

Uso da cisteamina no tratamento de melasma

Cysteamine use in the treatment of Melasma

Resumo

Introdução

O melasma é uma condição crônica de difícil tratamento. A cisteamina tem sido recentemente utilizada como despigmentante, demonstrando resposta terapêutica positiva no controle do melasma.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência da cisteamina e de que forma ela vem sendo empregada no tratamento do melasma, segundo referências na literatura.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica feita através de pesquisas na literatura, para identificação de produções científicas sobre temas associados ao tratamento tópico do melasma com a cisteamina.

Resultados

Diante dos achados, nota-se que o uso dermatológico da cisteamina é recente e relativamente seguro se bem empregado, produzindo boa resposta. Porém, ainda dispomos de poucos trabalhos científicos mostrando seu uso na dermatologia e com amostra ampla de pacientes.

Conclusões

A partir desta revisão, conclui-se que a resposta terapêutica da cisteamina para o tratamento do melasma é satisfatória, reduzindo as lesões hiperpigmentadas e com efeitos adversos mais brandos, quando comparados ao uso da hidroquinona.

Abstract

Melasma is a chronic condition that is difficult to treat. Cysteamine has recently been used as a therapeutic option.

The aim of this study was to evaluate the efficiency of cysteamine and how it has been used in the treatment of melasma, according to references in the literature. This bibliographic review was carried out through searches in the literature, seeking scientific productions on topics associated with the topical treatment of melasma with cysteamine. In view of the findings, it is noted that the dermatological use of cysteamine is recent and relatively safe if well used, producing a good response. However, we still have few scientific studies showing its use in dermatology and with a large sample of patients.

From this review, it is concluded that the therapeutic response of cysteamine for the treatment of melasma is satisfactory, reducing the hyperpigmented lesions and with milder adverse effects, when compared to the use of hydroquinone.

Autora



Thaisa Macarini de Faria

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Cisteamina. Hiperchromia. Melasma.
Melasma dérmico. Cloasma.

Keywords

Cysteamine. Hyperchromia. Melasma.
Dermal melasma. Chloasma.

INTRODUÇÃO

Em nosso meio, um dos quadros de hiperpigmentação que mais leva os pacientes aos consultórios médicos é o melasma.

O melasma acomete comumente indivíduos em idade reprodutiva, principalmente mulheres, apresentando uma alta prevalência durante a gestação[1].

Ocorre em áreas fotoexpostas, com predileção pela face. É caracterizado visualmente por máculas acastanhadas com intensidade pigmentar variável, às vezes discreta, outras vezes muito acentuada causando aspecto desfigurante e gerando prejuízos emocionais ao paciente[1,2].

Pacientes com fototipos mais elevados (IV a VI) são os mais acometidos pelo melasma, assim como pessoas moradoras de regiões com clima quente e com alta exposição à radiação ultravioleta[1].

Alguns fatores etiológicos estão implicados em sua etiopatogênese como: fatores genéticos, hormonais e principalmente exposição à radiação ultravioleta A e B[1].

O melasma possui caráter crônico, o que favorece inúmeras remissões da doença ao longo da vida, caso o paciente não siga rigorosamente as orientações de cuidados prescritas pelo dermatologista assistente e se afaste dos fatores que sabidamente promovem piora do quadro como exposição solar.

Várias são as modalidades terapêuticas que podem ser empregadas, no entanto, nenhuma terapia específica mostrou potencial de cura.

Nesta revisão falaremos especificamente da cisteamina.

A cisteamina é um amino tiol cuja fórmula química é $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Endógenamente, a cisteamina é derivada da conversão da coenzima A em pantetina, que é então quebrada em cisteamina, porém possui baixa concentração plasmática. É um antioxidante intracelular natural. No passado, foi amplamente estudada como medicamento no tratamento da cistinose nefropática, sendo prescrita para diminuir o acúmulo intralissossômico de cistina. No entanto, ao longo dos anos, a cisteamina tem sido utilizada em várias outras doenças como esquizofrenia, úlcera duodenal, doença de Huntington, entre outras, incluindo o tratamento do melasma[3,4].

