

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Maria Cristina Vieira de Andrade

**ÁCIDO TRANEXÂMICO E MICROAGULHAMENTO: SINERGIA
PARA TRATAMENTO DE MELASMA**

**Juiz de Fora
2019**

Maria Cristina Vieira de Andrade

**ÁCIDO TRANEXÂMICO E MICROAGULHAMENTO: SINERGIA
PARA TRATAMENTO DE MELASMA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde da Universidade Federal de
Juiz de Fora, como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Nádia Rezende Barbosa Raposo

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão

Juiz de Fora

2019

Maria Cristina Vieira de Andrade

**ÁCIDO TRANEXÂMICO E MICROAGULHAMENTO: SINERGIA PARA
TRATAMENTO DE MELASMA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde da Universidade Federal de
Juiz de Fora, como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Saúde.

Aprovada em: ___/___/___:

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Rezende Barbosa Raposo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a Maria Teresa Feital de Carvalho
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a Maria Cristina Cardoso de Mendonça
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte e destino de todas as criaturas.

A meus pais, Maria Lúcia e Tarcísio, que me ensinaram desde cedo a importância do estudo.

A Carolina e Mateus, meus filhos, pelos quais me esforço diariamente para ser uma pessoa melhor - depois de um longo dia, é com vocês que eu quero estar.

Ao Fernando, companheiro de caminhada, porto seguro de todas as horas, um agradecimento ainda mais especial.

À Letícia, sempre pronta para me ajudar.

A Erika e Lara, amigas de sempre, sempre presentes.

A Érika e Mônica, médicas e amigas admiráveis, que dividem comigo esse constante desejo de buscar aperfeiçoamento profissional.

À Nádia, minha orientadora, pessoa inspiradora e iluminada, que soube me conduzir com delicadeza e sabedoria ao longo de toda a jornada.

A Teresa e Cristina, que aceitaram o convite para integrar essa banca.

Aos professores e médicos que conheci ao longo da vida, e a todos os pacientes que um dia confiaram em meus cuidados - obrigada por me darem a oportunidade de aprender. Aos familiares e amigos que não foram citados diretamente, mas que foram peças fundamentais na minha formação.

À distribuidora MTO Importadora e Distribuidora pela doação dos *rollers*, DrRoller®, ao laboratório USK Dermatology/MD pela doação do Hormoskin® e à Aché Laboratórios Farmacêuticos pela doação do anestésico Dermomax® e Nutrel® gel de limpeza.

RESUMO

Introdução: Melasma é uma dermatose frequente, caracterizada por máculas acastanhadas em áreas da face expostas ao sol e apresenta um grande impacto na aparência. Seu tratamento ainda representa um desafio. A busca por novas modalidades terapêuticas e associação das mesmas visa atingir melhores resultados com segurança. **Objetivos:** Avaliar o efeito do ácido tranexâmico (ATX) associado ao microagulhamento comparando ao microagulhamento isolado, para tratamento do melasma. **Material e métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, no qual 30 pacientes com melasma foram divididos igualmente em dois grupos. O grupo A foi submetido a duas sessões mensais de microagulhamento associado ao ATX. O grupo B foi submetido a duas sessões de microagulhamento como estratégia única. Os grupos foram comparados pela evolução do índice de gravidade e área do melasma (MASI) e melhora na qualidade de vida dos pacientes (MelasQoL). A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software IBM Statistical Package for Social Sciences 21.0*, teste t para amostras pareadas e ANOVA para medidas repetidas. **Resultados:** Todos os pacientes completaram o estudo. A maioria (97%) era mulher e a média de idade foi de 42 anos com predomínio do fototipo III (53,5%). Em relação ao melasma, o padrão centro-facial foi o mais frequente e a exposição solar constituiu o principal fator agravante. Os pacientes do grupo A evidenciaram melhora no MASI de 49% após o tratamento. Dos 15 pacientes, 11 revelaram melhora > 50% e 3 acima de 75%. Os pacientes do grupo B (n=15) demonstraram melhora de 40% para o mesmo indicador, sendo que apenas 4 pacientes apresentaram melhora > 50% e nenhum apresentou acima > 75%. As duas modalidades de tratamento empregadas resultaram em melhora na qualidade de vida dos pacientes, sendo esta mais pronunciada no grupo A. **Conclusão:** A análise conjunta dos resultados demonstra que o uso do ATX tópico para o tratamento de melasma mostra-se promissor e seguro.

Palavras-chave: melasma, ácido tranexâmico, microagulhamento.

ABSTRACT

Background: Melasma is a frequent skin disorder that causes an emotional impact on appearance. The condition is characterized by brownish patches on the face areas most exposed to the sun, and the treatment still represents a challenge. The search for new therapeutic strategies, or even an association with the ones available, aims to achieve better and safer results. **Objectives:** To evaluate the effect of association of tranexamic acid (TXA) to micro-needling compared to micro-needling itself as a treatment for melasma. **Material and methods:** Prospective, randomized and double-blind study including 30 subjects with melasma equally divided into two groups. Group A received two monthly sessions of TXA+microneedling, while group B received two microneedling sessions as a single strategy. The groups were compared by the evolution of the severity index and area of melasma (MASI) and improvement in patients' quality of life (MelasQoI). Statistical analysis was performed using IBM Statistical Package for Social Sciences 21.0, T-test for paired samples and ANOVA for repeated measures. **Results:** All patients completed the study. Most part of them (97%) were female, and the mean age was 42 years. Phototype III was predominant (53.5%). Considering the skin patches, the most frequently pattern observed was the central facial, and the main aggravating factor was sun exposure. After treatment, group A patients showed an improvement in MASI of 49%. From the total of 15 patients, 11 showed improvement up to 50%. In the other 3 patients, the improvement was up to 75%. Group B patients (n = 15) showed improvement of 40% for the same indicator, only 4 patients had an improvement up to 50%, and none presented improvement higher than 75%. The two strategies of treatment were able to promote a better life quality of the group of patients; however it was more evident in the group A. **Conclusion:** Altogether, the data show the topical use of TXA as being promising and safe for treating melasma.

Keywords: melasma, tranexamic acid, microneedling

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - A estrutura da pele e suas camadas.	18
Figura 2 - Biossíntese da formação da melanina.	20
Figura 3 – Espectro da radiação solar.	26
Figura 4 – Efeitos da radiação ultravioleta nas diferentes células e suas alterações relacionadas ao melasma.	27
Figura 5 – Semelhança nas estruturas da lisina, ácido tranexâmico e tirosina.	34
Figura 6 - Efeito do ácido tranexâmico na supressão da melanogênese pela inibição do ativador do plasminogênio.	35
Figura 7 - Dispositivo de microagulhas utilizado para realização do procedimento.	44
Figura 8 - Penetração das agulhas na pele e a profundidade atingida, conforme seu tamanho.	44
Figura 9 - As direções dos movimentos realizados no microagulhamento.	45
Figura 10 - Formulário empregado para o cálculo do índice de gravidade e área do melasma (MASI).	53
Figura 11 - Características demográficas da população estudada em função das estratégias de tratamento empregadas no tratamento do melasma.	56
Figura 12 - Características da doença relacionadas ao padrão de acometimento, identificação de fatores agravantes e tempo de duração do melasma e sua distribuição dentro dos grupos estudados.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tons de pele segundo a classificação dos fototipos de Fitzpatrick.	24
Tabela 2 - Mecanismo de ação dos principais agentes clareadores.	33
Tabela 3 - Variação do índice de gravidade e área do melasma de acordo com a distribuição dos participantes por estratégias de tratamento.	59
Tabela 4 - Percentual de melhora do índice MASI nos dois grupos.	60
Tabela 5 - Avaliação do impacto do melasma na qualidade de vida dos pacientes.	66
Tabela 6 - Características demográficas da amostra e características da doença.	87

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Representação gráfica do percentual de melhora clínica apresentada pelos pacientes em relação ao índice MASI nos grupos de tratamento. 60
- Gráfico 2** – Melhora clínica dos pacientes avaliados no estudo, demonstrada por meio do índice de área e gravidade do melasma, de acordo com as duas estratégias de tratamento propostas. 64
- Gráfico 3** - Melhora na qualidade de vida dos pacientes após a realização das estratégias de tratamento. 66

LISTA DE IMAGENS

- Imagem 1** - Fotografia de paciente submetido a duas sessões microagulhamento associado ao *drug delivery* de ácido tranexâmico, para tratamento do melasma. A: antes da intervenção. B: após a intervenção. 62
- Imagem 2** - Fotografia de paciente submetido a duas sessões microagulhamento, para tratamento do melasma. A: antes da intervenção. B: após a intervenção. 63

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
®	Marca registrada
A	Área de acometimento
AA	Ácido araquidônico
ANOVA	Análise de variância
AP	Ativador do plasminogênio
ASC	Análise de segregação complexa
ATX	Ácido tranexâmico
bFGF	Fator crescimento de fibroblasto básico (do inglês <i>basic fibroblast grow factor</i>)
CD31	<i>Cluster</i> de diferenciação 31
CID	Código internacional de doenças
cm	Centímetro
CO ₂	Gás carbônico
D	Intensidade de hiperpigmentação (do inglês, <i>darkness</i>)
DHI	Dopa,5,6 diidroxiindol
DHICA	5,6 diidroxiindol-2-ácido carboxílico
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EGF	Fator crescimento epidérmico
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ET	Endotelina
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto (do inglês <i>fibroblast grow factor</i>)
FPS	Fator de proteção solar
H	Homogeneidade
HPI	Hipercromia pós-inflamatória
HRQoL	Escala de qualidade de vida relacionada à saúde (do inglês, <i>health-related quality of life</i>)
HU-CAS	Hospital Universitário – Centro de Atenção à Saúde
L-DOPA	Dihidroxifenilalanina

LIP	Luz intensa pulsada
LV	Luz visível
MASI	Índice de gravidade e área do melasma (do inglês, <i>melasma area and severity index</i>)
MB	Membrana basal
MelasQol	Escala de qualidade de vida no melasma MelasQol (do inglês, <i>melasma quality of life</i>)
mg	Miligrama
MEC	Matriz extracelular
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mMASI	Índice de gravidade e área do melasma modificado (do inglês, <i>modified melasma area and severity index</i>)
MMP	Metaloproteinases da matriz
N	Newton
NUPICS	Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas,
QNd:YAG	<i>Q-switched neodymium:yttrium–aluminium-garnet</i>
QSRL	<i>Q-switched ruby laser</i>
RUV	Radiação ultravioleta
SCF	Fator estimulador de células tronco (do inglês, <i>stem cell factor</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- α	Fator de transformação do crescimento-alfa (do inglês <i>transforming growth factor-alfa</i>)
TGF- β	Fator de transformação do crescimento-beta (do inglês <i>transforming growth factor-beta</i>)
TRP-2	Dopacromo tautomerase
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês <i>vascular endothelial growth factor</i>)

α -MSH Hormônio estimulador de melanócitos-alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	GERAL	17
2.2	ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	ASPECTOS HISTOLÓGICOS DA PELE	18
3.2	MELASMA	23
3.2.1	Definição e epidemiologia	23
3.2.2	Etiologia	25
3.2.2.1	<i>Luz solar</i>	26
3.2.2.2	<i>História familiar</i>	29
3.2.2.3	<i>Alterações hormonais</i>	29
3.2.3	Tratamento	30
3.2.3.1	<i>Medicações tópicas</i>	31
3.2.3.1.1	Combinação tripla	31
3.2.3.1.1	Ácido tranexâmico	33
3.2.3.1.2	Cisteamina	37
3.2.3.2	<i>Medicações sistêmicas</i>	38
3.2.3.3	<i>Procedimentos minimamente invasivos</i>	41
3.2.3.3.1	Microagulhamento	41
3.2.3.3.2	Outros procedimentos	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1	DESENHO DO ESTUDO	50
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO	50
4.3	DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO	51
4.4	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	52
4.4.1	Índice de gravidade e área do melasma (MASI)	52
4.4.2	Escala de qualidade de vida relacionada ao melasma (MelasQoI)	53
4.4.3	Registro fotográfico	54
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56

6 CONCLUSÃO -----	68
REFERÊNCIAS -----	69
ANEXO 1 – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa. -----	81
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. -----	82
APÊNDICE B – questionário utilizado para avaliação clínica do melasma – MASI. -----	84
APÊNDICE C – Instrumento utilizado para avaliação no impacto do melasma na qualidade de vida dos pacientes – MelasQoI. -----	85
APÊNDICE D – Comparação entre os grupos em relação às características da população e do melasma. -----	87

1 INTRODUÇÃO

O melasma é uma hiperpigmentação adquirida que cursa com alteração da cor da pele normal, devido a melanócitos hiperfuncionantes (KANG, 2010) e caracteriza-se por máculas acastanhadas de contornos irregulares, localizadas tipicamente em áreas da face expostas ao sol (COLFERAI, 2018; TARAZ, 2017). Mulheres em período fértil e de fototipos intermediários representam as populações mais acometidas (COLFERAI, 2018; ZHOU, 2017; AYRES, 2016). Grande parte de sua fisiopatogenia permanece desconhecida, entretanto existe relação com fatores genéticos, hormonais, uso de medicamentos, cosméticos, endocrinopatias e fotoexposição (OGBECHIE-GODEC, 2017).

O melasma gera um grande impacto na aparência, o que ocasiona transtornos emocional e psicossocial, com redução da qualidade de vida dos pacientes afetados (PERPER, 2017; LIMA, 2017). Trata-se de doença dermatológica facilmente diagnosticada ao exame clínico, porém, apresenta uma cronicidade característica, com recidivas frequentes e grande refratariedade aos tratamentos existentes (GRIMES, 2018; KANG, 2010). Os clareadores tópicos ainda são o principal tratamento, embora sem resultados satisfatórios, devido a inúmeras recidivas. O tratamento do melasma ainda representa um desafio e a busca por outras terapias que sejam mais seguras e efetivas continua (SUGGS, 2018; FABBROCINI, 2011).

Segundo Alster e Graham (2017), o microagulhamento é considerado um procedimento minimamente invasivo no qual um dispositivo com agulhas finas e curtas perfura a pele levando à formação de microcanais. Esse mecanismo induz a produção de injúria controlada na pele, com dano mínimo à epiderme (ALSTER, 2017), sendo capaz de restaurar a derme superior e reparar os danos à membrana basal existente no melasma (LIMA, 2017). Os microcanais criados permitem a administração de substâncias por via transdérmica (*drug delivery*). Alguns autores demonstram que o uso de medicamentos associado a esta técnica apresenta um resultado superior ao uso do medicamento isolado (HOU, 2017; FABBROCINI, 2011).

Além da hiperpigmentação epidérmica, o melasma cursa com aumento da vascularização dérmica e da expressão de fatores angiogênicos (XU, 2017). Kim e colaboradores (2016) demonstraram que as lesões de melasma

apresentam aumento da vascularização e da elastose solar, além de maior número de fibroblastos e mastócitos quando comparadas à pele perilesional. Segundo os mesmos autores, o estudo das alterações dérmicas no processo de hiperpigmentação do melasma pode trazer novas opções terapêuticas, como os agentes antiangiogênicos.

Neste contexto, surgiram propostas do uso do ácido tranexâmico (ATX) para o tratamento desta patologia. O ATX, um derivado sintético da lisina, é um agente hemostático bem conhecido e apresenta efeito na inibição da produção de melanina. Esse efeito se dá por inibição do ativador de plasminogênio (AP), bloqueando a conversão do plasminogênio em plasmina. A plasmina, por sua vez, é responsável pela ativação de mediadores inflamatórios que culminam no estímulo à produção de melanina (POOJARY, 2015). O ATX exerce seus efeitos, provavelmente, pela redução de fatores pró-melanogênicos e na reversão das alterações dérmicas associadas ao melasma, como o aumento da vasculatura. Diversos estudos sustentam que seu uso é eficaz e sem efeitos colaterais significativos, nas diversas modalidades de administração, sendo uma promissora opção terapêutica para o melasma (PAZYAR, 2019; KIM, 2017; PERPER, 2017; XU, 2017; STEINER, 2009).

Destarte, este estudo clínico investigou as alterações promovidas pelo ATX associado ao microagulhamento, com vistas ao uso destas estratégias como tratamento do melasma.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o efeito do ATX associado ao microagulhamento comparando ao microagulhamento isolado, como estratégia para tratamento do melasma.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil demográfico dos participantes, a duração e distribuição facial do melasma, além de enumerar os fatores desencadeantes e de piora da doença;
- Calcular a variação do MASI por meio de avaliações realizadas por dois pesquisadores que desconhecem a divisão entre os grupos (análise cega) antes e após (60 dias) o tratamento e
- Avaliar a melhora na qualidade de vida dos pacientes, por meio do questionário MelasQol, após duas sessões de microagulhamento, com e sem a aplicação do ácido tranexâmico.

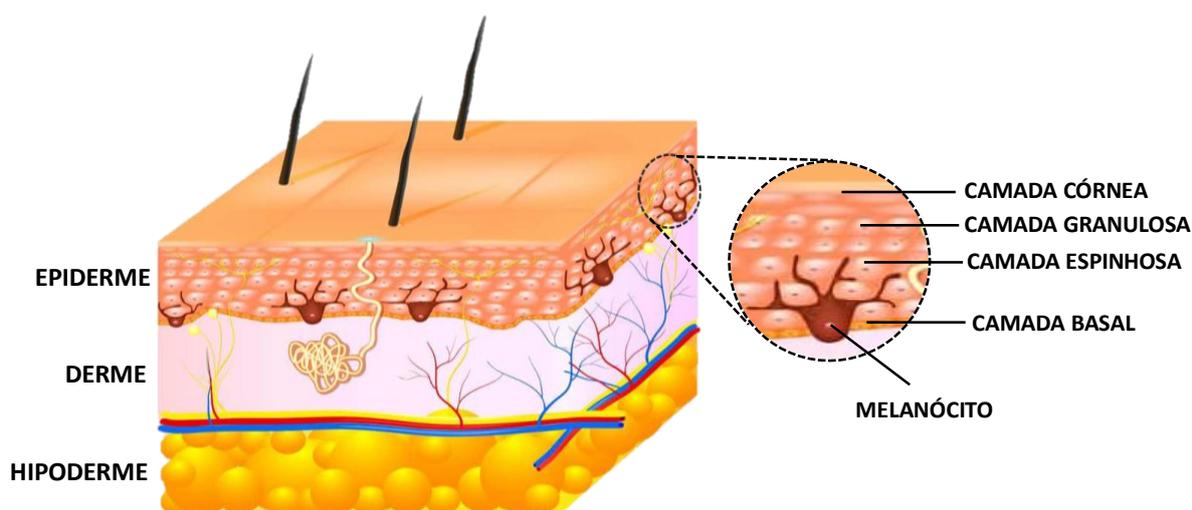
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ASPECTOS HISTOLÓGICOS DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano e funciona como uma barreira entre o organismo e o meio ambiente, sendo responsável por manter a homeostase. Ela confere proteção contra agressões externas de natureza infecciosa, química ou física, sendo capaz de oferecer proteção contra patógenos, produtos químicos, perda hídrica e RUV (LORZ, 2019). A melanina é produzida pelos tecidos da pele como um mecanismo de autoproteção e serve como um absorvente natural de espécies reativas de oxigênio (EROs), bem como uma barreira física à RUV. A exposição repetida à RUV aumenta o risco de carcinogênese por indução de danos no DNA e mutação. Embora a melanogênese seja um processo benéfico para evitar os estímulos danosos externos, a deposição excessiva ou irregular de melanina pode causar distúrbios hiperpigmentares desfavoráveis como o melasma (KIM, 2019).

A pele é composta por 3 camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme ou tecido celular subcutâneo (Figura 1).

Figura 1 - A estrutura da pele e suas camadas.



