais e adesão do paciente. Entretanto, a função de barreira da epiderme é assegurada pela bicamada lipídica do estrato córneo, configurando o principal fator limitante para a entrega de medicamentos aplicados sobre a pele. A técnica denominada *drug delivery* consiste em otimizar essa penetração cutânea, objetivo esse alcançado através de métodos químicos, físicos e mecânicos.⁸

A despeito de todo arsenal terapêutico existente, o controle do melasma ainda continua sendo um desafio dermatológico, sobretudo devido a sua recorrência, refratariedade e ao prejuízo estético ao paciente. Sendo assim, a busca de novas modalidades terapêuticas e mesmo a associação entre elas visam potencializar os efeitos benéficos e minimizar efeitos sistêmicos indesejáveis, mantendo eficácia e segurança.

Nesse contexto, encontra-se o microagulhamento robótico com associação de *drug delivery*, um método minimamente invasivo, seguro em todos os fototipos, realizado em consultório médico, sob anestesia tópica. Com o principal objetivo de induzir o processo de remodelamento dérmico, incluindo neocologênese e neolastogênese, deixando a camada epidérmica praticamente intacta, mostra-se eficaz na diminuição da pigmentação melânica epidérmica⁹, bem como permite a entrega de ativos cutâneos despigmentantes.

Como ativo despigmentante, propomos a utilização do ácido tranexâmico, por ser um composto aprovado pelo FDA

para tratamento de hipermenorreia, epistaxe, hematúria, angioedema hereditário, prevenção de sangramento em grandes cirurgias¹⁰ e que também tem sido utilizado no tratamento do melasma, uma vez que Nijor relatou pela primeira vez sua eficácia em 1979, no Japão.¹¹

Trata-se de análogo sistêmico da lisina e agente antifibrinolítico, já que esse ativo bloqueia a conversão do plasminogênio (presente nas células basais epidérmicas) em plasmina, por meio da inibição do ativador de plasminogênio.^{1,4} Ele também atua bloqueando a interação entre melanócitos e queratinócitos, resultando na inibição da síntese de melanina.⁶

A plasmina atua a secreção de precursores da fosfolipase A2, que atuam na produção do ácido araquidônico e induzem a liberação de fator de crescimento de fibroblasto (bFGF).¹²

É um potente fator de crescimento de melanócito.¹³ Já o ácido araquidônico é precursor de fatores melanogênicos, como, por exemplo, prostaglandinas e leucotrienos.¹⁴

O ativador de plasminogênio é gerado pelos queratinócitos e aumenta a atividade dos melanócitos *in vitro*. Apresenta níveis séricos aumentados com o uso de anticoncepcionais orais e na gravidez. O bloqueio dessa substância pode ser o mecanismo parácrino por meio do qual o ácido tranexâmico reduz a hiperpigmentação do melasma.¹⁴

Seu uso já é amplamente utilizado clinicamente, pelas vias oral e parenteral, disponível em comprimido e solução injetável, considerando-se dose segura entre 25 e 50mg/kg/dia, geralmente 1.000mg 3x ao dia.^{10,15} O uso pediátrico permitido é de 10mg/kg, 3x ao dia. No melasma, são usados 250mg/kg, 2x ao dia, correspondendo a um sexto da dose convencional hemostática. Os efeitos adversos mais relatados na literatura são tonteira, zumbido, cefaleia, irregularidade menstrual, hipotensão, dor e distensão abdominal, azia, náuseas, vômitos e diarreia.^{3,6} Tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto agudo do miocárdio são raramente relatados.¹³ Dessa forma, é indiscutível a preocupação ao se prescrever ácido tranexâmico oral para pacientes. É considerado Categoria B na gestação e de muito baixo risco na lactação.

Buscando manter e eventualmente melhorar a eficácia terapêutica com a diminuição dos efeitos colaterais do tratamento sistêmico, usamos para *drug delivery* ampolas estéreis de ácido tranexâmico 4mg/ml, dose muito abaixo da recomendada para efeito antifibrinolítico.

