

## USO DO PYCNOGENOL ORAL E CISTEAMINA TÓPICA PARA O TRATAMENTO DO MELASMA- REVISÃO DE LITERATURA

Caroline Helena Santos<sup>1</sup>, Liliane Pereira Pinto <sup>2</sup>.

Discente do Centro Universitário de Itajubá<sup>1</sup>.

Doutora e Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade do Vale do Paraíba e Professora do Centro Universitário de Itajubá<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** O Melasma se caracteriza por manchas de cor marrom na pele exposta pelo sol, principalmente no rosto, sendo uma hiperpigmentação adquirida. Tal hiperpigmentação gera tamanho desconforto estético, sendo mais frequente no sexo feminino. **Objetivo:** Realizou-se uma revisão de literatura sobre o tratamento do Melasma utilizando o ativo oral Pycnogenol e uso tópico da Cisteamina. **Metodologia:** Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica no período de 2002 a 2024 a respeito do tema, utilizando os descritores “Melasma tratamento”, “Cisteamina para Melasma” e “Pycnogenol para Melasma”. **Resultados:** Percebeu-se que o uso do ativo tópico cisteamina e do ativo oral Pycnogenol possui resultados satisfatórios na literatura para o tratamento de Melasma. **Considerações Finais:** Nota-se que o uso tópico da Cisteamina e o uso oral do Pycnogenol apresentam resultados significativos na literatura. Porém, necessita-se de mais estudos associando esses dois protocolos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pycnogenol; Cisteamina; Melasma; Estética.

### INTRODUÇÃO

Melasma é uma hiperpigmentação adquirida que se caracteriza por manchas de cor marrom. Afeta áreas da pele expostas ao sol, principalmente no rosto. Mesmo nos dias de hoje, a patologia do Melasma não é completamente elucidada, mas sabe-se que seus fatores de risco são: predisposição genética, exposição crônica aos raios ultravioletas, fototipos de pele mais escuros e influência hormonal. Dessa maneira, é fatídico que o Melasma afeta principalmente mulheres com o tipo de pele III a V na Escala Fitzpatrick e que vivem em locais com exposição intensa à luz solar. Os impactos emocionais e psicológicos resultantes dessa enfermidade pode afetar gravemente a qualidade de vida do indivíduo. Além disso, a situação se torna ainda mais desafiadora pois um tratamento contínuo muitas vezes é necessário e a recorrência das manchas é comum (Rajanala et al., 2019, Arrowitz et al., 2019).

O diagnóstico do Melasma é feito com o auxílio da lâmpada de Wood, e pode ser classificado a partir da profundidade da deposição dos pigmentos, sendo epidérmico, dérmico, misto e inaparente. Quando a melanina está depositada na epiderme, a cor das manchas se

mostra mais acentuada sob a luz de Wood. Já no tipo dérmico, a melanina está depositada na epiderme, derme superficial e profunda. Desse modo, a Luz de Wood não intensifica a pigmentação. Agora, no tipo misto, a luz acentua a cor da mancha em algumas regiões, enquanto em outras a pigmentação não se altera. Por outro lado, o tipo inaparente se dá como o menos comum, onde as manchas são visíveis à luz do dia e tornam-se imperceptíveis à Luz de Wood (Oliveira et al., 2021).

A cisteamina apresentou-se como uma nova alternativa para o tratamento do Melasma. Porém, existe vários estudos onde essa substância é adotada no tratamento de outras enfermidades, como esquizofrenia, cistinose hemorragia e úlceras gástricas. A respeito do tratamento do Melasma, a cisteamina foi citada como um clareador mais potente quando comparado ao ácido retinóico e a hidroquinona, tratamentos mais clássicos contra essa hiperpigmentação. Ao contrário dos tratamentos mencionados, a cisteamina tem poucos efeitos colaterais e não agride o melanócito (Rocha, L.R; Oliveira, M. C.; Moreira, M. C., 2020).

A cisteamina é um antioxidante biológico produzida no ciclo de metabolismo da coenzima A, sendo naturalmente encontrada em todas as células de mamíferos. Tal substância ainda é considerada novidade no tratamento do Melasma, mas é benéfica especialmente para os pacientes que demonstram certa resistência às formas clássicas de tratar a doença. Ela age inibindo a atividade das enzimas tirosinase e tirosina. Enzimas estas fundamentais para dar início à cascata da melanogênese. Em outras palavras, a cisteamina serve como um corretor de hiperpigmentação da pele, penetrando-a de maneira suave e inibindo o escurecimento (Rocha, L.R; Oliveira, M. C.; Moreira, M. C., 2020).