Fonte: <https://www.scienceabc.com/humans>

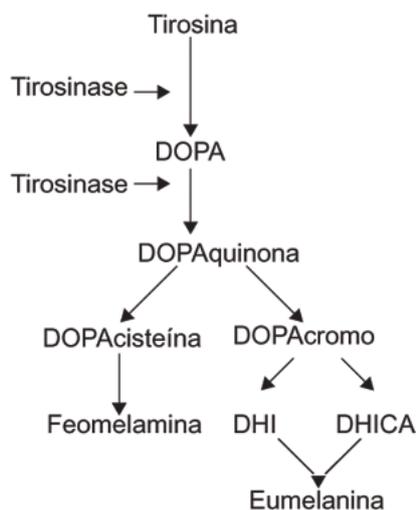
a) **Epiderme:** é um epitélio estratificado composto principalmente pelos queratinócitos, no qual se reconhecem distintas camadas. A mais externa delas, a camada córnea, é formada essencialmente por empilhamento de corneócitos (células anucleadas e achatadas) que fornecem a proteção mecânica. Juntamente com a matriz lipídica extracelular, é responsável pela regulação da permeabilidade, descamação, atividade de peptídeos antimicrobianos e absorção química seletiva. A segunda camada, a camada granulosa: é assim denominada pela presença de grânulos de ceratohialina presentes nos queratinócitos desse nível da epiderme. É nesse local onde são formados os diversos componentes estruturais que formarão a barreira epidérmica. As células passam por inúmeras reações culminando em sua destruição programada, quando elas se transformam num corneócito diferenciado. A camada espinhosa recebe esse nome em decorrência do aspecto espiculado que os queratinócitos assumem na histopatologia. Essa aparência se deve aos desmossomos, estruturas conectivas que são responsáveis pela coesão intercelular. A mais profunda das camadas da epiderme, a camada basal é constituída por dois tipos de células, as células basais, com função germinativa, originando as demais camadas da epiderme e os melanócitos (HWA, 2011).

Os melanócitos são células dendríticas e se relacionam funcionalmente com os queratinócitos constituindo a unidade epidérmico-melânica, numa proporção de 1 melanócito para 36 queratinócitos (YUAN, 2018; LIN, 2007). A quantidade de melanócitos é relativamente constante dentro de uma mesma espécie e as diferenças raciais na cor da pele são consequentes à capacidade funcional dos melanócitos. Portanto, os tons de pele mais escuros não são relacionados ao aumento no número de melanócitos, mas sim à quantidade e qualidade dos melanossomos (MIOT, 2009). Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina, por meio de reações químicas enzimáticas e não enzimáticas que ocorrem em organelas especializadas chamadas melanossomos. O pigmento melânico compreende dois tipos de melanina, que habitualmente se apresentam misturadas: a eumelanina (marrom) e a feomelanina (amarelo-avermelhado). Após completar a síntese de melanina os melanócitos, através de seus dendritos, transportam os melanossomos, ricos em grânulos de melanina, para os queratinócitos vizinhos. É nesse momento que ocorre a pigmentação tecidual (GENOVESE, 2019; KIM, 2019). O complexo

processo de produção de melanina dentro dos melanossomos e sua transferência aos queratinócitos é conhecido como melanogênese (YUAN, 2018).

A biossíntese de melanina começa com a oxidação do aminoácido tirosina, que é convertido para L-DOPA (dihidroxifenilalanina) pela catalização da enzima tirosinase. Essa conversão é considerada o ponto crítico limitador da melanogênese, já que a inibição dessa reação bloqueia a síntese de melanina (KIM, 2019). A L-DOPA é posteriormente convertida em dopaquinona pela mesma enzima. A dopaquinona é convertida em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa,5,6 diidroxindol), e outra que forma DHICA (5,6 diidroxindol-2-ácido carboxílico). Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (TRP-2). Finalmente, estes diidroxindóis são oxidados à eumelanina. Na presença de cisteína ou glutatona, a dopaquinona pode se combinar com essas substâncias e formar dopacisteína que posteriormente é oxidada culminando na formação de feomelanina (MIOT, 2009) (Figura 2).

Figura 2 - Biossíntese da formação da melanina.



Fonte: <https://www.researchgate.net/figure>

Evidências revelaram a ação parácrina dos queratinócitos na regulação da melanogênese, através da secreção de citocinas, incluindo hormônio estimulador de melanócitos alfa (α -MSH), endotelina 1 (ET-1) e fator estimulador

de células tronco (SCF) (REGAZZETTI, 2018; YUAN, 2018; KIM, 2016; SHIN, 2012).

As células de Langerhans são células mielóides residentes na epiderme e apresentam função imunológica, atuando com células apresentadoras de antígenos (COLLIN, 2016). Abaixo da camada basal, existe uma fina estrutura constituída por mucopolissacarídeos neutros, a membrana basal, constituindo o limite entre epiderme e derme.

b) **Derme:** representa a maior parte da pele e determina sua flexibilidade, elasticidade e força de tensão. Sua espessura varia de 1 a 4 mm ao longo do organismo. A derme é composta por tecido conjuntivo propriamente dito, formado por células envolvidas pela matriz extracelular (MEC). A MEC da derme é composta pela substância fundamental amorfa, rica em mucopolissacárides, estruturas filamentosas como as fibras colágenas e elásticas aonde são acomodados os vasos, nervos e anexos cutâneos. A derme pode ser dividida em duas partes: (a) derme papilar, mais superficial composta de tecido conjuntivo frouxo com intensa vascularização e inervação, e fibras colágenas e elásticas delidadas e (b) derme reticular, mais profunda, formada por tecido conjuntivo mais denso e com fibras mais espessas e onde encontra-se a maior parte dos anexos cutâneos (DE MENDONÇA, 2018). O colágeno dérmico é composto por 80%-85% de colágeno tipo I e 10%-15% de colágeno tipo III. As fibrilas de ancoragem são compostas principalmente por colágeno tipo VII e são responsáveis pela estabilização da junção dermoepidérmica (CUNHA, 2015). Fibroblastos, macrófagos e matócitos constituem a população residente na derme. O fibroblasto é responsável pela síntese e degradação das proteínas da matriz dos tecidos conectivos (SHIN, 2012). Os macrófagos representam o sistema fagocítico mononuclear da pele. Os mastócitos são células secretórias responsáveis pelas reações de hipersensibilidade imediata na pele e participam também da inflamação subaguda e crônica, através da secreção de histamina, triptase, quimase, carboxipeptidase, fator quimiotático de neutrófilos e fator quimiotático de eosinófilos (CONTI, 2019).

De maneira semelhante aos queratinócitos, os fibroblastos e as células do sistema imunológico presentes na derme, estão envolvidos na regulação do comportamento dos melanócitos através da produção de fatores parácrinos. Além disso, as proteínas da matriz extracelular, também regulam a morfologia e

funções do melanócito, ao mesmo tempo que fornecem suporte estrutural entre a epiderme e a derme, controlando a distribuição de citocinas envolvidas na melanogênese (YUAN, 2018).

A derme interage com a epiderme para manter as propriedades de ambos os tecidos e no reparo e remodelamento da pele após ferimentos.

c) **Hipoderme:** é formada pelos adipócitos e constitui o tecido celular subcutâneo. Apresenta a função de isolamento térmico e reserva energética.

Histologicamente, a pele com melasma é diferente da pele perilesional. Exames histológicos de pele com melasma comprovaram que a pele lesionada é caracterizada pelo aumento da deposição de melanina em todas as camadas da epiderme comparada à pele saudável perilesional (BYUN, 2016; KANG 2010). Esse aumento é consequência da maior produção de melanina pelos melanócitos, que encontram-se alterados nas áreas com melasma (KANG, 2010). Grimes e colaboradores (2005), examinaram a pele lesada e perilesional em 11 pacientes e verificaram que todos os pacientes possuíam aumento da melanina nos queratinócitos da epiderme e nos melanófagos dérmicos. No mesmo estudo, os autores verificaram um aumento na melanina epidérmica na pele lesada, porém essa alteração não se acompanhava de aumento no número de melanócitos no mesmo local. Em contrapartida, os melanócitos das áreas lesionais eram maiores e possuíam dendritos mais proeminentes.

Kang e colaboradores (2010) introduziram o conceito de melanócitos pendulares, que correspondem a protrusões de melanócitos ativados que invadem a derme. Lee e colaboradores (2012) demonstraram que os melanócitos pendulares são característicos no melasma. Segundo os autores, estas células, embora localizadas na derme superior, ainda são envoltas pela membrana basal. Entretanto, nestes locais a membrana basal cora-se fracamente quanto utilizada uma coloração para colágeno IV, o que sugere uma ruptura dessa estrutura. Os autores acreditam que a expressão aumentada de metaloproteinases da matriz (MMP) 2 seja responsável pela perda da membrana basal, facilitando as alterações pendulares dos melanócitos. A ruptura da membrana basal ao redor dos melanócitos pendulares também foi demonstrada por Byun e colaboradores (2016). Gautam e colaboradores (2018) detectaram melanócitos pendulares em 76% das amostras de pele com melasma *versus* 42% das amostras de pele perilesionais.

Apesar de não haver sinais óbvios de fotoenvelhecimento na aparência, uma elastose solar mais proeminente, capilares dérmicos dilatados e ruptura da membrana basal com protrusão de melanócitos na derme tem sido observados no melasma (BYUN, 2016; LEE 2015; KIM, 2007).

3.2 MELASMA

3.2.1 Definição e epidemiologia

O melasma é definido como uma hiperpigmentação adquirida, crônica, localizada em áreas expostas ao sol. O termo deriva da palavra grega “*melas*” que significa preto (ISMAIL, 2019; BALA 2018). É caracterizado por máculas hiperocrômicas, as quais variam do marrom claro ao marrom escuro, simétricas e com limites irregulares. A face é a região mais acometida, mas outras áreas expostas ao sol também podem estar envolvidas (COLFERAI, 2018; TARAZ, 2017).

De acordo com a região acometida, o melasma pode ser classificado em: a) padrão centro-facial, quando envolve fronte, dorso do nariz, região malar, lábio superior e queixo; b) padrão malar quando afeta regiões malares e dorso do nariz; e c) padrão mandibular ou periférico, quando distribuído ao longo da linha mandibular (PERPER, 2017). Em alguns casos, o pescoço, a face extensora dos braços e parte das costas também são acometidos, sendo classificado como melasma extra-facial (d) (GRIMER, 2018).

O padrão mais frequente é o centro-facial, o qual acomete aproximadamente 65% dos pacientes, seguido pelo padrão malar, em torno de 20% dos casos e, por fim, o padrão periférico com acometimento de 15% dos indivíduos (CESTARI, 2014).

O melasma é uma desordem que pode afetar todos os fototipos de pele, sendo mais comum em indivíduos de fototipos intermediários a altos – fototipos III e IV de Fitzpatrick, respectivamente (COLFERAI, 2018; ZHOU, 2017) (Tabela 1).

Tabela 1 - Tons de pele segundo a classificação dos fototipos de Fitzpatrick.

Fototipos	Cor da pele	Características	Sensibilidade ao sol
I	Branca	Queima com facilidade, nunca bronzeia	Muito sensível
II	Branca	Queima com facilidade, bronzeia muito pouco	Sensível
III	Morena clara	Queima moderadamente, bronzeia moderadamente	Moderadamente sensível
IV	Morena	Queima pouco, bronzeia moderadamente	Minimamente sensível
V	Morena escura	Queima raramente, bronzeia bastante	Pouco sensível
VI	Negra	Nunca queima, totalmente pigmentada	Insensível

Fonte: adaptado de Schmidt (2011).

Existem poucos estudos randomizados que estimam a prevalência do melasma na população geral, sendo sua prevalência variável em todo mundo. Dados recentes mostram que a prevalência do melasma varia entre 1,5 e 33,3% por todo o mundo (COLFERAI, 2018). Essa grande variação nas taxas de prevalência é secundária a diversos fatores dentro das populações estudadas, dentre os quais destacam-se a etnia da população (por se tratar de doença onde existe uma história familiar importante), a incidência de luz ultravioleta e o fototipo de pele predominante nas diversas localizações geográficas (OGBECHIE-GODEC, 2017). Desta forma, regiões onde existe baixa incidência de radiação ultravioleta (RUV) e predomínio de fototipos baixos, irão apresentar menores índices de doença. Em contrapartida, maiores taxas são detectadas em populações com fenótipos mais pigmentados e com exposição à RUV associada (PEREZ, 2011). Zhou e colaboradores (2017) relataram uma variação entre 8,8 e 40% e destacaram a etnia como principal fator justificador. Outros fatores que podem interferir na taxa de prevalência são: o desenho do estudo (se foi realizado uma busca ativa ou passiva dos pacientes acometidos) e os hábitos da população da região estudada, como o hábito de se expor ao sol ou o uso de vestimentas que cobrem o rosto. Em 1998, de acordo com estudo realizado na Etiópia por Hiletework, a prevalência foi de 1,5% e na Arábia Saudita de 2,9% (PARTHASARADHI, 1998).

Existe uma predominância do melasma em mulheres (em torno de 90%), principalmente durante seu período reprodutivo (AYRES, 2016; HEXSEL, 2014).

Becker e colaboradores (2017) enfatizaram a maior prevalência da doença no sexo feminino, e nesta, observaram ainda que em 40 a 50% dos casos, o melasma teve início na gravidez ou durante uso de contraceptivos orais. Um estudo no Brasil, onde há alto nível de heterogeneidade étnica, os dados variaram entre 10 e 35% de todas as mulheres adultas (ISHIY, 2014). Outro estudo brasileiro, realizado em mulheres grávidas, foi relatada uma incidência de 10,7% (IKINO, 2015).

O melasma tem um impacto visual importante, por se tratar de doença de caráter crônico, com muitas recidivas e principalmente por se localizar na face (HANDEL, 2014; HOLMO, 2018). Devido a esse impacto significativo na aparência, ele causa sofrimento psicossocial e emocional e, ainda, reduz a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (TARAZ, 2017). De acordo com Grimes e colaboradores (2018), esses indivíduos frequentemente se sentem incomodados, frustrados, constrangidos e deprimidos com a aparência da pele.

Ikino e colaboradores (2015) avaliaram o impacto do melasma na qualidade de vida de 51 pacientes e demonstraram que, apesar da grande insatisfação no que tange a aparência da pele, suas consequências nas relações sociais são mais discretas, não impedindo ou prejudicando a relação desses pacientes com outras pessoas. Para Sheth e Pandya (2011), o efeito do melasma na qualidade de vida não se correlaciona com a gravidade do melasma, sugerindo que mesmo uma pequena quantidade de pigmentação pode ter um impacto emocional significativo.

3.2.2 Etiologia

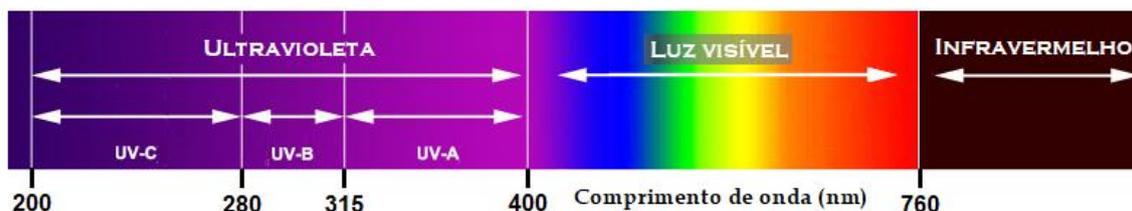
O melasma é uma doença que apresenta elevadas taxas de prevalência; entretanto, sua patogênese ainda não foi totalmente entendida. Existem evidências de que a melanogênese no melasma difere de outras hiperpigmentações da pele (CESTARI, 2014). Estudos histológicos demonstraram que o melasma não é apenas um distúrbio limitado aos melanócitos, ou seja, que existe um envolvimento do toda unidade funcional epidérmico-melânica no processo, com participação de citocinas derivadas de mastócitos, fibroblastos e endotélio, assim como alterações na membrana basal e derme superior (FILONI, 2018; LIMA, 2017; PASSERON, 2018; BYUN, 2016).

A etiologia do melasma é multifatorial. Muitos elementos foram associados com a doença, funcionando como fatores desencadeantes ou agravantes. Dentre eles, destacam-se a exposição solar, gravidez e outras alterações hormonais, uso de medicamentos fotossensibilizantes, determinados cosméticos, história familiar e estresse (GRIMES, 2018; HOLMO, 2018; CESTARI, 2014; HANDEL, 2014).

3.2.2.1 Luz solar

O impacto da RUV como fator desencadeante do melasma é conhecido há décadas (PASSERON, 2018). A irradiação solar que atinge a superfície da terra é composta por três segmentos: infravermelho (780-5000nm), luz visível (LV) (400-780nm) e ultravioleta (290-400nm) (CASTANEDO-CAZARES 2013) (Figura 3).

Figura 3 – Espectro da radiação solar.



Fonte: https://unitednuclear.com/index.php?cPath=28_43&main_page=index

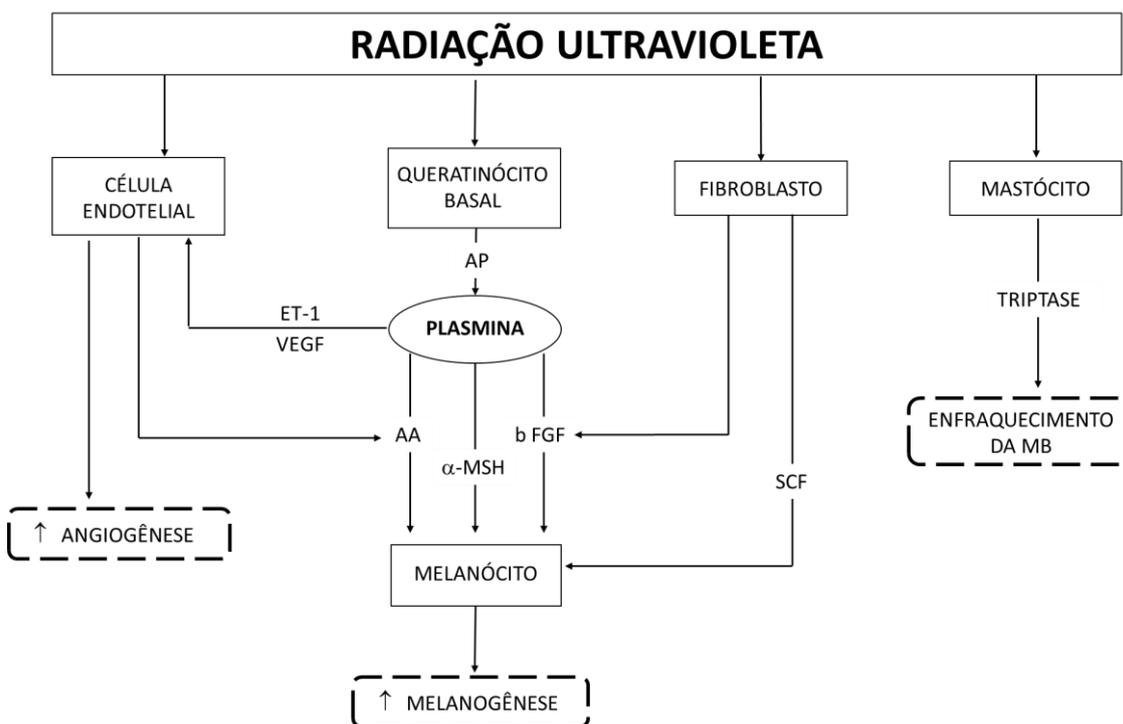
A RUV tem sido considerada o principal fator no desenvolvimento do melasma, baseado na localização da lesão e pelo desencadeamento ou agravamento da lesão após exposição solar (LEE, 2015). Estudos confirmam o papel da RUV como fator desencadeante e exacerbante da condição (REGAZZETTI, 2018; OGBECHIE-GODEC 2017; POOJARY, 2015).

A RUV atua na melanogênese através de estímulos direto no melanócito e indireto nos queratinócitos com liberação de fatores pró-melanogênicos, que estimulam não só a melanogênese, mas também propiciam o aumento dos dendritos, maior transferência de melanossomos e proliferação de melanócitos (REGAZZETTI, 2018; LEE, 2015).

A exposição à RUV, induz a produção do ativador de plasminogênio nas células basais da epiderme, responsável pela conversão de plasminogênio em

plasmina (Figura 4). Uma vez ativa, a plasmina, através da fosfolipase A2, induz a produção de ácido araquidônico que é um precursor de fatores melanogênicos, como prostaglandinas e leucotrienos (STEINER, 2009). O ácido araquidônico também é produzido pelas células endoteliais ativadas. Nas células endoteliais, a plasmina promove angiogênese através da conversão do fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) ligado à matriz extracelular em suas formas livres (PERPER, 2017; KIM, 2016; POOJARY, 2015). Outro mecanismo pelo qual age a plasmina, é através do estímulo à produção do α -MSH, capaz de ativar a síntese de melanina no melanócito. A plasmina também desempenha um papel na liberação de fator de crescimento de fibroblasto (FGF), um potente fator estimulador de crescimento de melanócitos. Todo esse processo resulta em uma maior produção de melanina na pele (POOJARY, 2015).