Nosso objetivo foi avaliar a eficácia da tecnologia de microagulhamento robótico associada ao *drug delivery* de ácido tranexâmico, composto já estudado e consagrado como despigmentante, como alternativa segura, com baixo índice de complicação, podendo ser aplicada em todos os fototipos e com mínimo período de *downtime*.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo intervencionista, aberto, prospectivo, realizado no Setor de Laser do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, onde foram selecionados 17 pacientes voluntá-

rios, portadores de melasma facial, na faixa etária de 18 a 70 anos e de todos os fototipos (Tabela 1).

O processo de seleção foi realizado pelo encaminhamento de médicos especialistas do setor de Cosmiatria e Dermatologia Geral, bem como por meio da captação pelo setor de Laser do referido Instituto. O trabalho obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (9026841860005239).

Os critérios de inclusão foram pacientes de ambos os sexos, de todas as raças, idade superior a 18 anos, com diagnóstico clínico de melasma facial; não utilização de tratamento tópico ou oral para melasma por um período mínimo de um mês do início do estudo e não utilização de outras medicações para tratamento de melasma durante o tratamento proposto.

Os critérios de exclusão foram gravidez ou período de lactância; alergia a anestésicos tópicos; história pessoal prévia de hipersensibilidade à medicação em estudo; pacientes portadores de doença tromboembólica, coagulação intravascular ativa e vasculopatia oclusiva aguda; fotoexposição recente; uso prévio de tetraciclina ou outras medicações fotossensibilizantes; uso de ácido tranexâmico oral ou anticoagulante oral e lesão dermatológica em atividade.

Os pacientes foram submetidos à documentação fotográfica, cálculo de Masi (Melasma Area and Severity Index) e questionamento pelo Melasma Quol (Melasma Quality of Life Scale) antes e quatro semanas após o término do protocolo.

O procedimento foi feito sob anestesia tópica com lidocaína 4% por, no mínimo, 30 minutos antes da sessão. Realizado microagulhamento robótico (Eletroderme, Sólun, LMG, ANVISA 80520090012) com ponteira de 2mm, sem utilização de radiofrequência, até atingir o *end point* de orvalho sanguíneo leve e gotejamento de 1ml de ácido tranexâmico 4mg/ml, distribuídos igualmente 0,5ml em cada hemiface na área afetada pelo melasma e mantido o contato durante seis horas. O intervalo entre as oito sessões propostas pelo protocolo foi quinzenal.

Ao término do tempo estipulado para o estudo foi feita avaliação clínica objetiva por três examinadores dermatologistas, não relacionados ao setor de laser, “cegos/ocultos”, que examinaram as fotografias tiradas numa ordem cronológica, utilizando uma escala de melhora com medidas separadas por quartis: Grau 1 - de 0 a < 25% (melhora mínima/sem melhora); Grau 2 - de 25 a < 50% (melhor moderada/intermediária); Grau 3 - de 50 a < 75% (melhora importante/marcada); Grau 4 - de 75 a 100% (melhora próxima à resolução).

TABELA 1: Distribuição dos pacientes por faixa etária e classificação de fototipo de Fitzpatrick

Idade	Número de pacientes	fototipo de Fitzpatrick	Número de pacientes
18-30	3	II	7
31-40	8	III	1
41-50	2	IV	5
51-70	4	V	3
		VI	1

Para obter imagens comparativas, as fotografias foram padronizadas, usando a câmera do programa Magic Mirror em luz convencional e luz ultravioleta, uma ferramenta valiosa para acentuar a visualização da pigmentação.

RESULTADOS

Dos 17 pacientes selecionados para o estudo, dois perderam continuidade, portanto, 15 finalizaram o tratamento, todos do sexo feminino, com faixa etária média de 42 anos e duração média de evolução do melasma de 8,65 anos.

De acordo com a análise fotográfica realizada pelos avaliadores cegos (I, II e III) sobre os 15 pacientes, verificaram-se a distribuição de resultados e participações percentuais apresentadas na tabela 2.

Em relação ao Masi, houve melhora significativa, passando, em média, de 21,33 para 11,9 (Tabela 3).

Na maioria das pacientes, a resposta clínica já era perceptível a partir da terceira sessão, porém a documentação fotográfica foi realizada 30 dias após o término da última sessão (Figuras 1, 2 e 3).

