

Avaliação da eficácia do ácido tranexâmico em drug delivery através de microagulhamento no tratamento do melasma

Evaluation of the effectiveness of tranexamic acid in drug delivery using microneedling in the treatment of melasma

Dâmia Kuster Kaminski Arida¹, Thelma Larocca Skare¹, Luciana Lisboa Faucz¹, Ronaldo Mafia Cuenca², Nicolau Gregori Czezczko³, Paulo Afonso Nunes Nassif³

RESUMO

Introdução: O melasma é um distúrbio de pigmentação da pele prevalente e de difícil tratamento. O ácido tranexâmico é agente potencial, mas há poucos estudos sobre sua eficácia pela via transdérmica (drug delivery).

Objetivo: Revisar a eficácia e perfil de segurança do ácido tranexâmico quando aplicado na forma de drug delivery através de microagulhamento no tratamento do melasma facial.

Métodos: Esta revisão colheu dados publicados em plataformas virtuais em português e inglês por busca através de descritores MESH/DeCS, com os termos: "melasma, ácido tranexâmico, drug delivery, microagulhamento" e em inglês "melasma, tranexamic acid, drug delivery, microneedling" com busca AND ou OR, pelo título ou resumo. Em seguida, considerando-se os de maior relação ao tema, foi lida a íntegra dos textos.

Resultado: Foram incluídos 24 artigos.

Conclusão: O ácido tranexâmico em drug delivery por meio de microagulhamento não se mostrou eficaz. No entanto, apresentou segurança clínica e tolerabilidade.

PALAVRAS-CHAVE: Melasma. Ácido tranexâmico. Drug delivery. Microagulhamento.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a prevalent and difficult to treat skin pigmentation disorder. Tranexamic acid is a potential agent, but there are few studies on its effectiveness via the transdermal route (drug delivery).

Objective: To review the efficacy and safety profile of tranexamic acid when applied in the form of drug delivery through microneedling in the treatment of facial melasma.

Methods: This review collected data published on virtual platforms in Portuguese and English by searching through MESH/DeCS descriptors, with the terms: "melasma, tranexamic acid, drug delivery, microneedling" with AND or OR search, by title or abstract. Then, considering those most related to the topic, the full texts were read.

Result: Twenty-four articles were included.

Conclusion: Tranexamic acid in drug delivery through microneedling was not effective. However, it showed clinical safety and tolerability.

KEYWORDS: Melasma. Tranexamic acid. Drug delivery. Microneedling.



Procedimento de microagulhamento com endpoint de eritema homogêneo

Mensagem Central

O melasma é distúrbio de pigmentação cutânea caracterizado por manchas acastanhadas, mais comumente na face. É mais comum em mulheres, de fototipo mais alto, em idade fértil. Devido ao seu acometimento predominantemente facial, alta prevalência e alto índice de recorrência aos tratamentos, resultam em importante impacto à qualidade de vida. Esta revisão procura atualizar os resultados do tratamento dessa perturbadora condição.

Perspectiva

A técnica do microagulhamento utiliza aparelho formado por 1 rolo de microagulhas que são aplicadas na pele em movimentos de vai e vem, com o objetivo de gerar múltiplas micropuncturas capazes de atravessar o estrato córneo chegando até a derme. Quando substâncias são aplicadas sobre estas micropuncturas, sua absorção é facilitada através dos pertuitos cutâneos gerados. Esta entrega transdérmica das substâncias é chamada de drug delivery e é frequentemente utilizada no tratamento e manuseio do melasma facial.

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

²Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil;

³Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001 | Recebido em: 20/03/2024 | Aceito em: 15/05/2024 | Correspondência: dk_arida@hotmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas²

Como citar:

Arida DKK, Skare TL, Faucz LL, Cuenca RM, Czezczko NG, Nassif PAN. Avaliação da eficácia do ácido tranexâmico em drug delivery através de microagulhamento no tratamento do melasma. BioSCIENCE. 2024;82:e0034

INTRODUÇÃO

O melasma é um distúrbio de pigmentação cutânea caracterizado por manchas acastanhadas, mais comumente na face. É mais comum em mulheres, de fototipo mais alto, em idade fértil. Devido ao seu acometimento predominantemente facial, alta prevalência e alto índice de recorrência aos tratamentos, resultam em importante impacto à qualidade de vida.^{1,2} Alguns índices já foram validados para mensurar este impacto, como o MelasQol (Melasma Quality of Life)^{3,4}, e também para avaliação da sua gravidade clínica, como o MASI (Melasma Area and Severity Index).⁵

