

A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DE MELASMA

THE USE OF TRANEXAMIC ACID IN THE TREATMENT OF MELASMA

Daniela de Sousa LOPES¹; Ana Cláudia Calazans da SILVA²

¹Graduanda em Estética (Bacharelado) – FHO|UNIARARAS

²Mestranda em Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO|UNIARARAS, Pós-Graduada (especialista) em Cosmetologia Clínica pelo Centro de Ensino Superior de Valença-RJ, realizado presencialmente no IPUPO-Instituto Maurício Pupo de Cosmetologia e Pesquisa, 2014. Graduada em Tecnologia em Estética pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO|UNIARARAS, 2012. Experiência em Estética Corporal, Facial e Cosmetologia. Atualmente é docente do Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO|UNIARARAS com ênfase em saúde.

Autora responsável: Daniela de Sousa Lopes. Endereço: Rua Paulo Marques de Figueiredo, n. 145, apto. 28, Jardim 8 de Abril, Araras – SP. CEP. 13.607-339, e-mail: ddnsouza@outlook.com

RESUMO

Introdução: A pele é o órgão capaz de controlar a entrada e a saída de substâncias do organismo. Ela sofre muitas agressões, externas e internas, que podem gerar modificações visíveis, como é o caso das discromias. O melasma é uma discromia hipercrômica relacionada ao aumento da produção de melanina em virtude da ação tanto de agentes internos quanto de agentes externos. É caracterizado por uma hiperpigmentação de cor acastanhada que acomete áreas fotoexpostas da pele, principalmente a face. O tratamento do melasma é realizado por meio de agentes despigmentantes e clareadores, cujo objetivo é reduzir a produção de melanina, inibir a formação de melanossomas e promover sua degradação. O *peeling* químico, que é realizado por meio da aplicação de ácidos que atuam na descamação da pele e na eliminação das células mortas, é uma opção de tratamento que promove a renovação celular. O ácido tranexâmico apresenta efeito clareador das manchas já existentes e impede a pigmentação induzida pelos raios UV (ultravioleta), evitando, assim, o surgimento de outras manchas. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo reunir dados científicos que demonstrem a eficácia da utilização do ácido tranexâmico no tratamento de melasma. **Metodologia:** Foram utilizados como base para a realização deste estudo artigos e revistas científicas, pesquisados nos bancos de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico, além de livros da Biblioteca Uniararas. **Conclusão:** O uso do ácido tranexâmico é eficaz no tratamento do melasma, disfunção que atinge grande parte da população feminina, tanto para clareamento das manchas quanto para prevenção das pigmentações causadas por radiação UV.

Palavras-chave: Melasma; Ácido Tranexâmico; Clareamento.

ABSTRACT

Introduction: The skin is the organ that controls the entry and exit of substances from the body. It suffers many aggressions external and internal that can generate visible modifications, as is the case of dyschromia. Melasma is a hyperchromic dyschromia related to increased melanin production because of the action of both internal agents and external agents. It is characterized by brownish hyperpigmentation that occurs on areas of the skin that are exposed to the sun, especially in the face. The treatment of melasma is carried out by means of depigmenting and bleaching agents, whose objective is to reduce melanin production, to inhibit the formation of melanosomes and to promote their degradation. The chemical peeling, which is carried out through the application of acids that act in the skin peeling and the elimination of dead cells, is a treatment option that promotes cell renewal. Tranexamic acid has a bleaching effect on existing stains and prevents pigmentation induced by ultraviolet (UV) rays, thus avoiding the appearance of other stains. **Objective:** This study aims to gather scientific data demonstrating the efficacy of tranexamic acid in the treatment of melasma. **Methodology:** Articles and scientific journals, searched in Pubmed, Scielo, Lilacs and Google Academic databases, as well as books of the Uniararas Library, were used the basis for this study. **Conclusion:** The use of tranexamic acid is effective in the treatment of melasma, a dysfunction that affects a large part of the female population, both for bleaching of the spots and for prevention of pigmentation caused by UV radiation.

Keywords: Melasma; Tranexamic Acid; Whitening.