Qiu e cols (2000), através de estudos in vitro, observaram que a ação despigmentante da cisteamina advém da inibição da síntese da melanina e não de um efeito melanocitotóxico[5]. No entanto, o mecanismo exato do efeito inibitório da cisteamina na síntese de melanina, ainda não é completamente conhecido[6].

Segundo Kasraee e cols (2018), a cisteamina é uma molécula natural com um excelente perfil de segurança e efeitos antimutagênicos, antimelanoma e anticarcinogênicos conhecidos[7].

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o uso da cisteamina como agente no tratamento do melasma utilizando artigos e anais retirados de plataformas acadêmicas como PubMed, UpToDate e Google Scholar.

Foram utilizadas como ferramenta de pesquisa as palavras-chave: cisteamina, hiperchromia, melasma, melasma dérmico, cloasma, cysteamine, hyperchromia, dermal melasma, chloasma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2015, foi publicado um ensaio clínico conduzido por Mansouri e cols [6], o qual incluiu pacientes do sexo feminino e masculino com melasma facial epidérmico, com idades entre 18 e 50 anos e fototipos III, IV e V, 28 pacientes foram tratados com cisteamina, lhes foi orientado a lavagem facial com syndet em barra 30 minutos antes da aplicação da cisteamina. Os pacientes aplicaram o creme de cisteamina 5% na face à noite e deixaram agir por 3 horas, lavando a face com água morna após este período. Durante o dia deveriam aplicar filtro solar FPS 50 a cada 3 horas.

O tratamento total durou 4 meses e, ao final, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos placebo e cisteamina nas avaliações do investigador e dos pacientes, com resposta superior no grupo de pacientes submetidos ao uso da

cisteamina. Porém, foram relatados efeitos adversos por 13 pacientes durante o tratamento como eritema, ressecamento, prurido, queimação e irritação cutânea.

Dois pacientes apresentaram graus mais altos de eritema e tiveram que ser tratados com corticosteróide tópico por alguns dias. Uma vez resolvido o eritema e a irritação, o tratamento foi reiniciado. Inicialmente, o creme foi aplicado por 10 a 15 minutos, aumentando gradualmente o tempo de contato para as 3 horas recomendadas. Com esse método de aumentar gradualmente o tempo de contato, o creme foi bem tolerado e todos os pacientes puderam retomar o tratamento até o final do estudo (porém, esses dois pacientes foram excluídos do estudo devido à modificação do protocolo de tratamento padrão).

Um dos pacientes do grupo da cisteamina relatou exacerbação da acne após um mês de terapia. A acne foi controlada pela aplicação de solução de eritromicina a 2% e o paciente foi excluído do estudo.

Uma paciente do sexo feminino, pertencente ao grupo da cisteamina relatou que as lesões haviam se tornado mais escuras após o primeiro mês de terapia. A hiperpigmentação foi resolvida após a continuação do tratamento e um efeito plausível foi alcançado no final do estudo.

Kasraee et al (2018) apresentou um relato de caso de uma paciente do sexo feminino, de 44 anos, fototipo V, com melasma facial recalcitrante [7]. Essa paciente havia utilizado previamente fórmula com hidroquinona (5%), dexametasona (1%) e ácido retinóico (0,05%) por 1 ano continuamente. As lesões pioravam quando suspendia a fórmula, e em sua avaliação inicial ela apresentava lesões hiperocrômicas, com halo hipocrômico ao redor, atrofia cutânea induzida por corticóide e telangiectasias.

A paciente foi instruída a higienizar a face 1 hora antes da aplicação da cisteamina para evitar irritação cutânea, que pode ocorrer se a cisteamina for aplicada imediatamente após essa higienização.

Foi orientada a aplicação da cisteamina em creme em toda a face à noite, deixando agir por 15 minutos e lavando após, para retirar o produto.

Após 2 meses de tratamento, obteve-se resposta terapêutica moderada, com diminuição significativa da quantidade de melanina nas lesões, diminuição do halo hipocrômico e das telangiectasias, porém com telangiectasias residuais.

