



USO SISTÊMICO *OFF LABEL* DO ÁCIDO TRANEXÂMICO PARA A TERAPÊUTICA DO MELASMA: UMA REVISÃO

EMELLY JAMYLLE DA SILVA; JULIANA MENDES DE PAIVA; STÉFANY ANTUNES DA SILVA; LEANDRO RODRIGUES; SILVIA BANDIERA BORGES

RESUMO

Introdução: A pele é a característica mais marcante da diferenciação dos grupos étnicos, refletindo a diversidade de tons devido à melanogênese, um processo realizado por melanócitos que contêm melanossomas na camada basal da epiderme. Neste contexto, o desequilíbrio na melanização por fatores genéticos, ambientais ou hormonais podem desencadear o melasma, que resulta em manchas escuras na pele. Embora existam cosmecêuticos aprovados, a automedicação *off-label*, como o uso do ácido tranexâmico (TXA), aprovado para controle de hemorragias e sem indicações estéticas em sua bula, está sendo redirecionado para a terapêutica das manchas da pele, podendo representar mais riscos à saúde do que benefícios. **Objetivo:** Explorar a literatura, para verificar os efeitos *off-label* na administração do TXA oral e injetável, como terapêutica do melasma. **Métodos:** A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Elsevier, PubMed, SciELO e Scopus, utilizando-se termos de busca em língua portuguesa e inglesa combinando termos de DeCS /MeSH e operadores booleanos. 135 artigos foram triados e 108 artigos excluídos por possuírem escopos diferentes do objetivo; duplicados ou exprimiam metodologias sem textos completos e relevantes. Todavia, 27 literaturas foram incluídos por possuírem escopo semelhante a esta revisão e demonstravam análises com metodologias adequadas. **Resultados:** Comparativamente, tanto a via oral quanto a mesodérmica não apresentaram resultados superiores a outras abordagens, como na utilização do plasma rico em plaquetas (PRP), laser de CO₂ fracionado ou mesmo superioridade de si próprio pela via tópica. Referente aos eventos adverso específicos, foi relatado desconforto abdominal, hipomenorreia, náuseas e trombose venosa profunda, com maior frequência da via oral, por sua vez, a via mesodérmica esteve associada a reações locais como ardor, edema, vermelhidão e desenvolvimento de hiperpigmentação pós-inflamatória. **Conclusão:** Esta revisão demonstra que os resultados preliminares sugerem a necessidade de estudos clínicos randomizados, de longo prazo, para estabelecer um perfil de segurança mais preciso da indicação *off label* do TXA, além de estudos comparativos com outras terapias disponíveis a fim de analisar os riscos e os benefícios.

Palavras-chave: ácido trans-1-(aminometil) ciclohexano-4-carboxílico; mesodérmico; oral; melasma; reações adversas.

1 INTRODUÇÃO

A característica mais marcante que diferencia os grupos étnicos, é a pele. A diversidade de tons de peles encontradas é o resultado da melanogênese (Nagaraju *et al.*, 2018; Mekawy *et al.*, 2023). Esse processo ocorre dentro de células especializadas chamadas melanócitos presentes na camada basal da epiderme, que contêm em seu citoplasma os melanossomas em forma de grânulos, responsáveis pela produção da melanina (Jiménez-Cervantes *et al.*, 1994). A síntese da melanina é um processo que consiste em várias etapas envolvendo enzimas específicas e a transferência de organelas pigmentadas entre células da pele (El-Hadidi, *et al.*, 2021). Sua produção ocorre dentro dos melanossomas, com a ação inicial da enzima tirosinase, auxiliada por outras proteínas também pertencentes à família, a proteína relacionada à