TABELA 2: Distribuição percentual do grau de melhora do melasma atribuído pelos avaliadores

Faixa %	Avaliador / Frequência			Média	Participação %
	I	II	III		
De 0 a <25	6	4	4	4,67	31,11
De 25 a <50	2	5	4	3,67	24,45
De 50 a <75	6	5	4	5	33,33
De 75 a 100	1	1	3	1,67	11,11
Total	15	15	15	15	100

TABELA 3: Medidas do MASI antes e após quatro semanas do término do tratamento

Pacientes	MASI Pré-tratamento	MASI Pós-tratamento
1	36,60	12,60
2	32,80	24,30
3	17,40	7,20
4	20,10	8,10
5	14	7,40
6	12,50	8,60
7	17	15,70
8	11,50	5,30
9	20,80	5,60
10	30,70	14,90
11	18,10	13,10
12	11,40	5
13	9,60	12,20
14	33,50	18,90
15	33,90	9
Média	21,33	11,19



FIGURA 1: A - Pré-tratamento;
B - 30 dias depois da última sessão

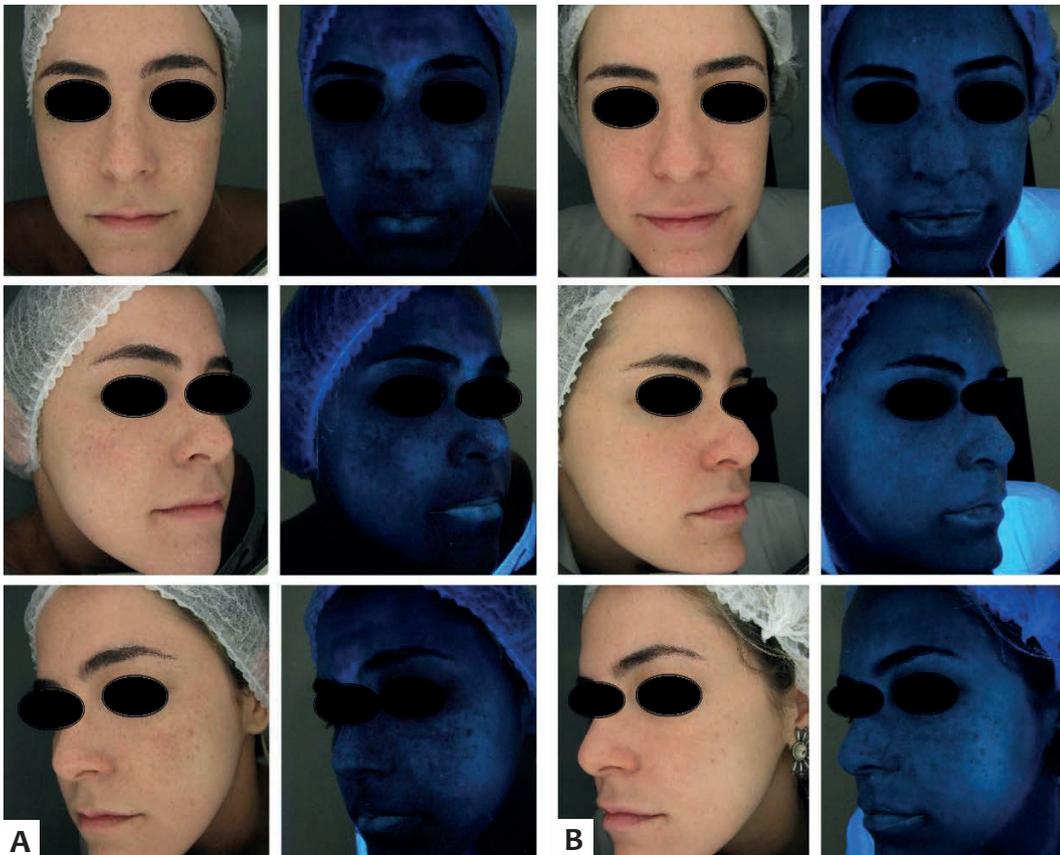


FIGURA 2: A - Pré-tratamento;
B - 30 dias depois da última sessão

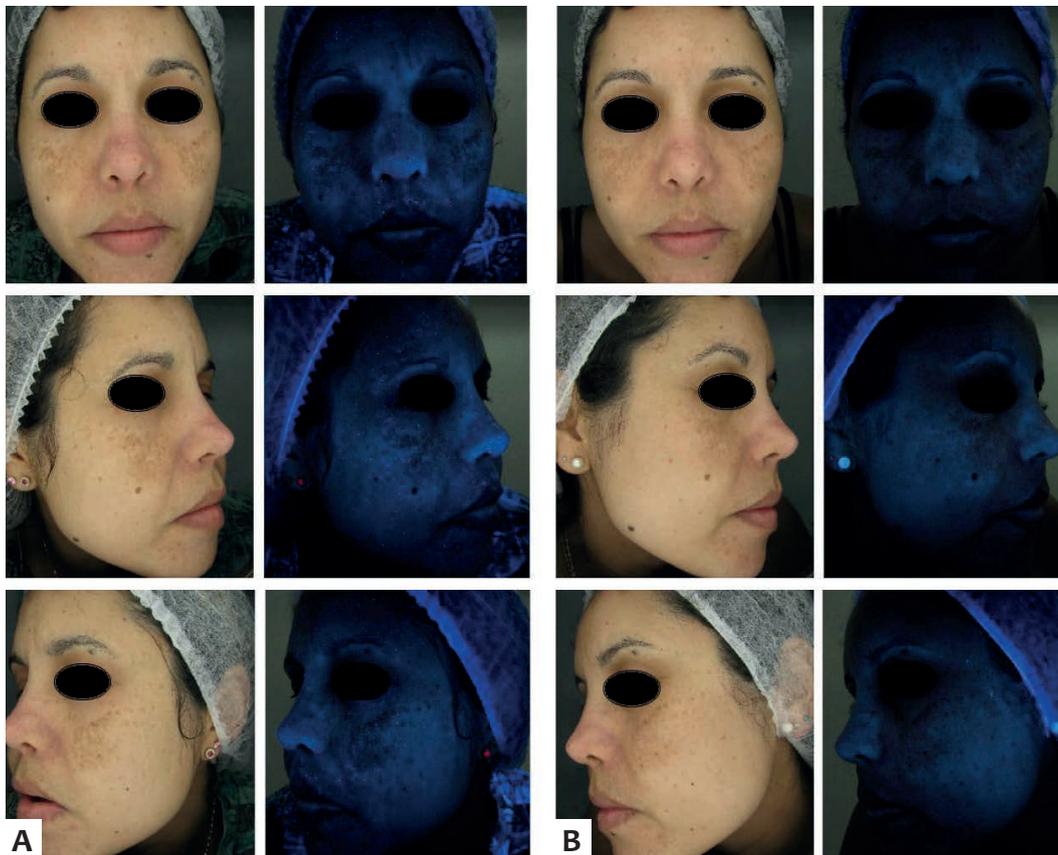


FIGURA 3: A - Pré-tratamento; B - 30 dias depois da última sessão

DISCUSSÃO

O ácido tranexâmico tem sido utilizado na dermatologia desde 1979, quando Nijor relatou pela primeira vez sua eficácia no tratamento do melasma.¹¹ Desde então, alguns estudos compararam sua eficácia nas diferentes vias de administração. Há descritos na literatura os usos oral, intravenoso, tópico e intradérmico, por microinjeção e microagulhamento.