Figura 4 – Efeitos da radiação ultravioleta nas diferentes células e suas alterações relacionadas ao melasma.



Legenda: Principais alterações cutâneas relacionadas ao melasma: aumento da angiogênese, aumento da melanogênese e enfraquecimento da membrana basal, desencadeados pela RUV. AA – ácido araquidônico; AP – ativador do plasminogênio; bFGF – fator crescimento de fibroblasto básico; ET-1 – endotelina 1; MB – membrana basal; RUV – radiação ultravioleta; SCF – fator estimulador de células tronco; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; α -MSH – hormônio estimulador de melanócitos alfa.

Fonte: a autora.

A exposição repetida à RUV eleva o número de mastócitos e de triptase produzida por essas células. A triptase degrada o colágeno tipo IV, então, o aumento de mastócitos e triptase parece ser a causa do enfraquecimento da membrana basal observado no melasma. Mastócitos também desempenham um papel importante no desenvolvimento da elastose solar, uma das características histológicas do melasma (POOJARY, 2015).

A RUV também propicia a formação de EROs por meio da indução da produção de óxido nítrico pelos queratinócitos expostos à radiação, promovendo a melanogênese (OGBECHIE-GODEC, 2017). Os pacientes com melasma apresentam maior quantidade de marcadores de estresse oxidativo quando comparados a voluntários saudáveis (SEÇKIN, 2014).

Shin e colaboradores (2012) demonstraram que a RUV induz a secreção de SCF pelos fibroblastos e esse efeito aumenta com a exposição repetida à RUV. Existe também uma interação indireta entre fibroblastos e queratinócitos, através da secreção de fatores solúveis que estimulam a liberação de SCF pelos fibroblastos. Além disso, a RUV inibe a produção, nos queratinócitos, de fator transformador do crescimento beta ($TGF-\beta$), levando à estimulação da melanogênese em cultura de melanócitos humanos (YUAN, 2018).

Recentemente, o papel da LV na indução da pigmentação tem despertado o interesse de pesquisadores ao redor do mundo. A LV é o segmento do espectro solar reconhecido pela visão humana e pode induzir hiperpigmentação cutânea solar persistente. Ela consegue penetrar profundamente na pele, atingindo a derme e, juntamente com a RUV, participa cronicamente do desenvolvimento de lesões de melasma (PASSERON, 2018). Esse fenômeno parece ser produzido por mecanismos similares a reações à RUV, onde a geração de EROs leva a liberação, na pele, de citocinas inflamatórias e enzimas que degradam a matriz extracelular (REGAZZETTI, 2018; OGBECHIE-GODEC, 2017; CASTANEDO-CAZARES, 2013). De maneira semelhante, a radiação infravermelha também apresenta participação no desenvolvimento e na manutenção do melasma. Pacientes que trabalham à noite e apresentam exposição à ondas de calor cursam com pior resposta terapêutica (HANDEL, 2014).

3.2.2.2 *História familiar*

A história familiar é também um importante fator de risco para o desenvolvimento do melasma. A elevada ocorrência entre familiares sugere uma predisposição genética para a doença. Alguns estudos descrevem história familiar positiva em 55-64% dos pacientes (COLFERAI, 2018; OGBECHIE-GODEC, 2017; HANDEL, 2014).

A pigmentação da pele em humanos apresenta uma herança poligênica e envolve uma complexa interação de grande quantidade de genes e de fatores reguladores que não são completamente entendidos.

Holmo e colaboradores (2018) exploraram, por meio da análise de segregação complexa (ASC), o modelo de herança que melhor se adequa ao padrão de segregação familiar do melasma facial, considerando os principais fatores de risco epidemiológico. Foram estudadas 686 pessoas de 67 famílias, e 260 (38%) apresentavam melasma facial. O modelo utilizado (ASC) ajustado para idade, fototipo, sexo, exposição solar no trabalho, uso de contraceptivos orais e gravidez, evidenciou um modelo de herança dominante. Diante do exposto, concluíram que o melasma resulta de uma interação entre fatores de exposição (gravidez, exposição solar, uso de anticoncepcional oral) em indivíduos geneticamente predispostos, num padrão dominante de segregação.

3.2.2.3 *Alterações hormonais*

Influências hormonais desempenham um significativo papel na patogênese do melasma (OGBECHIE-GODEC, 2017). Sua prevalência em mulheres durante a idade reprodutiva e o aparecimento de lesões após o início do uso de contraceptivos orais, gravidez e reposição hormonal corroboram o papel de hormônios sexuais na fisiopatologia da doença. Por outro lado, os níveis de estrogênio não estão aumentados nessa população (TAMEGA, 2015). Outro fator importante é o desenvolvimento de melasma com padrão de distribuição periférico e extra-facial em mulheres pós-menopausa (GRIMER, 2018; OGBECHIE-GODEC, 2017).

A correlação entre o início do melasma e as alterações hormonais em homens e mulheres não é claro (FILONI, 2018). Tamega e colaboradores (2015)

realizaram estudo imunohistoquímico da epiderme e da derme humanas no qual compararam as áreas afetadas por melasma com a pele adjacente e detectaram aumento significativo (19 para 58) da expressão do receptor de progesterona na epiderme da pele lesada. Alguns estudos mostraram que a progesterona aumenta a atividade da tirosinase nos melanócitos e a quantidade dessas células (IM, 2002), enquanto outros reportam um efeito inibitório (MAEDA, 1996) na proliferação de melanócitos em cultura. Destarte, o papel da progesterona na pigmentação melânica permanece indefinida (TAMEGA, 2015; WIEDEMANN, 2009).

Filoni e colaboradores (2018) realizaram revisão de literatura e relataram uma série de quatro casos com o objetivo de demonstrar como é difícil definir a relação entre as alterações hormonais e o desenvolvimento do melasma. Segundo os autores, mesmo durante o uso de terapias hormonais antagonistas (bloqueadora de estrogênios e androgênios), o melasma pode aparecer. Fatores como alterações individuais em enzimas capazes de alterar o metabolismo dos hormônios sexuais, podem contribuir para esse resultado conflitante.

3.2.3 Tratamento

O tratamento do melasma é um desafio. O eixo primordial da terapêutica do melasma consiste na restrição à exposição solar e na fotoproteção diária contra os raios solares. Filtros solares contendo agentes absorventes como o óxido de ferro oferecem proteção contra a LV, enquanto agentes como octocrileno, metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, butilmetoxidibenzoilmetano, bis-etilexiloxifenol metoxifenil triazina, óxido de zinco e dióxido de titânio conferem proteção contra a RUV (BOUKARI, 2015). A associação desses componentes aumenta a sua capacidade de fotoproteção, levando a melhores perfis de absorção (CASTANEDO-CAZARES, 2013). O uso de filtros capazes de amenizar os efeitos da RUV e a LV é fundamental para prevenir exacerbação e recidivas de melasma (OGBECHIE–GODEC, 2017).

Boukari e colaboradores (2015) realizam estudo controlado randomizado com 40 indivíduos, no qual compararam a ocorrência de recidivas de melasma com o uso regular de dois tipos de filtros solares. O filtro A apresentava princípios

ativos de proteção contra RUV e o óxido de ferro, capaz de absorver parcialmente a luz visível, enquanto o filtro B continha apenas a proteção contra a RUV. Os autores notaram menor número de recidivas no grupo que usou o filtro contendo óxido de ferro, demonstrando o impacto da LV na fisiopatogenia do melasma e sua importância no tratamento desta doença. Interessante ressaltar que, embora alguns pacientes tenham aplicado filtro B, usaram concomitantemente maquiagem com cor; porém, isso não se traduziu em diminuição das recidivas, sugerindo que os pigmentos responsáveis pela coloração presente nas maquiagens não oferece proteção contra a LV, apenas os insumos ativos específicos.

Pequisas recentes têm elucidado a via envolvida na indução da hiperpigmentação induzida pela LV, mais especificamente pela luz azul. Essa via conhecida como opsina-3 aparece como um novo alvo potencial na regulação da melanogênese, podendo propiciar a descoberta de novos ativos tópicos para o tratamento do melasma (REGAZZETTI, 2018; PASSERON, 2018).

O objetivo é promover clareamento das lesões através da diminuição da produção do pigmento e aumento da sua eliminação. Os tratamentos convencionais incluem uma abordagem multimodal, com o uso de agentes despigmentantes e antioxidantes, tópicos e orais, e procedimentos de *resurfacing* (SUGGS, 2018; FABBROCINI, 2011). A proteção solar de amplo espectro é imprescindível para o sucesso do tratamento e para evitar rebotes (SUGGS, 2018).

Na maioria dos casos, é necessária a terapia de manutenção, devido a altas taxas de recorrência (SUGGS, 2018). Até o momento, nenhum tratamento demonstrou ser capaz de prevenir as recidivas frequentes e a busca para encontrar tratamentos mais eficazes que oferecem remissão sustentada a longo prazo continua (GRIMES, 2018; KANG, 2010).

3.2.3.1 *Medicações tópicas*

3.2.3.1.1 Combinação tripla

Os agentes despigmentantes tópicos são considerados padrão ouro para o tratamento do melasma (PASSERON, 2018). Múltiplos estudos

confirmam que a combinação tripla, contendo associação de hidroquinona a 4%, ácido retinoico e corticoide, é o tratamento mais efetivo (DESAI, 2019; GRIMES, 2018; PASSERON, 2018; OGBECHIE-GODEC, 2017).

A hidroquinona é um composto fenólico considerado o agente tópico mais eficaz e mais utilizado no tratamento do melasma no mundo (GRIMES, 2018). Ela exerce sua ação através da inibição da tirosinase, o que limita a produção de melanina (KIM, 2015). Seu uso é bem tolerado e seu efeito colateral mais comum é a dermatite de contato por irritante primário (GRIMES, 2018; OGBECHIE-GODEC, 2017; MAKINO, 2013).

Existe preocupação com o uso da hidroquinona devido ao seu potencial risco de desenvolvimento de ocronose exógena e hipopigmentação. A ocronose é caracterizada por uma hiperpigmentação liquenóide reticulada e assimétrica que surge nas áreas tratadas, secundária ao uso de hidroquinona por longos períodos (BALA, 2018). Os Estados Unidos e a Europa proibiram a venda da hidroquinona sem receita médica (WANG, 2012), entretanto, seus efeitos mutagênicos e carcinogênicos não foram provados até hoje (METSAVAHT, 2017).

Grimes e colaboradores (2018) sugeriram que os melhores resultados são alcançados no tratamento do melasma quando é empregado um sistema rotacional que alterna hidroquinona com outros agentes clareadores em ciclos de 6 meses. Esses agentes clareadores atuam na manutenção dos efeitos alcançados pela hidroquinona, livres do risco de ocronose ou hipopigmentação.

O ácido retinoico ou tretinoína é um derivado da vitamina A. Os retinoides interferem na transferência do melanossomo para os queratinócitos, aceleram a retirada de pigmento aumentando o *turnover* da epiderme e favorecem a penetração de outros ativos na pele (LEVY, 2012). Griffiths e colaboradores (1993) detectaram, por meio de estudo histológico, redução de 36% do pigmento epidérmico no grupo tratado com creme de tretinoína a 1% e aumento de 50% no grupo que fez uso apenas do veículo. A redução do pigmento correlacionou com o clareamento da pele e houve grande incidência de efeitos colaterais, principalmente eritema e descamação, sendo 88% no grupo tratado com tretinoína e 29% no grupo do veículo.

A combinação tripla apresenta resultados superiores quando comparados aos seus componentes usados em monoterapia, devido à sinergia

que ocorre entre os componentes de sua fórmula. Chan e colaboradores (2008) conduziram um estudo randomizado, cego para o investigador, com a participação de 260 voluntários, onde comparou a combinação tripla (hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e fluocinolona 0,01%) com a hidroquinona 4% para o tratamento de melasma. A combinação tripla apresentou resultados superiores. Entretanto, a metade dos pacientes que fizeram uso da combinação tripla relataram eritema, desconforto e irritação da pele, enquanto no grupo controle, 14% dos pacientes apresentaram essas queixas.

Outros compostos de uso tópico inibidores da tirosinase como o ácido azelaico, ácido kójico e ácido ascórbico também são utilizados no tratamento do melasma, porém seus efeitos são inferiores à hidroquinona como monoterapia (OGBECHIE-GODEC, 2017). A Tabela 2 resume os principais insumos farmacêuticos ativos de uso tópico utilizados para o tratamento dessa patologia.

Tabela 2 - Mecanismo de ação dos principais agentes clareadores.

Princípio ativo	Mecanismo de ação
4-N-butilresorcinol	Inibição da tirosinase
Ácido ascórbico	Inibição de espécies reativas de oxigênio
Ácido azelaico	Inibição da tirosinase
Ácido kójico	Inibição da tirosinase
Arbutin	Inibição da tirosinase
Corticoides	Inibição não seletiva de melanogênese e ação anti-inflamatória
Extrato de soja	Inibição da transferência de melanossomos
Licorice (glabridina)	Inibição da tirosinase
Mequinol	Inibição da tirosinase
Niacinamida	Inibição da transferência de melanossomos

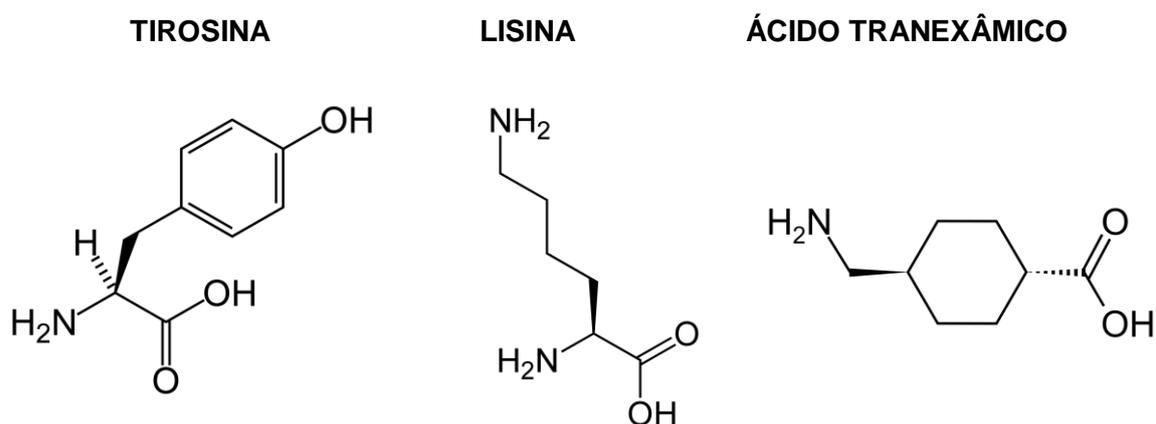
Fonte: adaptado de Grimes (2018).

3.2.3.1.1 Ácido tranexâmico

O ATX - ácido *trans*-4-aminometilciclohexanocarboxílico - é um derivado sintético do aminoácido lisina (PERPER, 2017). As semelhanças estruturais entre essas duas substâncias confere ao ATX alta afinidade pelos sítios de

ligação da lisina no plasminogênio, com formação de complexos reversíveis e consequente efeito antifibrinolítico (SANTOS, 2007). A ligação do ATX ao plasminogênio, inibe o AP e impede a conversão do plasminogênio em sua forma ativa, a plasmina, reduzindo assim a fibrinólise e perda excessiva de sangue (Figura 5).

Figura 5 – Semelhança nas estruturas da lisina, ácido tranexâmico e tirosina.



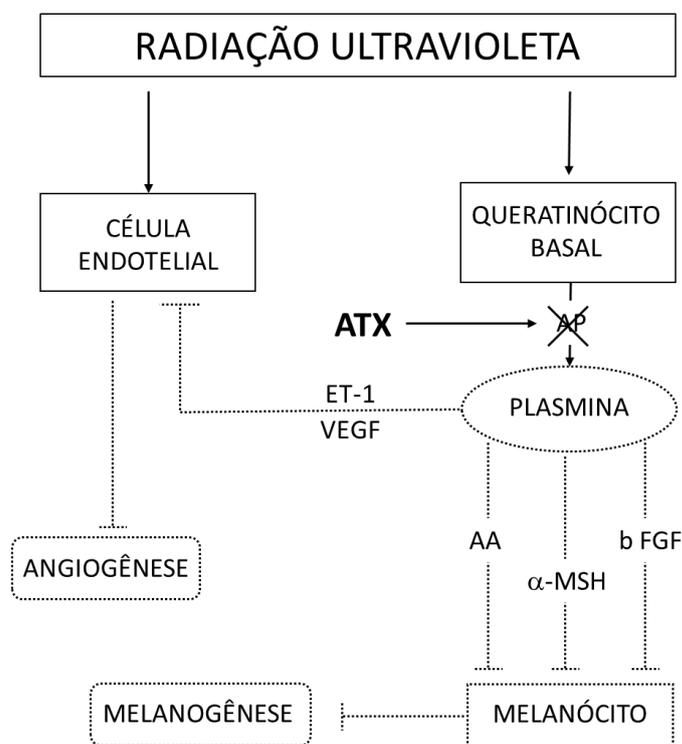
Fonte: Adaptado de Santos e colaboradores (2007).

O seu uso no tratamento do melasma foi descrito pela primeira vez em 1979. Uma descoberta acidental em um paciente que foi tratado com ATX para urticária crônica e apresentou melhora do melasma (NIJOR, 1979). Desde então, seu uso para esta finalidade é alvo de estudo.

Na pele, a RUV é capaz de estimular o AP nos queratinócitos, aumentando o nível de ácido araquidônico e α -MSH, ambas substâncias que ativam a síntese de melanina, gerando alterações pigmentares. O ATX com suas propriedades inibidoras da plasmina bloqueia esta via e, consequentemente diminui o nível de α -MSH (Figura 6). Além disso, o ATX possui estrutura semelhante à tirosina e pode inibir competitivamente a enzima tirosinase, diminuindo assim a síntese de melanina através desta via. Sugere-se, ainda, que o ATX pode reduzir a vascularização de áreas hiperpigmentadas, através do bloqueio do VEGF e da ET-1 (JUHASZ, 2018; COLFERAI, 2018). Ele suprime a

angiogênese, e também inibe a neovascularização induzida pelo fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF).

Figura 6 - Efeito do ácido tranexâmico na supressão da melanogênese pela inibição do ativador do plasminogênio.



Legenda: AA – ácido araquidônico; AP – ativador do plasminogênio; bFGF – fator crescimento de fibroblasto básico; ET-1 – endotelina 1; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; α -MSH – hormônio estimulador de melanócitos alfa.

Fonte: a autora.

Kim e colaboradores (2015) avaliaram a eficácia do ATX empregando cultura de melanócitos de camundongos e humanos e observaram diminuição dos níveis de melanina, bem como da atividade de tirosinase nas células tratadas com ATX, sugerindo o poder inibitório dessa substância na melanogênese. Em 2016, Kim e colaboradores avaliaram 23 pacientes com melasma que fizeram uso de ATX tópico a 2% e demonstraram que as pontuações do índice de gravidade e área do melasma modificado (mMASI) melhoraram significativamente em 22 dos 23 participantes após a aplicação; no anatomopatológico, a coloração de Fontana – Masson mostrou diminuição (0,32

para 0,25, $p < 0,05$) dos níveis de melanina na epiderme; o número de vasos positivos para *cluster* de diferenciação 31 (CD31) (0,009 para 0,007, $p = 0,053$) e a expressão do VEGF (0,10 para 0,06, $p = 0,15$) diminuíram, assim como verificaram uma queda nos níveis de ET-1 (0,21 para 0,13, $p < 0,05$).

Kim e colaboradores (2016) realizaram um ensaio clínico envolvendo 23 voluntárias apresentando melasma leve, as quais utilizaram formulações tópicas contendo ATX na concentração de 2% em toda a face, durante 12 semanas e houve queda significativa do mMASI, evidenciando assim sua eficácia no tratamento do melasma. Uma limitação do estudo foi a ausência de grupo controle.

Steiner e colaboradores (2009) compararam o uso do ATX tópico (3%, duas vezes ao dia) com injeções intradérmicas (4 mg/ml, semanalmente) ambos por 12 semanas, em 18 voluntárias (sendo 8 no primeiro grupo e 10 no segundo) com melasma. O MASI, em ambos os grupos, melhorou significativamente, porém não houve diferença estatística entre eles.

