

Resposta terapêutica da cisteamina no tratamento do melasma
Therapeutic response of cysteamine in the treatment of melasma
Respuesta terapéutica de la cisteamina en el tratamiento del melasma

Recebido: 03/04/2020 | Revisado: 05/04/2020 | Aceito: 15/04/2020 | Publicado: 15/04/2020

Franciely Vanessa Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-2275>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: franciely.costa@ufsc.br

Letícia Silva de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4161-5242>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: leticiasilva_s@hotmail.com.br

Pâmela Raquel Conradesque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3422-4566>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: pamela070598@gmail.com

Priscila Carniel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2097-0672>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: prisciicarniel@gmail.com

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar de que forma o uso da cisteamina no tratamento do melasma vem sendo trabalhado na literatura. Trata-se de uma pesquisa qualitativa do tipo revisão integrativa para identificação de produções sobre temas associados ao tratamento tópico do melasma com a cisteamina. A busca dos artigos foi através das bases de dados *Scopus*, *Science Direct* e *Pubmed* com a utilização dos termos: “melasma” e “cysteamine” e termos correspondentes no português. A pesquisa obedeceu aos critérios de inclusão: a) artigos b) estar disponível em texto completo c) recorte temporal de 01/01/2010 à 31/03/2020 d) estudos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os textos que não tinham relação com a temática ou apresentaram duplicatas. Do montante de 11 artigos apresentados, 6 foram selecionados por afinidade à temática de

busca, sendo 5 artigos excluídos pelos critérios supracitados. A resposta terapêutica da cisteamina para o tratamento do melasma é positiva, reduzindo as lesões hiperpigmentadas e com efeitos adversos controláveis com a duração do tratamento. Não foram encontradas evidências do uso da cisteamina associada a outros ativos ou procedimentos dermatológicos.

Palavras-chave: Melasma; Hipermelanose; Cisteamina.

Abstract

The aim of this study was to evaluate how the use of cysteamine in the treatment of melasma has been studied in the literature. This is a qualitative research of the type integrative review to identify productions on topics associated with topical treatment of melasma with cysteamine. The search for the articles was carried out through the *Scopus*, *Science Direct* and *Pubmed* databases using the terms: “melasma” and “cysteamine” and corresponding terms in Portuguese. The research followed the inclusion criteria: a) articles b) be available in full text c) time frame from 01/01/2010 to 31/03/2020 d) studies available in Portuguese, English or Spanish. As exclusion criteria, texts that were unrelated to the theme or had duplicates were disregarded. Of the amount of 11 articles presented, 6 were selected by affinity to the search theme, with 5 articles excluded by the aforementioned criteria. The therapeutic response of cysteamine for the treatment of melasma is positive, reducing hyperpigmented lesions and with controllable adverse effects over the duration of treatment. There was no evidence of the use of cysteamine associated with other active substances or dermatological procedures.

Keywords: Melasma; Hypermelanosis; Cysteamine.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar cómo se ha estudiado en la literatura el uso de cisteamina en el tratamiento del melasma. Esta es una investigación cualitativa del tipo de revisión integrativa para identificar producciones sobre temas asociados con el tratamiento tópico del melasma con cisteamina. La búsqueda de los artículos se realizó a través de las bases de datos *Scopus*, *Science Direct* y *Pubmed* utilizando los términos: "melasma" y "cisteamina" y los términos correspondientes en portugués. La investigación siguió los criterios de inclusión: a) artículos b) estar disponibles en texto completo c) plazo del 01/01/2010 al 31/03/2020 d) estudios disponibles en portugués, inglés o español. Como criterio de exclusión, los textos que no estaban relacionados con el tema o tenían duplicados no se tuvieron en cuenta. De la cantidad de 11 artículos presentados, 6 fueron seleccionados por afinidad con el tema de búsqueda, con 5 artículos excluidos por los criterios antes mencionados. La respuesta terapéutica de la

cisteamina para el tratamiento del melasma es positiva, reduce las lesiones hiperpigmentadas y tiene efectos adversos controlables durante la duración del tratamiento. No hubo evidencia del uso de cisteamina asociada con otras sustancias activas o procedimientos dermatológicos.

Palabras clave: Melasma; Hipermelanosis; Cisteamina.