A fisiopatologia exata do melasma ainda não é conhecida, mas fatores genéticos e desencadeantes (radiação ultravioleta, gestação, uso de terapias hormonais, medicações fotossensibilizantes, estímulos inflamatórios e eventos estressantes) já são bem descritos.¹ Os fatores desencadeantes agem estimulando a via da plasmina. Há estímulo de fatores precursores de fosfolipase A2, liberação de fatores de crescimento de fibroblasto, síntese de ácido aracdônico, liberação de prostaglandinas que levam à melanogênese e angiogênese.^{2,6,7}

Uma das medicações que têm como efeito a inibição da via da plasmina é o ácido tranexâmico (AT).^{2,6,7} Ele age bloqueando a via de melanogênese e angiogênese, reduzindo a hiperpigmentação.^{2,6} O AT pode ser administrado por diversas vias: oral, tópica, por microinjeções ou microagulhamento.⁸ Esta técnica consiste em um sistema de microagulhas aplicadas na pele, gerando múltiplos pertuitos que facilitam a absorção transdérmica das substâncias.⁹ Esta entrega transdérmica é chamada de drug delivery.¹⁰ Além de ser técnica que promove drug delivery, o microagulhamento parece contribuir isoladamente para o tratamento da hiperpigmentação cutânea por mecanismos ainda não conhecidos.¹¹

Assim, o objetivo desta revisão no tratamento do melasma facial foi o de revisar a eficácia do ácido tranexâmico quando aplicado sob a forma de drug delivery através de microagulhamento, verificando o perfil de segurança e tolerabilidade desse ácido quando aplicado com esse método.

MÉTODO

Esta revisão colheu dados publicados em plataformas virtuais em português e inglês. As plataformas utilizadas foram SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente houve busca por descritores MESH/DeCS, com os termos: “melasma, ácido tranexâmico, drug delivery, microagulhamento” e em inglês “melasma, tranexamic acid, drug delivery, microneedling” com busca AND ou OR, pelo título ou resumo. Em seguida, considerando-se os de maior relação ao tema, foi lida a íntegra dos textos e incluídos 24 artigos.

DISCUSSÃO

O melasma

O melasma caracteriza-se por máculas irregulares, acastanhadas, simetricamente distribuídas em áreas fotoexpostas, mais comumente na face. É mais comum em mulheres, de fototipo mais alto (III-IV) e em idade fértil. A

prevalência pode variar de acordo com etnia, fototipos e fatores agravantes. No Brasil, ele tem alta prevalência devido à grande miscigenação étnica e exposição ao clima tropical, estimando-se que 15-35% das mulheres adultas sejam acometidas pelo ele (Figura 1).



FIGURA 1 — Face com melasma: A) frontonasal; B) nasomalar

Impacto do melasma na qualidade de vida

A alteração estética provocada pelo melasma influencia a autoimagem e frequentemente leva a sentimentos de frustração e constrangimento, podendo inclusive afetar o relacionamento interpessoal.³ É necessário fazer avaliação cuidadosa do impacto, visto que nem sempre a gravidade clínica é proporcional ao reação emocional.¹² Esta relevante influência em aspectos psicológicos, emocionais e sociais justifica os esforços para desenvolver e investigar terapias que realmente possam ser efetivas e contribuir para este cenário.

Índice de qualidade de vida

Ele pode ser mensurado pela ferramenta MelasQol (Melasma Quality of Life), que avalia através de 10 perguntas, pontuadas de 1 a 7, a percepção das pacientes sobre essa interferência.^{3,4}

Índice de área e gravidade clínica

A gravidade clínica pode ser mensurada pelo índice MASI, que registra a extensão da área envolvida, o grau de intensidade da hiperpigmentação e o grau de homogeneidade da hiperpigmentação conforme a região (frontal, malar direita, malar esquerda e mento). Para fins de estudo clínico, este índice pode ser adaptado para medida individualizada da hemiface acometida: o hemi-MASI. Ele possibilita a realização de análises comparativas entre as hemifaces (Figura 2).¹³

