PRINCÍPIOS ATIVOS TÓPICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO MELASMA - UMA REVISÃO NARRATIVA

CRISTINA FERREIRA B. DO NASCIMENTO
EUNICE VITÓRIA S. DA CONCEIÇÃO
JOICI DAIANE B. DE PAULA
JOSILAENNE O. DOS SANTOS

KEYLA IANE DONATO B. COSTA

GUANAMBI
2022

Resumo

Melasma é uma discromia que afeta áreas foto expostas da face, caracterizada pela formação de manchas irregulares e acastanhadas. Esta revisão narrativa objetiva-se em apresentar os princípios ativos tópicos utilizados na despigmentação ou clareamento do melasma. Esse estudo foi realizado de fevereiro a maio de 2022 através da base de dados eletrônica Pubmed, utilizando o termo de busca no idioma inglês: despigmenting treatment AND melasma. Os resultados terapêuticos obtidos têm sido promissores e eficazes durante o determinado tempo de tratamento, porém, necessita de maiores estudos sobre os mesmos para que seja definido seus riscos e benéficios de forma mais especifica tal como sua concentração para uma aplicabilidade mais efetiva.

Palavras chave: melasma**,** ativos despigmentantes, tratamento, clareamento e despigmentação.

Abstract

Melasma is a dyschromia that affects photoexposed areas of the face, characterized by the formation of irregular, brownish spots. This narrative review aims to present the topical active principles used in the depigmentation or lightening of melasma. This study was carried out from February to May 2022 through the electronic database Pubmed, using the search term in English: depigmenting treatment AND melasma. The therapeutic results obtained have been promising and effective during the given time of treatment, however, further studies on them are needed to define their risks and benefits in a more specific way, such as their concentration for a more effective applicability.

Keywords: melasma, depigmenting actives, treatment, lightening and depigmentation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

KA	Ácido kójico
DOPA	Dopamina
MMI	Metimazol
HQ	Hidroquinona
UV	Radiação Ultravioleta
UVB	Raios Ultravioleta B
UVA	Raios Ultravioleta A

ECR Estudo Controlado Randomizado

AT Ácido Tranexâmico

INTRODUÇÃO

Melasma é uma discromia cutânea que afeta áreas foto expostas da face, caracterizada pela formação de manchas irregulares e acastanhadas. Essa dermatose é adquirida pela produção em excesso de melanocitose e melanina, responsáveis pela pigmentação da pele (MAZON, 2017).

Essa discromia se apresenta em três tipos, sendo eles o melasma epidérmico que é o aumento da melanina na camada mais superficial da pele (epiderme); o melasma dérmico que apresenta como característica o depósito de melanina ao redor dos vasos, ou seja, um aumento perivascular. No melasma misto vai ocorrer uma pigmentação epidérmica mais suave e o mesmo é caracterizado por apresentar um pigmento azul-cinza. (BARBOSA, GUEDES; 2018).

Segundo Cunha; Silva e Oliveira (2020), a predisposição do melasma não tem definição exata, dentre os fatores etiológicos correlacionados a sua causa, estão os contraceptivos orais, gravidez, disfunções na tireoide, radiação ultravioleta, idade fértil, radicais livres, alterações hormonais, medicamentos fototóxicos e predisposição genética.

Conforme os estudos efetuados na população brasileira em 2013, Barbosa e Guedes (2018) relatam

que, embora o melasma acometa ambos os sexos e idades, o mesmo ocorre constantemente em mulheres com idade média entre 20 a 40 anos e apresenta-se como primordial relato indesejável nas consultas dermatológicas.

Nas palavras de Cesário (2015) essa discromia hiperpigmentante não apenas constrange a pessoa afetada como gera prejuízos nos relacionamentos interpessoais podendo desencadear depressão, estresse emocional, doenças sistemáticas e ansiedade.