1. Introdução

O melasma é uma condição crônica que se caracteriza pela manifestação de manchas escuras na pele, principalmente na face, que afeta mais frequentemente as mulheres. Não há uma causa definida, mas esta condição pode estar relacionada ao uso de anticoncepcionais femininos, à gravidez e, principalmente, à exposição solar. O componente genético também configura um fator significativo para o surgimento da hipermelanose. O melasma ocorre em todas as raças, principalmente em pessoas com fototipos mais altos e expostas à radiação solar. É recorrente e refratária o que torna um desafio para se ter controle e resposta terapêutica adequada (Miot, Miot, Da Silva, & Marques, 2009; Steiner, Feola, Bialeski, & de Moraes e Silva, 2009).

Várias são as linhas de tratamento para o controle do melasma. O tratamento tem por finalidade o clareamento das manchas e a prevenção destas, se possível, com menor número possível de efeitos adversos. Muitos ativos tópicos são utilizados para o tratamento: hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico, ácido kójico, ácido glicólico, ácido elágico, ácido tranexâmico (Austin, Nguyen, & Jagdeo, 2019; McKesey, Tovar-Garza, & Pandya, 2019; Spadafora, Pereira, Leite, Yoshida, & Santos, 2019; Steiner et al., 2009). O tratamento tópico atua em vários mecanismos: inibição da tirosinase (umas das principais enzimas envolvidas na formação da melanina), inibição das espécies reativas de oxigênio, remoção da melanina (*peelings*), supressão não seletiva da melanogênese (Steiner et al., 2009).

Além do tratamento tópico, antioxidantes como pycnogenol®, licopeno, betacaroteno também são utilizados na forma de sólidos orais para o tratamento do melasma e tem apresentado bons resultados (Pinto et al., 2015; Wanick, Zink, & Lopes, 2011). Estudo realizado por Pinto e colaboradores (2015) demonstrou que o uso diário de 2 comprimidos de 50 mg por 90 dias de pycnogenol® foi bastante efetivo e seguro. Pycnogenol® é o extrato da casca de *Pinus pinaster*, um antioxidante potente e bem conhecido rico em compostos fenólicos monoméricos e flavonoides condensados (Ni, Mu, & Gulati, 2002). Uma outra pesquisa avaliou a associação de licopeno, betacaroteno e *Lactobacillus johsonii* e fotoprotetor UVA/UVB e os

autores chegaram à conclusão de que o tratamento mostrou-se eficaz nos meses de verão (Wanick et al., 2011).

Seguindo as linhas de tratamento, procedimentos como laser, luz intensa pulsada e microagulhamento são utilizados no tratamento do melasma (Agostinho, Oliveira, Urzedo, Cunha, & Machado Filho, 2018; Braghiroli & Conrado, 2018; Diosti et al., 2012; Lima, 2015; Steiner et al., 2011). O microagulhamento, também conhecido como terapia de indução percutânea de colágeno, possui uma ampla gama de aplicações incluindo rejuvenescimento da pele, cicatrizes de acne, cicatrizes cirúrgicas, melasma e administração transdérmica de medicamentos. Usado isoladamente ou em associação com ativos tópicos, o tratamento é efetivo no clareamento de manchas (Alster & Graham, 2018; Lima, 2015). A luz intensa pulsada é dispositivo que emite luz de alta intensidade, policromática, incluindo feixe de luz com comprimentos de onda que variam de 400 a 1200nm, com duração de pulso de dois a 200ms. O tratamento é indicado para efélides, melanoses solares, epilação, fotorejuvenescimento e melasma. No entanto, para o melasma o tratamento é controverso pois pode haver exacerbação após a aplicação. É necessário a realização da luz intensa pulsada com duração de pulso longo e baixa energia para reduzir o risco (Kalil, Reinehr, & Milman, 2017). A fototermólise fracionada (laser fracionado) também é indicada para o tratamento do melasma. Apresenta bons resultados, é segura e eficaz e uma possível alternativa para se somar aos tratamentos convencionais (Steiner et al., 2011).

Sendo assim, o tratamento do melasma requer a combinação de várias modalidades como agentes de fotoproteção, clareadores de pele tópicos e orais e procedimentos. Tratamentos novos e eficazes estão expandindo o arsenal terapêutico e a cisteamina é um desses novos agentes tópicos (Austin et al., 2019; Grimes, Ijaz, Nashawati, & Kwak, 2019). Posto isto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar de que forma o uso da cisteamina no tratamento do melasma vem sendo trabalhado na literatura.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa com abordagem qualitativa, feito através de pesquisas na literatura, para identificação de produções sobre temas associados ao tratamento tópico do melasma com a cisteamina, levantados e discutidos no período de 2010 a 2020 (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Souza, Silva, & Carvalho, 2010).