A pele, maior órgão do corpo humano, tem como principal função proteger as estruturas internas do meio externo, formando uma barreira entre o organismo e o ambiente (RIBEIRO, 2010). A epiderme e a derme são as duas camadas que formam a pele. A epiderme é superficial, compactada e impermeável, servindo como barreira protetora contra os danos externos. Já a derme, camada subjacente à epiderme, é responsável pela termorregulação, pelo suporte vascular e pela proteção imunológica associada às células de Langerhans (HARRIS, 2009).

Os melanócitos encontrados na epiderme são células dendríticas responsáveis pela melanogênese, isto é, pela síntese de melanina, pigmento que dá cor aos cabelos, aos pelos e à pele. A quantidade de melanina presente no organismo é controlada por sua produção nos melanócitos e por sua posterior degradação nos queratinócitos (RIBEIRO, 2010).

Quando ocorrem alterações no processo de melanogênese, a pigmentação natural da pele torna-se suscetível a mudanças, o que dá origem às discromias, isto é, alterações na pigmentação do tecido cutâneo que geralmente são relacionadas à quantidade de melanina ou de outros pigmentos endógenos ou exógenos. As discromias podem ser classificadas como acromias (ausência de melanina); hipocromias (redução de melanina); e hiperacromias (aumento da melanina) (MATOS, 2014).

O melasma é uma hiperpigmentação cutânea crônica adquirida, resultado de uma hiperatividade de melanócitos epidérmicos (MAGALHÃES et al., 2011; MIOT et al., 2009). Em geral, as lesões são bem delimitadas, simétricas e apresentam coloração variável, que vai do castanho ao cinza. As mulheres em idade fértil são mais afetadas por esse distúrbio de pigmentação; no entanto, ele também pode acometer homens que se submetem à fotoexposição intensa ou que tenham antecedentes familiares (MOREIRA et al., 2010). Qualquer raça ou fototipo pode ser afetada pelo melasma; porém, o distúrbio ocorre mais frequentemente em asiáticos, hispânicos e em fototipos IV e VI de Fitzpatrick (MONTEIRO, 2012).

Fitzpatrick classificou o tom da pele em seis fototipos diferentes, conforme a reação cutânea, quando exposta a radiação solar. Sendo que o fototipo I é caracterizado por um tom de pele claro, que sempre queima e nunca bronzeia e o fototipo

VI pela pele negra, que nunca queima e sempre bronzeia, ou seja, quanto mais alto o fototipo da pele, menos danos causados pela exposição ao sol (GOMES; DAMAZIO, 2013).

Embora sua etiologia não seja inteiramente conhecida, inúmeros fatores são relacionados ao melasma, especialmente a influência hormonal relacionada à gravidez, o uso de anticoncepcionais, as terapias de reposição hormonal bem como a exposição aos raios ultravioleta emitidos pelo sol (UVA e UVB) (MOREIRA et al., 2010).

Tratar o melasma é um desafio, visto que ele apresenta por diversas vezes curso refratário e recorrente (MAGALHÃES et al., 2011). O objetivo do tratamento é diminuir a síntese de melanina, inibir a formação de melanossomas e ocasionar a sua degradação (MOREIRA et al., 2010). Para tanto, utilizam-se ativos que atuam sobre a pigmentação cutânea, os despigmentantes. Eles podem inibir a melanogênese ou impedir o transporte de melanina para os queratinócitos, isto é, quelar íons de cobre e ferro e promover a descamação epidérmica, como é o caso dos ácidos (MATOS, 2014).

Os ácidos são substâncias que possuem pH inferior ao da pele; capazes, portanto, de torná-la ácida e, deste modo, proporcionar sua esfoliação. A aplicação dessas substâncias ocasiona a destruição de partes da epiderme e da derme, resultando na regeneração dos tecidos epidérmicos e dérmicos. A lesão produzida é programada e controlada, o que permite promover a redução de discromias pigmentares, entre outros benefícios (BORGES, 2010).

O primeiro relato que revelou o uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma foi publicado em 1979. Ao longo das décadas, houve maior compreensão quanto à relação entre o melasma e o mecanismo de ação do ácido tranexâmico em seu tratamento (TSE et al., 2013).

O ácido tranexâmico é conhecido por apresentar efeito clareador da pele e tem sido utilizado de forma tópica, injetável e, recentemente, por via oral. Vale ressaltar que ele tem apresentado resultados favoráveis no tratamento do melasma (PADHI, PRADHAN, 2015).