Dentre os agentes despigmentantes dermatológicos utilizados no processo terapêutico do melasma, destacam-se os de maior eficácia nas classes de dermato abrasivos, esfoliantes, retinóides, derivados fenólicos e entre outros ativos que de forma genérica agem na área afetada interferindo na transferência e produção da melanina, clareando e precavendo futuras hiperpigmentações (CESÁRIO, 2015).

O objetivo desse estudo é evidenciar os princípais ativos despigmentantes tópicos utilizados no tratamento do melasma.

METODOLOGIA

A pesquisa trata-se de uma revisão de narrativa de cunho exploratório descritivo, realizada de fevereiro a junho de 2022 através da base de dados eletrônica Pubmed e Google Acadêmico utilizando o termo de busca no idioma inglês: despigmenting treatment AND

melasma e tranexamic acid AND melasma que apresentou 266 artigos, contendo o idioma francês, alemão e inglês. Dentre os artigos encontrados, 10 foram selecionados para contribuição da pesquisa, dentro do período de 2012 a 2022. Ainda dentre os artigos encontrados, 256 foram descartados por fugir do tema proposto, não conter informações teóricas sucintas sobre o tema em questão, com ano superior a dez anos de publicação, artigos que não estavam disponíveis na íntegra, que possuíam estudos em animais, homens, mulheres com cloasma e estudos que tratavam de terapêuticas orais e físicas, como recursos de eletrotermofototerapia para o melasma.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Metimazol Tópico

De acordo com MALEK, et al (2013), o Metimazol 5% é utilizado em manchas hiperpigmentantes resistentes a hidroquinona (4%). A descoberta do despigmentante MMI foi em 2002, onde na aplicação tópica do mesmo, notou-se a eficácia na inibição da peroxidase, tirosinase e em outras etapas da melanogênese. O MMI possui efeito bem tolerado na pele, em inodoro, não possui associação com efeitos

mutagênicos e/ou citotóxicos, tem alta proteção na ação solar e não sofre imediata auto-oxidação; devido tais vantagens sobre outros despigmentantes é um possível tratamento para a hiperpigmentaçao anti-melasma. Os respectivos autores fizerem dois estudos com relato de casos em duas pacientes com 50 e 34 anos que já haviam recebido o tratamento com HQ, mas, com o mesmo não obtiveram resultados, já a terapia com o MMI mostrou-se eficácia no período de dois meses com seu uso diário.

Ácido azelaico

Ácido dicarboxílico que atua na tirosinase e nas enzimas mitocondriais, gerando direto efeito citotóxico nos melanócitos, inibindo a síntese de DNA e reduzindo a produção dos radicais livres. De acordo estudos realizados, a concentração de (20%) de ácido azelaico corresponde a (4%) de HQ, sua ação consiste na redução da intensidade e do tamanho da hipermelanose e seus efeitos colaterais apesar de mínimos são compostos por irritação cutânea, sensação de queimação, descamação, prurido e eritema leve. Contudo, referentes dados à cerca do ácido azelaico como tratamento para o melasma são escassos e requisita-se de mais estudos (NOMAKHOSI, HEIDI; 2018).

Cremes Combinados

Estudos feitos por Rivas, Pandya (2013), mostraram que a utilização da tripla combinação usando acetonido de fluocinolona (0,01%), HQ (4%) e tretinoína (0,05%) possuem eficácia altamente segura para o tratamento do melasma. A combinação de ácido glicólico tamponado (10%), protetor solar, hidroquinona (4%) e ácido ascórbico, aplicado duas vezes ao dia reduziu significamente a hiperpigmentação. Outra formulação em gel contendo ácido glicólico a (10%) HQ a (2%) e ácido kójico a (2%) também se tem mostrado bastante eficaz.