Neste estudo buscou-se apresentar a temática do uso da cisteamina em tratamentos tópicos do melasma baseado nas publicações de artigos científicos que exploram este assunto,

buscando o uso e a eficácia deste tratamento na hipermelanose. A busca dos artigos foi através das bases de dados *Scopus*, *Science Direct* e *Pubmed* com a utilização dos termos: “melasma” e “cysteamine” e termos correspondentes no português. A pesquisa obedeceu aos critérios de inclusão: a) artigos b) estar disponível em texto completo c) recorte temporal de 01/01/2010 à 31/03/2020 d) estudos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os textos que não tinham relação com a temática ou apresentaram duplicatas.

Do montante de 11 artigos apresentados pela busca nas bases de dados, 6 foram selecionados por afinidade à temática de busca, sendo 4 artigos excluídos por duplicação e 1 artigo excluído por não ser relacionado com o assunto.

3. Resultados e Discussão

Diante dos achados, um artigo foi publicado no ano de 2020, três artigos são do ano de 2019, um artigo do ano de 2018 e um artigo do ano de 2015. Dos 6 artigos incluídos neste estudo, identificou-se que a maioria deles foi publicada no ano de 2019. Desta forma, percebe-se que o uso da cisteamina no tratamento do melasma é bastante recente. Três artigos são de revisão e três artigos são de pesquisa clínica.

Os artigos selecionados estão apresentados no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1. Artigos selecionados segundo critérios de inclusão.

Autor/ Ano/País	Revista	Objetivo	Tipo de Estudo	Base de Dados
Atallah, Charcosset & Greige- Gerges (2020) Líbano	Journal of Pharmaceutical Analysis	Compilar dados de estabilidade e quantificação da cisteamina bem como fornecer uma visão geral das várias aplicações biológicas da cisteamina com foco em sua aplicação na pele.	Revisão	Science Direct
Austin, Nguyen & Jagdeo (2019) EUA	Journal of Drugs in Dermatology	Avaliar tratamentos tópicos para o tratamento do melasma e fornecer recomendações baseadas em evidências para uso clínico.	Revisão Sistemática	Pubmed Scopus
Grimes, Ijaz, Nashawati & Kwak (2019) EUA	International Journal of Women's Dermatology	Analisar tratamentos orais e tópicos novos e emergentes para o melasma.	Revisão	Science Direct
Kasraee, Mansouri & Farshi (2019) Irã	Journal of Cosmetic Dermatology	Relatar o tratamento do melasma resistente de uma paciente com cisteamina.	Pesquisa clínica	Pubmed Scopus
Farshi, Mansouri & Kasraee (2018) Irã	Journal of Dermatological Treatment	Determinar a eficácia da cisteamina no tratamento de pacientes com melasma usando Dermacatch® como uma ferramenta de medição colorimétrica da pele	Pesquisa clínica	Pubmed Scopus
Mansouri Farshi Hashemi & Kasraee (2015) Irã	British Journal of Dermatology	Estudar a eficácia do creme de cisteamina a 5% no tratamento de pacientes com melasma.	Pesquisa clínica	Pubmed Scopus

Fonte: elaborado pelos autores, 2020.

No Quadro 1 estão listados os artigos encontrados para esta revisão. Para cada artigo listado foi descrito os autores, ano e local; periódico em que foi publicado; o objetivo do estudo, qual tipo de estudo e a bases de dados que estão indexados.

Atallah e colaboradores (2020) publicaram um artigo de revisão com aspectos interessantes relacionados a propriedades físico-químicas que interferem diretamente na estabilidade da cisteamina. A cisteamina é altamente solúvel em água e com um ponto de fusão de 67,3°C. Possui um odor muito forte, característico da molécula de enxofre presente, o que dificulta seu uso como despigmentante. É instável em solução e oxida facilmente em pH

alcalino. Por isso a necessidade de uso de sistemas antioxidantes em formulação e estabilização em pH ácido, evitando a perda de propriedades farmacológicas. Além das propriedades físico-químicas, o artigo relata as atividades biológicas da cisteamina, entre elas o tratamento da hiperpigmentação.