Seu uso oral tem sido bastante relatado na literatura. Um estudo de Na *et al.*, demonstrou melhora em 22 mulheres tratadas por oito semanas com 250mg, 3x ao dia em associação à medicação tópica. Evidenciou, além da melhora clínica, reversão dos achados histopatológicos do melasma, redução da pigmentação epidérmica e redução da proliferação vascular, correspondente ao efeito antiangiogênico do ácido tranexâmico.¹⁶ Um estudo chinês com 74 pacientes empregando tratamento oral 2x ao dia durante seis meses observou melhora de 82,4% dos pacientes com resposta verificada nos primeiros dois meses, sem efeitos colaterais importantes.⁶ Já em outro ensaio clínico, paquistanês, com 65 pacientes, 86% deles apresentaram melhora clínica, e com seis meses de *follow up* 87% não apresentaram recorrência, e não foram observados efeitos colaterais importantes.¹⁷ Outra análise retrospectiva, no período de janeiro de 2010 a junho de 2014, estudou 561 pacientes em uso de ácido tranexâmico como adjuvante à utilização de lasers ou terapia tópica, sendo observada melhora em 89,7% dos pacientes, com os primeiros sinais clínicos aparecendo em dois meses. Entretanto, dessa série, um

paciente apresentou trombose venosa profunda seis semanas após ter iniciado o tratamento.¹³