Após 4 meses houve resposta significativa, com redução significativa das lesões hiperocrômicas e desaparecimento da hipopigmentação perilesional e do eritema. Houve também progressão da redução das telangiectasias.

A paciente foi orientada a fazer uso da cisteamina 2 vezes por semana como manutenção e foi monitorada a cada 6 meses por mais 3 anos. Durante os 3 anos de seguimento não houve recorrência das lesões, não houve reaparecimento das lesões durante os meses de verão e não foi reportado nenhum efeito colateral do uso continuado da cisteamina. Ao exame dermatoscópico não havia sinais de atrofia cutânea.

Imagem 1: Mulher de 44 anos com melasma antes do tratamento com cisteamina **(A)** e após 4 meses de tratamento **(B)**.



Fonte: adaptado de [Behrooz Kasraee; Parvin Mansouri; Susan Farshi; 2018].

Recentemente foi publicado por Johnson e cols (2020) um relato de caso com 3 pacientes com peles de tonalidades clara, média e escura, apresentando melasma facial, tratadas com a combinação de creme de cisteamina e laser de 650 microssegundos 1064nm Nd:YAG[8].

As pacientes foram instruídas a aplicar o creme de cisteamina todas as noites nas áreas afetadas e enxaguá-lo após 15 minutos. Foram orientadas a utilizar protetor solar (FPS 50) todos os dias, independentemente da atividade ou do clima. Além disso, cada paciente foi submetida a tratamentos mensais com o laser Nd: YAG de 650 microssegundos 1064nm por quatro meses, durante um total de quatro sessões. O creme de cisteamina usado (Scientis Pharma, Genebra, Suíça) continha cloridrato de cisteamina a 5% como ingrediente ativo e niacinamida a 5%.

Houve melhora visual das lesões e todas as pacientes relataram satisfação com os resultados dessa terapia combinada. Não houve irritação cutânea, surgimento de halos de hipopigmentação ou outros efeitos adversos com o uso da cisteamina combinada ao laser. Os efeitos foram persistentes após 2 meses do tratamento. As pacientes foram educadas quanto aos efeitos negativos da exposição solar e foram orientadas a manter uso corretor do filtro solar.

Em outro estudo recente, Karrabi e cols (junho/2020) desenvolveram um ensaio clínico randomizado envolvendo 50 pacientes com melasma facial epidérmico, com idades entre 20 a 50 anos, sendo 26 indivíduos de fototipo III e 24 pacientes de fototipo IV. Estes foram divididos em 2 grupos: um grupo submetido ao uso de creme de cisteamina a 5% e o outro que utilizou fórmula de Kligman modificada (4% de hidroquinona, 0,05% de ácido retinóico e 0,1% de betametasona)[9].

Os pacientes foram instruídos a preparar o rosto lavando-o com sabonete prescrito e aguardando uma hora antes de aplicar uma fina camada do creme nas lesões. Os indivíduos que receberam a cisteamina foram instruídos a lavar o creme após 15 minutos de exposição e a hidratar a face logo após com um hidratante simples (Emolene), já os indivíduos que receberam a fórmula de Kligman modificada foram orientados a deixar o creme agir durante toda a noite.

Todos os sujeitos receberam protetor solar padrão de amplo espectro com fator de proteção solar de 50 e foram instruídos a aplicá-lo em todo o rosto repetindo a aplicação a cada 3 horas durante o dia durante todo o período do estudo.

Os pacientes foram avaliados com 2 e 4 meses, de acordo com o escore mMASI, avaliação dos pesquisadores e dos próprios sujeitos.

O tratamento com cisteamina foi capaz de diminuir o escore mMASI em maior grau (32,3%, 51,3%) em comparação com o grupo que recebeu fórmula de Kligman modificada (23,7%, 42,3%) em 2 e 4 meses, respectivamente, e essas diferenças foram estatisticamente fortemente significativas.