Austin e colaboradores (2019) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados avaliando tratamentos tópicos do melasma. Foram identificados 35 artigos relacionados à pesquisa. As substâncias ativas encontradas para o tratamento do melasma foram: ácido azelaico, cisteamina, fator de crescimento epidérmico, hidroquinona lipossomal, lignina peroxidase, extrato de amora, niacinamida, extrato de *Rumex occidentalis*, ácido tranexâmico, terapia de combinação tripla (hidroquinona, tretinoína e fluocinolona acetonida), 4-n-butilresorcinol, ácido glicólico, ácido kójico, aloe vera, ácido ascórbico, ácido dióico, ácido elágico e arbutin, flutamida, extrato de *Petroselinum crispum*, sulfato de zinco. A cisteamina, a terapia de combinação tripla e o ácido tranexâmico receberam boas recomendações clínicas para o tratamento do melasma. Relatou-se que a cisteamina tem excelente eficácia, no entanto, apresenta alguns efeitos adversos como eritema, prurido e irritação. Uma outra revisão foi publicada analisando tratamentos orais e tópicos para o melasma. Os agentes tópicos citados no estudo foram hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico, vitamina C, tretinoína, niacinamida, arbutin, glucosamina, mequinol, ácido tranexâmico, metimazol, flutamida, cisteamina entre outros. Esta revisão cita a publicação de Mansouri e colaboradores (2015), estudo selecionado para esta revisão e que será transcrito a seguir (Grimes et al., 2019).

Estudos de pesquisa clínica foram realizados usando a cisteamina como ativo de tratamento para o melasma. Um dos estudos realizados em 2019 reportou um caso de uma paciente, 44 anos, com melasma resistente à fórmula de *Kligman*, que foi tratada com cisteamina. Houve melhora das lesões hiperpigmentadas após uso diário do creme de cisteamina depois de 2 e 4 meses (Kasraee, Mansouri, & Farshi, 2019). Outro trabalho semelhante realizado pelos mesmos autores avaliou a eficácia da cisteamina usando Dermacatch®. A pesquisa foi realizada com 40 pacientes, 20 usaram placebo e 20 usaram creme com cisteamina. O creme de cisteamina mostrou eficácia na diminuição do conteúdo de melanina das lesões, conforme estabelecido pelo Dermacatch® como um novo método de medição (Farshi, Mansouri, & Kasraee, 2018). Outra pesquisa avaliou a eficácia do creme de cisteamina a 5% no tratamento de pacientes com melasma. Participaram do estudo 50 pacientes, 25 usaram placebo e 25 usaram creme com cisteamina a 5%. A eficácia dos tratamentos foi determinada através do Mexameter®, avaliação do MASI (Melasma Area Severity Index),

escala IGA (Investigator's Global Assessment) e questionário, após 2 e 4 meses. Concluiu-se que o creme de cisteamina a 5% foi eficaz no tratamento do melasma (Mansouri et al., 2015).

Diante do exposto, é importante destacar a contribuição das publicações para o contexto do uso clínico da cisteamina no tratamento do melasma. Apesar de haver vários tratamentos para esta condição, o melasma continua sendo um desafio já que é uma condição crônica, refratária e recorrente. As publicações de pesquisa clínica trazem contribuições que auxiliam prescritores e formuladores em suas respectivas áreas de formação. Os prescritores podem aplicar este conhecimento na sua prática clínica e os formuladores podem criar a fórmula adequada seguindo os princípios da farmacotécnica e criando um produto aceitável, seja na indústria farmacêutica ou em farmácias magistrais. Há poucas publicações sobre o uso da cisteamina no melasma, mas já aparece como um ativo promissor na área de dermatologia.

4. Considerações Finais

Entre os artigos pesquisados para realização deste trabalho, verificou-se que os mesmos são recentes demonstrando crescimento nos últimos anos. A partir da revisão, conclui-se que a resposta terapêutica da cisteamina para o tratamento do melasma é positiva, reduzindo as lesões hiperpigmentadas e com efeitos adversos controláveis com a duração do tratamento. Os artigos de pesquisa clínica sugerem aos prescritores o uso de cisteamina a 5% uma vez ao dia no período noturno por 15 minutos e após este tempo retirar o produto. O tempo de tratamento pode variar de 8 a 16 semanas. Este tempo é a fase mais intensiva do tratamento. Após a fase intensiva, aplica-se a cisteamina duas vezes por semana, continuamente. O uso do filtro solar é indispensável durante todo o tratamento. Os estudos ainda relatam o desagradável odor da cisteamina proveniente do enxofre presente na estrutura química da cisteamina. Isso é um aspecto negativo e um desafio para os formuladores mascarar o cheiro incômodo da substância.

Não foram encontradas evidências do uso da cisteamina associada a outros ativos ou procedimentos dermatológicos. Sendo assim, é importante novos estudos de base clínica sobre o uso da cisteamina de forma isolada ou em associação com outros ativos e procedimentos dermatológicos.

