

CISTEAMINA: SEU PAPEL NO TRATAMENTO DO MELASMA

THE ROLE OF CYSTEAMINE IN THE TREATMENT OF MELASMA

Angelina Zippel Hirt¹
Adiajnye Leslye Antunes Estorillo²

RESUMO: A cisteamina surgiu como um promissor tratamento para o melasma. Este estudo busca levantar dados sobre o mecanismo de ação e resultados de artigos já publicados sobre o tema. A classificação ocorreu levando-se em consideração o período de tempo de 10 anos e os descritores, melasma e cisteamina, nas principais bases de dados. Após análise dos artigos encontrados, a cisteamina apresenta-se como uma opção eficaz e segura. Entretanto, por se tratar de uma nova finalidade para este ativo, conclui-se que mais estudos são necessários.

Palavras Chave: Melasma. Cisteamina. Cysteamine hydrochloride.

ABSTRACT: Cysteamine has emerged as a promising treatment for melasma. Considering its mechanism of action and previously presented results in published articles, this paper has a data collection purpose. The adopted criteria in choosing the articles considered the last 10-year period and the descriptors, melasma and cysteamine, in the main databases. After analyzing the articles, it is possible to ensure that cysteamine presents itself as an effective and safe option. However, as it is a new purpose for this asset, it is concluded that more studies are needed.

Keywords: Melasma. Cysteamine. Cysteamine hydrochloride.

INTRODUÇÃO

A exponencialidade de alcance das mídias de massa, puderam ampliar a “indústria cultural da beleza” onde percebe-se uma busca incessante por um padrão. Diante deste contexto encontramos modelos estéticos, tanto faciais como corporais, do que seria belo neste cenário. E a busca pela aceitação nos diversos grupos sociais, faz com que cada dia mais pessoas queiram estar dentro destas referências (BALDANZA; ABREU, 2010).

A face, por se tratar de uma área totalmente exposta, ao apresentar alterações

¹ Biomédica Esteta e Patologista Clínica, formanda da Unisociesc SBS - SC. Pós- graduada em Estética e Cosmetologia. Graduada em Administração Empresarial pela Universidade do Contestado e especialista em Finanças pelo Ibmecc PR. Atua na área de Estética há 5 anos. E-mail: angelinazhirt@gmail.com.

² Biomédica Patologista Clínica, formanda no Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Microbiologista e pós graduanda em Auditorias da Saúde, pelo Grupo Pró Minas, professora na Unisociesc de São Bento do Sul; sócia proprietária do laboratório Proll Vida. E-mail: adi_leslye@hotmail.com.

pigmentares pode desencadear prejuízos psicossociais ao indivíduo que não estiver bem consigo mesmo. Aqueles acometidos pelo melasma alegam sentir autoestima baixa, vergonha, relações interpessoais afetadas negativamente e até mesmo pensamentos suicidas. Assim através de observações na vivência profissional, acadêmica e social, este estudo busca aprofundar-se em uma nova opção para o tratamento do melasma. Tanto profissionais da área quanto pacientes, sabem o quanto é difícil tratar uma pele hiperpigmentada, o caminho é longo, cheio de erros, acertos e exige grande disciplina e dedicação de ambos os lados (BECKER *et al.*, 2017).

O melasma é uma alteração de cor na pele, decorrente de uma hiperprodução dos melanócitos, sendo esta, desencadeada principalmente, pela radiação ultravioleta. Também pode estar relacionada a fatores hormonais, vasculares, genéticos e proteínas ligadas a tirosinase. O tratamento do melasma geralmente associa produtos de fotoproteção com altos índices de fator de proteção solar (FPS) a cosméticos que atuam diretamente na melanogênese, entretanto, não se pode afirmar sobre o sucesso do tratamento ou ainda, uma vez amenizado, que não haverá recidiva (MIOT *et al.*, 2009; STEINER *et al.*, 2009; PASSERON; PICARDO, 2018).

A cisteamina, ativo conhecido desde a década de 70, surgiu como uma opção disponível. Muito utilizada para o tratamento de outras patologias como por exemplo, a cistinose, doença que acomete os rins, este ativo vem recebendo grande atenção por parte dos pesquisadores, que buscam uma nova opção para o tratamento do melasma. A cisteamina é produto da degradação da coenzima A, também há afirmações que, a cisteamina é um antioxidante biológico presente nos mamíferos, e, não apresenta risco mutagênico ou carcinogênico como pode ser observado na utilização da hidroquinona, considerada opção padrão ouro, para o tratamento do melasma (HSU *et al.*, 2013; HOLLYWOOD *et al.*, 2020; MANSOURI *et al.*, 2018).

Sabe-se que os pacientes mais atingidos por esta patologia são mulheres em idade fértil, com fototipos entre III e V (segundo a classificação de Fitzpatrick) e dentre o total de indivíduos acometidos pelo melasma, cerca de 10% a 20% dos pacientes, são homens (BECKER *et al.* 2017). Pretende-se que este levantamento de dados, seja relevante para estudantes e profissionais da área, assim como a população em geral interessada no assunto. O presente estudo busca levantar mais informações a respeito do mecanismo de ação e resultados em pacientes tratados com a cisteamina tópica.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica, cuja natureza da pesquisa foi descritiva e o método qualitativo. O período da pesquisa abrangeu o espaço de 01/01/2010 a 31/10/2020 nas seguintes bases de dados: periódicos da CAPES, Pubmed, Scielo utilizando-se dos seguintes descritores: cisteamina e melasma, tanto em inglês como português. Sendo que foram encontrados,

respeitando o período dos últimos 10 anos e os descritores, 12 artigos.