Foram utilizados como base para a realização do presente estudo artigos e revistas científicas, pesquisados nos bancos de dados

Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico, além de livros da Biblioteca Uniararas, com publicação a partir do ano de 2009. Os descritores utilizados foram: melasma, clareamento, ácido tranexâmico.

Assim, o objetivo deste trabalho é reunir dados científicos que comprovem a eficácia do uso do ácido tranexâmico no tratamento de melasma.

REVISÃO DA LITERATURA

A pele reveste o organismo, protegendo os componentes orgânicos do meio externo (CORREA, 2012). Além do papel de proteger contra danos externos, ela apresenta outras funções, tais como auxiliar no controle da temperatura do corpo, sintetizar vitamina D, absorver e eliminar substâncias químicas e absorver a radiação ultravioleta (UV) emitida pelos raios solares (RIBEIRO, 2010).

É dividida em duas camadas principais: epiderme, que é o tecido mais externo, e derme, da qual a epiderme se origina (HARRIS, 2009).

A epiderme é compacta e impermeável, perfurada apenas pelos folículos pilosebáceos e pelas glândulas. Além disso, essa camada da pele não possui vascularização, sendo nutrida pela derme. Ela atua como barreira, protegendo o organismo de agentes estranhos, e sua principal célula é o queratinócito. A epiderme possui ainda células de Langerhans, que desempenham papel imunitário; melanócitos, responsáveis pela produção de melanina; e células de Merkel, que apresentam função tátil (HARRIS, 2009; GOMES; DAMAZIO, 2013).

É composta por camadas justapostas, sendo elas: camada basal, espinhosa, granulosa e córnea. Já a camada lúcida, que é encontrada entre as camadas córnea e granulosa, é localizada na planta dos pés e na palma das mãos, proporcionando maior espessamento da pele nessas regiões (RIBEIRO, 2010).

Já a derme, localizada abaixo da epiderme, é formada por tecido conjuntivo composto basicamente por água e matriz extracelular (MEC). É dividida em duas camadas: a derme papilar e a derme reticular (GOMES; DAMAZIO, 2013).

Na epiderme, mais precisamente na camada basal (junção derme-epiderme), encontram-se os melanócitos, células dentríticas provenientes da crista neural embrionária, cuja função é sintetizar

melanina e transportá-la para o citoplasma dos queratinócitos (GOMES; DAMAZIO, 2013). Os melanócitos são responsáveis por pigmentar os pelos e a pele, contribuindo para a tonalidade cutânea, e pela proteção direta da pele contra os danos ocasionados pela radiação UV (MIOT et al., 2009).

A melanina fica armazenada em estruturas intracitoplasmáticas específicas denominadas melanosomas (MIOT et al., 2009), as quais possuem a tirosinase, enzima que age no mecanismo de síntese da melanina (MONTEIRO, 2012).

O processo de síntese deste pigmento é denominado melanogênese, e a quantidade de melanina é equilibrada pela síntese que ocorre nos melanócitos e por sua posterior degradação nos queratinócitos. A melanogênese ocorre como um meio de proteção do organismo contra danos externos, como a radiação UV (MATOS, 2014). Além da função de proteger a pele contra os raios nocivos do sol, essa reação bioquímica também é responsável por absorver os radicais livres originados no citoplasma dos queratinócitos (RIBEIRO, 2010).

A biossíntese de melanina é iniciada por uma enzima chamada tirosinase, que é responsável por converter L-tirosinase em L-DOPA, e esta em L-DOPA-quinona (MONTEIRO, 2012). A partir da DOPAquinona, pode ocorrer condensação com cisteína, que resultará em cisteinildopa e produzirá feomelanina, ou ciclização, que formará leucodopacromo e resultará na produção de eumelanina (HARRIS, 2009).

As eumelaninas apresentam tonalidades do marrom ao preto e atuam protegendo as células basais da epiderme dos efeitos deletérios da radiação UV. Sendo assim, indivíduos com menor capacidade de produzir melanina apresentam maior probabilidade tanto de sofrer queimaduras solares quanto de desenvolver câncer cutâneo.

Por sua vez, as feomelaninas apresentam tonalidades do amarelo ao vermelho e são fotolábeis, ou seja, sofrem degradação quando expostas à radiação UV, tendo como produtos de fotólise espécies reativas de oxigênio, o que aumenta os efeitos nocivos da radiação (HARRIS, 2009).