Lee e colaboradores (2006), em estudo prospectivo, observaram resultados semelhantes após a realização de injeções intradérmicas de ATX (4 mg/mL) semanalmente por 12 semanas na área do melasma. O valor médio do MASI reduziu de 13,22 para 7,57 ($p < 0,05$).

Em ensaio clínico, randomizado, *split-face* realizado por Tehranchinia e colaboradores (2018), foi comparada a eficácia e a segurança de infiltrações de ATX associado ao uso tópico de hidroquinona 4% ao uso isolado desta última. Os 55 pacientes com melasma, foram submetidos a quatro infiltrações de ATX 1mL (100mg/mL) em uma hemiface, com intervalo de quatro semanas entre elas, durante 12 semanas. A hidroquinona foi aplicada em toda a face por 12 semanas. Houve redução significativa do MASI com as duas intervenções propostas em relação aos níveis iniciais. A hemiface que foi submetida às infiltrações de ATX apresentou uma redução do MASI (5,2 para 1,8) superior ao lado onde foi feito uso isolado da hidroquinona (5,2 para 2,9) com significância estatística entre as hemifaces ($p < 0,001$).

Janney e colaboradores (2019) realizaram um ensaio clínico, cego para o investigador, randomizado, envolvendo 100 pacientes com melasma, com o objetivo de comparar o uso tópico de ATX 5% com hidroquinona 3%. Houve melhora do melasma nos dois grupos, sem diferença estatística entre eles, com

redução do MASI de 27% no grupo do ATX e 26,7% no grupo da hidroquinona. Os pacientes que fizeram uso da hidroquinona relataram uma maior ocorrência de efeitos colaterais.

Contrariamente, Tawfic e colaboradores (2019), em estudo randomizado *split-face*, com 30 pacientes portadores de melasma. O grupo A (15 pacientes) foi submetido a 5 sessões de laser fracionado de CO₂ em toda face com aplicação de ATX (500 mg/ 5 mL) imediatamente após o *laser* em apenas uma hemiface. O grupo B (15 pacientes) foi submetido a injeções intradérmicas de ATX (100 mg/mL) em uma hemiface seguido da aplicação do laser fracionado de CO₂ em toda face, também por 5 sessões. A redução do MASI foi mais expressiva no lado da face que não recebeu o ATX, por via tópica ou injetável.

3.2.3.1.2 Cisteamina

A cisteamina (cloridrato de beta-mercaptoetilanina) é um composto produzido pelo organismo, derivado da degradação do aminoácido lisina. Apresenta a capacidade de proteger as células dos efeitos mutagênicos da RUV, através da eliminação direta dos radicais hidroxila. É capaz de inibir a produção de melanina sem cursar com melanotoxicidade (QIU, 2000).

Mansouri e colaboradores (2015) realizaram um estudo clínico, randomizado, duplo-cego em 53 pacientes portadores de melasma. Um grupo (28 pacientes) fez uso de creme com cisteamina a 5% e o outro grupo (25) usou placebo, diariamente, durante 4 meses. O MASI no grupo da cisteamina apresentou redução de 17,2 para 7,2, enquanto que no grupo placebo a redução foi de 13, para 11,6, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (t test, intervalo de confiança: 95% = 0,5 – 8,3). Os efeitos adversos apresentados foram eritema, ressecamento, irritação e sensação de queimação.

Outro estudo semelhante, comparando o uso da cisteamina com o placebo, realizado em 40 pacientes com melasma, durante 4 meses resultou em uma redução estatisticamente significativa do MASI ($p = 0,04$) no grupo que utilizou a cisteamina, alterando de 18,1 para 8,03 enquanto no grupo placebo a redução foi de 13,2 para 12,2 (FARSHI, 2018).

3.2.3.2 *Medicações sistêmicas*

Terapias orais surgiram como opções de tratamento eficazes para o melasma, muitas vezes, associadas às terapias tópicas. O uso do ATX sistemicamente também é empregado no tratamento do melasma.

Colferai e colaboradores (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo 37 pacientes para avaliação do efeito ATX oral *versus* placebo, no tratamento do melasma. O primeiro grupo, composto por 20 pacientes, recebeu ATX 250 mg duas vezes ao dia, por 12 semanas e apresentou redução do MASI (20,9 para 10,8, $p < 0,001$); o segundo grupo (17 pacientes) recebeu placebo duas vezes ao dia, pelo mesmo tempo de tratamento e cursou com diminuição do MASI (16,4 para 14,7, $p = 0,3$). Os efeitos colaterais reportados no grupo tratado foram náuseas, diarreias e alterações menstruais. Mesmo apresentando baixo risco tromboembólico, o uso da medicação via oral, exige seleção cuidadosa dos pacientes candidatos ao uso, buscando-se contraindicações e fatores de risco (COLFERAI, 2018; LEE, 2016; ALI, 2015).

Zhu e colaboradores (2019) analisaram o efeito terapêutico das diferentes dosagens diárias do ATX por via oral (500 mg, 750 mg, 1.000 mg ou 1.500 mg) para o tratamento de melasma. Os pacientes foram randomizados e receberam as diferentes doses de ATX durante dois anos. Todas as quatro doses foram eficazes no tratamento do melasma, contudo não houve diferenças significativas no MASI ou no índice de melanina entre as diferentes dosagens. O tratamento foi considerado seguro, com efeitos colaterais leves, a saber: desconforto gástrico e diminuição do fluxo menstrual.

O extrato de *Polipodium leucotomos*, derivado de uma samambaia da América do Sul, é um potente antioxidante com propriedades fotoprotetoras contra as radiações UVA e UVB (MIDDELKAMP-HUP, 2004). Os mecanismos de ação propostos incluem a diminuição do dano oxidativo mediado por RUV e efeito imunomodulador. Goh e colaboradores (2018) conduziram um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 40 voluntários com melasma em uso de hidroquinona tópica a 4% e filtro solar, para avaliar o efeito do extrato de *Polipodium leucotomos* no tratamento desta patologia. Esses pacientes foram alocados em dois grupos de 20 pacientes que receberam dose diária de 480 mg de extrato de *Polipodium leucotomos* ou placebo, durante 12 semanas. A análise

final evidenciou melhora significativa do mMASI ($p \leq 0,05$) no grupo que fez uso do extrato de *Polipodium leucotomos* (54,9%) quando comparado ao grupo placebo (44,4%).

Carotenoides são pigmentos lipofílicos de origem vegetal e animal que possuem propriedades antioxidantes e antiinflamatórias. Quando em altas doses (acima de 10 mg por dia), os carotenoides concentram-se na pele e exibem função fotoprotetora, absorvendo radiação UVA e UVB. Como consequência, há redução das EROs produzidas pela RUV e há ainda diminuição da produção de melanina (STAHL, 2012).

Teo e colaboradores (2014) conduziram ensaio clínico controlado, duplo-cego, com objetivo de avaliar a eficácia dos carotenoides no tratamento do melasma. Quarenta e quatro pacientes foram randomizadas para receber 800 mg de carotenoides ou placebo diariamente, por 84 dias. Todos os pacientes foram orientados a utilizar filtro solar e creme facial com agentes antioxidantes, exfoliantes e inibidores da tirosinase (ácido kójico, niacinamida e alfa-arbutin). Como resultado, observou-se queda significativa no mMASI em ambos os grupos; entretanto, houve uma maior redução do mMASI no grupo tratado com carotenoides (2,1 *versus* 1,8), porém, sem significância estatística ($p = 0,379$).

Segundo Zhou (2017), em geral, não há efeitos adversos significativos relacionados ao uso oral de carotenoides, uma vez que os mesmos são componentes usuais da dieta humana. O mais comum é mudança da cor da pele, a qual se torna alaranjada, característica esta reversível após a suspensão do uso.

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal e está associada à regulação do ciclo circadiano e ritmo cardíaco em humanos, podendo ainda desempenhar um papel mais importante na regulação neuroendócrina (JUHASZ, 2018). É considerada um potente antioxidante, e por este motivo, apresenta efeito no tratamento do melasma, ao ser capaz de reduzir ERO induzidas pela RUV. Possui ainda a capacidade de inibir o α -MSH, reduzindo a pigmentação induzida pelo mesmo. Além destes efeitos, a melatonina parece afetar outros hormônios envolvidos na patogênese do melasma, como estrôgenio e progesterona (ZHOU, 2017).

Hamadi e colaboradores (2009) avaliaram o efeito da melatonina administrada pelas vias oral e tópica no tratamento do melasma. Neste estudo,

quarenta e seis pacientes foram randomizados em 4 grupos: 1) tratados com melatonina administrada por via oral (3 mg por dia) associada a melatonina tópica; 2) tratados somente com melatonina tópica; 3) tratados apenas com filtro solar e 4) terapia padrão com hidroquinona 4%, tópica. O tratamento foi realizado por 90 dias. Como resultado, todos os pacientes apresentaram melhora significativa na variação do MASI. Especificamente, a melatonina (oral) foi considerada potencializador do mesmo agente via tópica, como agente despigmentante.

De maneira geral, a melatonina é considerada segura e bem tolerada em adultos, na dose de até 10 mg ao dia. O principal efeito adverso relatado é uma leve e transitória sonolência. No entanto, mais evidências clínicas são necessárias para padronizar seu uso no tratamento do melasma (JUHASZ, 2018).

O extrato do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*) contém diversos compostos fenólicos monoméricos (catequina, epicatequina e taxifolina), ácidos fenólicos e flavonoides condensados como procianidina (ZHOU, 2017). Sugere-se que suas propriedades antioxidantes e antiinflamatórias sejam responsáveis por sua ação no tratamento do melasma, mas seu exato mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.

Handog e colaboradores (2009) conduziram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado envolvendo 60 voluntárias com objetivo de avaliar o efeito da procianidina administrada por via oral (24 mg ao dia) associadas a vitaminas A, C e E, durante 8 semanas, no tratamento do melasma. Os resultados evidenciaram não só a melhora significativa do MASI ($p = 0,001$), mas também redução da pigmentação ($p < 0,0001$). O efeito adverso mais comumente relatado foi gosto metálico na boca, reversível com a interrupção do produto.

A glutathione tem sido usada como um agente despigmentante e postula-se que esse efeito esteja relacionado à inativação direta da tirosina quinase dos melanócitos, promovendo a produção de feomelanina em detrimento da eumelanina (IRAJI, 2019). Os efeitos adversos relatados são considerados leves (prurido, eritema, flatulência e fadiga) (JUHASZ, 2018). Entretanto, a baixa biodisponibilidade oral da glutathione leva a redução da concentração plasmática e eficácia global questionável (DESAI, 2019).

Handog e colaboradores (2016), na tentativa de minimizar essa baixa disponibilidade oral, realizaram um estudo para avaliar a mucosa jugal como rota de absorção, através da utilização de pastilhas contendo glutathione. Os 30 pacientes fizeram uso da pastilha com 500 mg de glutathione por oito semanas. Os autores observaram diminuição significativa nos índices de melanina comparando o início com o final do tratamento, em todos os pacientes. Entretanto, os níveis de glutathione no plasma não foram medidos e não havia grupo controle. Outra limitação apresentada pelo trabalho foi a avaliação dos índices de melanina sem correlação com patologias cutâneas que cursam com hiperpigmentações.

3.2.3.3 *Procedimentos minimamente invasivos*

3.2.3.3.1 Microagulhamento

A técnica de mesoterapia ou intradermoterapia foi desenvolvida em 1952 por Michel Pistor, um médico francês, para o manejo da dor e de alterações vasculares (ZDUNSKA, 2018). O microagulhamento é um dos tipos de mesoterapia, conhecida como mesoterapia por microagulhas (SINGH, 2016). Orentreich e Orentreich (1995) descreveram o agulhamento dérmico (subcisão) para tratamento de cicatrizes, com o objetivo de estimular a produção de novas fibras de colágeno e elastina através da ruptura e da remoção do colágeno danificado. Fernandes e colaboradores (2005) desenvolveram um sistema de microagulhas dispostas em um cilindro para a indução de colágeno.

Muitas melhorias têm sido realizadas nos instrumentos usados para a realização de microagulhamento nos últimos 10 anos (SINGH, 2016). Um dos instrumentos disponíveis comercialmente e empregado neste estudo é composto por 192 agulhas de 0,07 mm de espessura, sendo 8 fileiras com 24 agulhas em cada fileira, dispostas em uma superfície cilíndrica de 2 cm de largura e 2 cm de diâmetro, formando um rolo de microagulhas (*roller*) (Figura 7).

3.2.3.3.2 Outros procedimentos

Os *peelings* químicos correspondem à segunda linha de tratamento no melasma, apresentando melhores resultados no seu componente epidérmico. A

melhora do componente dérmico ocorre pelo estímulo à fagocitose da melanina presente nesta camada. O *peeling* químico profundo deve ser evitado em fototipos de pele IV a VI, pois pode levar a formação de cicatrizes e discromias graves. Melhores resultados são obtidos com a associação de *peelings* seriados e uso de combinação tripla de ácido retinoico, corticoide e hidroquinona (SARKAR, 2017).

Kumari e colaboradores (2010) compararam o *peeling* de ácido tricloroacético (10 a 20%) com o *peeling* de ácido glicólico (20 a 35%), realizados quinzenalmente, em 40 voluntárias. Após 12 semanas os dois grupos apresentaram redução no MASI, de 79% no grupo do ácido glicólico (26,6 para 5,6) e 73% no grupo do ácido tricloroacético (29,1 para 8,2), sem diferenças estatísticas entre os grupos.

Khunger e colaboradores (2004) realizaram um estudo *split-face* em 10 pacientes com melasma, com o objetivo de comparar o efeito do *peeling* de ácido retinoico a 1% ao *peeling* de ácido glicólico 70%. As voluntárias foram submetidas semanalmente aos procedimentos e após 12 semanas, todas apresentaram melhora do MASI, mas não houve diferença estatística entre as hemifaces.

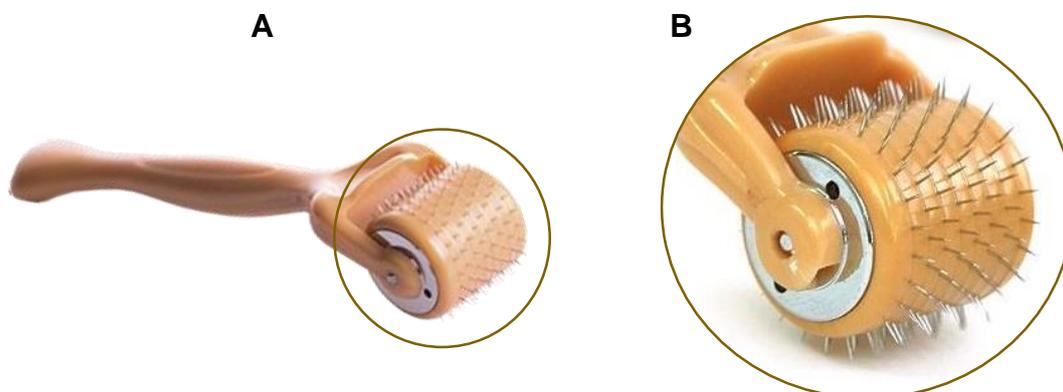
Lasers são feixes de luz, que através da emissão de energia térmica, podem atingir seletivamente diversos cromóforos da pele. Os lasers não-ablativos (que não causam desepitelização cutânea) são preferíveis para o tratamento do melasma em relação aos ablativos, pelo fato de causarem menos inflamação e, conseqüentemente, menor chance de hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI). Os lasers *Q-switched*, incluindo *Q-switched ruby laser* (QSRL) e *Q-switched neodymium:yttrium–aluminium-garnet* (QNd:YAG) possuem seletividade para melanina. Como monoterapia, nenhum deles produz benefícios a longo prazo (HOFBAUER, 2016). Um estudo empregando QSRL fracionado, em baixas doses, mostrou significativa melhora no índice MASI (JANG, 2011).

A LIP é uma fonte de luz não coerente e não colimada, portanto, possui menor seletividade ao atingir os cromóforos da pele. A eficácia da LIP já foi demonstrada para o tratamento do melasma, tanto em monoterapia quanto associado ao QSRL (YUN, 2015), entretanto, o risco de HPI permanece alto (KANG, 2010).

Nourmohammadi Abadchi e colaboradores (2019) compararam a eficácia do laser fracionado de CO₂ associado ao uso tópico de hidroquinona 4% com o uso isolado (tópico) da hidroquinona 4% em 40 mulheres com melasma facial. O ensaio clínico randomizado, cego para o investigador, *split-face*, foi realizado com três sessões de laser com intervalo de três semanas entre elas, apenas em um lado da face e uso contínuo da hidroquinona em toda a face, mantido por três meses após a intervenção. Não houve diferença estatística quando foram comparados os dois lados da face. Os autores concluíram que frente aos resultados e devido ao alto custo, essa intervenção não se mostrou eficaz.

Segundo Trivedi e colaboradores (2017), laser e LIP estão indicados no tratamento do melasma nos casos em que a doença é refratária a tratamentos tópicos e a sessões seriadas de *peeling* químico. Além disso, há evidências de que pacientes tratados com esta modalidade requerem um longo tempo de manutenção pós-tratamento para minimizar a ocorrência de hiperpigmentação rebote ou hiperpigmentação pós-inflamatória. O uso do laser ablativo Erbium:YAG, dermabrasão e laser CO₂ combinado com *Alexandrite Q-switched* resultaram em benefícios no manejo do melasma recalcitrante. Entretanto, essas modalidades mais invasivas requerem um acompanhamento pós-procedimento mais cauteloso, visto que eritema prolongado, hiperpigmentação, hipopigmentação, infecção e formação de cicatriz hipertrófica são potenciais efeitos adversos. Por estes motivos, o tratamento desta doença pode ser difícil e frustrante, tanto para o paciente quanto para o médico (FABBROCINI, 2011).

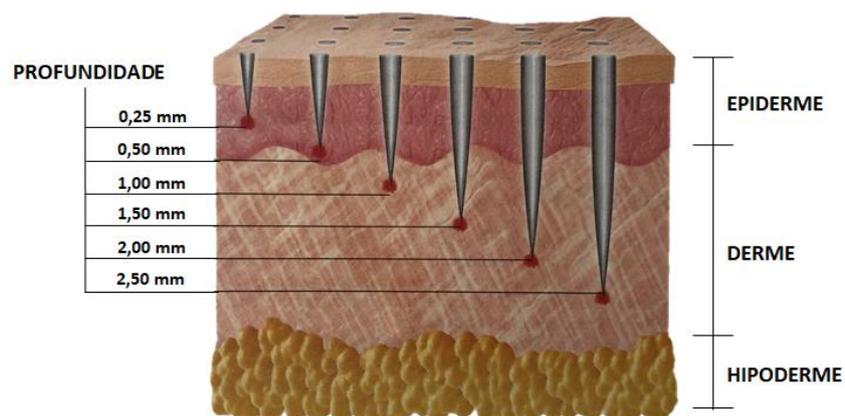
Figura 7 - Dispositivo de microagulhas utilizado para realização do procedimento.
A: visão geral do dispositivo. B: detalhe do cilindro com as microagulhas.



Fonte: <http://mtoimportadora.com.br/dr-roller-192-microagulhas/>

Dependendo do objetivo do tratamento e da patologia a ser tratada, diferentes tamanhos de agulhas são empregados, variando de 0,25 a 2,5 mm (Figura 8).

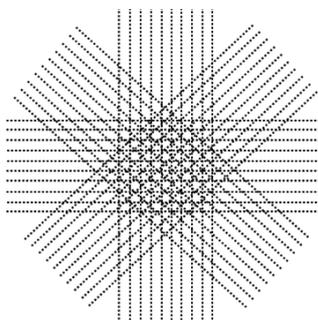
Figura 8 - Penetração das agulhas na pele e a profundidade atingida, conforme seu tamanho.



Fonte: adaptado de Lima (2016)

O dispositivo é posicionado sobre a pele num ângulo de 45° e são realizados movimentos, mediante o rolamento das agulhas, nas direções horizontal, vertical e diagonal. A média é de 10 a 15 rolamentos em cada uma das direções, perfazendo um total de aproximadamente 250 microcanais (Figura 9). A pressão vertical máxima exercida sobre o rolo de agulhas é de 6N; pressões superiores podem ocasionar danos aos tecidos profundos. Respeitando-se a pressão máxima, apenas 70% do comprimento da agulha penetra na pele (FABBROCINI, 2009).