Desenvolvimento

O melasma é uma alteração de origem pigmentar, caracterizado com máculas castanhas escuras ou avermelhadas em regiões frontal, malares, mandibulares, nasal e supralabial. Ocorrem concomitantemente nos dois lados da face, com prevalência em mulheres, fototipos entre III e V, em idade fértil e pós menopausa. Podem apresentar-se em plano epidérmico, dérmico ou misto. Apresenta grandes chances de cronicidade, recidiva e refratariedade pós tratamento. O nome Melasma, do grego, que significa negro (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017; KHERADMAND *et al.*, 2019; BECKER *et al.*, 2017; MIOT *et al.*, 2009).

Pouco se sabe como originaram-se os diferentes tons de pele, contudo classificam-se em diferentes tipos de pigmentos. O tom da pele é proveniente da melanina, pigmento produzido pelos melanócitos, e, quanto maior sua atividade fisiológica, mais escuro o nível de fototipo. Há uma contribuição, quanto tons de colorações, por parte dos carotenóides, que são pigmentos exógenos, responsáveis pelo tom amarelado da pele, e, ainda pode ser observada, a hemoglobina, que soma aos tons vermelho e azul de regiões endógenas. Os tipos de pigmentos também podem ser classificados em Eumelanina (marrom/negro) e Feomelanina (vermelho/amarelados). Todos possuem o mesmo número de melanócitos espalhados pelo corpo, entretanto existe uma diferença entre a atividade do melanócito, do melanossoma e o tipo de melanina sintetizada, que faz com que exista as diferentes tonalidades de pele (MIOT *et al.*, 2009).

Os melanócitos são células dendríticas originadas a partir da crista neural, encontram-se em epiderme e derme. A produção de melanina ocorre dentro do melanócitos em estruturas denominadas de melanossomas. Algumas enzimas, como por exemplo, a tirosinase dão o sinal inicial para melanogênese, a melanina, por sua vez, é sintetizada através de interações ribossomo, retículo endoplasmático e complexo de golgi, onde recebe uma membrana e passa a ser denominada de melanossoma (MIOT *et al.*, 2009).

Após a biossíntese, os melanossomas carregados de melanina são transferidos através dos dendritos para os queratinócitos, em média, um melanócito consegue atender de 30 a 36 queratinócitos. A melanina ali depositada, tem função de dar cor à pele e de proteger contra a radiação ultravioleta (MIOT *et al.*, 2009).

Os três principais fatores para o início da melanogênese, são a enzima Tirosinase, Tyrp 1 e Tyrp2. Tendo como resultado final, a Eumelanina ou a Feomelanina. Durante o processo, a tirosina é oxidada pela tirosinase e resulta em L-DOPA, novamente, oxidada pela mesma enzima, se converte em Dopaquinona. Na etapa a seguir, ocorre a diferenciação de Eu ou

Feomelanina. A Dopaquinona, na presença da cisteína, resulta em Feomelanina, e, na sua ausência, o resultado final será Eumelanina (MIOT *et al.*, 2009).

A Eumelanina é um biopolímero insolúvel, com tons que variam do marrom ao preto. Sua função é absorver e dispersar os raios ultravioletas. Já a Feomelanina apresenta variação do amarelo ao vermelho e é solúvel. Na presença de raios ultravioletas sofre degradação, gerando radicais livres. Fator este, que pode estar ligado ao surgimento de neoplasias em maior percentual em peles mais claras. Além dos fatores citados, ainda podem estimular a melanogênese muitas outras substâncias como alfa-MSH, citocinas, histaminas, peroxidases, beta-endorfinas entre outros (MIOT *et al.*, 2009).

Muitas podem ser as causas para o surgimento do melasma, entretanto, não se pode associar a apenas uma, e por este motivo é considerada uma doença multifatorial. Dentre os fatores em questão, destacam-se exposição aos raios ultravioleta, fatores genéticos (cerca de 60% dos casos apresentam histórico familiar), fatores hormonais (como contraceptivos ou reposição hormonal), drogas e cosméticos fotossensibilizantes, disfunções endócrinas, raça, alterações vasculares, drogas anticonvulsivantes, stress liberando ACTH e MSH (hormônio estimulador de melanócito) (BECKER *et al.*, 2017; OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017).

Os raios ultravioletas incidentes na pele, estimulam tanto melanócitos quanto queratinócitos. Nos melanócitos, ocorre a ativação de receptores MC1R que estimulam o MSH. Os queratinócitos liberam MSH, histaminas, fator de crescimento de queratinócito (KFG) que ativam também, tirosinase e PAR-2 responsáveis por transferir os melanossomas para os queratinócitos. Na área do melasma também pode-se encontrar elastose solar em cerca de 80% a 90% dos casos, e, alterações de vascularização, decorrentes do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (BECKER *et al.*, 2017; KWON *et al.*, 2019).