Cisteamina

Através de estudos por meio de dois ensaios clínicos controlados por placebo, randomizados e duplocego; Kasraee, et al (2019) demonstraram a eficácia da cisteamina ao tratarem o melasma até então resistente à fórmula de kligman - creme pignorm . O creme de cisteamina foi utilizado uma vez ao dia durante quatro meses e após este período a aplicação foi mantida de forma quinzenal. As duas pacientes não tiveram efeitos colaterais durante a terapia e nos seguintes três anos após a sua administração. Por ser uma molécula natural, anticancerígena, antimutagênica, antimelanoma e ter potente eficácia, em um futuro próximo é possível substituir agentes despigmentantes com altos efeitos colaterais como a HQ.

Ácido Ascórbico

Segundo Nomakhosi, Heidi (2018), O ácido ascórbico também chamado de vitamina C vem de origem vegetal e frutas cítricas, este micronutriente é um hidrossolúvel com funcionalidades potentes, o mesmo tem a habilidade de reduzir a dopaquinona e atuar como um antioxidante que, por sua vez é avistado em grandes quantidades na pele humana. A sua adição em efeitos fotoprotetores pode prevenir o absorvimento da radiação prejudicial dos raios UVB e UVA, mas, como a vitamina C contém estabilidade e permeabilidade restringida; pode suceder irritações indesejadas na pele e alergia. A nova literatura mostra que o sucesso do ácido ascórbco é embasado na terapia combinada e, de acordo estudos clínicos a vitamina C adicionada ao iontoforese e em comparação com a hidroquinona, se obteve perfeitos resultados e efeitos colaterais aceitáveis.

Hidroquinona

Um dos ativos mais conhecidos e utilizados para o tratamento da hiperpigmentação é a Hidroquinona que tem a capacidade de inibir uma enzima responsável pela síntese de variados tipos de melanina como a tirosinase, sua inibição tem por consequência uma ação da redução

e clareamento da região afetada pelo melasma. A HQ pode ser aplicada como pomada em (2%), que será de ação efetiva, mas, também possui sua fórmula em outra porcentagem, como (4%). Seu uso pode levar a algumas decorrências, tais como irritações, alergias, efeitos reversos, e rubor, devido aos efeitos colaterais é considerado um medicamento de uso por prescrição, podendo ser também associados a outros ativos para um maior e melhor resultado, a HQ é bastante utilizada nessas associações, em diversas dosagens (KERSCHER, BUNTROCK; 2020).

Ácido kójico

Sendo ele um ácido metabólico da família fungicida de uso significativo em cosméticos com finalidade clareadora, outro meio de uso também é como aditivo alimentar com proposito de prevenção do escurecimento da pele. No decorrer dos anos o KA apresentou resultados mistos, onde foi visto uma importante eficácia quando combinado á outras substâncias como a HQ, outro ponto positivo é que os derivados estáveis do mesmo oferece uma melhor eficácia na penetração, favorecendo o clareamento da pele hiperpigmentada (HOLLINGER, et al (2018).

Ácido tranexâmico

De acordo com Wang et al (2019), foi avaliada através de seis estudos a eficácia do ácido tranexâmico, cinco desses estudos demonstraram diminuição expressiva do melasma e na revisão dessas pesquisas ficou evidenciado de forma estatisticamente abrangente que o ácido tranexâmico é tão eficaz quanto a HQ. Kim et al (2016) relatam que o mecanismo de ação do AT ainda não é evidente, mas, pressupõem que age através da inibindo da síntese de melanina, interferindo dessa maneira na interação entre os queratinócitos e melanócitos, as pacientes que se encontram testes não tiveram efeitos adversos.

Alfa arbutin

Segundo Costa, Adilson et al (2012), o alfa arbutin também conhecido como 4-hidroxifenil α-D-glicopiranosideo sendo um agente despigmentante, atua na melanogenese de tal forma na qual inibe a enzima tirosinase como mecanismo primordial. Após tratamentos de melasmas misto e dérmico por tempo equivalente á 06 meses com hidroquinona e subsequentemente associado ao alfa arbutin

juntamente com o uso de proteção solar, ficou explicito a segurança e eficácia do mesmo. Desta forma o alfa arbutin se mostra beneficente no propósito de minimizar prováveis hiperpigmentações relacionadas a procedimentos luminosos e evitar um possível melasma recorrente de laser.