Ao término da reação de produção da melanina, este pigmento migra para os prolongamentos dos melanócitos e é transferido

para os queratinócitos, dando origem à cor da pele (MATOS, 2014).

A pigmentação total da pele é resultado de uma combinação de feomelanina e eumelanina, e a proporção entre elas é o que determina a cor da pele e dos cabelos (MIOT et al., 2009).

Diversos fatores podem interferir na reação da melanogênese. Entre eles destacam-se os tratamentos hormonais, a gravidez, o envelhecimento e a exposição ao sol. Conforme ocorrem alterações na melanogênese, pode haver modificações na pigmentação natural da pele. As discromias hipocrômicas apresentam pigmentação cutânea abaixo da normalidade; já as acrômicas são caracterizadas pela ausência de pigmentação; por sua vez, as hiperacrômicas apresentam pigmentação cutânea acima da normalidade. Alguns exemplos de discromias são as hiperpigmentações pós-inflamatórias, as leucodermias solares e o melasma (MATOS, 2014).

O melasma é uma hiperpigmentação cutânea adquirida e simétrica, caracterizada por máculas acastanhadas com contornos irregulares (MIOT et al., 2009). Acomete áreas fotoexpostas, em especial, as regiões malar e frontal, atingindo ocasionalmente as regiões do mento, das pálpebras, do nariz e dos membros superiores (MAGALHÃES et al., 2011). O aumento da pigmentação é uma das suas principais características (KIM et al., 2016).

O termo cloasma pode ser usado para referenciar o melasma que afeta as mulheres durante a gravidez ou a partir de mudanças hormonais (TARAZ; NIKNAM; EHSANI, 2017).

Pesquisas recentes demonstraram que as lesões do melasma apresentam maior vascularização e elastose solar, com aumento da quantidade de fibroblastos e mastócitos, se comparadas com a pele perilesional (KIM et al., 2016).

Normalmente as lesões são bem delimitadas e simétricas, com coloração que varia do castanho ao cinza. São mais comuns em mulheres em idade fértil, mas podem acometer também homens que apresentam antecedentes familiares ou que se expõem à fotoexposição intensa (MOREIRA et al., 2010). É uma dermatose muito comum em países ensolarados e afeta principalmente asiáticos, hispânicos e fototipos IV e VI de Fitzpatrick (MONTEIRO, 2012).

Apesar de a etiologia do melasma não ser completamente conhecida, existem vários fatores que relacionados ao seu surgimento, tais como a radiação UV, os fatores hormonais relacionados à gravidez, o uso de anticoncepcionais e as terapias de reposição hormonal (CASAVECHI; SEVERINO, 2015).

O envelhecimento natural ocasiona a redução da quantidade de melanócitos, o que, em muitos casos, torna a pele mais clara; no entanto, a exposição à radiação solar gera um aumento em seu número. A radiação UVB estimula a enzima tirosinase, e a radiação UVA fotoxida a melanina preexistente. Já durante a gravidez, a hiperpigmentação é intensificada pelo aumento da atividade dos hormônios reprodutores, os quais estimulam a produção de melanina, resultando em hiperpigmentações. Por fim, vale dizer que os tratamentos hormonais também podem elevar o número de melanossomas (MATOS, 2014).

Quando a pigmentação é acentuada durante o exame realizado com luz UVA, o melasma normalmente é classificado como epidérmico; já quando não ocorre alteração na pigmentação durante esse exame, é classificado como dérmico. Entretanto, estudos recentes discordam dessa técnica de diagnóstico. Os resultados de biópsias de peles acometidas pelo melasma mostraram que o nível de depósito de pigmento nem sempre equivale à leitura por UVA, uma vez que ocorre aumento da densidade da melanina, tanto dérmica quanto epidérmica. Verificou-se também que em ambos os casos os melanócitos se encontram hiperfuncionantes, com tamanho expandido e dendritos proeminentes (CESTARI; DANTAS; BOZA, 2014).

Existem diversas formas de atuar sobre a pigmentação cutânea. Entre as mais utilizadas estão: a inibição da melanogênese, cujo objetivo é impedir a formação de melanina ou inibir a tirosinase; a inibição da migração da melanina para os queratinócitos; a quelação dos íons de cobre e ferro; e a descamação epidérmica, que promove a renovação epidérmica (MATOS, 2014).