$\text{Fronte } 0,15 \times (D + H) \times A + \text{Malar } 0,30 \times (D + H) \times A + \text{Mento } 0,05 \times (D + H) \times A$		
	A (Porcentagem da área envolvida) 0 = 0% 1 = 1% a 9% 2 = 10% a 29% 3 = 30% a 49% 4 = 50% a 69% 5 = 70% a 89% 6 = 90% a 100%	D (Intensidade da hiperpigmentação) 0 = ausente 1 = leve 2 = moderado 3 = marcado 4 = máximo H (Grau de homogeneidade da hiperpigmentação) 0 = ausente 1 = leve 2 = moderado 3 = marcado 4 = máximo

Fonte: Adaptada de Pazyar et al.¹⁴

FIGURA 2 — Cálculo Hemi-MASI

Fisiopatogenia

A fisiopatologia exata do melasma ainda não é conhecida. No entanto, alguns fatores desencadeantes já são bem descritos, como a radiação ultravioleta, gestação, uso de terapias hormonais, medicações fotossensibilizantes, estímulos inflamatórios e eventos estressantes. Fatores genéticos também estão envolvidos, evidenciados também pela grande prevalência de história familiar associada.¹

Estes fatores desencadeantes agem estimulando os queratinócitos a produzirem fatores ativadores de plasminogênio que, por sua vez, transformam o plasminogênio em plasmina. Ela, através da ativação de precursores da fosfolipase A2, estimula fatores de crescimento de fibroblastos e ácido aracdônico. Os fatores de crescimento de fibroblastos e prostaglandinas, geradas pelo estímulo do ácido aracdônico, estimulam a melanogênese. Além disso, acredita-se que a plasmina também age no estímulo de angiogênese pela conversão de fatores angiogênicos como o VEGF (vascular endothelial growth factor) em formas ativas.^{2,6,7,8,9} O papel da angiogênese vem sendo estudado e já foi demonstrado aumento da vascularização e de fatores angiogênicos como o VEGF na pele afetada.¹⁵ Discute-se se este aumento é secundário ao fotodano, já evidenciado na pele com melasma¹⁶, ou se há envolvimento direto da angiogênese na melanogênese. Outro fator que pode contribuir para angiogênese é a secreção de fatores angiogênicos por células mastocitárias, que estão aumentadas nas áreas de melasma (Figura 3).¹⁷

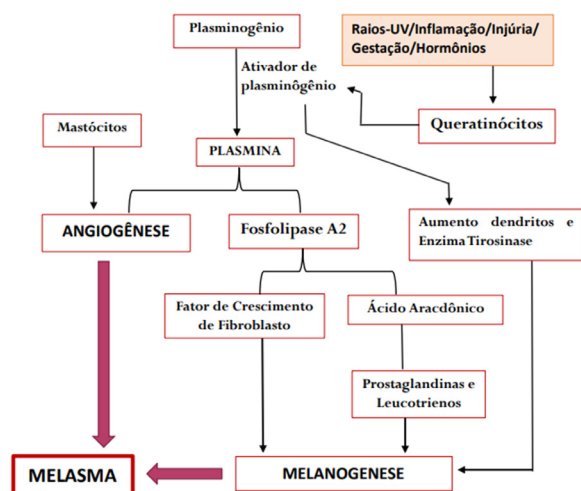


FIGURA 3 — Fisiopatogenia do melasma

Tratamento

Ácido tranexâmico

Uma das medicações que tem como efeito a inibição da via da plasmina é o AT, substância sintética, hidrofílica, derivada do aminoácido lisina.^{2,6,7} Classicamente, é utilizado como agente hemostático em casos de sangramento menstrual intenso e na profilaxia de hemorragia em extrações dentárias em pacientes portadores de hemofilia. Para esta finalidade, no entanto, é utilizado pela via oral e em dose diária 6 vezes maior do que na preconizada para seu uso no tratamento do melasma.² O AT age bloqueando a

conversão do plasminogênio em plasmina por meio da inibição do ativador do plasminogênio. Sem a plasmina não há estímulo da angiogênese e nem a ativação de melanócitos pela ação da fosfolipase A2 e ácido aracdônico. Além disso, com a inibição do ativador de plasminogênio, há bloqueio direto nos dendritos melanocíticos e produção de enzima tirosinase.⁶ Portanto, é através do bloqueio do ativador de plasminogênio que o AT age na melanogênese e angiogênese, reduzindo a hiperpigmentação.^{2,6,16} Além da ação na inibição da plasmina, o AT também apresenta ação na diminuição das células mastocitárias, contribuindo também com a redução da angiogênese por esta via (Figura 4).¹⁷ AT vindo sendo amplamente estudado na sua administração oral, tópica, por microinjeções ou microagulhamento.⁸