AGENTES BOTÂNICOS: NOVOS EXPERIMENTOS

Extrato de amoreira

Segundo Nomakhosi, Heidi (2018) e Hollinger et al (2018) a amoreira é um Morus alba, planta derivada da família Moraceae. Sua raiz, casca e folhas secas possuem como principal componente o Mulberrosídeo F, que age inibindo a atividade dopa oxidase da tirosinase e a eliminação de superóxido, assim como na formação e transferência de melanina. Através de um estudo randomizado simples-cego investigou-se a eficácia e segurança do uso de 75% do óleo de amora na intervenção terapêutica do melasma comparado com placebo. As respostas evidenciaram uma expressiva melhora das

manchas no grupo que se encontrava em tratamento.

Extrato de alcaçuz

A glabridina, seu composto principal é extraída a partir da raiz da perene erva Glycyrrhiza glabra linneva. Contém propriedades que inibem a tirosinase resultando na supressão da melanogêne, de forma que não afeta a síntese de DNA e a pigmentação estimulada por UVB; são anti-inflamatórias e elimina espécies reativas de oxigênio. Em vitro dispõe dezesseis vezes maior efeito clareador da pele em relação a HQ e em estudo via duplo-cego com partição de dezoito pacientes do sexo feminino foi verificada a eficácia do ativo contendo glabridina e outros ingredientes que agiram em vários mecanismos da melanogênese com significativa redução do pigmento e maior aumento no brilho da face comparado com creme de HQ á (4%)

(HOLLINGER, et al, 2018).

Dois outros populares agentes ativos do alcaçuz são a isoliquirtina e a liquirtina, que agem removendo o hiperpigmento epidérmico ou dispersando a melanina por toda a região espinhosa e basal. Os resultados dos três estudos de ensaios clínicos utilizando estes compostos constatou que o alcaçuz é um eficaz e seguro

agente clareador (NOMAKHOSI, HEIDI; 2018). Através de um estudo duplo-cego mediante face dividida com vinte pacientes femininas que apresentavam melasma do tipo epidérmico, as que foram tratadas com (20%) de liquirtina evidenciou melhora notável das manchas em contrapartida ao lado que foi aplicado o creme veículo, sendo que ambos tiveram o mesmo tempo de uso: quatro semanas, duas vezes ao dia (HOLLINGER, et al; 2018).

Glucosamina

Amino-monossacarídeo presente nos tecidos humanos, a N-Acetil-D-Glucosamina apresenta ação clareadora na hipermelanose por reduzir nos melanócitos a melanina e precaver a glicosilação na tirosinase. O ensaio clínico randomizado demonstrou que a associação da nicotinamida com a acetil glucosamina mostrou efeitos mais satisfatórios do que o uso isolado da glucosamina; a combinação dos dois ativos também atestou ser mais eficiente se associado diariamente ao fator de proteção solar, sendo uma possível alternativa a HQ (NOMAKHOSI, HEIDI; 2018).

Soja

Os dois inibidores naturais da serina protease da soja são a tripsina e Bowman-Brink, sua via de ação é interferindo na transferência de melanossomas e na fagocitose dos queratinócitos, este processo resulta no clareamento da pigmentação (NOMAKHOSI, HEIDI; 2018).

Estudos realizados com mulheres evidenciaram que o uso do extrato de soja aplicado durante o período de três meses uma vez ao dia teve uma média redução de (12%) da hiperpigmentação. Outro estudo controlado randomizado duplo-cego comparou a eficiência de um recente hidratante não desnaturado de soja a uma via solo na terapia interventiva de sessenta e cinco pacientes do sexo feminino, as conclusões foram mais promissoras em termos de melhora das manchas, tom e aspecto da face e linhas finas de expressão, se comparado com a via solo. Os resultados satisfatórios de vários ECR deram apoio e consentimento à utilização clínica do extrato de soja como terapia em peles com hipermelanose (HOLLINGER, et al; 2018).