A fotoproteção é indispensável para o tratamento e deve ser seguida rigorosamente, uma vez que as lesões são agravadas pelas radiações UVA e UVB bem como por luz visível (CESTARI; DANTAS; BOZA, 2014).

Entre as opções de tratamento do melasma estão: o uso tópico da hidroquinona, considerado um tratamento muito eficaz, porém com algumas ressalvas; o uso da vitamina C, indicado em casos mais leves; a aplicação de *peeling* químico, que faz uso de ácidos como o azelaico e o dicarboxílico; e o uso de arbutin, substância que proporciona resultado semelhante ao alcançado no tratamento à base de hidroquinona, mas que não apresenta seus efeitos colaterais (MOREIRA et al., 2010). Os ácidos possuem pH inferior ao da pele; sendo assim, tornam sua superfície mais ácida e são capazes de realizar um *peeling* químico, ou seja, uma esfoliação (BORGES, 2010).

O *peeling* químico é a aplicação tópica de um agente na pele que ocasionará diferentes graus de lesões epidérmica e dérmica, dependendo do agente. A descamação promove uma esfoliação cutânea controlada, seguida por cicatrização. A epiderme e a derme danificadas se regeneram por meio da migração do epitélio e de estruturas adjacentes. Esse processo tem como resultado a melhora da textura da pele; há, ainda, ação sobre as rugas superficiais, a pigmentação e as proliferações epidérmicas (MURAD; GLADSTONE; TUNG, 2010).

Com propriedades antifibrinolíticas e anti-hemorragicas, o ácido tranexâmico (AT), caracterizado por ser um inibidor de plasmina, é um exemplo da utilização de *peeling* químico (TSE et al., 2013). Trata-se de um derivado sintético de um aminoácido denominado lisina, que desempenha a função de bloquear os pontos de ligação de fibrina na molécula de plasminogênio (presente em células basais da epiderme) inibindo, assim, o ativador de plasminogênio, o que impossibilita a conversão de plasminogênio em plasmina (TARAZ; NIKNAM; EHSANI, 2017).

Por sua vez, a plasmina ativa a secreção de precursores da fosfolipase A2, que agem na formação do ácido araquidônico e provocam a liberação de fator de crescimento de fibroblasto (bFGF) – trata-se de um poderoso fator de crescimento de melanócitos. Já o ácido araquidônico é precursor de fatores melanogênicos, como as prostaglandinas e os leucotrienos (STEINER et al., 2009).

A radiação UV estimula a produção de plasminogênio e eleva a atividade da plasmina;

sendo assim, o mecanismo de ação do AT sobre este processo é o principal responsável por seu efeito despigmentante (TARAZ; NIKNAM; EHSANI, 2017).

Estudos revelam que o ácido atua na prevenção da pigmentação induzida por radiação UV em cobaias. Além disso, o uso do AT reduz a hiperpigmentação ocasionada pelo melasma (STEINER et al., 2009).

Em 1979, ao utilizar AT para tratar um portador de urticária crônica, NikoSadako observou que o melasma apresentado pelo paciente havia demonstrado melhora significativa após duas semanas. Posteriormente, o pesquisador realizou testes em pacientes com melasma, constatando que o uso diário de 1,5g de AT associado a vitaminas B, C e E apresentava efeito significativo dentro de quatro semanas de tratamento (TSE et al., 2013).

Steiner et al., (2009), compararam a eficácia do uso de AT tópico com a do uso de AT injetável. Ambos demonstraram efeitos significativos no tratamento de melasma, sem diferença estatística entre eles.

Já Na et al. (2012), realizaram um estudo clínico com 25 mulheres a fim de avaliar o efeito do AT sobre o melasma. Essas mulheres ingeriram três comprimidos, três vezes ao dia, e aplicaram o AT em toda a face, duas vezes ao dia, durante oito semanas. Ao fim do estudo, observaram que houve redução da pigmentação epidérmica, assim como da vascularidade e do número de mastócitos.

Budamakuntla et al. (2013), compararam microinjeções de AT com a associação do ácido e o microagulhamento em pacientes com melasma. Houve maiores resultados nos pacientes tratados com a associação do microagulhamento, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. Concluíram, deste modo, que o AT é eficaz, seguro e promissor no tratamento do melasma.