tirosinase– 1 (TRP –I) e proteína relacionada à tirosinase – 2 (TRP– II) (Calacattawi; Alshahrani; Aleid, 2024). Basicamente, em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dioxifenilalanina (DOPA) e está em dopaquinona. A partir da dopaquinona, a síntese da melanina pode seguir dois caminhos principais para a formação da eumelanina um pigmento de tonalidade escura ou para a formação da feomelanina um pigmento de tonalidade mais clara e avermelhada (Miot *et al.*, 2009). Tais sínteses dependeram das concentrações de cisteína e glutatona. Assim, para a formação da eumelanina as concentrações de cisteína e glutatona devem ser baixas para a conversão da dopaquinona em dopacromo. Este, por sua vez, pode ser transformado em leucodopacromo pela ação da TRP-1 ou em 5,6-diidroxindol-2-carboxílico (DHICA) pela TRP-2 (Jiménez-Cervantes *et al.*, 1994). O DHICA, um precursor da eumelanina, que será oxidado e polimerizado pela ação conjunta da TRP-1 e TRP-2, resultará na formação do pigmento de tonalidade escura. Por outro lado, na presença de altas concentrações de cisteína e glutatona, a dopaquinona reage formando intermediários e por meio de reações de adição e ciclização, resultará em um polímero menos organizado que a eumelanina, a feomelanina que possui tonalidades mais claras e avermelhadas (El-Hadidi, *et al.*, 2021; Mekawy *et al.*, 2023).

Apesar das diferenciações de tons de pele encontrados nos humanos, o número de melanócitos existentes, em geral, são os mesmos, no entanto, a metabolização de melanina consiste em função do tamanho, morfologia, distribuição e grau de melanização dos melanossomas (Sawaya *et al.*, 1988). Em caucasianos os melanossomas se encontram em estágio 1, 2 de melanização, ou seja, há maior produção da feomelanina e se localizam na periferia dos queratinócitos (Jimbow *et al.*, 1999; Miot *et al.*, 2009). Nos indivíduos negros, os melanócitos e queratinócitos tem maior quantidade de melanossomas e se encontram no estágio 4 em grau de melanização, e se localizam no interior dos queratinócitos, produzindo altas concentrações de eumelanina (Loir *et al.*, 1999; Rouzaud *et al.*, 2005). Por outro lado, nos orientais, os melanossomas se encontram no estágio 3, 4 de melanização e estão na periferia e no interior dos queratinócitos, sendo intermediários entre os caucasianos e os pretos (Funasaka *et al.*, 1999). Desta forma, produzem predominantemente a feomelanina, que confere um tom mais amarelado à pele (Miot *et al.*, 2009). No entanto, a quantidade de eumelanina, responsável pela tonalidade mais escura, também está presente, embora em menor proporção do que em pretos e pardos (Sawaya *et al.*, 1988).

No entanto, independente da etiologia, poderá ocorrer desequilíbrio no mecanismo fisiológico da melanização. Tal fato, desencadeia a patologia do melasma que derivada do grego 'melas', que significa negro (Miot *et al.*, 2009; Shankar *et al.*, 2014). Em geral, as mulheres são predominantes no surgimento do melasma, com graus diferentes de manchas que variam de castanho a castanho extremamente escuro, causando danos estéticos, mas, nenhum mal à saúde (Jiménez-Cervantes *et al.*, 1994). Vários fatores contribuem para seu surgimento, quer seja gênico, quer seja ambiental, ou quer seja por disfunções hormonais graviticos ou não (Jimbow *et al.*, 1999). Assim, a procura de cosmecêuticos esteticamente aprovados, são sempre bem-vindos para os portadores do melasma. No entanto, tal conjectura, torna-se perigosa quando pacientes se automedicam ou usam certos fármacos *off label*, i.e, um medicamento para certa finalidade o qual ele não é oficialmente aprovado por agências reguladoras como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Este é o caso atualmente do Ácido Tranexâmico (TXA) comercializado nas formas farmacêuticas de comprimidos ou soluções injetáveis por meio dos nomes comerciais Hemoblock®, Trexacont®, Transamin®, Hemoblock®, Trexacont®, Transamin®, Hemoblock®, Trexacont®, Transamin® designados por seus fabricantes ou simplesmente pode ser adquirido livremente como Ácido Tranexâmico, medicamento genérico conforme a Lei nº 9.787, de 1999 (ANVISA, 2024). É importante notar que em bula, disponibilizada por Blaū Farmacêutica S/A (2022), a indicação farmacológica se restringe ao uso do controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e

ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas e para pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. Também se observa uma longa lista descritiva de Advertências e Precauções para o uso do medicamento, no entanto, não há nenhuma descrição sobre a utilização deste para fins estéticos da pele ou a palavra melasma. Assim, buscando por respostas, nosso grupo procurou verificar a correlação do uso interno, *off label* do TXA para o melasma por meio de uma revisão literária, a fim de comprovar possíveis riscos ou benefícios, objetivando alertar os profissionais da saúde e pessoas interessadas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Elsevier, PubMed, SciELO e Scopus, utilizando-se termos de busca em língua nativa (portuguesa) e em língua estrangeira (inglesa) combinando termos de DeCS (Descritores em Ciências da Saúde); MeSH (Medical Subject Headings) além de operadores booleanos para otimizar a busca. Durante a triagem inicial, foram selecionados 135 artigos entre os anos de 2019 a 2024, os quais se aplicou critérios de inclusão e exclusão. Deste total, 108 artigos foram excluídos por possuírem escopo diferente do objetivo referentes ao uso interno do TXA, possuírem análises quantitativas e qualitativas insuficientes; exprimiam metodologias inadequadas ou expunham conflitos de interesses relevantes. Todavia, 27 literaturas foram incluídos por possuírem escopo semelhante a esta revisão, ressaltando os benefícios e riscos durante o uso interno via oral ou injetável do Ácido Tranexâmico. Também demonstravam análises robustas e metodologias adequadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TXA é um agente antifibrinolítico que inibe a ativação do plasminogênio ao bloquear reversivelmente os locais de ligação da lisina nas moléculas do plasminogênio. (Xu *et al.*, 2024). O sistema plasminogênio-plasmina inibe a síntese de melanina ao interferir na interação entre melanócitos e queratinócitos, que é a base biológica para as propriedades de clareamento da pele do TXA. (Passeron *et al.*, 2019) Esse efeito também é possível pela redução da vascularização das lesões de melasma e seus efeitos nos mastócitos (Yao *et al.*, 2024 (Rodrigues, Pandya, 2015). Durante a mesoterapia, que envolve microinjeções intradérmica (ID) ou subcutânea (SQ), é permitido ao fármaco atravessar a barreira da pele e melhorem a pigmentação da mesma. No entanto, foi possível verificar em nossa análise, que em 10 artigos diferentes, o ardor no local da aplicação, edema e vermelhidão, foram constantes e 8 desse montante, ainda relataram a hiperpigmentação pós-inflamatória. Já pela via oral, notou-se desconforto abdominal em 2 artigos; a hipomenorria em 3; náuseas em 1; trombose venosa profunda em 1 e hiperpigmentação pós-inflamatória em 10 literaturas distintas.

De acordo com a pontuação da Área e Gravidade do Melasma modificado (mMASI) (medida quantitativa usada para avaliar a gravidade do melasma antes e após certo tratamento) (Lorenzo-Ríos *et al.*, 2024) foi verificado os efeitos semelhantes a outras terapias, indicando que os tratamentos tiveram eficácia comparáveis na melhora do melasma. Neste contexto, 3 artigos compararam o índice de satisfação entre o a aplicação do plasma rico em plaquetas (PRP), laser de CO₂ fracionado e o TXA tópica. A conclusão foi que tanto a forma oral como a forma mesodérmica, foram semelhantes em mMASI sem retorno significativo.

4 CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra que os resultados preliminares sugerem a necessidade de estudos clínicos randomizados, de longo prazo, para estabelecer um perfil de segurança mais preciso da indicação *off label* do TXA, além de estudos comparativos com outras terapias

disponíveis a fim de analisar os riscos e os benefícios.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância - ANVISA Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?nomeProduto=acido%20tras>>. Acessado em: 22 set. 2024.

Blaü Farmacêutica S/A. **Bula farmacêutica profissional, ácido tranexâmico - Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.** 2022. Disponível em:

<https://www.blau.com.br/storage/app/media/bulas/MOACIR_BULAS/Acido_Tranexamico_Bula_Profissional_Saude.pdf> Acessado em: 11 set. 2024.

CALACATTAWI, R.; ALSHAHRANI, M.; ALEID, M. Tranexamic acid as a therapeutic option for melasma management: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. **Journal of Dermatological Treatment.** 2024;35(1):2361106. doi:10.1080/09546634.2024.2361106.

EL-HADIDI, H.; MOSAAD, R.; RAGAB, N. The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in melasma - A randomized clinical trial. **Journal of Dermatological Treatment.** 2021;34(3) doi:10.1111/dth.14924.

FUNASAKA, Y.; CHAKRABORTY, A. K.; HAYASHI, Y.; KOMOTO, M.; OHASHI, A.; NAGAHAMA, M. Modulation of melanocyte-stimulating hormone receptor expression on normal human melanocytes: evidence for a regulatory role of ultraviolet B, interleukin-1alpha, interleukin-1beta, endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha. **Br Journal of Dermatological Treatment** 1998; 139:216-24.