Esses e outros estudos comprovam a eficácia do uso oral de ácido tranexâmico para o tratamento do melasma. Entretanto, em estudo de 2017, realizado por Sharm *et al.*, 100 pacientes foram divididos em dois grupos; um deles usou ácido tranexâmico oral 250mg, 2x ao dia durante 12 semanas, enquanto o outro fez uso do ácido tranexâmico intradérmico 4mg/ml mensalmente. Os resultados mostraram que a diferença entre os dois métodos não foi significativa; no entanto, o tratamento oral demorou mais para apresentar resultados clínicos perceptíveis. Concluiu-se, então, que a administração de ácido tranexâmico é efetiva e segura, independente da via de administração.¹² Por essa razão, optou-se por não usar a via sistêmica.

Em 2009, Steiner *et al.* comprovaram que o ácido tranexâmico é um despigmentante promissor no tratamento do melasma, mesmo não sendo administrado por via oral. Foram selecionadas 17 mulheres tratadas durante 12 semanas. Um grupo com uso tópico de ácido tranexâmico 3% 2x ao dia e o outro com injeção intradérmica de 0,05ml semanal. Os grupos foram comparados antes e após o tratamento por fotografia, Masi, autoavaliação e colorimetria. A avaliação do Masi mostrou que o grupo do uso tópico apresentou melhora em apenas 12,5% das pacientes, enquanto a melhora com o uso do injetável foi de 66,7%, mostrando que o efeito terapêutico do ácido tranexâmi-

co é potencializado quando ele atravessa a barreira da camada bilipídica da membrana celular.^{1,18} Em outro estudo, o tratamento tópico isolado com ácido tranexâmico 2x ao dia em melasma epidérmico e misto, em 21 pacientes durante 12 semanas, demonstrou resultado semelhante ao do placebo, com piora do eritema no lado tratado.¹⁹

O primeiro estudo-piloto usando microagulhamento puro no melasma foi publicado em 2011, na *Revista Internacional de Cirurgia Plástica*. Abrangeu 20 pacientes dos quais foram tratadas uma hemiface com formulação clareadora isolada e a outra com microagulhamento associado à mesma substância. A comparação fotográfica demonstrou que a hemiface com microagulhamento apresentou melhora expressiva em relação ao clareador usado isoladamente (Masi 19,1 a 9,2 vs 20,4 a 13,3),⁵ demonstrando a importância da entrega da medicação com o *drug delivery*. Nesse mesmo contexto, Budamakuntha *et al.* compararam a eficácia entre administração de ácido tranexâmico por via intradérmica e microagulhamento em um grupo de 30 pacientes. Embora os resultados não tenham sido estatisticamente significantes, a melhora do Masi foi maior no grupo com microagulhamento (44,41% vs. 35,72%),²⁰ o que veio ao encontro dos resultados expressivos que obtivemos na redução do Masi com essa técnica de tratamento.

De acordo com a literatura estudada, os resultados obtidos não mostram diferenças significativas entre as vias de administração oral ou intradérmica no grau de melhora do melasma.

Sendo assim, nossa proposta de aliar o efeito despigmentante do ácido tranexâmico ao microagulhamento robótico, com o objetivo de minimizar os efeitos sistêmicos indesejáveis, nos permitiu alcançar resultados semelhantes aos da literatura revisada, uma vez que essa tecnologia permite potencializar o efeito local da medicação, já que a mesma é entregue na profundidade de 2mm na pele.

Os efeitos colaterais do presente estudo foram mínimos. Duas pacientes notaram piora inicial, após a segunda sessão, sobretudo do componente vascular, que melhorou com a realização das sessões subsequentes.

Uma paciente observou surgimento de pápulas eritematosas, que foram relacionadas ao uso do creme cicatrizante, o que foi solucionado após a substituição do produto.