A identificação do melasma pode ser feita através de exame clínico. Utilizando a metodologia da dermatoscopia, as manchas revelam-se como epidérmicas quando surgem acastanhadas e em formas de redes regulares, já as dérmicas apresentam coloração cinza azulada e perdem sua regularidade. E o melasma misto, caracteriza-se pela apresentação das duas características. Já no uso da lâmpada de Wood, quanto maior a concentração de melanina epidérmica, maior é a absorção da luz, no caso dérmico, não existe esta visualização. Para o melasma misto, relata-se que em alguns pontos a luz é absorvida e em outros não. Um dos principais questionamentos da lâmpada de wood, é que em peles fototipo V e VI, não há diferenças na absorção de luz, mesmo na presença de melasma epidérmico. Na dermatoscopia também vemos a vascularização, um dos pontos que podem estar atrelados ao surgimento do melasma (MIOT *et al.*, 2009; TAMLER *et al.*, 2009).

Além destes métodos, também é utilizado o MASI (Índice de área e gravidade do

melasma), o qual é representado por uma fórmula matemática onde em uma escala de pontuação que varia de 0 a 48 pontos, a face é dividida em 4 regiões distintas e recebe a pontuação avaliando, região onde o melasma se encontra (índice pré definido), área (índice variável), pigmentação (índice variável) e homogeneidade (índice variável). Desta maneira, para montar a fórmula temos, para região, testa (30%), malar esquerdo (30%), Zigomático direito (30%) e mento (10%); para área, onde A 0 = não afetado, 1 = <10%, 2 = 10% a 29%, 3 = 30% a 49%, 4 = 50% a 69%, 5 = 70% a 89%, 6 = 90% a 100%; D para pigmentação 0 = ausente, 1 = muito leve, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = máximo e H para homogeneidade 0 = ausente, 1 = muito leve, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = máximo (BECKER *et al.*, 2017).

$$\text{MASI} = 0,3 A (D+H) + 0,3 A (D+H) + 0,3 A (D+H) + 0,1 A (D+H)$$

E para avaliação da qualidade de vida do portador do melasma, utiliza-se o MelasQol, onde são aplicadas 10 questões sobre emoções, relações pessoais e atividades do dia a dia, com escala de 1 para nunca até 7 para sempre (BECKER *et al.*, 2017).

O tratamento do melasma age em suas principais causas, pigmentação, vascularização, foto envelhecimento, processo inflamatório. Pode ser composto por ativos tópicos, incluindo fotoproteção, agentes clareadores e despigmentantes; orais, nutracêuticos, compostos naturais ou medicamentos de uso restrito; tecnologias aplicadas como lasers, microagulhamento, luz intensa pulsada, peelings ou a combinação destas opções. Entretanto nenhum destes tratamentos assegura sucesso no tratamento (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017).

Após diagnosticado o melasma, inicia-se seu tratamento e por não haver uma causa específica, o plano de tratamento tenta incluir vários fatores que possam estar estimulando a melanogênese. O uso da fotoproteção é de extrema importância para evitar o retorno do melasma ou piorar o quadro. Estudos sugerem que protetores com óxido de ferro, além de proteger contra o espectro UVA/UVB, também atuam como barreira contra a luz visível azul, provenientes de alguns eletrônicos em geral (KWON *et al.*, 2019).

Ativos despigmentantes também são utilizados, o mais conhecido de todos é a hidroquinona, que impede a melanogênese por inibição competitiva da tirosinase, entretanto, este ativo se mostrou altamente carcinogênico, eleva o risco de ocronose exógena e despigmentação definitiva. Outras substâncias com a mesma eficácia e mais seguras estão disponíveis no mercado como 4-n-butilresorcinol, niacinamida, ácido azelaico, ácido ascórbico, resveratrol, ácido kójico. Além do uso individual da hidroquinona, é muito utilizado, principalmente por profissionais da área médica, uma combinação de ativos, conhecida como

Fórmula de Kligman ou terapia de tripla combinação, onde tem-se como despigmentante a hidroquinona, um anti-idade como a tretinoína e um corticosteróide para inibir a inflamação local. Porém muitos estudos demonstram que após o termino do tratamento, ocorre recidivas ou aparecimento de áreas hipopigmentadas (KNOW *et al.*, 2019; KASREE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

Outro ativo utilizado no tratamento do melasma é o ácido tranexâmico, tópico, injetável ou oral, age inibindo a conversão do plasminogênio em plasmina. Pode ser de uso oral limitada a profissionais médicos devido sua ação antifibrinolítica, tópico em cremes e injetável em associação ao microagulhamento ou em infusões intradérmicas. Apresenta bons resultados, porém limitados (KWON *et al.*, 2019).

O uso dos equipamentos de laser podem ser uma opção quando associados a outros tratamentos. Os lasers, podem atuar nas vascularizações presentes no quadro além de alcançar planos dérmicos que não serão tratados com agentes tópicos. Podem ser citados exemplos como luz intensa pulsada, laser fracionado não ablativo a 1550nm, laser granada de ítrio dopada com neodímio de 1.064 nm, entre outros. Alguns geram menos calor que outros, fator importante a ser observado, pois sabe-se que o calor pode agravar o melasma, assim a escolha do profissional habilitado e do aparelho é imprescindível para bons resultados. Atualmente, existe um laser conhecido como picossegundos, que entrega a mesma energia dos outros, porém em tempo menor, diminuindo o risco de calor local, entretanto sugere-se mais estudos (KNOW *et al.*, 2019; JOHNSON; MARRONE; OM, 2020).