Ebrahimi e Naeini (2014) realizaram uma comparação entre a eficácia e a segurança do uso tópico de soluções de AT, hidroquinona e dexametasona. O estudo demonstrou que o AT é tão eficaz quanto às outras soluções no clareamento do melasma, ao mesmo tempo em que é um tratamento mais seguro, sem efeitos colaterais significativos.

Li et al. (2014), realizaram um estudo com 35 pacientes que deveriam utilizar AT oral, três vezes

por dia, durante quatro meses. Ao fim do estudo, observaram que a pigmentação e o tamanho das lesões cutâneas havia reduzido significativamente. A melhora foi progressiva; porém, o melhor resultado foi obtido após as 16 semanas.

Já as comparações realizadas por Banihashemi et al. (2015), entre o AT lipossomal e a hidroquinona, demonstraram que apesar de ambos apresentarem importantes resultados no clareamento do melasma, o AT é considerado uma opção mais segura, já que seus efeitos colaterais não são significativos.

Por fim, Kim et al. (2016), analisaram o uso tópico de AT por 23 mulheres. Puderam observar uma melhora significativa na pigmentação cutânea após a quarta semana, com clareamento tanto da pele lesional quanto da pele perilesional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o uso do ácido tranexâmico é eficaz no tratamento do melasma em virtude de sua ação clareadora, realizada pelo bloqueio da plasmina. Trata-se de uma opção segura e promissora no tratamento dessa disfunção. No entanto, vale ressaltar a necessidade de se desenvolverem trabalhos práticos e mais pesquisas sobre o tema para maior fundamentação do assunto.

REFERÊNCIAS

MURAD, A.; GLADSTONE, H. B.; TUNG, R. C. **Dermatologia Cosmética**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

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, 2015.

BORGES, F. S. **Dermato-funcional**: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. 2. ed. rev. e ampl. São Paulo: Phorte, 2010. P. 678.

BUDAMAKUNTLA, L. et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. **Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery**, v. 6, n. 3, p. 139-43, 2013.

CASAVECHI, A. M.; SEVERINO, J. C. A Utilização da Vitamina C e do Peeling de Diamante no Tratamento do Melasma Facial: um estudo comparativo. In: **Encontro Científico e Simpósio de Educação Unisaesiano**, 5., Lins, 2015. **Anais...** Lins: UNISALESIANO, 2015. p. 1-6.

CESTARI, T. F.; DANTAS, L. P.; BOZA, J. C. Acquired hyperpigmentations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, p. 11-25, 2014.

CORREA, M. A. **Cosmetologia**: ciência e técnica. São Paulo: Medfarma, 2012. 492 p.

EBRAHIMI, B. NAEINI, F. F. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 19, n. 8, p. 753-57, 2014.

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia**: descomplicando os princípios ativos. 4. ed. São Paulo: LMP, 2013. 475 p.

HARRIS, M. I. N. C. **Pele**: estrutura, propriedades e envelhecimento. 3. ed. rev. e ampl. São Paulo: SENAC, 2009.

KIM, S. J. et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. **Clinical and Experimental Dermatolog**, v. 41, n. 5, p. 480-485, 2016.

LI, Y., et al. Treatment of melasma with oral administration of compound tranexamic acid: a preliminary clinical trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 3, p. 393-394, 2014.

MAGALHÃES, G. M. et al. Estudo duplo-cego e randomizado do peeling de ácido retinoico a 5% e 10% no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 3, p. 17-22, 2011.

MATOS, S. P. **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Érica, 2014.

MIOT, L. D. B. et al. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

MONTEIRO, E. O. Melasma: abordagem tópica. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, v. 69, Especial Cosmiatria 2, p. 12-15, 2012.

MOREIRA, A. M. et al. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento de melasma. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n.2, p. 99-104, 2010.

NA, J. I. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 8, p. 1035 – 1039, 2012.

PADHI, T. PRADHAN, S. 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**, v. 60, n. 5, p. 520, 2015.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada à dermoestética**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

STEINER, D. et al. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 4, p. 174-177, 2009.

TARAZ, M. NIKNAM, S. EHSANI, A. H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 3, p. 1-8, 2017.

TSE, T. W. et al. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 12, p. 57-66, 2013.