Figura 9 - As direções dos movimentos realizados no microagulhamento.



Fonte: a autora

Ao realizar o procedimento, o cilindro contendo as microagulhas realiza micropuncturas que produzem um dano controlado na pele (SINGH, 2016; LIMA, 2015). Acredita-se que as microagulhas finas separam as células sem danificá-las. Aust e colaboradores (2008) realizaram um estudo histopatológico da pele 24 horas após a realização do procedimento e demonstraram uma epiderme intacta e preservação do número de melanócitos. Segundo Liebl e colaboradores (2012), o efeito do microagulhamento se dá pela diferença entre os potenciais elétricos das células em repouso e das células estimuladas pelas agulhas. Bourguignon e colaboradores (1986) já haviam demonstrado, em culturas de células, que macrófagos e outras células envolvidas na cicatrização de feridas, sofrem influência de cargas elétricas e migram em direção ao ânodo ou cátodo de um campo elétrico. Esse estímulo aumentaria a atividade celular e a liberação de várias proteínas e fatores de crescimento para o meio extracelular levando à proliferação e à migração de fibroblastos para o local da injúria, e posterior indução de colágeno (KLOTH, 2005). Portanto, as agulhas não criam uma ferida

no sentido real, mas sim um estímulo semelhante ao que ocorre quando há dano (LIEBL, 2012).

As microinjúrias ocasionam um sangramento superficial mínimo e desencadeiam uma cascata de eventos com liberação de vários fatores de crescimentos, resultando no aumento da síntese de substâncias constituintes da matriz extracelular (colágeno, elastina, ácido hialurônico) (ZDUNSKA, 2018; SINGH, 2016).

O processo de reparação pode ser dividido em três fases principais: inflamação, proliferação e remodelação, de acordo com Zdunska e colaboradores (2018).

• **Inflamação:** o estágio inflamatório tem a duração aproximada de 48 horas após a injúria e inclui formação de coágulos, citocinas e fatores de crescimento, e migração de células inflamatórias para a área da ferida. Como resultado do rompimento da integridade das paredes vasculares, ocorre a ativação plaquetária com liberação de vários fatores: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator transformador do crescimento alfa ($TGF-\alpha$) e $TGF-\beta$, FGF-2 e fator crescimento epidérmico (EGF), que estimula fortemente os fibroblastos para produzir colágeno e elastina.

• **Proliferação:** esta fase tem duração aproximada de 2 a 3 semanas e durante a mesma ocorrem: epitelização, substituição do coágulo de fibrina pelo tecido de granulação, proliferação de fibroblastos e angiogênese. Os fibroblastos estimulam a síntese de colágeno tipo I e III, que se depositam na matriz de fibronectina. O tecido de granulação é um tecido típico de reconstrução cutânea após lesão mecânica, onde predomina o colágeno tipo III. Aust e colaboradores (2008) realizaram estudo histológico da pele de pacientes submetidos a 4 sessões de microagulhamento, com intervalos mensais, e demonstraram aumento de 4 vezes nas fibras de colágeno e de elastina após 6 meses. É nessa fase também que ocorre a angiogênese, com formação de novos vasos sanguíneos, regulados pelos fatores: VEGF, FGF-2 e PDGF (SINGH, 2016).

• **Remodelação:** esta fase é caracterizada pela transformação gradativa do colágeno tipo III, sintetizado na fase proliferativa, em colágeno tipo I. Ocorre aumento da espessura e da firmeza da pele com melhora na textura e rugas. O exame histopatológico da pele após microagulhamento mostra um

aumento significativo na espessura da camada granulosa da epiderme, sem alteração na espessura da derme (ZDUNSKA, 2018; AUST, 2008).

Estudos demonstram que o microagulhamento propicia aumento da expressão de TGF β 3, uma citocina que previne a formação de cicatrizes hipertróficas, enquanto em tecidos cicatriciais formados por outros estímulos, há predomínio de TGF β 1 e TGF β 2 (ALSTER, 2017; LIEBL, 2012; AUST, 2009).

Em relação ao melasma, a capacidade de promover a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno na derme superior, leva a um remodelamento da derme superior e restauração da membrana basal, diminuindo o contato dos melanócitos com fatores produzidos na derme que estimulam a melanogênese, como ET-1, SCF e fator de crescimento de hepatócitos (BYUN, 2016; LIMA, 2017; TAMEGA, 2015). Além disso, segundo Lima (2017), o espessamento da epiderme pode oferecer proteção adicional contra a penetração da RUV na pele.

O microagulhamento é considerado um procedimento minimamente invasivo com uma baixa taxa de efeitos colaterais (ALSTER, 2017; HOU, 2017; SINGH, 2016). Eritema leve, edema localizado e sangramento puntiforme são os efeitos colaterais mais comuns e esperados. Eles são autolimitados e se resolvem dentro de 48 a 72 horas (ALSTER, 2017). Por sua capacidade de preservar a epiderme, é considerada uma técnica segura, principalmente em pacientes de fototipos mais altos, nos quais o risco de hiperpigmentação pós-inflamatória é alto, quando submetidos a procedimentos que causam dano à epiderme (SINGH, 2016).

As contra-indicações para a realização do microagulhamento são poucas e incluem infecções locais ativas (herpes labial, lesões de acne), desordens de coagulação e cicatrização, imunossupressão e malignidades (ZDUNSKA, 2018; ALSTER, 2017).

Além dos efeitos de regeneração proporcionados pelo microagulhamento, conforme explicitado anteriormente, a técnica é capaz de promover a penetração transdérmica de várias substâncias, potencializando o tratamento de diversas patologias, como é o caso do melasma (ZDUNSKA, 2018; LIMA, 2017; HOU, 2017). Essa técnica é conhecida como *drug delivery* ou entrega transdérmica de substâncias.

A camada córnea, a camada mais externa da pele, representa a principal barreira para a absorção de ativos por via tópica (LEE, 2018; LARRAÑETA, 2016). Existem duas vias de difusão passiva de substâncias através da pele intacta: transepidérmica (intracelular ou intercelular) e através dos apêndices cutâneos (ALKILANI, 2015). Essa penetração é limitada pelas características físico-químicas da substância, como tamanho da molécula, lipo ou hidrossolubilidade e de sua capacidade de exercer efeito em baixas concentrações (LARRAÑETA, 2016). Mesmo após sua penetração adequada, ela pode ser degradada prematuramente por enzimas epidérmicas, resultando em diminuição da sua biodisponibilidade (LEE, 2018). Consequentemente, apenas uma pequena quantidade delas é capaz de transpor a epiderme e alcançar as camadas mais profundas da pele em concentrações suficientes para exercer seus efeitos.

A formação de microcanais na pele pelo *roller* rompe a integridade da camada córnea e permite a passagem de medicamentos, como macromoléculas e substâncias hidrofílicas. Serrano e colaboradores (2015) detectaram o aumento da absorção de insumos farmacêuticos ativos por via transfolicular, com dilatação do infundíbulo folicular (aumento de 47% no tamanho da abertura folicular), remoção das escamas e resíduos ao redor do folículo, após a realização de microagulhamento.

Um estudo prospectivo realizado em 15 indivíduos comparou a sensação dolorosa após a aplicação tópica de anestésico (lidocaína associada a prilocaína), associado ou não ao *drug delivery*. Resumidamente, em um dos antebraços foi realizada, previamente à aplicação do anestésico, um microagulhamento da pele, promovendo a entrega do medicamento, enquanto no outro antebraço, procedeu-se a aplicação do anestésico apenas. O estímulo doloroso foi provocado por uma agulha e para a mensuração da dor foi usada uma escala visual analógica. O índice de dor foi significativamente menor (20,1 *versus* 51,3) no lado onde foi realizado previamente o microagulhamento comparado a aplicação isolada do anestésico (FABBROCINI, 2014).

Em 2017, Luz realizou um estudo piloto *split-face* em nove pacientes, no qual avaliou a técnica de *drug delivery* de anestésicos tópicos (lidocaína 23% e tetracaína 7% em sete pacientes e lidocaína 4% em dois pacientes). O lado onde foi realizado o *drug delivery* do anestésico tópico antes do procedimento

apresentou diminuição significativa da dor quando comparado com o outro lado da face, que recebeu aplicação tópica convencional do mesmo anestésico.

De acordo com Zdunska (2018), a técnica de *drug delivery* pode ser realizada antes ou após a aplicação tópica da substância e a mesma promove aumento na absorção de substâncias por via transdérmica por até 72 horas após o procedimento.

Poucos efeitos adversos foram relatados em relação a esta técnica de *drug delivery*. Soltani-Arabshahi e colaboradores (2014) relataram uma série de três casos com formação de granuloma após a realização de microagulhamento seguido pela aplicação tópica de vitamina C. Entretanto, vale destacar, que o produto utilizado não fora projetado para uso intradérmico.

Considerando o mecanismo de ação envolvido na técnica de *drug delivery*, o presente estudo propôs a utilização do microagulhamento como estratégia promotora do mesmo com a finalidade de entregar um princípio ativo (ATX) mais próximo ao seu sítio de ação, avaliando o sinergismo entre essas duas estratégias para o tratamento do melasma.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de ensaio clínico, duplo-cego, randomizado realizado em um grupo de pacientes apresentando melasma facial e sem tratamento pelo período mínimo de 30 dias antes da intervenção proposta (realização de microagulhamento associado ou não ao *drug delivery* de ATX).

Foi realizada a captação de voluntários com diagnóstico clínico de melasma (CID L 81) facial (n=30) com idade entre 18 e 55 anos, os quais foram alocados aleatoriamente em dois grupos com 15 pacientes em cada, por meio dos ambulatórios do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e também da busca ativa por parte dos pesquisadores. Os pacientes foram informados dos objetivos, da metodologia e da duração do estudo, dos benefícios possivelmente esperados e das restrições relacionadas ao estudo. Após esclarecimentos oral e por escrito, a(o) paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), caso concordasse em participar voluntariamente. Antes do tratamento, cada paciente passou por um exame clínico com médico (a autora deste trabalho) para avaliação do estado geral de saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF sob o número de protocolo 2.476.875 (Anexo 1). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: homens ou mulheres entre 18 e 55 anos com melasma facial, considerados saudáveis após exame clínico pelo médico e que não tivessem realizado nenhum tipo de tratamento dermatológico ou estético em face nos últimos 30 dias.

Os critérios de exclusão foram: gravidez e lactação, pacientes não considerados saudáveis após exame clínico pelo médico; alergia e/ou

intolerância reconhecida ao ácido tranexâmico ou às medicações de uso tópico (ácido retinoico, hidroquinona e fluocinolona acetonida), ou ao anestésico (lidocaína); pacientes em uso de antiplaquetários ou anticoagulantes de uso contínuo, que pudessem interferir na cicatrização pós procedimento; história de sangramentos; uso de despigmentantes há menos de 30 dias; pacientes com imunodeficiências hereditárias ou adquiridas; ou outra condição que o médico julgasse incapacitante para a participação no projeto. Os pacientes que atenderam a todos os critérios receberam e assinaram o TCLE.

4.3 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO

O procedimento dermatológico foi realizado em ambiente hospitalar, no Hospital Universitário – Centro de Atenção à Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS/UFJF). A superfície da pele foi higienizada com álcool (70%) e a seguir aplicado anestésico tópico (lidocaína 4%, Dermomax®, Aché, Brasil).

Os pacientes foram submetidos a duas sessões de microagulhamento, com 30 dias de intervalo entre elas. Eles foram divididos aleatoriamente em dois grupos com 15 pacientes em cada grupo, a saber: (A) realização de microagulhamento com agulhas de 1,5 mm seguido de aplicação de ATX (4 mg/mL) em *drug delivery*, e (B) realização de microagulhamento com instrumento idêntico, mas sem aplicação de ATX. Cada região foi perfurada, em diferentes direções (vertical, para cima e para baixo, horizontal, direita e esquerda, e ambos os sentidos diagonais). O objetivo da intervenção foi causar mínimo sangramento (orvalho sangrante).

Ao final do procedimento, a pele foi limpa com solução fisiológica 0,9% estéril e aplicado no grupo (A) 1 mL de solução contendo 4 mg de ATX (0,4 mL de ATX 50mg/5mL diluído em 0,6 mL de soro fisiológico 0,9% estéril) e no grupo (B) apenas 1 mL de soro fisiológico estéril. Os pacientes desconheciam qual das substâncias foi aplicada e foram orientados a deixarem o produto na pele até o dia seguinte.

Após 24 horas da realização da primeira sessão de microagulhamento e durante o intervalo entre as sessões, os pacientes fizeram uso tópico (noturno), duas vezes na semana, de fórmula despigmentante industrializada (ácido

retinoico 0,05%, hidroquinona 4% e fluocinolona acetonida 1%, Hormoskin®, Germed, Brasil) e filtro solar (fator de proteção solar - FPS 30 ou superior e FPUVA 10 ou superior) durante o dia. Não foram realizadas intervenções durante os meses de verão para evitar possíveis fatores de confusão.

Esses pacientes foram avaliados clinicamente por dois pesquisadores que desconheciam a divisão entre os grupos (análise cega), em cada uma das consultas, por meio do cálculo do MASI, quando também foram realizados registros fotográficos, e responderam questionário validado que mensura o impacto na qualidade de vida MelasQoL, aplicados nos dias zero (0), 30 e 60, a contar da primeira intervenção (Apêndices B e C, respectivamente). A avaliação cutânea, o registro fotográfico das lesões e os questionários aplicados a cada participante foram procedimentos executados sempre pelos mesmos investigadores. Foi assegurado respeito, sigilo e confidencialidade. Para avaliação do percentual de melhora alcançado pelos pacientes, criou-se uma classificação baseada em Budamakuntla e colaboradores (2013). A resposta clínica, ao final do estudo, foi classificada da seguinte forma: discreta de (0 a 25% de melhora), boa (25 a < 50% de melhora), muito boa (50 a < 75% de melhora) e excelente (acima de 75% de melhora).

4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

4.4.1 Índice de gravidade e área do melasma (MASI)

Para padronizar a avaliação subjetiva do melasma, Kimbrough-Green e colaboradores criaram o MASI (SHETH, 2011). O MASI (Figura 10) é uma escala validada usada para medir a extensão da hiperpigmentação facial, por meio da pontuação numérica calculada como uma pontuação ponderada por área. Para a realização do cálculo, dividiu-se a face em quatro regiões: testa, região malar direita, região malar esquerda e queixo, correspondendo a 30%, 30%, 30%, e 10% da área total da face, respectivamente. Posteriormente, atribuiu-se pontuação referente à área de acometimento (A) dentro de cada região analisada, variando de 0 (sem área acometida) a 6 (90-100% de área acometida). O segundo quesito avaliado foi a intensidade de hiperpigmentação (D, do inglês *darkness*) da lesão e foram atribuídos valores de 0 (ausente) a 4

(máximo). O último quesito avaliado foi referente à homogeneidade (H) da lesão, variando de 0 (mínimo) a 4 (máximo). Atribuiu-se valor para cada quesito, por região da face acometida: frente 30% A (D + H), malar direita 30% A (D + H), malar esquerda 30% A (D + H) e queixo 10% A (D + H). O somatório desses valores correspondeu ao valor final do MASI, o qual varia de 0 a 48.

Figura 10 - Formulário empregado para o cálculo do índice de gravidade e área do melasma (MASI).

	ÁREA 0 : Sem envolvimento 1: 0 - 10% 2: 10 - 30% 3: 30 - 50% 4: 50 - 70% 5: 70 - 90% 6: 90 - 100%	HIPERPIGMENTAÇÃO 0: Ausente 1: Claro 2: Médio 3: Escuro 4: Máximo	HOMOGENEIDADE 0: Ausente 1: Claro 2: Médio 3: Escuro 4: Máximo
	FRONTE 0,3 (_ + _) + MALAR DIR 0,3 (_ + _) + MALAR ESQ 0,3 (_ + _) + MENTO 0,1 (_ + _) =		

Fonte: adaptado de Budamakuntla (2013).

4.4.2 Escala de qualidade de vida relacionada ao melasma (MelasQoI)

O MelasQoI é uma versão modificada e validada da escala de qualidade de vida relacionada à saúde (do inglês, *Health-related quality of life* - HRQoI). A HRQoI foi criada por Balkrishnan e seus colaboradores para medir o impacto psicossocial de doenças de pele na vida dos indivíduos acometidos (BALKRISHNAN, 2003). O MelasQoL é um questionário contendo 10 questões referentes ao impacto na condição emocional, nas relações sociais e nas atividades diárias dos pacientes. O paciente atribui uma nota de como ele se sente sobre sua condição de pele, dentro de uma escala que varia de 1 (nem um pouco incomodado) a 7 (incomodado todo o tempo). A pontuação total é calculada pela soma de todas as notas atribuídas para cada quesito, perfazendo uma pontuação total que varia de 10 a 70 (IKINO, 2015).

Quadro 1 - Questionário para avaliação do impacto do melasma na qualidade de vida dos pacientes (MelasQoI).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Nem um pouco incomodado 2. Não incomodado na maioria das vezes 3. Não incomodado algumas vezes 4. Neutro 5. Incomodado algumas vezes 6. Incomodado na maioria das vezes 7. Incomodado todo o tempo |
|---|

Considerando a sua doença, melasma, na última semana antes desta consulta, como você se sente em relação a:	
---	--

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. A aparência da sua pele | <input type="checkbox"/> |
| 2. Frustração pela condição da sua pele | <input type="checkbox"/> |
| 3. Constrangimento pela condição de sua pele | <input type="checkbox"/> |
| 4. Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele | <input type="checkbox"/> |
| 5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por ex: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos, etc.) | <input type="checkbox"/> |
| 6. Os efeitos da condição da sua pele sobre o seu desejo de estar com as pessoas | <input type="checkbox"/> |
| 7. A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto | <input type="checkbox"/> |
| 8. As manchas da pele fazem você não se sentir atraente para os outros | <input type="checkbox"/> |
| 9. As manchas da pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo | <input type="checkbox"/> |
| 10. As manchas da pele afetam o seu senso de liberdade | <input type="checkbox"/> |

TOTAL	<input type="checkbox"/>
-------	--------------------------

Fonte: adaptado de Ikino (2015).

4.4.3 Registro fotográfico

Nas visitas 0 e de seguimento, a face dos pacientes foi fotografada, utilizando-se um sistema de análise de imagem digital (Visia® , Canfield Imaging System - Fairfield, EUA). As fotografias foram tiradas em incidência frontal, 45° à direita e 45° à esquerda. Como se sabe, a falta de critérios objetivos de captação da resposta clínica a vários tratamentos, para diversas dermatoses, é um grande desafio em Dermatologia. Isso limita, muitas vezes, o registro verdadeiro do padrão clínico avaliado, secundário a uma determinada terapêutica (COSTA, 2007). O Visia® é um equipamento de captação de imagens utilizado em metodologias de estudos sobre temas relacionados à dermatologia estética, pois permite um mapeamento minucioso da pele (POOTONGKAM, 2009; YU, 2007; KULICK, 2007).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

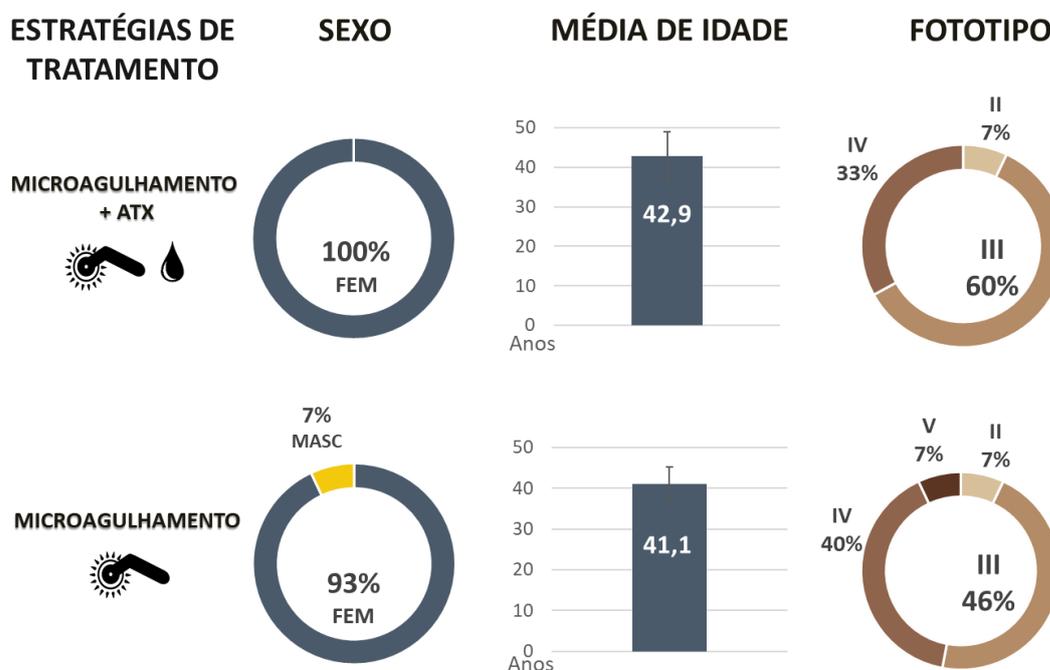
Todos os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. A avaliação estatística foi realizada com o auxílio do *software* estatístico IBM *Statistical Package for Social Sciences* versão 21, teste t de *Student* para amostras pareadas e ANOVA para medidas repetidas. Foi realizada análise de correlação de Pearson para as variáveis MASI e MelasQol.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Constituíram a amostra deste estudo 30 voluntários, não havendo perda de paciente durante o seguimento. Eles foram alocados em dois grupos semelhantes, com 15 pacientes em cada grupo. A maioria era do sexo feminino (97%), sendo o grupo A (aplicação tópica de ATX 4 mg/mL imediatamente após a realização do microagulhamento) composto em sua totalidade por mulheres, enquanto o grupo B (microagulhamento apenas) era composto por 14 mulheres e 1 homem. A idade média dos participantes foi de $42,9 \pm 6,7$ anos no grupo A e $41,1 \pm 4$ anos no grupo B.