Mequinol

De acordo com Nomakhosi, Heidi (2018), o mequinol é utilizado como alternativa a HQ devido possuir propriedades com menos componentes que podem propiciar irritações na pele. Sua formulação é a concentração (0,01%) de tretinoína com alta potência de penetração, pressupõe que

seu modo de ação seja através da inibição da tirosinase, e comprovou ser um eficiente método terapêutico na despigmentação melanogênica, inclusive em peles de fototipios IV, V e VI. Por ser um ativo com concentração programada é requisitado uma receita médica.

Lignina Peroxidase

Conforme Hollinger et al (2018), derivada de um fungo pertencente a árvore Fanerochaete chrysosporiume, a enzima lignina peroxidase atua na quebra e oxidação da melanina. A estrutura da lignina nas árvores que se encontram em processo decomposição possui aspecto similar á melanina, ocasionando a descoloração. Através de um estudo duplo-cego, pareado, randomizado e controlado por face dividida, realizado em centro único com cinquenta e uma mulheres foi ministrado de um lado da face o creme ativo de lignina peroxidase que clareou a pele de forma consideravelmente mais observável e rápida do que a (2%) de HQ e placebo administrado do outro lado. Por conseguinte, mostrou-se um propício ativo despigmentante clareador.

Hesperidina

Encontrada especialmente nas membranas e cascas de frutas cítricas, é um bioflavanóide notório por sua ação antioxidante e

antiinflamatória que age inibindo a melanina sem ocasionar a citotoxidade, reduzindo a atividade que a tirosinase exerce, fortalecendo a barreira da pele, além de proteger contra danos induzidos pela UVA nos fibroblastos e induzidos pela oxidação que afetam o colágeno (NOMAKHOSI, HEIDI; 2018).

Niacinamida

Vitamina B3 presente nas células humanas possui uma importante ação antioxidante através das reações enzimáticas na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato e também como nicotinamida adenina dinucleotídeo. Sendo assim, de forma reduzida NADH E NADPH agem bem como coenzima redox, portanto, são utilizados na concentração de 5% em dermatocosméticos, onde estudos duplo-cegos inspecionados apresentam que em três meses de uso tópico de cosméticos contendo 5% de niacinamida foi visível aspectos de melhora em pele com sinais de envelhecimento e hiperpigmentação (KERSCHER, BUNTROCK; 2022).

Arbutin

Com base em Boo (2021) a arbutina tem uma estrutura molecular de D-glicose que está ligada a HQ. Com o efeito de minimizar o teor de melanina,

reduz a atividade da tirosinase de aspecto dependente em melanócitos humanos sem abaixar significativamente a viabilidade celular. Quando há acréscimo deste glicosídeo aos produtos cosméticos, a HQ pode ser formada em um nível diferente sujeitando-se das condições de armazenamento, e quando a arbutina é sobreposta na pele, a HQ vai se produzir por exibição aos microrganismos da pele ou UV. Métodos como extração de plantas, bioconversão de HQ e síntese química, são utilizados no preparo do arbutin, porém, a eficiência deste glicosídeo vai variar de acordo os métodos de extração e purificação.

CONCLUSÃO

Dados os expostos fatos, percebe-se que o melasma é uma problemática desafiadora, pois o seu tratamento é demorado e complexo, não tem cura e na maior parte dos casos promove apenas um clareamento parcial da área afetada pelas manchas.

Apesar da hidroquinona mesmo com o passar dos anos permanecer sendo o padrão ouro como método terapêutico por seu imediato efeito despigmentante, as pesquisas evidenciam que

outros ativos vêm sendo cada vez mais utilizados em associações ao seu uso a fim de conter efeitos colaterais adversos ocasionados pelo mesmo. As opções naturais tem-se mostrado promissoras alternativas a essas combinações assim como na substituição da HQ. Embora seja notória a eficácia desses novos experimentos botânicos as limitações e escassez de estudos sobre esses compostos dificulta saber de forma mais específica seu mecanismo de ação, assim como seus riscos e benefícios se efetivam em longo prazo; por essa razão há uma necessidade de mais pesquisas e testes acerca da sua administração.