Considera-se importante o uso dos clareadores tópicos no tratamento do melasma, desde que realizados de modo seguro e por profissionais capacitados, evitando-se assim colocar em risco a saúde dos pacientes.

Os tratamentos, sejam eles formulações de uso externo, sólidos orais ou com uso de microagulhamento, luz pulsada ou lasers, contribuem para a melhora da qualidade de vida do paciente pela elevação da autoestima e a aceitação da própria imagem.

Sugerem-se trabalhos futuros em que o uso de cisteamina associados a outros despigmentantes sejam avaliados em protocolos de pesquisa clínica.

Referências

Agostinho, G. L. P. L., Oliveira, R. T. G. de, Urzedo, A. P. da S., Cunha, M. G. da, & Machado Filho, C. D. S. (2018). Avaliação comparativa do tratamento de melasma com microagulhamento associado ou não ao drug delivery. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, *10*(3), 216–220.

Alster, T. S., & Graham, P. M. (2018). Microneedling: A review and practical guide. *Dermatologic Surgery*, *44*(3), 397–404.

Atallah, C., Charcosset, C., & Greige-Gerges, H. (2020). Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. *Journal of Pharmaceutical Analysis*.

Austin, E., Nguyen, J. K., & Jagdeo, J. (2019). Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Drugs in Dermatology*, *18*(2), 1156–1171.

Braghiroli, C. S., & Conrado, L. A. (2018). Microagulhamento e distribuição transepidérmica de drogas. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, *10*(4), 289–297.

Diosi, G. de M., Mulinari-Brenner, F., Neto, J. F., Werner, B., do Nascimento, A., & Piva, F. M. (2012). Avaliação clínica e histológica de pacientes com melasma refratário tratadas com laser de érbio: Yag fracionado. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, *4*(1), 114–120.

Farshi, S., Mansouri, P., & Kasraee, B. (2018). 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. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(2), 182–189.

Grimes, P. E., Ijaz, S., Nashawati, R., & Kwak, D. (2019). New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(1), 30–36.

Kalil, C. L. P. V., Reinehr, C. P. H., & Milman, L. de M. (2017). Luz Intensa Pulsada: Revisão das indicações clínicas. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 9(1), 9–16.

Kasraee, B., Mansouri, P., & Farshi, S. (2019). Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(1), 293–295.

Lima, E. D. A. (2015). Microagulhamento em melasma facial recalcitrante: uma série de 22 casos *. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 90(6), 917–919.

Mansouri, P., Farshi, S., Hashemi, Z., & Kasraee, B. (2015). Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 173(1), 209–217.

McKesey, J., Tovar-Garza, A., & Pandya, A. G. (2019). Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*.

Miot, L. D. B., Miot, H. A., Da Silva, M. G., & Marques, M. E. A. (2009). Fisiopatologia do melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84(6), 623–635.

Ni, Z., Mu, Y., & Gulati, O. (2002). Treatment of melasma with Pycnogenol®. *Phytotherapy Research*, 16(6), 567–571.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM. Santa Maria/RS. Disponível em: http://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-PesquisaCientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 05 Abril 2020.

Pinto, C. A. S., Delfes, M. F. Z., Reis, L. M. dos, Garbers, L. E., Passos, P. C. V. da R., & Torre, D. S. de. (2015). Uso do pycnogenol no tratamento do melasma. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 7(3), 218–222.

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102–106.

Spadafora, M. C. F. de A., Pereira, Ma. D., Leite, R. S., Yoshida, E. H., & Santos, N. S. dos. (2019). Os benefícios dos despigmentantes para o tratamento do melasma e rejuvenescimento facial. *Revista Saúde Em Foco*, 599–608.

Steiner, D., Arantes, C., Buzzoni, B., Vinicius, T., Cunha, R., & Urano, A. (2011). Melasma e laser fracionado não ablativo (1540nm): um estudo prospectivo. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 3(1), 37–40.

Steiner, D., Feola, C., Bialeski, N., & de Moraes e Silva, F. A. (2009). Tratamento do melasma: Revisão sistemática. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 1(2), 87–94.

Wanick, F. B. F., Zink, B. S., & Lopes, R. F. (2011). Avaliação da eficácia do licopeno , beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* no tratamento de manutenção do melasma durante o verão : um estudo comparativo. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 3(4), 297–301.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Franciely Vanessa Costa – 55%

Letícia Silva de Souza – 15%

Pâmela Raquel Conradesque – 15%

Priscila Carniel – 15%