No que tange à classificação dos pacientes quanto ao fototipo, predominou o fototipo III, 60% e 46%, nos grupos A e B, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às características demográficas (idade, sexo e fototipo) dos pacientes entre os dois grupos de tratamento. A caracterização demográfica da população deste estudo encontra-se resumida na Figura 11.

Figura 11 - Características demográficas da população estudada em função das estratégias de tratamento empregadas no tratamento do melasma.



Legenda: ATX – ácido tranexâmico

As características demográficas dos pacientes com melasma nesse estudo foram semelhantes aos dados relatados em outros estudos (PAZYAR, 2019; COLFERAI, 2018; PERPER, 2017; ZHOU, 2017). Em relação aos dados encontrados no Brasil, também existe concordância. Hexsel (2014) realizou estudo em 12 centros localizados nas regiões Norte, Sul e Sudeste do Brasil com a participação de 953 pacientes, com o objetivo de analisar as características demográficas. Observou-se média de idade dos pacientes de $40,2 \pm 8,9$ e predominância do sexo feminino (97%).

De acordo com Sialy e colaboradores (2000), há carência de estudos sobre o melasma na população masculina e os disponíveis apresentam metodologia inadequada e/ou número de participantes pequeno, o que pode ser explicado devido à prevalência ser baixa em homens, 10%.

Em 2009, Pichardo e colaboradores referiram que o melasma em homens é uma realidade negligenciada e afirmaram também que, no Brasil, não se conhece o impacto do melasma nos homens e muito menos a sua real distribuição regional, sendo possível que esta doença seja um problema maior nas cidades da região Norte e Nordeste.

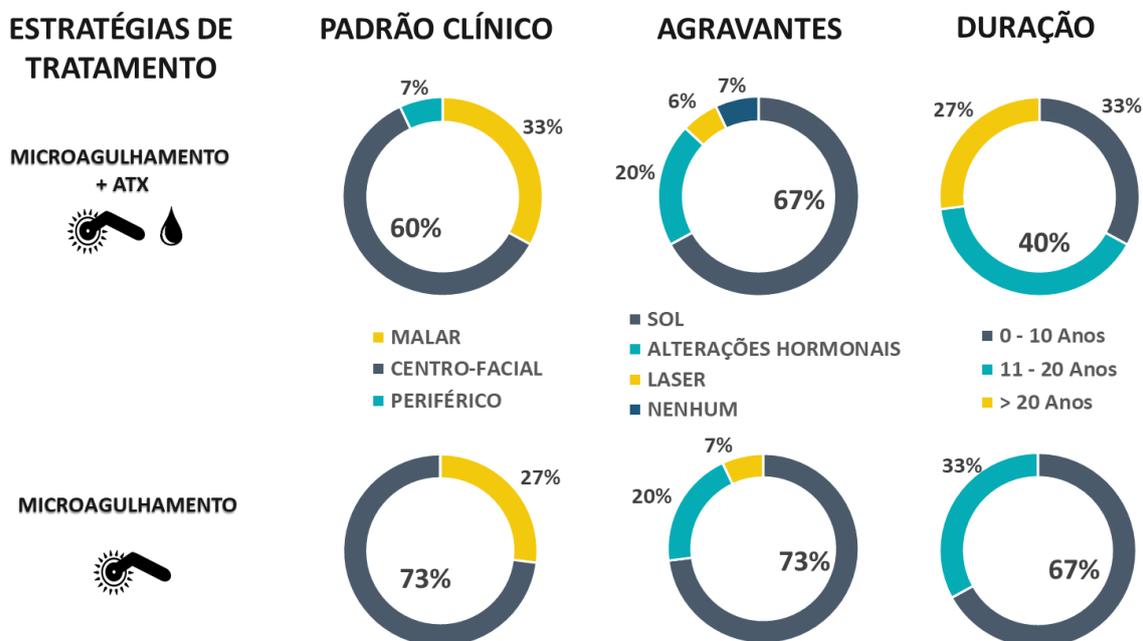
Os fototipos de pele mais acometidos foram os fototipos III e IV (36,3% e 39,7%, respectivamente). Outro estudo conduzido no Brasil por Ikino e colaboradores (2015) envolveu 51 pacientes portadores de melasma e demonstrou uma idade média entre os participantes de $38,43 \pm 6,75$ anos e uma predileção de acometimento dos fototipos III e IV de Fitzpatrick (49,02% e 33,33%, respectivamente).

No que diz respeito ao padrão clínico de distribuição facial do melasma no grupo A, 9 pacientes (60%) apresentavam o padrão centro-facial, 5 (33%) apresentavam padrão malar e 1 (7%) apresentou padrão mandibular; enquanto no grupo B, a distribuição foi de 11 (73%) para o padrão centro-facial, 4 (27%) para o malar e nenhum paciente apresentou o padrão mandibular. Quando analisados em conjunto (grupos A e B, $n = 30$), é possível observar que 67% dos pacientes apresentaram o padrão centro-facial, 30% malar e 3% distribuição periférica (Figura 12).

Ismail e colaboradores (2019) encontraram, dentre os 30 participantes de seu estudo, 26 (87%) com distribuição centro-facial e 4 (13%) com padrão malar. Sharma e colaboradores (2017) analisaram 100 pacientes com melasma,

dos quais 70% apresentavam padrão centro facial, 29% padrão malar e apenas 1% padrão mandibular.

Figura 12 - Características da doença relacionadas ao padrão de acometimento, identificação de fatores agravantes e tempo de duração do melasma e sua distribuição dentro dos grupos estudados.



Legenda: ATX – ácido tranexâmico

Quando analisamos comparativamente a distribuição entre os dois grupos, podemos notar que no grupo A a maioria dos pacientes relacionou o início ou a piora da sua doença à exposição solar (67%). As alterações hormonais (uso de anticoncepcionais e gravidez) foram citadas por 20% dos pacientes do grupo A e as terapias a laser por 7% deles. Os outros 7% dos pacientes não relacionaram a piora ou início da doença a nenhum fator. No grupo B, a exposição solar foi identificada por 73% dos pacientes, as alterações hormonais por 20% e terapia a laser por 7%. Numa análise conjunta notamos que 70% dos pacientes relacionaram a piora da doença à exposição solar, 20% a alterações hormonais como gestação ou uso de anticoncepcionais e 7% a procedimentos a laser. Os outros 3% dos participantes não relataram nenhum fator agravante.

Neste estudo, foi observado que metade dos participantes apresentavam história familiar positiva para melasma. Ismail e colaboradores (2019) observaram que, dentre os 30 participantes do seu estudo, 20 (67%) relataram a exposição solar como fator predisponente, 12 (40%) associaram à gravidez e 12 (47%) à gravidez somada ao uso de anticoncepcionais. Os mesmos autores identificaram uma história familiar positiva em 57% dos pacientes. Da mesma forma, Atefi e colaboradores (2017) detectaram uma história familiar positiva em 48,3% dos 60 pacientes avaliados.

A duração média da doença entre os participantes do grupo A foi entre 11 e 20 anos (40% dos voluntários), ao passo que no grupo B, predominou a ocorrência do melasma há menos de 10 anos (67% dos voluntários). Sharma e colaboradores (2017) observaram uma variação de 5 meses a 22 anos de duração do melasma nos participantes de seu estudo, com média de 4,45 anos e segundo Farshi e colaboradores (2017), a duração média da doença foi de 5,6 anos. Em indivíduos do sexo masculino, a média de duração da hiperpigmentação oscilou entre 8 anos segundo Vazquez e colaboradores (1988) e 3,5 anos para Sarkar e colaboradores (2009).

Em relação à pontuação média obtida para o MASI, houve redução de 11 para 5,6 no grupo A, correspondendo a melhora de 49% ($p = 0,001$) e de 12,2 para 7,3 no grupo B, redução de 40%. As duas intervenções (microagulhamento isolado e microagulhamento com *drug delivery* de ATX) mostraram-se efetivas para o tratamento do melasma com melhora clínica comprovada através da diminuição do MASI, quando comparado aos valores iniciais.

Tabela 3 – Variação do índice de gravidade e área do melasma de acordo com a distribuição dos participantes por estratégias de tratamento.

	Microagulhamento + ATX	Microagulhamento Isolado
MASI inicial	11,05 ± 4,68	12,20 ± 4,04
MASI final	5,57 ± 5,43	7,29 ± 4,68
Valor de p	$p = 0,001$	$p = 0,002$
Percentual de melhora	49%	40%

Legenda: ATX – ácido tranexâmico, MASI - índice de gravidade e área do melasma

Comparando-se os dois grupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para este parâmetro. Apesar disso, o grupo que foi submetido ao microagulhamento associado ao *drug delivery* de ATX apresentou resultados superiores, quando comparado ao grupo que foi submetido ao microagulhamento isolado. No grupo A, 11 pacientes (73%) apresentaram mais de 50% de melhora clínica, enquanto no grupo B somente 4 (27%) alcançaram esse resultado. Verifica-se também que no primeiro grupo, 3 pacientes (20%) alcançaram mais de 75% de melhora, o que não aconteceu com nenhum paciente no segundo grupo (Tabela 4) (Gráfico 1).

Tabela 4 - Percentual de melhora do índice MASI nos dois grupos.

Melhora (%)	Microagulhamento + ATX	Microagulhamento isolado
	Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)
< 25%	2 (13,33)	2 (13,33)
25 - 50%	2 (13,33)	9 (60,00)
50 - 75%	8 (53,33)	4 (26,67)
> 75%	3 (20,00)	-

Legenda: ATX – ácido tranexâmico

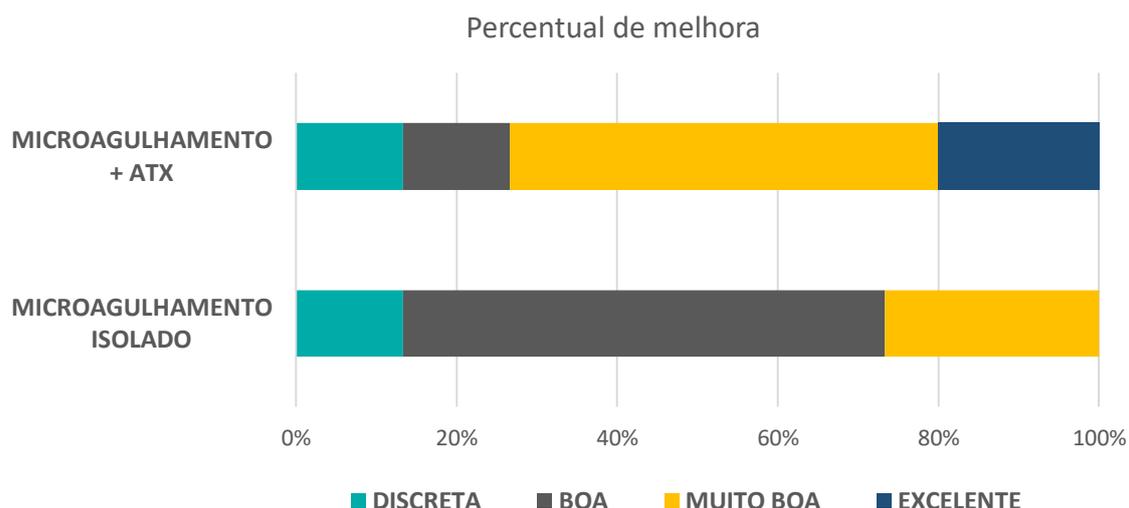


Gráfico 1 - Representação gráfica do percentual de melhora clínica apresentada pelos pacientes em relação ao índice MASI nos grupos de tratamento.

Legenda: ATX – ácido tranexâmico

Apesar de não apresentar diferença estatística, a superioridade dos resultados encontrados no grupo A, sugere a eficácia do ATX. Esse fato pode ser atribuído ao tamanho amostral reduzido. Outra possibilidade seria a posologia do ATX. Apesar da entrega transdérmica do ATX, fator que promove a penetração do medicamento na pele e possibilita o alcance do alvo terapêutico com mais facilidade, a aplicação foi realizada em apenas dois momentos durante todo o tratamento, com intervalo de 30 dias entre as aplicações. Essa frequência pode ter sido insuficiente, limitando resultados mais expressivos. Não houve diferença estatisticamente significativa no valor do MASI entre os dois avaliadores.

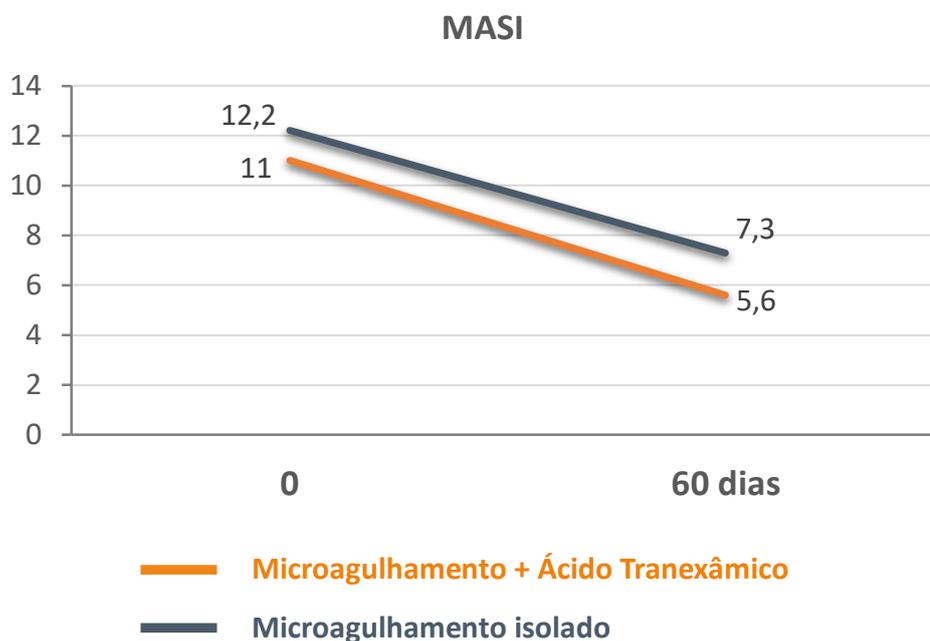
Imagem 1 – Fotografia de paciente submetido a duas sessões microagulhamento associado ao *drug delivery* de ácido tranexâmico, para tratamento do melasma. (a) antes da intervenção. (b) após a intervenção.



Imagem 2 - Fotografia de paciente submetido a duas sessões microagulhamento, para tratamento do melasma. A: antes da intervenção. B: após a intervenção.



Gráfico 2 – Melhora clínica dos pacientes avaliados no estudo, demonstrada por meio do índice de área e gravidade do melasma, de acordo com as duas estratégias de tratamento propostas.



O benefício do uso do ATX oral no melasma já foi bem estabelecido. Lee e colaboradores (2016) realizaram estudo retrospectivo no qual analisaram o uso do ATX (250mg, duas vezes ao dia) para o tratamento do melasma em 561 pacientes. Destes, 89,7% apresentaram melhora terapêutica, 10% não obtiveram melhora e 0,4% pioraram. O tempo médio de uso da medicação foi de 4 meses e o início dos resultados ocorreu em 2 meses. Na maioria dos casos (98,2%), o ATX foi usado como adjuvante, associado a tratamentos tópicos. Apenas 10 pacientes, de um total de 561 pacientes, realizaram monoterapia com ATX. Foram relatados efeitos colaterais em 7,1% dos pacientes, como distensão abdominal e cefaleia. Um paciente, portador de deficiência de proteína S (constatada somente após o evento) desenvolveu quadro de trombose venosa profunda em membro inferior. Vale ressaltar que esta foi uma revisão retrospectiva de prontuário e, portanto, não foram utilizados instrumentos de medida da pigmentação ou uso do MASI.

Em outro estudo, Sharma e colaboradores (2017) recrutaram 100 voluntários com melasma (92% mulheres) e compararam o uso de ATX oral (250 mg, duas vezes ao dia) com injeções intradérmicas mensais de ATX (4 mg/mL), ambos durante 12 semanas. Como resultado, os autores destacaram a maior

redução do MASI com o uso do ATX injetável (35,6%) quando comparado ao ATX oral (21,7%), entretanto, sem diferença estatisticamente significativa.

No que diz respeito ao uso do ATX topicamente, existem poucos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do uso intradérmico do mesmo, seja por injeções intradérmicas ou por *drug delivery* associado ao microagulhamento. A ausência de grupo controle nesses estudos representa a principal limitação.

Pazyar e colaboradores (2019) realizaram estudo prospectivo envolvendo 49 pacientes com melasma. O grupo A (24 pacientes) foi orientado a aplicar hidroquinona a 4%, duas vezes ao dia, na hemiface direita e foi submetido a injeções intradérmicas de ATX (4 mg/mL) a cada duas semanas, em hemiface esquerda. O grupo B (25 pacientes) fez uso do mesmo creme de hidroquinona a 4% em hemiface direita e foi submetido a injeções intradérmicas de ATX (10 mg/mL) a cada duas semanas, em hemiface esquerda. Essa intervenção teve a duração de 12 semanas em ambos os grupos. Os dois grupos apresentaram redução estatisticamente significativa no MASI quando comparados ao MASI inicial, mas não houve diferença estatística entre os grupos.

Budamakuntla e colaboradores (2013) realizaram ensaio clínico randomizado com 60 pacientes portadores de melasma moderado a grave, os quais foram divididos em dois grupos (30 pacientes em cada). Um deles recebeu 3 sessões de microinjeções de ATX com intervalo mensal, e o outro, o mesmo número de sessões de microagulhamento seguido por *drug delivery* de ATX. No primeiro, foi constatada melhora de 38% no MASI e no segundo, 44%. Os autores atribuem o melhor resultado ao grupo da terapia combinada à provável maior disponibilidade dérmica do princípio ativo através dos microcanais criados pelo microagulhamento. Em concordância com estes autores, o presente estudo, realizou duas sessões de microagulhamento associado a *drug delivery* de ATX com intervalo mensal. O grau de melhora clínica, representado pela redução do MASI foi semelhante 49% (comparado aos 44% no estudo prévio).

Os participantes que receberam diagnóstico clínico de melasma responderam ao questionário MelasQol, com intuito de avaliar a qualidade de vida. Foi possível perceber a melhora na qualidade de vida de todos os participantes do estudo, representado pela redução do MelasQol. No grupo A houve uma redução de 44,8 para 29,2 ($p = 0,001$) e no grupo B de 49,1 para

37,2 ($p = 0,032$). Isso representa uma melhora na qualidade de vida dos pacientes afetados de 34,8% no grupo A e uma melhora de 24,2% no grupo B (Tabela 5) (Gráfico 3). Não houve correlação entre as variáveis MASI e MelasQol ($r = -0,088$, $p = 0,643$). De maneira similar, Ikino e colaboradores (2015) não encontraram correlação entre o MelasQol e as variáveis: idade, fototipo de pele, duração da doença, história familiar e alterações hormonais.