Em relação ao potencial despigmentante, as diferenças não foram estatisticamente significantes nas avaliações dos investigadores ou dos sujeitos em 2 e 4 meses, ou seja, o clareamento das lesões foi semelhante nos dois grupos.

Dentre os efeitos adversos relatados estavam eritema, ressecamento, prurido, queimação e irritação, sendo sua ocorrência muito mais frequente no grupo em uso da fórmula de Kligman modificada.

No geral, uma minoria de indivíduos no grupo cisteamina relatou efeitos adversos, com o grau sendo relatado como leve por esses indivíduos. De fato, o creme de cisteamina não induziu nenhuma irritação severa da pele e foi significativamente melhor tolerado que a fórmula de Kligman modificada. No entanto, poucos no grupo da cisteamina queixaram-se de mau odor que não necessitou de interrupção.

Imagem 2:

A) paciente que fez uso de cisteamina: (a, b, c). Uma mulher de 38 anos com história de melasma há quatro anos, (a) antes, (b) após 2 meses e (c) após 4 meses de tratamento com creme tópico de cisteamina.

B) paciente que fez uso da fórmula modificada de Kligman: (a, b, c). Uma mulher de 40 anos com história de melasma há 1 ano, (a) antes, (b) após 2 meses e c) após 4 meses.



Fonte: adaptado de [Maryam Karrabi; Jennifer David; Mohammad Sahebkar; 2020].

CONCLUSÕES

A hidroquinona é utilizada como tratamento padrão-ouro para o melasma desde a década de 1950. A fórmula de Kligman contendo hidroquinona, ácido retinóico e dexametasona é o tratamento mais eficaz para o melasma desde 1975 [6], mas os efeitos tóxicos e colaterais como leucodermia em confete, ocronose exógena e atrofia cutânea tornam inviável o uso dessa fórmula a longo prazo como terapia de manutenção.

Nos estudos avaliados notou-se algumas diferenças na forma de tratamento usando a cisteamina.

Em três estudos, a cisteamina foi deixada na face por 15 minutos antes de ser lavada. Sendo que em um destes estudos a aplicação se deu em toda a face e nos outros dois estudos a aplicação foi exclusivamente em cima das lesões hiperocrômicas.

Este período de ação de 15 minutos, parece estar associado a menor incidência de irritação cutânea e outros efeitos adversos.

No estudo o qual a cisteamina foi deixada por 3 horas na face, observou-se maior incidência de efeitos colaterais.

Em um dos estudos a cisteamina foi associada a terapia com laser Nd:Yag, obtendo resposta positiva. Nos outros estudos, foi avaliado o uso isolado da cisteamina.

Considerando os resultados dos estudos clínicos apresentados sobre o uso da cisteamina, sua eficácia no tratamento do melasma e seu alto perfil de segurança, a cisteamina tem se mostrado excelente ferramenta terapêutica e pode substituir agentes despigmentantes mutagênicos e potencialmente perigosos no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Kede MPV, Sabatovich Oleg. Dermatologia Estética. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 407-414.
2. Rivitti EA. Dermatologia. 4. ed. São Paulo: Artes médicas, 2018. p. 383-385.
3. Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, Levtchenko E. Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today*. [Internet]. 2013;18(15-16):785-792. Disponível em: doi:10.1016/j.drudis.2013.02.003
4. Shibayama, MDS, Maranhão GNDA, Oliveira WDD. Estudo prospectivo sobre a Cisteamina no tratamento do melasma. *Cadernos de Prospecção – Salvador*. 2019;12(5):1488-1499.
5. Qiu L, Zhang M, Sturm RA, et al. Inhibition of melanin synthesis by cystamine in human melanoma cells. *J Invest Dermatol*. [Internet]. 2000;114(1):21-27. Disponível em: doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00826.x
6. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2015;173(1):209-217. Disponível em: doi:10.1111/bjd.13424
7. Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol*. [Internet]. 2019;18(1):293-295. Disponível em: doi:10.1111/jocd.12837
8. 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. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(3):28-30.
9. 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. *Skin Res Technol*. [Internet]. 2020;10.1111/srt.12901. Disponível em: doi:10.1111/srt.12901