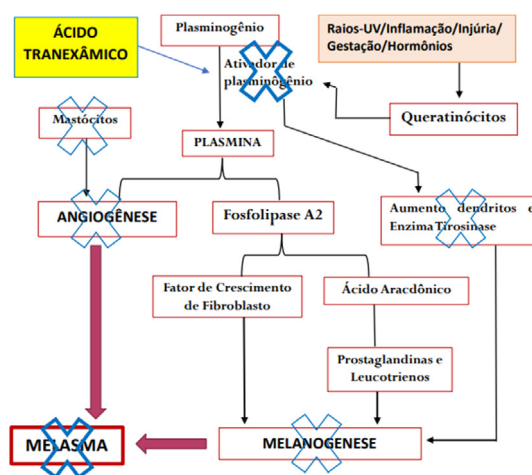


FIGURA 4 — Ação do ácido tranexâmico na fisiopatogenia do melasma

Microagulhamento e drug delivery

A técnica do microagulhamento utiliza aparelho formado por 1 rolo de microagulhas que são aplicadas na pele em movimentos de vai e vem, com o objetivo de gerar múltiplas micropuncturas capazes de atravessar o estrato córneo chegando até a derme⁹ (Figura 5). Quando substâncias são aplicadas sobre estas micropuncturas, sua absorção é facilitada através dos pertuitos cutâneos gerados. Esta entrega térmica das substâncias é chamada de drug deliver.^{10,18}



FIGURA 5 — A) Procedimento de microagulhamento com endpoint de eritema homogêneo; B) rolo de microagulhas utilizado na técnica.

O próprio microagulhamento, isoladamente, a despeito da sua utilidade como facilitador de drug delivery, pode contribuir para o tratamento da hiperpigmentação cutânea por mecanismos ainda não conhecidos.¹¹ O mecanismo de ação dessa técnica não é completamente conhecido. Estudo piloto de Cassiano et al.¹⁹ avaliou as alterações histológicas após 7 dias de microagulhamento em 10 pacientes com melasma e observou redução significativa de melanina, melanócitos pendulares e danos à membrana basal. Além disso, também foi observada discreta hiperplasia epidérmica, deposição subepidérmica de substâncias extracelulares, proliferação de fibroblastos e queratinócitos marcados com ki67, representativo de proliferação celular.

Outros estudos também foram realizados para avaliar a ação de despigmentantes por drug delivery por meio de microagulhamento. Fabbrocini et al.²⁰ compararam a eficácia de despigmentantes isolados (alfa-Sophora e Rucinol) ou sob drug delivery por microagulhamento em 20 pacientes no formato split-face, realizado com o despigmentante em drug delivery na hemiface direita e apenas o despigmentante na hemiface esquerda. Este estudo mostrou maior redução da hiperpigmentação no lado tratado com microagulhamento. No entanto, não está claro se a melhora do lado associado ao microagulhamento foi devido ao aumento da permeação do ativo despigmentante e/ou pela ação clareadora do próprio microagulhamento. A mesma questão surge com a melhora global da hiperpigmentação cutânea com vitamina C por drug delivery através de microagulhamento no estudo de Ismail et al.²¹ Neste estudo, 30 pacientes receberam 6 sessões com intervalo de 2 semanas e apresentaram redução significativa do MASI ao final do tratamento. Xu et al.²² compararam a eficácia do ácido tranexâmico tópico em uma hemiface e drug delivery por microagulhamento na outra, obtendo também maior redução da hiperpigmentação na hemiface tratada com microagulhamento. Por sua vez, Menon et al.²³ comparando microagulhamento com AT vs vitamina C em drug delivery não encontraram diferenças entre esses dois tratamentos, reforçando a ideia de que o próprio microagulhamento pode ser o responsável pelos resultados.