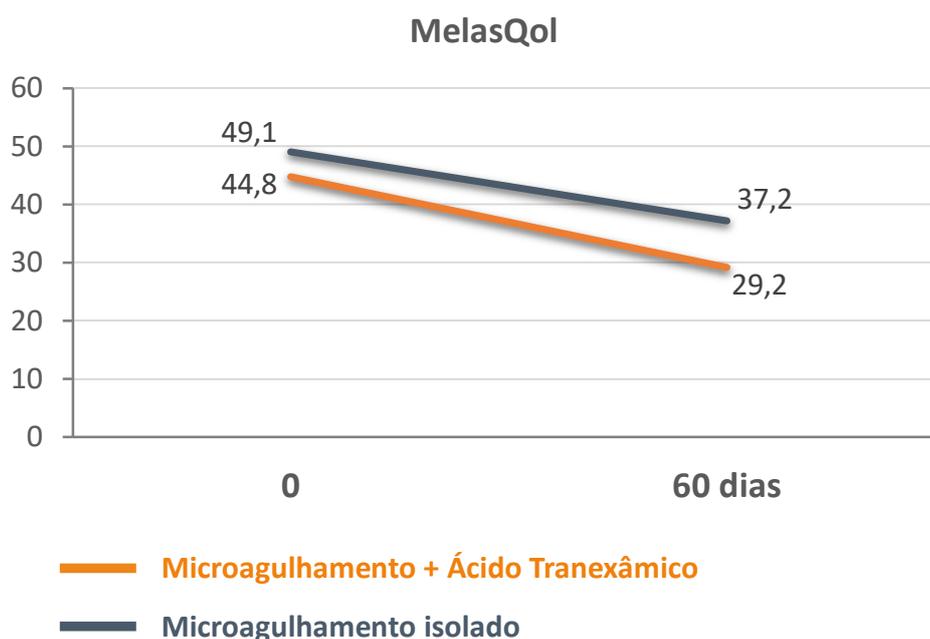
No Brasil, Purin e Avelar (2012) avaliaram o impacto do melasma na qualidade de vida de 109 puérperas e observaram uma média do MelasQol de 27,2. Outros dois estudos, envolvendo mulheres com melasma, realizados em Santa Catarina e Rio Grande do Sul, registraram médias de 34,4 e 37,5, respectivamente (IKINO, 2015; FREITAG, 2007).

Tabela 5 - Avaliação do impacto do melasma na qualidade de vida dos pacientes.

	Microagulhamento + ATX	Microagulhamento Isolado
mMelasQol inicial	44,80 ± 14,45	49,13 ± 15,72
mMelasQol final	29,20 ± 12,85	37,20 ± 15,79
Valor de p	$p = 0,001$	$p = 0,032$
Percentual de melhora	34,8%	24,2%

Legenda: ATX – ácido tranexâmico

Gráfico 3 - Melhora na qualidade de vida dos pacientes após a realização das estratégias de tratamento.



Legenda: MelasQoI - escala de qualidade de vida no melasma

Os efeitos adversos encontrados foram dor leve durante a realização do procedimento e eritema transitório, com duração máxima de 24 horas, de resolução espontânea, não sendo necessária nenhuma intervenção. A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos, o que sugere que eles são secundários à realização do microagulhamento e não estão relacionadas ao uso do ATX, fato esse que corrobora a segurança dessa substância. Apenas um paciente não apresentou resultado satisfatório, cursando com escurecimento de algumas áreas de melasma. Esse fato pode ser atribuído ao uso irregular do filtro solar, o qual constitui componente indispensável no pós-procedimentos para evitar a ocorrência de HPI. Tawfic e colaboradores (2019) relataram fato semelhante em seu estudo, no qual dois pacientes descontinuaram o tratamento devido ao surgimento de HPI.

O presente estudo apresenta as vantagens de ser um trabalho prospectivo e investigativo, ser duplo-cego, possuir grupo controle e ter dois examinadores. Como limitações, esse estudo cursou com um pequeno número de voluntários, um tempo de seguimento pequeno, e o uso do MASl que apesar de método validado para avaliação do melasma, é um método subjetivo (SHARMA, 2017).

A análise conjunta dos resultados demonstra que o uso do ATX tópico para o tratamento de melasma mostra-se promissor e seguro. A maioria dos estudos apontam bons resultados com o uso deste produto tópico ou em *drug delivery*. A condução de novos estudos em larga escala e multicêntricos, com maior tempo de seguimento, que possibilite a avaliação do impacto dessas estratégias nas recidivas da doença, são necessários para que esses dados sejam estabelecidos.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que:

- As características epidemiológicas, tempo e distribuição facial da doença, assim como os fatores desencadeantes e de piora no presente ensaio são coincidentes com os classicamente descritos na literatura.
- O ATX, usado em *drug delivery*, demonstrou ser um ativo promissor como adjuvante no tratamento do melasma
- A resposta clínica, expressa por meio da variação do MASI, demonstrou que tanto o microagulhamento isolado quanto associado ao *drug delivery* de ATX, são eficazes para o tratamento do melasma. O grupo que realizou a associação de estratégias apresentou uma redução mais expressiva do MASI.
- Todos os pacientes apresentaram melhora da qualidade de vida, expressa pela redução dos valores obtidos no questionário MelasQol, quando comparado aos valores iniciais. Houve melhora superior no grupo no qual foi realizado *drug delivery* de ATX.

Os resultados positivos do melasma com o microagulhamento associados ao *drug delivery* de ácido tranexâmico favorecem seu uso, sendo estratégia bastante promissora.

REFERÊNCIAS

- ALKILANI, A. Z.; MCCRUDDEN, M. T.; DONNELLY, R. F. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. **Pharmaceutics**. 2015 Oct 22;7(4):438-70.
- ALSTER, T. S.; GRAHAM, P. M. Microneedling: A Review and Practical Guide. **Dermatol Surg**. 2018 Mar;44(3):397-404.
- 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. **Dermatol Ther (Heidelb)**. 2017 Sep;7(3):417-424.
- AUST, M. C.; FERNANDES, D.; KOLOKYTHAS, P.; KAPLAN, H. M.; VOGT, P. M. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. **Plast Reconstr Surg**. 2008 Apr;121(4):1421-9.
- AUST, M. C.; REIMERS, K.; KAPLAN, H. M.; STAHL, F.; REPENNING, C.; SCHEPER, T.; JAHN, S.; SCHWAIGER, N.; IPAKTCHI, R.; REDEKER, J.; ALTINTAS, M. A.; VOGT, P. M. Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? **J Plast Reconstr Aesthet Surg**. 2011 Jan;64(1):97-107.
- AYRES, E. L.; COSTA, A.; JORGE, A. C. F.; JÚNIOR, J. E. G.; SZRAJBMAN, M.; SANT'ANNA, B. Monocentric prospective study for assessing the efficacy and tolerability of a cosmeceutical formulation in patients with melasma. **Surg Cosmet Dermatol**. 2016;8(3):232-40.
- BALA, H. R.; LEE, S.; WONG, C.; PANDYA, A. G.; RODRIGUES, M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. **Dermatol Surg**. 2018 Jun;44(6):814-825.
- BALKRISHNAN, R.; MCMICHAEL, A. J.; CAMACHO, F. T.; SALTZBERG, F.; HOUSMAN, T. S.; GRUMMER, S.; FELDMAN, S. R.; CHREN, M. M. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. **Br J Dermatol**. 2003 Sep;149(3):572-7.
- BECKER, S.; SCHIEKOFER, C.; VOGT, T.; REICHRATH, J. Melasma : An update on the clinical picture, treatment, and prevention. **Hautarzt**. 2017 Feb;68(2):120-126.
- BOUKARI, F.; JOURDAN, E.; FONTAS, E.; MONTAUDIÉ, H.; CASTELA, E.; LACOUR, J. P.; PASSERON, T. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. **J Am Acad Dermatol**. 2015 Jan;72(1):189-90.e1.

BOURGUIGNON, G.; BERGOUIGNAN, M.; KHORSHEED, A. Effect of high voltage pulsed galvanic stimulation on human fibroblasts in cell culture. **J Cell Biol** 1986;103:344a.

BUDAMAKUNTLA, L.; LOGANATHAN, E.; SURESH, D. H.; SHANMUGAM, S.; SURYANARAYAN, S.; DONGARE, A.; VENKATARAMIAH, L. D.; PRABHU, N. A. Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. **J Cutan Aesthet Surg**. 2013 Jul;6(3):139-43.

BYUN, J. W.; PARK, I. S.; CHOI, G. S.; SHIN, J. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. **Clin Exp Dermatol**. 2016 Aug;41(6):601-9.

CASTANEDO-CAZARES, J. P.; HERNANDEZ-BLANCO, D.; CARLOS-ORTEGA, B.; FUENTES-AHUMADA, C.; TORRES-ÁLVAREZ, B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. Feb;30(1):35-42.

CESTARI, T. F.; DANTAS, L. P.; BOZA, J. C. Acquired hyperpigmentations. **An Bras Dermatol**. 2014 Jan-Feb;89(1):11-25.

CHAN, R.; PARK, K.C.; LEE, M.H.; LEE, E.S.; CHANG, S.E.; LEOW, Y.H.; TAY, Y.K.; LEGARDA-MONTINOLA, F.; TSAI, R.Y.; TSAI, T.H.; SHEK, S.; KERROUCHE, N.; THOMAS, G.; VERALLO-ROWELL, V. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. **Br J Dermatol**. 2008;159(3):697–703.

COLFERAI, M. M. T.; MIQUELIN, G. M.; STEINER, D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. **J Cosmet Dermatol**. 2018 Dec 9.

COLLIN, M.; MILNE, P. Langerhans cell origin and regulation. **Curr Opin Hematol**. 2016 Jan;23(1):28-35.

CONTI, P.; GALLENGA, C.E.; RONCONI, G.; CARAFFA, A.; KRITAS, S.K. Activation of mast cells mediates inflammatory response in psoriasis: Potential new therapeutic approach with IL-37. **Dermatol Ther**. 2019 Apr 22:e12943.

COSTA, A.; ALCHORNE, M.M.A.; MICHALANY, N.S.; LIMA, H.C. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. **An Bras Dermatol**. 2007;82:129-34.

CUNHA, M.; PARAVIC, F.; MACHADO, C. Alterações histológicas dos tipos de colágeno após diferentes modalidades de tratamento para remodelamento dérmico: uma revisão bibliográfica. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 7, n. 4, p. 285-92, 2015.

DE MENDONÇA, M.C.C.; SEGHETO, N.N.; AARESTRUP, F.M.; AARESTRUP, B.J.V. Punctuated 88% Phenol Peeling for the Treatment of Facial Photoaging: A Clinical and Histopathological Study. **Dermatol Surg.** 2018 Feb;44(2):241-247.

FABBROCINI, G.; DE VITA, V.; FARDELLA, N.; PASTORE, F.; ANNUNZIATA, M. C.; MAURIELLO, M. C.; MONFRECOLA, A.; CAMELI, N. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. **Plast Surg Int.** 2011;2011:158241.

FABBROCINI, G.; DE VITA, V.; IZZO, R.; MONFRECOLA, G. The use of skin needling for the delivery of a eutectic mixture of local anesthetics. **G Ital Dermatol Venereol.** 2014 Oct;149(5):581-5.

FABBROCINI, G.; FARDELLA, N.; MONFRECOLA, A.; PROIETTI, I.; INNOCENZI, D. Acne scarring treatment using skin needling. **Clin Exp Dermatol.** 2009 Dec;34(8):874-9.

FARSHI, S.; MANSOURI, P.; KASRAEE, B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. **J Dermatolog Treat.** 2018 Mar;29(2):182-189.

FERNANDES, D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2005 Feb;17(1):51-63, vi.

FILONI, A.; MARIANO, M.; CAMELI, N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. **J Cosmet Dermatol.** 2019 Feb 18.

FREITAG, F.M. Aspectos clínicos, gravidade da doença e impacto na qualidade de vida das mulheres com melasma atendidas em um hospital universitário do sul do Brasil [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 86 p., 2007.

GAUTAM, M.; PATIL, S.; NADKARNI, N.; SANDHU, M.; GODSE, K.; SETIA, M. Histopathological comparison of lesional and perilesional skin in melasma: A cross-sectional analysis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 2018 Dec 5.

GENOVESE, S.; EPIFANO, F.; MEDINA, P.; CARON, N.; RIVES, A.; POIROT, M.; SILVENTE-POIROT, S.; FIORITO, S. Natural and semisynthetic oxyprenylated aromatic compounds as stimulators or inhibitors of melanogenesis. **Bioorg Chem.** 2019 Mar 14;87:181-190.

GOH, C. L.; CHUAH, S. Y.; TIEN, S.; THNG, G.; VITALE, M. A.; DELGADO-RUBIN, A. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. **J Clin Aesthet Dermatol.** 2018 Mar;11(3):14-19.

GRIFFITHS, C. E.; FINKEL, L. J.; DITRE, C. M.; HAMILTON, T. A.; ELLIS, C. N.; VOORHEES, J. J. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. **Br J Dermatol.** 1993;129(4):415-21.

GRIMES, P. E.; IJAZ, S.; NASHAWATI, R.; KWAK, D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. **Int J Womens Dermatol**. 2018 Nov 20;5(1):30-36.

GRIMES, P.E.; YAMADA, N.; BHAWAN, J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. **Am J Dermatopathol**. 2005 Apr;27(2):96-101.

HAMADI, S. A.; MOHAMMED, M. M.; ALJAF, A. N.; ABDULRAZAK, A. The role of topical and oral melatonin in management of melasma patients. **J Arab Univ Basic Appl Sci**. 2009;8:30-42

HANDEL, A. C.; LIMA, P. B.; TONOLLI, V. M.; MIOT, L. D.; MIOT, H. A. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. **Br J Dermatol**. 2014 Sep;171(3):588-94.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **An Bras Dermatol**. 2014 Sep-Oct;89(5):771-82.

HANDOG, E.B.; DATUIN, M.S.; SINGZON, I.A.; An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. **Int J Dermatol**. 2016 Feb;55(2):153-7.

HANDOG, E.B.; GALANG, D.A.; DE LEON-GODINEZ, M.A.; CHAN, G.P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. **Int J Dermatol**. 2009 Aug;48(8):896-901.

HEXSEL, D.; LACERDA, D. A.; CAVALCANTE, A. S.; MACHADO FILHO, C. A.; KALIL, C. L.; AYRES, E. L.; AZULAY-ABULAFIA, L.; WEBER, M. B.; SERRA, M. S.; LOPES, N. F.; CESTARI, T. F. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. **Int J Dermatol**. 2014 Apr;53(4):440-4.

HILETEWORK, M. Skin diseases seen in Kazanchis health center. **Ethiop Med J**. 1998 Oct;36(4):245-54.

HOLMO, N. F.; RAMOS, G. B.; SALOMÃO, H.; WERNECK, R. I.; MIRA, M. T.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. **Arch Dermatol Res**. 2018 Dec;310(10):827-831.

HOU, A.; COHEN, B.; HAIMOVIC, A.; ELBULUK, N. Microneedling: A Comprehensive Review. **Dermatol Surg**. 2017 Mar;43(3):321-339.

HWA, C.; BAUER, E.A.; COHEN, D.E. Skin biology. **Dermatol Ther**. 2011;24(5):464-470.

- IKINO, J. K.; NUNES, D. H.; SILVA, V. P.; FRÖDE, T. S.; SENS, M. M. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. **An Bras Dermatol**. 2015 Mar-Apr;90(2):196-200.
- IM, S.; LEE, E.S.; KIM, W.; ON, W.; KIM, J.; LEE, M.; KANG, W.H. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. **J Korean Med Sci**. 2002 Feb;17(1):58-64.
- IRAJI, F.; NASIMI, M.; ASILIAN, A.; FAGHIHI, G.; MOZAFARPOOR, S.; HAFEZI, H. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial. **J Cosmet Dermatol**. 2019 Feb 8.
- ISHIY, P. S.; SILVA, L. R.; PENHA, M. A.; HANDEL, A. C.; MIOT, H. A. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). **An Bras Dermatol**. 2014 May-Jun;89(3):529-31.
- ISMAIL, E. S. A.; PATSATSI, A.; ABD EL-MAGED, W. M.; NADA, E. E. A. E. Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma. **J Cosmet Dermatol**. 2019 Feb 15.
- JANG, W. S.; LEE, C. K.; KIM, B. J.; KIM, M. N. Efficacy of 694-nm Q-switched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. **Dermatol Surg**. 2011;37(8):1133–40.
- JANNEY, M.S.; SUBRAMANIYAN, R.; DABAS, R.; LAL, S.; DAS, N.M.; GODARA, S.K. A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. **J Cutan Aesthet Surg**. 2019 Jan-Mar;12(1):63-67.
- JUHASZ, M. L. W.; LEVIN, M. K. The role of systemic treatments for skin lightening. **J Cosmet Dermatol**. 2018 Dec;17(6):1144-1157.
- KANG, H. Y.; ORTONNE, J. P. What should be considered in treatment of melasma. **Ann Dermatol**. 2010 Nov;22(4):373-8.
- KANG, H.Y.; BAHADORAN, P.; SUZUKI, I.; ZUGAJ, D.; KHEMIS, A.; PASSERON, T.; ANDRES, P., ORTONNE, J.P. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. **Exp Dermatol**. 2010 Aug;19(8):e228-33.
- KAUVAR, A. N. The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. **Semin Cutan Med Surg**. 2012;31(2):126–32.
- KHUNGER, N.; SARKAR, R.; JAIN, R.K. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of Melasma in dark-skinned patients. **Dermatol Surg**. 2004 May;30(5):756-60; discussion 760.

KIM, E. H.; KIM, Y. C.; LEE, E. S.; KANG, H. Y. The vascular characteristics of melasma. **J Dermatol Sci.** 2007 May;46(2):111-6.

KIM, H. J.; MOON, S. H.; CHO, S. H.; LEE, J. D.; KIM, H. S. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. **Acta Derm Venereol.** 2017, Jul 6;97(7):776-781.

KIM, J.; KIM, Y. H.; BANG, S.; YOO, H.; KIM, I.; CHANG, S. E.; SONG, Y. L-765,314 Suppresses Melanin Synthesis by Regulating Tyrosinase Activity. **Molecules.** 2019 Feb 21;24(4).

KIM, M. S.; BANG, S. H.; KIM, J. H.; SHIN, H. J.; CHOI, J. H.; CHANG, S. E. Tranexamic Acid Diminishes Laser-Induced Melanogenesis. **Ann Dermatol.** 2015 Jun;27(3):250-6.

KIM, S. J.; PARK, J. Y.; SHIBATA, T.; FUJIWARA, R.; KANG, H. Y. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. **Clin Exp Dermatol.** 2016 Jul;41(5):480-5.

KLOTH, L. C. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. **Int J Low Extrem Wounds.** 2005 Mar;4(1):23-44.

KULICK, M.I.; GAJJAR, N.A. Analysis of histologic and clinical changes associated with Polaris WR treatment of facial wrinkles. **Aesthet Surg J.** 2007;27:32-46.

KUMARI, R.; THAPPA, D.M. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 2010 Jul-Aug;76(4):447.

LARRAÑETA, E.; MCCRUDDEN, M. T.; COURTENAY, A. J.; DONNELLY, R. F. Microneedles: A New Frontier in Nanomedicine Delivery. **Pharm Res.** 2016 May;33(5):1055-73.

LEE, A. Y. Recent progress in melasma pathogenesis. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2015 Nov;28(6):648-60.

LEE, D.J.; PARK, K.C.; ORTONNE, J.P.; KANG, H.Y. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. **Br J Dermatol.** 2012 Mar;166(3):684-6.

LEE, H. C.; THNG, T. G.; GOH, C. L. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. **J Am Acad Dermatol.** 2016 Aug;75(2):385-92.

LEE, H.; SONG, C.; BAIK, S.; KIM, D.; HYEON, T.; KIM, D. H. Device-assisted transdermal drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev.** 2018 Mar 1;127:35-45.