Todavia, é aconselhado que independente do ativo tópico administrado para tratar o melasma seja adicionado o fator de proteção para cada fototipo de pele, pois assim tem-se um maior êxito nos resultados do clareamento como também evitar exposições prolongadas a UV prevenindo desta maneira reaparecimento da hipermelanose.

REFERÊNCIAS:

BARBOSA, K. L.; GUEDES, M. R. M. **Melasma: tratamento e suas implicações estéticas.** Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2018. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=melasma%3A+tratament

o+e+suas+&btnG=#d=gs_qabs&t=1656546733625&u=%23p%3DFHNCe-rhJ1IJ. Acesso em 29 de junho de 2022.

BOO, Y. C. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 7, p. 1129, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356362/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

CESARIO, G. R. **Principais ativos utilizados no tratamento de melasma**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2015. Disponível em: http://ulbrahttp://ulbra-to.br/bibliotecadigital/publico/home/documento/105to.br/bibliotecadigital/publico/home/documento/105. Acesso em: 10 de março de 2022.

COSTA, A. et al. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achro max y l® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4% Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 4, núm. 1, 2012, pp. 22-30, 2012. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <

https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678005.pdf>. Acesso em: 29 de junho de 2022.

CUNHA, I. G.; DA SILVA, C. P.; OLIVEIRA, G. B. B. PRINCIPAIS TRATAMENTOS DO MELASMA. **HUMANIDADES E TECNOLOGIA(FINOM)**, v. 23, n. 1, p. 302–315, 2020. Disponível em: http://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1185#:~:text=O%20seu%20tratamento%20tem%20o,microdermoabras%C3%A3o%20lasers%20e%20luz%20pulsada. Acesso em: 10 de março de 2022.

HOLLINGER, J. C.; ANGRA, K.; HALDER, R. M. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 11, n. 2, p. 28–37, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552273/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

KASRAEE, B.; MANSOURI, P.; FARSHI, S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. **Journal of cosmetic dermatology**, v.

18, n. 1, p. 293–295, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30537063/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

KERSCHER, M.; BUNTROCK, H. Topische Behandlung von Pigmentstörungen mit kosmetischen und pharmazeutischen Wirkstoffen. **Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, v. 71, n. 12, pág. 944-949, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146766/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

KIM, S. J. et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. Clinical and experimental dermatology, v. 41, n. 5, p. 480–485, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27135282/. Acesso em: 27 de junho de 2022.

MALEK, J. et al. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole: Topical methimazole for melasma. **Dermatologic therapy**, v. 26, n. 1, p. 69–72, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384022/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

MAZON, V. F. P. UTILIZAÇÃO DO LASER NO TRATAMENTO DO MELASMA. **Revista**

Maiêutica, Indaial, v. 1, n. 01, pág. 75-84, 2017, v. 1, p. 75-84, [sd]. Disponível em: https://core.ac.uk. Acesso em: 10 de março de 2022.

NOMAKHOSI, M.; HEIDI, A. Opções naturais para o manejo do melasma, uma revisão**. Journal of cosmetic and laser therapy: publicação oficial da European Society for Laser Dermatology**, v. 20, n. 7-8, pág. 470-481, 2018b. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461133/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

RIVAS, S.; PANDYA, A. G. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidencebased review. **American journal of clinical dermatology**, v. 14, n. 5, p. 359–376, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881551/. Acesso em: 07 de abril de 2022.

WANG, J. V.; JHAWAR, N.; SAEDI, N. Tranexamic acid for Melasma: Evaluating the various formulations. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, v. 12, n. 8, p. E73–E74, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531176/. Acesso em: 27 de junho de 2022.