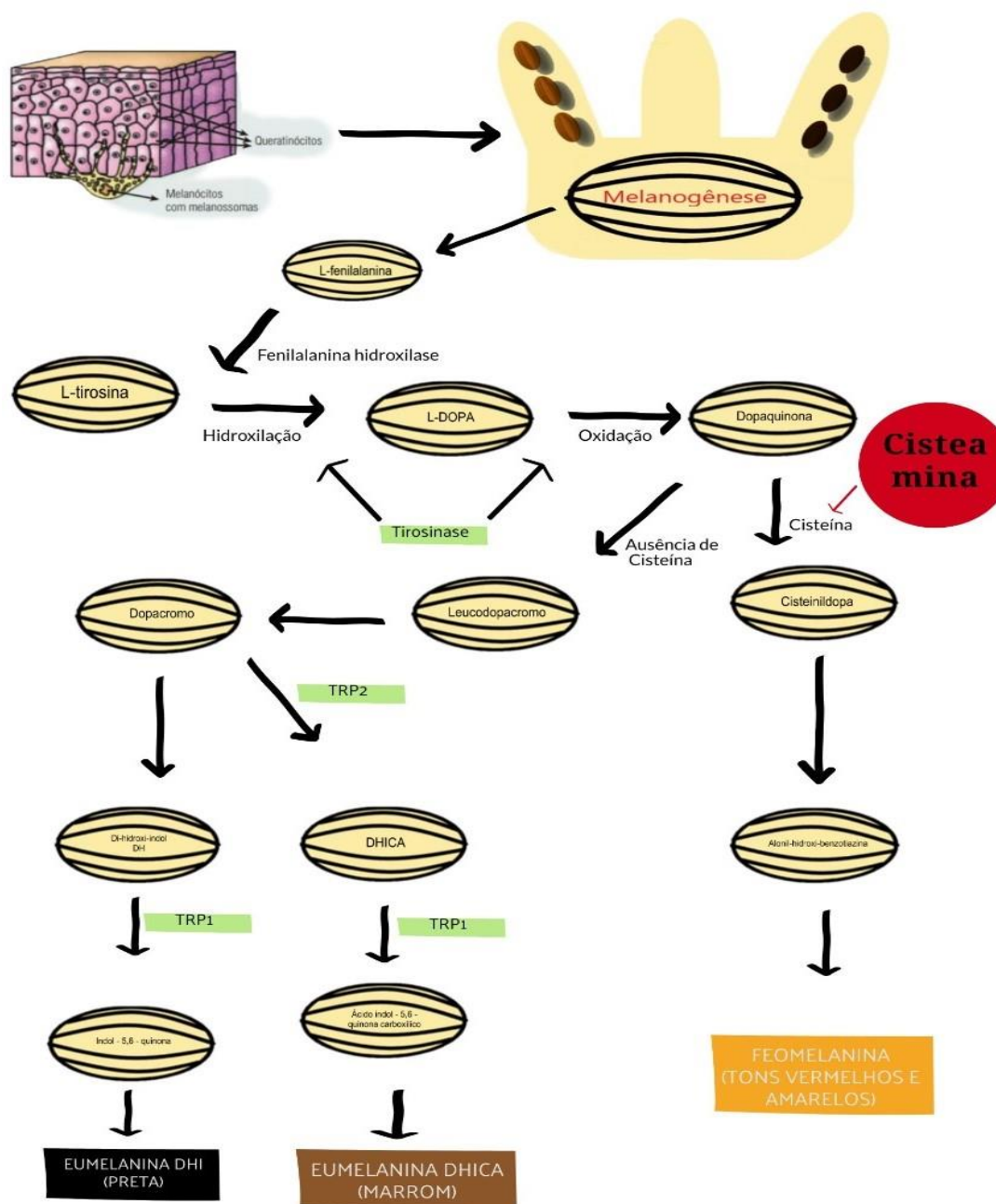
Outra linha de tratamento bastante conhecida são os agentes capazes de promover *pellings*, que podem ser descamações muito superficiais, superficiais, médias ou profundas, contudo, existe grande risco de hiperpigmentação pós inflamatória, especialmente em fototipos mais altos. O *peeling* promove o desprendimento de células epidérmicas e subsequente sua regeneração, de maneira que a melanina já depositada seja removida (KWON *et al.*, 2019).

Todas as opções citadas, visam regular alguns dos fatores que podem causar o melasma, porém nenhum deles garante resultados duradouros e alguns ainda representam risco à saúde do paciente. Assim, com intuito de encontrar novos e melhores ativos para o tratamento do melasma, surgiram alguns estudos sobre a cisteamina.

A cisteamina é um aminotiol endógeno, originado da degradação da coenzima A, utilizada no ciclo do ácido cítrico. Suas proporções plasmáticas são abaixo do mínimo detectável. Um dos mecanismos de ação da cisteamina, quando utilizada em baixas concentrações, é a de transportar cisteína para dentro das células, contribuindo para a síntese de glutatona, um poderoso antioxidante. Durante a melanogênese a cisteína induz à formação de Feomelanina. Além disso o ativo não é mutagênico ou carcinogênico, sendo seguro seu uso (BESOUW *et al.*,

2013; MIOT *et al.*, 2009).

Esquema 1 – Processo de melanogênese



Fonte: Rivitti (2014, p. 19); Harris (2016, p.56). Adaptado pelas autoras.