A melhora clínica apresenta relevante impacto positivo na qualidade de vida (redução de 23% no MelasQol médio). Cestari et al.³ mostraram relação significativa entre a severidade clínica (calculada através do MASI) e a qualidade de vida (mensurada pelo MelasQol). No entanto, Jusuf, Putra e Mahdalena¹² não obtiveram os mesmos resultados. Não houve relação estatística significativa, demonstrando que nem sempre o quadro mais grave clinicamente é o que vai gerar o maior impacto na qualidade de vida e concluem pela necessidade de uma avaliação psicológica para que o impacto social não seja subestimado.

Arida DKK et al.²⁴ em drug delivery referem que o tratamento por meio de microagulhamento, não se

mostrou eficaz no tratamento do melasma facial. Em ambos os lados, com e sem AT, houve melhora no melasma; no entanto, não houve diferença significativa quando comparados os lados entre si, sugerindo que o AT sob drug delivery não apresentou benefício adicional.²⁵

CONCLUSÃO

Foi verificado que a aplicação do AT pela via transdérmica foi segura e bem tolerada. Os efeitos adversos foram leves e transitórios, decorrentes da técnica do microagulhamento em si e não do princípio ativo utilizado.

Contribuição dos autores

Conceituação: Dâmia Kuster Kaminski Arida

Metodologia: Thelma L. Skare

Supervisão: Luciana Lisboa Faucz

Redação (esboço original): Ronaldo Mafía Cuenca

Redação (revisão e edição): Paulo Afonso Nassif, Nicolau Gregori Czezsko

REFERÊNCIAS

- Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):772-783.
- Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J, et al. Tranexamic acid in the treatment of melasma: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):373-381.
- Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART, 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. *Br J Dermatol*. 2006;156(1):13-20. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07591.x
- 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. *Br J Dermatol*. 2003;149:572-577. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:78-83. Doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FA de ME, Antioni ACP, Addor FAS, et al. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(4):174-177.
- Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(1):57-66.
- Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):1-6.
- Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(2):110-114.
- Hou A, Cohen B, Haimovic A, Elbuluk N. Microneedling: a comprehensive review. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):321-339.
- Lima EA. Microagulhamento em melasma facial recalcitrante: uma série de 22 casos. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):917-919.
- Jusuf NK, Putra IB, Mahdalena M. Is there a correlation between severity of melasma and quality of life. *J Med Sci*. 2019;7(1):2615-8.
- Wang X, Li ZX, Zhang D, Li L, Sophie S. Um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo, avaliando a eficácia e segurança de uma nova combinação de clareamento da pele em pacientes com cloasma. *J Cosmet Dermatol Sci*. 2014;4:92-98.
- Pazyar N, Yaghoobi R, Zeynalie M, Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:115-22. Doi: 10.2147/CCID.S191964
- Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang YH. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46:111-6. Doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009
- Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castaneda-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2018;33(3):305-8. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02724.x

-
17. 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;27:1035-1039.
 18. Donnelly RF, Singh TRR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug Delivery*. 2010;17(4):187-207.
 19. Cassiano DP, Espósito ACC, Hassun KM, Lima EVA, Bagatin E, Miot HA. Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: A pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(6):638-641.
 20. Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Monfrecola A, et al. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plast Surg Int*. 2011;2011:158241. Doi: 10.1155/2011/158241
 21. Ismail ESA, Patsatsi A, Abd El-Maged WM, Nada EEAE. Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1342-1347.
 22. Xu Y, Ma R, Juliandri J, Wang X, Xu B, Wang D, et al. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: A randomized, self-controlled, split-face study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):6897. Doi: 10.1097/MD.0000000000006897
 23. Menon A, Eram H, Kamath PR, Goel S, Babu AM. 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 Dermatol Online J*. 2019;11(1):41-45.
 24. Arida DKK, Rebellato PRO, de Campos GLM, Costa A, Schmitt JV, Skare TL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled split-face trial of the efficacy of tranexamic acid by drug delivery through microneedling in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):4005-4010. doi: 10.1111/jocd.14257.
 25. Kertscher I, Takii FA, Noguchi JF, Raskin S, Ferrari LP, Mikami LR. Relevância do diagnóstico genético na identificação de variantes genéticas raras em duas famílias brasileiras com síndrome de Alport. *BioSCIENCE*. 2022;80(2):164-6. Doi: 10.55684/80.2.37