JIMBOW, K.; QUEVEDO JR, W. C.; FITZPATRICK, T. B.; FITZPATRICK, T. B.; EISEN, A. Z.; WOLFF, K.; FREEDBERG, I. M.; AUSTEN, K. F. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick, T. B.; Eisen, A. Z.; Wolff, K.; Freedberg, I. M.; Austen, K. F. (eds.). **Dermatology in General Medicine.** New York: McGraw-Hill, 1999. v. 1, p. 192-220.

JIMÉNEZ-CERVANTES, C.; SOLANO, F.; LOZANO, J. A.; GARCÍA-BORRÓN, J. C. The DHICA Oxidase Activity of the Melanosomal Tyrosinases LEMT and HEMT. First published: October 1994.

LORENZO-RÍOS, D.; ARIAS BERRIOS, G.; CRUZ GOYTÍA, G. I.; ROCAFORT, S. L.; BRAU JAVIER, C. N. Safety and efficacy of trichloroacetic acid peels in the treatment of melasma: a split-face, randomized, prospective trial in Latin American women. **Jounal Clinical Aesthet Dermatological** 2024;17(9):28-32.

LOIR, B.; PEREZ SANCHEZ, C.; GHANEM, G.; LOZANO, J. A.; GARCÍA-BORRÓN, J. C.; JIMÉNEZ-CERVANTES, C. Expression of the MC1 receptor gene in normal and malignant human melanocytes. A semiquantitative RT-PCR study. **Cellular and Molecular Biology (CMB)** .1999;45:083-92.

MEKAWY, O.; DE SOUZA, M. C. F.; ROCHA, A. V. Assessing the efficacy of oral tranexamic acid as adjuvant of topic triple combination cream therapy in melasma: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Dermatology in General Medicine.** Published online

June 8, 2024. doi:10.1093/ced/llae226.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G. DA; MARQUES, M. E. A. Pathophysiology of melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2009 Nov;84(6):623–35. Available from: doi.org/10.1590/S0365-05962009000600008.

NAGARAJU, D.; BHATTACHARJEE, R.; VINAY, K.; SAIKIA, U. N.; PARSAD, D.; KUMARAN, M. S. Efficacy of oral tranexemic acid in refractory melasma: A clinical-immunohistopathological study. **Journal of Dermatological Treatment**, 2018;31(5). doi:10.1111/dth.12704.

PASSERON, T.; GENEDY, R.; SALAH, L.; FUSADE, T.; KOSITRATNA, G.; LAUBACH, H. J. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society for Laser in Dermatology. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. 2019; 33:987-1005.

RODRIGUES, M.; PANDYA, A. G. Melasma: clinical diagnosis and treatment options. **Australasian Journal of Dermatology**, 2015;56:151–163.

ROUZAUD, F.; COSTIN, G. E.; YAMAGUCHI, Y.; VALENCIA, J. C.; BERENS, W. F.; CHEN, K. G. Regulation of constitutive and UVR-induced skin pigmentation by melanocortin 1 receptor isoforms. **FASEB Journal**, 2006;20:1927-9.

SAWAYA, M. E.; GARLAND, L. D.; ROTHE, M. J.; HONIG, L. S.; HSIA, S. L. Estrogen and progesterone receptors in lentigo maligna. **British Journal of Dermatology**, 1988;118:69-71.

SHANKAR, K.; GODSE, K.; AURANGABADKAR, S.; LAHIRI, K.; MYSORE, V.; GANJOO, A. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. **SafetyLit Journal**. 2014; 4:165–186.

XU, Z.; WANG, C.; XING, X.; ZHANG, C.; XIANG, L. F. Efficacy and safety of the combination of oral tranexamic acid and intense pulsed light versus oral tranexamic acid alone in the treatment of refractory Riehl's melanosis: A prospective, comparative study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2024;23(6):2049-2057. doi:10.1111/jocd.16257.

YAO, H.; SHEN, S.; GAO, X.; FENG, J.; SONG, X.; XIANG, W. Definition of refractory melasma and its treatment: a review. **The Journal of Lasers in Medical Sciences**. 2024;39(1):118. Published 2024 Apr 29. doi:10.1007/s10103-024-04066.