Resultados e Discussão

Os estudos selecionados totalizaram 12 publicações, sendo 7 pesquisas clínicas, 3 artigos de revisão e 2 estudos de caso. O período em que foram publicados demonstra que o uso da

cisteamina em disfunções pigmentares de pele, especificamente melasma, é relativamente novo, pois foi encontrado 1 estudo em 2015, 1 em 2017, 1 em 2018, 1 em 2019 e 8 em 2020. Para a discussão, seguiremos a ordem cronológica de publicação.

Em 2015, Mansouri *et al.* publicam um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, onde 50 pacientes com melasma epidérmico, fazem uso da cisteamina a 5% e de placebo, por 4 meses. A instrução é de que todos os participantes utilizassem o produto recebido por 3 horas a noite e uso regular de protetor solar FPS 50 durante o dia. As avaliações ocorreram através do índice Masi, do Mexameter e da IGA (Avaliação Global do Investigador), no momento inicial da pesquisa, no segundo e quarto mês. Ao final do estudo, 3 pacientes haviam sido afastados por reações adversas e 13 pessoas do grupo cisteamina, relataram eritema, coceira, queimação, irritação, acne, odor de enxofre. Os pacientes que apresentaram reações adversas foram aconselhados a utilizar o creme por 15 minutos/dia e aumentar o tempo aos poucos, até chegar a três horas, o que solucionou o problema, três casos mais graves foram acompanhados com medicação e conseguiram voltar ao estudo. Ao final, a conclusão foi de que a cisteamina apresentou resultado favorável no melasma epidérmico, mesmo em pacientes já tratados com outras substâncias, como a hidroquinona. Um dos pontos a serem observados neste estudo é de que um dos pesquisadores trabalha na Scientis Pharma, indústria que produz o creme de cisteamina, entretanto, o mesmo declarou não estar envolvido na coleta e análise de dados.

Em 2017, lançam outro estudo parecido com o anterior, o que difere é o método de medição, onde foi utilizado o Dermacatch, o qual se mostra mais fidedigno que o Mexameter. Neste, 20 pacientes receberam creme de cisteamina e 20, placebo. Foram instruídos a utilizar por 3 horas por 4 meses. Neste estudo, 7 pessoas apresentaram reações adversas como eritema, coceira, irritação, não houve declarações sobre o odor e o resultado mais uma vez se demonstrou satisfatório, mesmo em pacientes resistentes a outros tratamentos.

Em 2018, o mesmo grupo de pesquisa (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018) lança um estudo de caso, demonstrando a eficácia da cisteamina em uma paciente com melasma epidérmico, resistente a Fórmula de Kligman. O creme de cisteamina foi utilizado por 3 horas, todos os dias, por 4 meses, após esse período foi instruído que a paciente utilizasse 2x na semana. O estudo monitorou o caso por três anos, onde os acompanhamentos foram realizados na consulta inicial, 2 meses, 4 meses e cada seis meses no período restante. O creme de cisteamina demonstrou alta eficácia, durante o tratamento não houve recorrência das lesões. Aqui a paciente foi instruída a não lavar o rosto antes da aplicação do creme e sua permanência deveria ser de 15 minutos diários.

Austin, Nguyen e Jagdeo (2019), fala sobre opções tópicas, fazendo uma revisão de 35 ensaios clínicos randomizados. Em seu estudo, consta os principais ativos utilizados para o

tratamento do melasma como ácido azeláico, cisteamina, fator de crescimento epidérmico (EGF), hidroquinona lipossomal, niacinamida, ácido tranexâmico, entre outros. O resultado do estudo foi de que ácido tranexâmico, terapia de tripla combinação e cisteamina foram indicados como melhor escolha, sendo que a cisteamina além de eficaz é segura. Entretanto sugere-se mais pesquisas a respeito da cisteamina para deliberar sobre dosagem e veículo ideal.

Em 2020, Karrabi *et al.* compararam o uso da cisteamina com aplicações de mesoterapia com ácido tranexâmico, onde 54 pacientes em um estudo duplo cego randomizado, aplicaram creme de cisteamina a 5% por meia hora antes de dormir por 4 meses ou tiveram sessões de mesoterapia 0,05ml (4mg/ml) a cada 4 semanas por 2 meses. Ambos os tratamentos mostraram-se igualmente eficazes, mas a cisteamina apresentou menos complicações comparada ao grupo de mesoterapia. Ao final, os autores sugerem mais estudos com número maior de participantes.

Karrabi, David e Sahebkar (2020), lançaram um estudo onde comparava o creme de cisteamina a Fórmula de Kligman. Cinquenta pacientes participaram do estudo, o grupo que recebeu cisteamina fez uso por 15 minutos diários. Ambos receberam protetor solar FPS 50. O estudo demonstrou que a cisteamina provocou menos reações adversas do que a Fórmula de Kligman, sendo uma boa opção para pacientes intolerantes a hidroquinona e que no índice Masi, a cisteamina apresentou melhor resultado. Os autores também sugerem mais estudos para corroborar com seus achados. Mathe, Baloguin e Yoo (2020) confirmam a eficácia da cisteamina sobre a terapia de tripla combinação através de seu estudo de caso, uma paciente com hiperpigmentação pós inflamatória refratária, utilizando da cisteamina obteve melhor resultado do que com seu tratamento anterior com a terapia.