O Pycnogenol é o extrato da casca do pinheiro marítimo francês *Pinus pinaster*, sendo conhecido como um poderoso antioxidante. Sua característica despigmentante se dá devido a ação de adoção do hidrogênio e quelação de íons metálicos, vetando a formação de melanina. O Pycnogenol tem a capacidade de bloquear a síntese de melanina pelos melanócitos e protege a pele da radiação ultravioleta B (UVB) (Santana & Rodrigues., 2022).

Outros estudos apontam que, também, o *Pinus pinaster* possui a capacidade de eliminar radicais livres da circulação, se mostrando um melhor antioxidante nesta função comparado às vitaminas C e E. Ainda, esse ativo consegue recuperar e reabilitar, respectivamente, tais vitaminas. Outro ponto positivo que se destacou nas análises dessa alternativa para o tratamento da pele foi a inexistência de efeitos adversos (Santana & Rodrigues., 2022).

Diante disso, este estudo tem como objetivo pesquisar na literatura sobre o uso oral de Pycnogenol e Cisteamina tópico para o tratamento do Melasma, verificando sua eficácia ou não.

## METODOLOGIA

Os métodos utilizados neste artigo se baseiam em pesquisas bibliográficas, através das plataformas Scielo e Google Acadêmico, tendo como descritores: melasma tratamento, Cisteamina para Melasma e Pycnogenol para Melasma. Foram inclusos artigos de um período de 2002 a 2024.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Revista</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>
Treatment of melasma with Pycnogenol®	Z. Ni, Y. Mu, O. Gulati (2002)	Phytotherapy Research	30 mulheres tomaram um comprimido de 25 mg de Pycnogenol 3 vezes por dia, durante 30 dias.	A intensidade e área das regiões pigmentadas teve uma redução significativa. Sintomas de fadiga, constipação, dores no corpo e ansiedade também melhoraram.
Oral administration of pycnogenol associated with sunscreen [...]	Campos V & Pitassi L. (2014)	Journal of the American Academy of Dermatology	27 mulheres com melasma facial tomaram 50mg de pycnogenol duas vezes por dia por dois meses, em associação com uso de proteção solar fator 50.	Melhora foi percebida em 88% das participantes por meio de fotografias clínicas padronizadas.
Effect of extract of depigmenting French Marine Pine (Pycnogenol®) [...]	Alvarez J. (2014)	Arch Venezol Farmacol Terap	Estudo realizado com 48 mulheres e 2 homens com melasma, fazendo uso de 50mg de pycnogenol três vezes ao dia por três meses.	O pycnogenol foi efetivo para o tratamento do melasma e contribuiu na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Uso do pycnogenol no tratamento do Melasma	Pinto et al. (2015)	Surgical & Cosmetic Dermatology	As 30 participantes fizeram uso do pycnogenol 50 mg duas vezes por dia durante 90 dias, juntamente do filtro solar FPS 45.	O Pynogenol demonstrou ser efetivo no tratamento e seguro, devido baixa incidência de efeitos colaterais.
Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment [...]	Mansouri et al. (2015)	British Journal of Dermatology	50 participantes receberam placebo/creme de cisteamina para aplicar nas manchas uma vez por dia por 4 meses.	O creme de cisteamina demonstrou eficácia significativa no tratamento do melasma.
Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal Melasma[...]	Farshi, Mansouri & Kasraee (2018)	Journal of Dermatological Treatment	20 participantes utilizaram placebo e 20 usaram creme com cisteamina. O creme foi aplicado nas manchas uma vez ao dia no período noturno durante 4 meses.	O creme de cisteamina mostrou resultados significativos na diminuição do conteúdo de melanina das manchas.
Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula	Kasraee, Mansouri & Farshi (2019)	Journal of Cosmetic Dermatology	Uso diário de cisteamina durante 4 meses por um paciente de 44 anos. Os resultados foram mantidos através da aplicação do creme de cisteamina a cada duas semanas.	Melhoria acentuada das lesões hiperpigmentadas. O creme de cisteamina foi bem tolerado e não induziu nenhum efeito colateral durante os 3 anos de acompanhamento do paciente.
French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination [...]	Lima P. B. et al (2020)	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Estudo randomizado, duplo-cego, com 44 pacientes, comparando o uso do placebo ou pycnogenol 75mg, duas vezes ao dia por 60 dias.	O pycnogenol foi bem tolerado e aumentou a eficácia do protetor solar e do creme de tripla combinação no tratamento do melasma.

A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the [...]	Lima P. B., et al (2020)	International Journal of Dermatology	40 mulheres aplicaram cisteamina a 5% ou hidroquinona a 4% nas manchas por 120 dias, no período noturno.	Cisteamina a 5% se provou segura, bem tolerada e efetiva, mesmo com performance inferior à Hidroquinona.
Combination of 5% cysteamine serum and 3% tranexamic acid cream using layering [...]	Anwar et al. (2024)	Journal of Pakistan Association of Dermatologists	40 mulheres aplicaram sérum de cisteamina e ácido tranexâmico em creme a 3%, durante oito semanas	A combinação usando a técnica de camadas é um tratamento promissor para o melasma.