Na única paciente que apresentou aumento do Masi após encerrar o tratamento, a piora do quadro clínico foi observada e atribuída à realização de viagem para o Nordeste, com exposição solar frequente durante 14 dias (Figura 4).

Apesar do componente álgico durante o procedimento, todas as pacientes o acharam tolerável e nenhuma desejou interromper o estudo por esse motivo.

Cabe ressaltar que o estudo foi limitado a um número pequeno de pacientes, sem grupo-controle, de pequena duração e com possível viés de avaliação, uma vez que o Masi é um método subjetivo de análise dos resultados, embora o mais comumente utilizado, o que contribuiu para validar os resultados obtidos.



FIGURA 4: A - Pré-tratamento; B - 30 dias depois da última sessão

Considera-se a resposta terapêutica muito satisfatória, já que os pacientes não utilizaram nenhum outro tratamento durante o período do ensaio clínico e obtiveram-se resultados visíveis já com 45 dias, com boa tolerabilidade e sem nenhum efeito adverso, mesmo quando realizado em fototipos altos.

CONCLUSÃO

Considera-se o estudo promissor e que essa associação pode ser uma nova modalidade terapêutica para o melasma, so-

bretudo em pacientes de difícil controle, com contraindicações ao uso da medicação por via sistêmica e em fototipos altos. Embora estudos adicionais englobando maior número de participantes sejam necessários para definir dosagem ideal, frequência de sessões, benefícios e manutenção dos resultados, a ausência de efeitos adversos e o grau de satisfação obtido permite concluir que a associação microagulhamento robótico com *drug delivery* de ácido tranexâmico é uma proposta inovadora, reproduzível, segura e de custo relativamente baixo. ●

REFERÊNCIAS

- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAS, et al. Estudo da avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(4):174-7.
- Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-35.
- Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):305-18.
- Hsiao CY, Sung HC, Hu S, Huang CH. Skin Pretreatment with conventional non-fractional ablative lasers promote the transdermal delivery of tranexamic acid. *Dermatol Surg*. 2016;42(7):867-74.
- Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Mauriello MC, et al. Skin Needling to Enhance Depigmenting Serum Penetration in the treatment of Melasma. *Plast Surg Int*. 2011;2011:1-7.
- Li JY, Geddes ER, Robinson DM, Friedman PM. A review of melasma treatment focusing on laser and light devices. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(4):223-32.
- Hsiao CY, Sung H, Hu S, Huang C. Fractional CO2 Laser treatment to Enhance Skin Permeation of Tranexamic Acid with Minimal Skin Disruption. *Dermatology*. 2015; 230(3):269-75.
- Célia K, Valéria C, Clarissa PHR, Christine RPC. Drug delivery assistido por lasers: revisão. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(3):193-203.
- Lima EA. Microagulhamento em melasma facial recalcitrante: uma série de 22 casos. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):917-9.
- Puri N. Oral Tranexamic Acid Versus Triple Combination for The Treatment of Melasma. *J J Expt Derm Res*. 2015;1(4):018.
- Nijor T. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Res*. 1979; 13:3129-31.
- Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, Shiny TN. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(7):728-34.
- Lee JH, Park JG, Lim SH, Kim JY, Ahn KY, Kim MY, Park YM. Localized Intra-dermal Microinjection of Tranexamic Acid for Treatment of Melasma in Asian Patients: A Preliminary Clinical Trial. *Dermatol Surg* 2006;32(5):626-31.
- 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. *J Health Sci*. 2007;53(4):389-96.
- Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(4):964-70.
- Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(8):1035-9.
- Aamir S, Naseem R. Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: a pilot study. *J Pakistan Assoc Dermatol* 2014;24(3):198-203.
- Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tranexamic acid in the treatment of melasma. *Dermatol Ther*. 2016;29(6):389-90.
- Ayuthaya PKN, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmetic Laser Ther*. 2012;14(3):150-4.
- Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugams S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. Microinjections and microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(3):139-43.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luciana Pereira Paes Gomes Saraiva |  ORCID 0000-0003-1138-6255

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original.

Mayara Brito de Nascimento |  ORCID 0000-0001-7991-1058

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original.

Alexandre de Almeida Filippo |  ORCID 0000-0001-9550-5156

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do original.

Paula Regazzi de Gusmão |  ORCID 0000-0002-7060-6062

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do original.