Johnson, Marrone e Om (2020) relatam sobre o uso da cisteamina em conjunto com laser de granada de ítrio e alumínio dopado com neodímio de 650 microssegundos. O estudo consistiu em 4 pacientes que haviam utilizado hidroquinona no passado, fizeram uso de cisteamina por 15 minutos durante 4 meses e receberam 4 aplicações do laser mensais. Os resultados foram bons mas os autores sugerem mais estudos cegos, com mais indivíduos e formas de medição menos subjetivas.

Nguyen *et al.* (2020) e Lima *et al.* (2020), publicaram artigos comparando o creme de cisteamina a hidroquinona. Nguyen *et al.* (2020) iniciou o estudo com 20 participantes e finalizou com 16, 3 pacientes do grupo da cisteamina desistiram ou foram retirados por não utilizar o creme corretamente pois apresentava ardência e 1 do grupo da hidroquinona que apresentou rosácea. Os resultados foram compatíveis, entretanto a cisteamina não apresenta risco e o autor afirma que quanto maior o tempo de utilização da cisteamina, melhor são os resultados. Apesar do resultado favorável, os pesquisadores sugerem mais estudos com populações maiores. Este estudo foi financiado pela Scientis Pharma. O estudo brasileiro liderado por Lima *et al.* (2020) também

comparou cisteamina 5% com hidroquinona a 4%, o estudo envolveu 40 mulheres, embora o resultado da cisteamina tenha apresentando-se como inferior, ambos os estudos concordam que ela é um tratamento seguro e eficaz.

Babbush, Babbush e Krachemoune (2020) fizeram uma revisão sobre antioxidantes no tratamento do melasma reforçando o uso de antioxidantes como opção terapêutica nos tratamentos de distúrbio de pigmentação de pele. Foram estudados vitamina C, ácido azeláico, cisteamina, glutathione, carotenoides, cúrcuma longa, ácido elágico, ácido kójico, resveratrol. Sendo o melasma uma disfunção multifatorial, os antioxidantes podem ser utilizados na terapia combinada. E por fim, Costa *et al.* (2020) reforça, através de sua revisão, a cisteamina como opção no tratamento do melasma, sendo um ativo promissor com boa resposta terapêutica, com reações adversas controláveis e sugere novas pesquisas com a cisteamina, uso isolado ou combinado.

Quadro 1 – Resumo dos estudos selecionados

Autor, Ano	Revista e Base	População Analisada	Método	Resultados	Conclusão
MANSOURI P. <i>et al.</i> (2015)	British Journal of Dermatology PUBMED	Estudo duplo, cego, randomizado. População de 50 pacientes, homens e mulheres, com idade entre 18 a 50 anos. Duração 4 meses.	Uso do creme de cisteamina a 5% ou placebo, por 4 meses. Os resultados foram medidos por escore MASI, método de colorimetria Mexameter, questionário dos pacientes e IGA.	Todos os métodos apresentam resultados favoráveis a cisteamina.	O estudo demonstrou a eficácia significativa do produto no tratamento do melasma. Entretanto, um dos pesquisadores trabalha na Scientis Pharma.
FARSHI, S.; MANSOURI, P.; KASRAEE, B. (2017)	Journal of Dermatological Treatment PUBMED	Estudo duplo, cego, randomizado. População de 40 pacientes, homens e mulheres, com idade entre 18 a 50 anos. Duração 4 meses.	Utilização de creme de cisteamina ou placebo, noturno, por 4 meses. Os resultados foram medidos por escore MASI, método de colorimetria Mexameter e Dermacatch, questionário dos pacientes e IGA.	O estudo demonstrou a eficácia da cisteamina mesmo em pacientes resistentes a outros tratamentos.	A cisteamina é eficaz e segura para o uso no tratamento do melasma. Um dos pesquisadores trabalha na Scientis Pharma.

Autor, Ano	Revista e Base	População Analisada	Método	Resultados	Conclusão
KASRAEE, B.; MANSOURI, P.; FARSHI, S. (2018)	Journal of Cosmetic Dermatology PUBMED	Um paciente, 44 anos, com melasma resistente a fórmula de Kligman.	Creme de cisteamina durante 4 meses, todos os dias e 2x na semana, por 3 anos. Medidas colorimétricas, escore MASI e registro fotográfico.	O creme de cisteamina demonstrou alta eficácia e não houve recorrência do melasma durante o tratamento.	Por se tratar de um ativo seguro, a cisteamina é vista como uma possível opção de tratamento. Um dos pesquisadores trabalha na Scientis Pharma.
AUSTIN, E.; NGUYEN, J. K.; JAGDEO, J. (2019)	Journal of Drugs in Dermatology PUBMED	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre clareamento de melasma.	Identificação de 35 ensaios randomizados utilizando diversos agentes tópicos para tratamento do melasma, entre eles a cisteamina.	Ácido tranexâmico, terapia de tripla combinação e cisteamina foram indicados como melhor escolha. Sendo que, dentre eles, a cisteamina é a mais segura.	São necessárias mais pesquisas para definir a eficácia, a dosagem e o veículo ideal da cisteamina.
KARRABI, M, et al. (2020)	Archives of Dermatological Research PUBMED	Comparação entre o creme de cisteamina 5% e mesoterapia com ácido tranexâmico. 54 pacientes participaram do estudo.	MASI modificado e Dermacatch.	Os resultados foram bons em ambos os tratamentos mas os autores sugerem estudos com maior número de participantes.	Ambos os tratamentos mostraram-se igualmente eficazes mas a cisteamina apresentou menos complicações comparada ao grupo de mesoterapia.
KARRABI, M.; DAVID, J.; SAHEBKAR, M. (2020)	Skin Research & Technology PUBMED	Estudo duplo cego randomizado. 50 pacientes, receberam cisteamina 5% ou terapia de tripla combinação (hidroquinona, retinóico e betametasona), por 4 meses.	mMASI, IGA, fotografia padronizada.	Resultados promissores para a cisteamina. Os pesquisadores sugerem mais estudos com ativo para corroborar.	A cisteamina se apresentou como promissora no tratamento do melasma, especialmente para pacientes