LEE, J. H.; PARK, J. G.; LIM, S. H.; KIM, J. Y.; AHN, K. Y.; KIM, M. Y.; PARK, Y. M. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. **Dermatol Surg.** 2006 May;32(5):626-31.

LEVY, L. L.; ZEICHNER, J. A. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. **Am J Clin Dermatol.** 2012 Oct 1;13(5):331-40

LIEBL, H.; KLOTH, L. C. Skin cell proliferation stimulated by microneedles. **J Am Coll Clin Wound Spec.** 2012 Dec 25;4(1):2-6.

LIMA, E. A. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. **An Bras Dermatol.** 2015 Nov-Dec;90(6):919-21.

LIMA, E. V. A.; LIMA, M. M. D. A.; PAIXÃO, M. P.; MIOT, H. A. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. **BMC Dermatol.** 2017 Nov 28;17(1):14.

LIMA, E.A.; **IPCA Indução percutânea de colágeno com agulhas.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.5, 2016.

LIN, H. C.; SHIEH, B. H.; LU, M. H.; CHEN, J. Y.; CHANG, L. T.; CHAO, C. F. A method for quantifying melanosome transfer efficacy from melanocytes to keratinocytes in vitro. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2008 Oct;21(5):559-64.

LORZ, L. R.; YOO, B. C.; KIM, M. Y.; CHO, J. Y. Anti-Wrinkling and Anti-Melanogenic Effect of Pradosia mutisii Methanol Extract. **Int J Mol Sci.** 2019 Feb 27;20(5). pii: E1043.

LUZ, F. B.; SIQUEIRA, S. M.; PEREIRA, L. A. Drug delivery of topical anesthetics as an effective technique for reducing pain in microneedling: a pilot study. **Surg Cosmet Dermatol.** 2017;9(4):302-5.

MAEDA, K.; NAGANUMA, M.; FUKUDA, M.; MATSUNAGA, J.; TOMITA, Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. **Pigment Cell Res** 1996;9:204–12.

MAKINO, E. T.; MEHTA, R. C.; BANGA, A.; JAIN, P.; SIGLER, M. L.; SONTI, S. Evaluation of a hydroquinone-free skin brightening product using in vitro inhibition of melanogenesis and clinical reduction of ultraviolet-induced hyperpigmentation. **J Drugs Dermatol.** 2013 Mar;12(3):s16-20.

MIDDELKAMP-HUP, M.A.; PATHAK, M.A.; PARRADO, C.; GOUKASSIAN, D.; RIUS-DÍAZ, F.; MIHM, M.C.; FITZPATRICK, T.B.; GONZÁLEZ, S. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. **J Am Acad Dermatol.** 2004; 51(6):910–918.

MIOT, L. D.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. Physiopathology of melasma. **An Bras Dermatol.** 2009 Nov-Dec;84(6):623-35.

NIJOR, T. Treatment of melasma with tranexamic acid. **Clin Res.** 1979;13:3129-3131.

NOURMOHAMMADI ABADCHI, S.; FATEMI NAEINI, F.; BEHESHTIAN, E. Combination of Hydroquinone and Fractional CO₂ Laser versus Hydroquinone Monotherapy in Melasma Treatment: A Randomized, Single-blinded, Split-face Clinical Trial. **Indian J Dermatol.** 2019 Mar-Apr;64(2):129-135.

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. **Dermatol Ther (Heidelb).** 2017 Sep;7(3):305-318. doi: 10.1007/s13555-017-0194-1. Epub 2017 Jul 19.

ORENTREICH, D. S.; ORENTREICH, N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatol Surg.** 1995 Jun;21(6):543-9.

PARTHASARADHI, A. A. L.; GUFAL, A. F. The pattern of skin diseases in Hail Region, Saudi Arabia. **Ann Saudi Med.** 1998 Nov-Dec;18(6):558-61.

PASSERON, T.; FONTAS, E.; KANG, H. Y, BAHADORAN, P.; LACOUR, J. P.; ORTONNE, J. P. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. **Arch Dermatol.** 2011 Sep;147(9):1106-8.

PASSERON, T.; PICARDO, M. Melasma, a photoaging disorder. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2018 Jul;31(4):461-465.

PAZYAR, N.; YAGHOUBI, 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 Feb 14;12:115-122.

PEREZ, M.; LUKE, J.; ROSSI, A. Melasma in Latin Americans. **J Drugs Dermatol.** 2011 May;10(5):517-23.

PERPER, M.; EBER, A. E.; FAYNE, R.; VERNE, S. H.; MAGNO, R. J.; CERVANTES, J.; ALHARBI, M.; ALOMAIR, I.; ALFURAIH, A.; NOURI, K. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. **Am J Clin Dermatol.** 2017 Jun;18(3):373-381.

PICHARDO, R.; VALLEJOS, Q.; FELDMAN, S.R.; SCHULZ, M.R.; VERMA, A.; QUANDT, S.A.; ARCURY, T.A. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. **Int J Dermatol.** 2009 Jan;48(1):22-6.

POOTONGKAM, S.; ASAWANONDA, P. Purpura-free treatment of lentigines using a long-pulsed 595 nm pulsed dye laser with compression handpiece: a randomized, controlled study. **J Drugs Dermatol.** 2009;8(11 Suppl):S18-24.

PURIM, K.S.; AVELAR, M.F. Photoprotection, melasma and quality of life in pregnant women. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2012 May;34(5):228-34.

QIU, L.; ZHANG, M.; STURM, R.A.; GARDINER, B.; TONKS, I.; KAY, G.; PARSONS, P.G. Inhibition of melanin synthesis by cystamine in human melanoma cells. **J Invest Dermatol.** 2000;114:21–27.

REGAZZETTI, C.; SORMANI, L.; DEBAYLE, D.; BERNERD, F.; TULIC, M. K. D. E.; DONATIS, G. M.; CHIGNON-SICARD, B.; ROCCHI, S.; PASSERON, T. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. **J Invest Dermatol.** 2018 Jan;138(1):171-178.

SANTOS, A.T.; SPLETTSTOSSER, J.C.; WARPECHOWSKI, P.; GAIDZINSKI, M.M. Antifibrinolytics and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Rev Bras Anesthesiol.** 2007 Oct;57(5):549-64.

SARKAR, R.; ARORA, P.; GARG, V. K. et al. Melasma update. **Indian Dermatol Online J.** 2014 Oct;5(4):426-35.

SARKAR, R.; ARSIWALA, S.; DUBEY, N.; SONTHALIA, S.; DAS, A.; ARYA, L.; GOKHALE, N.; TORSEKAR, R.G.; SOMANI, V.K.; MAJID, I.; GODSE, K.; RAVICHANDRAN, G.; SINGH, M.; AURANGABADKAR, S.; SALIM, T.; SHAH, S.; SINHA, S. Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. **Indian J Dermatol.** 2017 Nov-Dec;62(6):578-584.

SARKAR, R.; GOKHALE, N.; GODSE, K.; AILAWADI, P.; ARYA, L.; SARMA, N.; TORSEKAR, R. G.; SOMANI, V. K.; ARORA, P.; MAJID, I.; RAVICHANDRAN, G.; SINGH, M.; AURANGABADKAR, S.; ARSIWALA, S.; SONTHALIA, S.; SALIM, T.; SHAH, S. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. **Indian J Dermatol.** 2017 Nov-Dec;62(6):558-577.

SARKAR, R.; PURI, P.; JAIN, R.; SINGH, A.; DESAI, A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study: Melasma in men. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2010 Jul;24(7):768-72.

SCHMIDT, N.; GANS, E.H. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% Gel versus Clindamycin Gel Treatment in Acne Patients: A Focus on Fitzpatrick Skin Types **J Clin Aesthet Dermatol.** 2011 Jun; 4(6): 31–40.

SEÇKIN, H. Y.; KALKAN, G.; BAŞ, Y.; AKBAŞ, A.; ÖNDER, Y.; ÖZYURT, H.; SAHIN, M. Oxidative stress status in patients with melasma. **Cutan Ocul Toxicol.** 2014 Sep;33(3):212-7. Epub 2013 Oct 22.

SERRANO, G.; ALMUDÉVER, P.; SERRANO, J. M.; CORTIJO, J.; FAUS, C.; REYES, M.; EXPÓSITO, I.; TORRENS, A.; MILLÁN, F. Microneedling dilates the follicular infundibulum and increases transfollicular absorption of liposomal sepia melanin. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** 2015 Jun 26;8:313-8. eCollection 2015.

SHARMA, R.; MAHAJAN, V. K.; MEHTA, K. S.; CHAUHAN, P. S.; RAWAT, R.; SHINY, T. N. 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 Oct;42(7):728-734. Epub 2017 Jun 25.

SHETH, V. M.; PANDYA, A. G. Melasma: a comprehensive update: part I. **J Am Acad Dermatol**. 2011 Oct;65(4):689-697.

SHIN, J.; KIM, J. H.; KIM, E. K. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2012 Dec;26(12):1577-80. Epub 2011 Sep 20.

SIALY, R.; HASSAN, I.; KAUR, I.; DASH, R.J. Melasma in men: a hormonal profile. **J Dermatol**. 2000 Jan;27(1):64-5.

SINGH, A.; YADAV, S. Microneedling: Advances and widening horizons. **Indian Dermatol Online J**. 2016 Jul-Aug;7(4):244-54.

SOLTANI-ARABSHAHI, R.; WONG, J. W.; DUFFY, K. L.; POWELL, D. L. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. **JAMA Dermatol**. 2014 Jan;150(1):68-72.

STAHL, W.; SIES, H. Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. **Mol Nutr Food Res**. 2012 Feb;56(2):287-95.

STEINER, D.; FEOLA, C.; BIALESKI, N. MORAIS E SILVA, F.A.; ANTIORI, A. C. P.; ADDOR, F. A. S.; FOLINO, B. B. Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma. **Surg Cosm Dermatol**. 2009;1:174-177

SUGGS, A. K.; HAMILL, S. S.; FRIEDMAN, P. M. Melasma: update on management. **Semin Cutan Med Surg**. 2018 Dec;37(4):217-225.

TAMEGA, A. D. E A.; MIOT, H. A.; MOÇO, N. P.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E.; MIOT, L. D. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. **Int J Cosmet Sci**. 2015 Apr;37(2):222-8. Epub 2014 Dec 29.

TARAZ, M.; NIKNAM, S.; EHSANI, A. H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. **Dermatol Ther**. 2017 May;30(3). Epub 2017 Jan 30.

TAWFIC, S. O.; ABDEL HALIM D. M.; ALBARBARY, A.; ABDELHADY, M. Assessment of combined fractional CO₂ and tranexamic acid in melasma treatment. **Lasers Surg Med**. 2019 Jan;51(1):27-33. Epub 2018 Nov 15.

TAYLOR, S. C.; TOROK, H.; JONES, T.; et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. **Cutis**. 2003 Jul;72(1):67-72.

TEHRANCHINIA, Z.; SAGHI, B.; RAHIMI, H. Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Local Infiltration in Combination with Topical 4% Hydroquinone Cream Compared to Topical 4% Hydroquinone Cream Alone in Patients with Melasma: A Split-Face Study. **Dermatol Res Pract**. 2018 Jul 2;2018:8350317.

TEO, W.L.; GAN, E.; JINGHAN, A.; CHUAH, S.Y.; ALAIN, K.; GOH, C.L.; STEVEN THNG, S. Double blind placebo controlled trial to evaluate of the effectiveness of a dietary supplement rich in carotenoids as adjunct to topical lightening cream for the treatment of melasma: a pilot study. **Pigmentary Disorders**. 2015; 2:164.

TRIVEDI, M. K.; YANG, F. C.; CHO, B. K. A review of laser and light therapy in melasma. **Int J Womens Dermatol**. 2017 Mar 21;3(1):11-20. eCollection 2017 Mar.

VÁZQUEZ, M.; MALDONADO, H.; BENMAMÁN, C.; SÁNCHEZ, J.L. Melasma in men. A clinical and histologic study. **Int J Dermatol**. feB de 1988;27(1):25-7.

WANG, D.H.; OOTSUKI, Y.; FUJITA, H.; MIYAZAKI, M., YIE, Q.; TSUTSUI, K.; SANO, K.; MASUOKA, N.; OGINO, K. Resveratrol inhibited hydroquinone-induced cytotoxicity in mouse primary hepatocytes. **Int J Environ Res Public Health**. 2012 Sep 19;9(9):3354-64.

WIEDEMANN, C.; NÄGELE, U.; SCHRAMM, G.; BERKING, C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. **Contraception**. 2009 Sep;80(3):292-8. Epub 2009 Apr 23.

XU, Y.; MA, R.; JULIANDRI, J.; WANG, X.; XU, B.; WANG, D.; LU, Y.; ZHOU, B.; LUO, D. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: A randomized, self-controlled, split-face study. **Medicine (Baltimore)**. 2017 May;96(19):e6897.

YU, C.S.; YEUNG, C.K.; SHEK, S.Y.; TSE, R.K.; KONO, T.; CHAN, H.H. Combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin tightening in Asians. **Lasers Surg Med**. 2007;39:471-5.

YUAN, X. H.; JIN, Z. H. Paracrine regulation of melanogenesis. **Br J Dermatol**. 2018 Mar;178(3):632-639.

YUN, W. J.; LEE, S. M.; HAN, J. S.; LEE, S. H.; CHANG, S. Y.; HAW, S.; LEE, J. B.; WON, C. H.; LEE, M. W.; CHOI, J. H.; CHANG, S. E. A prospective, split-face, randomized study of the efficacy and safety of a novel fractionated intense pulsed light treatment for melasma in Asians. **J Cosmet Laser Ther**. 2015; 17(5):259-66.

ZDUNSKA, K.; KOLODZIEJCZAK, A.; ROTSZTEJN, H. Is skin microneedling a good alternative method of various skin defects removal. **Dermatol Ther.** 2018 Nov;31(6):e12714.

ZHANG, L.; TAN, W. Q.; FANG, Q. Q.; ZHAO, W. Y.; ZHAO, Q. M.; GAO, J.; WANG, X. W. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biomed Res Int.** 2018 Nov 6;2018:1683414.

ZHOU, L. L.; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. **Int J Dermatol.** 2017 Sep;56(9):902-908. Epub 2017 Feb 27.

ZHU, C. Y.; LI, Y.; SUN, Q. N.; TAKADA, A.; KAWADA, A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. **Eur J Dermatol.** 2019 Feb 8.

ANEXO 1 – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ÁCIDO TRANEXÂMICO E MICROAGULHAMENTO: SINERGIA PARA TRATAMENTO DE MELASMA

Pesquisador: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 79751217.3.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.476.875

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Ácido Tranexâmico e microagulhamento: sinergia para tratamento de melasma?”. Nesta pesquisa pretendemos avaliar se há melhora das características do melasma após realização de duas sessões de microagulhamento, associada ou não à aplicação de ácido tranexâmico. O motivo que nos leva a estudar isso é que atualmente a literatura precisa de dados que avaliem quantitativamente a melhora do melasma após o procedimento de microagulhamento e também faltam estudos que comprovem o benefício da associação com o ácido tranexâmico.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: O Sr. (a) passará por uma avaliação médica inicial para saber se pode ou não participar da pesquisa. Caso possa, passará por uma avaliação através do equipamento Visia®, que fará registros fotográficos e numéricos dos dados da pele da face. Em seguida, será realizada a primeira sessão de microagulhamento, sob anestesia tópica, com aplicação da solução imediatamente após o procedimento. Após 30 dias, será realizada nova avaliação e a segunda sessão de microagulhamento. Por fim, após 60 dias, será feita a última avaliação. Os cuidados com a pele após o procedimento serão a higienização com gel de limpeza nas 48h seguintes e uso diário de filtro solar FPS30 FPUVA10. Nos retornos haverá um pequeno questionário a responder. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em reações locais como: vermelhidão, ardência e sensibilidade cutânea, que se resolverão em algumas horas. Possíveis alergias a algum componente dos produtos, devem ser comunicados com urgência se acontecerem, para que o médico faça os cuidados necessários. A pesquisa contribuirá para que a sociedade possa ter acesso, possivelmente, a um tratamento com comprovada qualidade e segurança. O projeto apresenta risco mínimo ao voluntário.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira

(Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Ácido Tranexâmico e microagulhamento: sinergia para tratamento de melasma?”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Nome do Pesquisador Responsável: Maria Cristina Vieira de Andrade
Endereço: Rua Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora – MG
Fone: (32) 99921-0660
E-mail: mcvandrade@yahoo.com.br

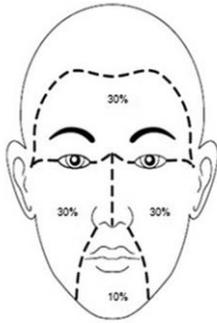
APÊNDICE B – Questionário utilizado para avaliação clínica do melasma – MASI.

ANEXO 1

MASI

Nome:

Data:

**ÁREA**

0 : Sem envolvimento
 1: 0 -10%
 2: 10 – 30%
 3: 30 – 50%
 4: 50 – 70%
 5: 70 – 90%
 6: 90 – 100%

DARKNESS

0: Ausente
 1: Claro
 2: Médio
 3: Escuro
 4: Máximo

HOMOGENEIDADE

0: Ausente
 1: Claro
 2: Médio
 3: Escuro
 4: Máximo

AVALIADOR 1

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

AVALIADOR 2

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

AVALIADOR 1

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

AVALIADOR 2

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

AVALIADOR 1

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

AVALIADOR 2

DATA

TOTAL: 0,3 A (D+ H)

FACE 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR DIR 0,3 ____ (____ + ____)
 MALAR ESQ 0,3 ____ (____ + ____)
 MENTO 0,1 ____ (____ + ____)

APÊNDICE C – Instrumento utilizado para avaliação no impacto do melasma na qualidade de vida dos pacientes – MelasQoI.

ÁCIDO TRANEXÂMICO E MICROAGULHAMENTO: SINERGIA PARA TRATAMENTO DO MELASMA
FICHA DE AVALIAÇÃO QUALIDADE DE VIDA – MelasQoI

Nome: _____ Data: ____/____/____

Sexo: ____ Data Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Considerando a sua doença, melasma, na última semana antes desta consulta, como você se sente em relação a :

1. A aparência da sua pele

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

2. Frustração pela condição da sua pele

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

3. Constrangimento pela condição de sua pele

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

4. Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

5. Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por ex: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos, etc.)

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

6. Os efeitos da condição da sua pele sobre o seu desejo de estar com as pessoas

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

7. A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

8. As manchas da pele fazem você não se sentir atraente para os outros

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

9. As manchas da pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

10. As manchas da pele afetam o seu senso de liberdade

<input type="checkbox"/> Nem um pouco incomodado	<input type="checkbox"/> Não maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Não algumas vezes	<input type="checkbox"/> Neutro	<input type="checkbox"/> Incomodado algumas vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado na maioria das vezes	<input type="checkbox"/> Incomodado todo o tempo
--	--	--	---------------------------------	---	--	--

APÊNDICE D – Comparação entre os grupos em relação às características da população e do melasma.

Tabela 6 - Características demográficas da amostra e características da doença.

	Microagulhamento + ATX (%)	Microagulhamento isolado (%)	Total (%)
Gênero			
Feminino	15 (100,00)	14 (93,33)	29 (96,67)
Masculino	0	1 (6,67)	1 (3,33)
Fototipo de Fitzpatrick			
II	1 (6,67)	1 (6,67)	2 (6,67)
III	9 (60,00)	7 (46,67)	16 (53,33)
IV	5 (33,33)	6 (40,00)	11 (36,67)
V	0	1 (6,67)	1 (3,33)
Padrão do Melasma			
Centro-facial	9 (60,00)	11 (73,33)	20 (66,67)
Malar	5 (33,33)	4 (26,67)	9 (30,00)
Mandibular	1 (6,67)	0	1 (3,33)
Fatores agravantes			
Luz solar	10 (66,67)	11 (73,33)	21 (70,00)
Alterações hormonais	3 (20,00)	3 (20,00)	6 (10,00)
Laser	1 (6,67)	0	1 (3,33)
Nenhum	1 (6,67)	1 (6,67)	2 (6,67)
História familiar			
Presente	8 (53,33)	7 (46,67)	15 (50,00)
Ausente	7 (46,67)	8 (53,33)	15 (50,00)
Duração da doença			
Menos de 10 anos	5 (33,33)	10 (66,67)	
Entre 10 – 20 anos	6 (40,00)	5 (33,33)	
Mais de 20 anos	4 (26,67)	0	