Autor, Ano	Revista e Base	População Analisada	Método	Resultados	Conclusão
				com seus achados.	intolerante s a hidroquinona.
MATHE, N.; BALOGUN, M.; YOO, J. (2020)	Journal of Cosmetic Dermatology PUBMED	Uma paciente de 20 anos de idade, fototipo V, com hiperpigmentação pós inflamatória, resistente a terapia de tripla combinação, utilizou cisteamina a 5% por 4 meses.	Skin Color Catch.	Os autores observaram a redução de melanina em região da testa.	O estudo relata o uso bem sucedido e potencial recurso de tratamento a longo prazo, para pigmentações pós inflamatórias.
JOHNSON, B.; MARRONE, S.; OM, A. (2020)	The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology PUBMED	Três pacientes entre 41 e 67 anos, com diferentes fototipos, com histórico de tratamento com hidroquinona, sem sucesso.	Utilização do creme de cisteamina, por 15 minutos, durante 4 meses. Sessões mensais de laser Nd: YAG de 650 microssegundos 1064nm.	O estudo demonstra, através de registros, fotografia e avaliação pessoal de cada paciente, ser eficaz. No entanto, apresenta a limitação de fornecer avaliações pessoais subjetivas e não histológicas.	Os resultados foram satisfatórios, os pesquisadores sugerem mais estudos envolvendo a microscopia, colorimetria, mais pacientes e cegando os pesquisadores.
NGUYEN, J. et al. (2020)	Australian Journal of Dermatology PUBMED	Ensaio duplo, cego, randomizado. 20 participantes, 16 concluíram o estudo.	Foram orientados a utilizar cisteamina 5% por 15 minutos ou hidroquinona a 4% durante toda a noite por 4 meses. Exame facial, mMASI, fotografia clínica e questionário Qualidade de Vida.	Alguns participantes relataram vermelhidão, irritação, acne para cisteamina e 1 caso de surgimento de rosácea para hidroquinona. Ambos os grupos obtiveram resultados favoráveis e o grupo cisteamina apresentou resultado melhor	Embora tenha sido um estudo pequeno, os pesquisadores conseguiram demonstrar que a cisteamina pode ser tão eficaz quanto a hidroquinona. Novos estudos devem ser feitos, com populações maiores. Estudo financiado

Autor, Ano	Revista e Base	População Analisada	Método	Resultados	Conclusão
				após 16 semanas, assim entende-se que quanto maior o tempo de uso, mais benefícios.	pela Scientis Pharma.
LIMA, P. B. <i>et al.</i> (2020)	International Journal of Dermatology PUBMED	Ensaio clínico quase-randomizado, multicêntrico e avaliador cego. 40 mulheres.	Orientadas a utilizar cisteamina 5% ou hidroquinona a 4%, por 120 dias. mMASI, MelasQol, colorimetria, IGA.	Ambas apresentaram resultados favoráveis, entretanto os resultados de hidroquinona foram superiores.	Concluiu-se que a cisteamina 5% é segura e eficaz, mas demonstrou resultados inferiores a hidroquinona.
BABBUSH, K.; BABBUSH, R.; KHACHEMOUNE, A.(2020)	Journal of Drugs in Dermatology PUBMED	Revisão bibliográfica sobre o estresse oxidativo no melasma e a eficácia da terapia de antioxidantes.	Foram investigados: vitamina C, ácido azelaico, cisteamina, glutatona, carotenóides, cúrcuma longa, ácido elágico, ácido fólico, resveratrol.	O uso de terapias combinadas é muito utilizado no tratamento do melasma. Assim, a opção de antioxidantes é válida nestes casos.	Os pesquisados concluíram que os antioxidantes tem um papel razoável na terapia combinada do melasma.
COSTA, F. V. <i>et al.</i> (2020)	Directory of open access journals CAPES PERIÓDICOS	Pesquisa qualitativa do tipo revisão integrativa sobre o tratamento tópico do melasma com cisteamina.	Período de 01/01/2010 a 31/03/2020, com os descritores: melasma e cisteamina, nas seguintes bases Scopus, Science Direct e PubMed.	Por se tratar de um novo ativo para o tratamento do melasma, existem poucos artigos publicados, porém a cisteamina aparece como um ativo promissor.	O uso da cisteamina no melasma é positiva entretanto sugere-se novas pesquisas com o ativo isolado ou em combinação com outras terapias.

Fonte: As autoras (2020)

Conclusão

Sabe-se que o surgimento do melasma é multifatorial, para seu tratamento é necessário intervir de diversas formas, até o momento não existe um tratamento único que tenha bons resultados. A cisteamina surgiu como nova opção por se tratar de um ativo seguro, não mutagênico, não carcinogênico e que tem apresentado bons resultados. A questão da segurança no uso da cisteamina é de extrema importância, visto que tratamentos descontinuados podem apresentar recidivas e, nestes casos, pode ser empregada no lugar de ativos que apresentam toxicidade. O presente estudo possibilitou a observação, de que se faz necessário que mais estudos sejam desenvolvidos em relação a prática da utilização da cisteamina como clareador em melasma, tanto como opção de monoterapia como em associações de tratamento.

Diante deste contexto, o biomédico é considerado como uma profissão de potencial fortemente inclinado, visto que, dentre as 36 áreas de habilitação, pode atuar na estética propriamente dita, ou ainda, no campo da pesquisa, afim de testar eficácia, ou ainda, ampliar as possibilidades da empregabilidade da cisteamina.

Referências

AUSTIN, E.; NGUYEN, J. K.; JAGDEO, J. Topical treatments for melasma: a systematic review of randomized controlled trials. **Journal of drugs in dermatology**, v. 18, n. 11, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741361/>>. Acesso em: 28 out. 2020.

BABBUSH, K.M.; BABBUSH, R.A.; KHACHEMOUNE, A. The therapeutic use of antioxidants for melasma. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 19, n. 8, p. 788-792, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.5079>.

BALDANZA, R. F.; ABREU, N.R. Reflections on the influences of the cultural industry in the diffusion of aesthetic values: the Brazilian open TV and the standardizing of beauty. **Mediaciones sociales**, n. 7, p. 91-110, 2010. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4568123>. Acesso em: 02 out. 2020.

BECKER, S. *et al.* Melasma: na update onthe clinical pictura, treatment, and prevention. **Hautarzt**. v. 68, n. 2, p.120-126, feb. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3927-7>

BESOUW, M. *et al.* Cysteamine: an old drug with new potential. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 15-16, p. 785-792, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.02.003>.

COSTA, F. V. *et al.* Resposta terapêutica da cisteamina no tratamento do melasma. **Research, Society and development**, v. 9, n. 6, p. e75963468-e75963468, 2020. DOI:

<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3468>

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. **Journal of dermatological treatment**, v. 29, n. 2, p. 182-189, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1351608>.

HARRIS. M. I. N.C. *Pele: do nascimento a maturidade*. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2016.

HOLLYWOOD, J. *et al.* Use of human induced pluripotent stem cells and kidney organoids to develop a cysteamine/mtor inhibition combination therapy for cystinosis. **Journal of the american society of nephrology**, v. 31, n. 5, p. 962-982, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198276>. Acesso em: 05 out. 2020.

HSU, C. *et al.* Cysteamine cream as a new skin despigment product. **Journal of the american academy of dermatology**, v. 68, n. 4, 2018. Disponível em: <[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(12\)02060-9/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(12)02060-9/abstract)>. Acesso em: 02 out. 2020.

JOHNSON, B.; MARRONE, S.; OM, A. Novel combination of a 650-microsecond neodymium-doped yttrium aluminium garnet 1,064-nm laser and cysteamine cream for the treatment of melasma: a case study. **The journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 13, n. 3, p. 28-30, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308794/?from_term=cisteamina+melasma&from_exact_term=cysteamine+melasma&from_pos=6>. Acesso em: 28 out. 2020.

81

KARRABI, M. *et al.* Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. **Archives Dermatological Research**, Sep. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02133-7>.

KARRABI, M.; DAVID, J.; SAHEBKAR, M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: a randomized, double-blind clinical trial study. **Skin Research Technology**. 25 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/srt.12901>

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, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.12837>

KHERADMAND, M. *et al.* Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, v. 58, n. 11, p. 1231-1238, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.14497>.

KWON, S. H. *et al.* Melasma: atualizações e perspectivas. **Experimental Dermatology**, v. 28, n. 6, p. 704-708, Jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.13844>.

LIMA, P. B. *et al.* A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 12, p. 1531-1536, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.15146>.

MANSOURI, P. *et al.* Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **The british journal of dermatology**, v. 173, n. 1, p. 209-217, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251767/>>. Acesso em: 28 out. 2020.

MATHE, N.; BALOGUN, M.; YOO, J. A case report on the use of topical cysteamine 5% cream in the management of refractory postinflammatory hyperpigmentation (PIH) resistant to triple combination cream (hydroquinone, topical corticosteroids, and retinoids). **Journal of Cosmetic Dermatology**, 30 set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13755>.

MIOT, L. D. B. *et al.* Fisiopatologia do melasma. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 623-635, dez. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000600008>

NGUYEN J. *et al.* Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. **Australasian Journal of Dermatology**, 27 sep. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajd.13432>.

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-date comprehensive review. **Dermatology and Therapy (Heidelb)**, v. 7, n. 3, p. 305-318, sep. 2017 DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>

PASSERON, T.; PICARDO, M. Melasma, a photoaging disorder. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 31, n. 4, p. 461-465, jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12684>

RIVITTI, E. A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. Porto Alegre: Grupo A, 2014. E-book.

STEINER, D. *et al.* Tratamento do melasma: revisão sistemática. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 87-94, 2009. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/20/>>. Acesso em: 01 out. 2020.

TAMLER, C. *et al.* Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de wood. **Surgery & Cosmetolgy Dermatology**, v. 1, n. 3, p. 115-119, 2009. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br//detalhe-artigo/30>>. Acesso em: 12 out. 2020.