Z.Ni, Y. Mu, O Gulati (2002) acompanharam 30 mulheres durante 30 dias, no qual elas tomaram tabletes de 25 mg de pycnogenol três vezes ao dia, totalizando 75 mg por dia. No fim, foi avaliado que a área de melasma e a intensidade da pigmentação se reduziu. Nenhum efeito colateral foi observado. Além disso, foi relatado que sintomas de fadiga, constipação, dores no corpo e ansiedade também melhoraram.

Alvarez (2014) realizou estudo aberto prospectivo, pacientes fizeram uso de pycnogenol 50mg três vezes ao dia por 12 semanas, sendo avaliados a cada 4 semanas. As avaliações consistiram em limpeza da pele e observação das manchas em coloração e tamanho, incluindo ainda índice MASI e questionário MELASQoL. Concluiu-se que os 150mg diários de Pycnogenol foi efetivo no tratamento do melasma medido pela escala MASI e contribuiu para a melhora da qualidade de vida dos pacientes segundo o questionário MELASQoL. Foi apresentado efeitos adversos como dor epigástrica, dor epigástrica com diarreia e prurido nos membros inferiores.

Pinto et al (2015) realizou um estudo com 31 participantes para avaliar a eficácia do pycnogenol no tratamento do melasma, administrados 50mg de pycnogenol duas vezes por dia durante 90 dias. Além disso, os participantes fizeram o uso de protetor solar fator 45 diariamente, com reaplicações quando necessário. Porém, apenas 18 indivíduos completaram o estudo. De acordo com a percepção dos participantes, a grande maioria teve melhora clínica. Poucos efeitos colaterais foram observados, como diurese aumentada e edema dos membros inferiores. O último tendo ocorrido no participante que fez uso de reposição hormonal, invalidando a associação do evento com o uso do pycnogenol.

Mansouri et al. (2015) realizaram o primeiro estudo testando a eficácia da cisteamina no tratamento do Melasma epidérmico. Este sendo duplo-cego e randomizado, com 50

voluntários divididos em dois grupos, no qual receberam o creme de cisteamina ou um placebo para aplicar nas manchas à noite por 4 meses. A eficácia do tratamento foi determinada pelos scores de mMASI (Melasma Area and Severity Index), Mexameter skin colorimetry, Investigator's Global Assessment (IGA) e questionários para os pacientes. No final do tratamento, os scores de MAIS foram significativamente mais baixos no grupo que utilizou cisteamina comparado ao grupo do placebo, demonstrando eficácia no tratamento do melasma.

Farshi, Mansouri & Kasraee (2018) dirigiram um estudo onde 20 participantes receberam placebo e 20 participantes receberam o creme de cisteamina para tratar melasma epidérmico. A cisteamina ou placebo foram aplicados nas manchas uma vez ao dia no período noturno durante 4 meses. Em conclusão, o creme de cisteamina se mostrou eficaz na diminuição do conteúdo de melanina das manchas.

No estudo de Kasraee, Mansouri & Farshi (2019), foi reportado um caso de uma paciente de 44 anos de idade com resistência à fórmula de Kligman. Obteve-se uma melhora rápida das telangectasias e hipopigmentação perilesional quando descontinuado a fórmula de Kligman e iniciado o tratamento com a cisteamina. Foi aplicado o creme de cisteamina uma vez ao dia durante quatro meses, e demonstrou uma melhora significativa das lesões hiperpigmentadas. Posteriormente aos 4 meses de tratamento, foi feita a manutenção dos resultados aplicando o creme de cisteamina quinzenalmente. Diante disso, o uso do creme de cisteamina foi bem tolerado e não apresentou nenhum efeito colateral durante os 3 anos de acompanhamento do paciente.

Um estudo randomizado, duplo-cego, realizado com 44 pacientes do sexo feminino foi conduzido por Lima P. B. et al (2020) para avaliar a eficácia de 75mg de pycnogenol vs. Placebo tomado oralmente duas vezes por dia em associação com creme de tripla combinação e protetor solar com cor fator 50. Todos os participantes foram instruídos a aplicar o protetor solar uma vez a cada três horas durante o dia, aplicar o creme de tripla combinação nas manchas à noite e tomar uma capsula duas vezes ao dia por 60 dias. Os dois grupos exibiram uma redução no mMASI (Melasma Area and Severity Index) e na pontuação do questionário MELASQoL, e evidenciou uma eficácia maior de 15% no tratamento com o pycnogenol associado ao protetor solar e o creme despigmentante.

Lima P. B., et al (2020) promoveu um teste clínico com 40 mulheres com melasma facial na faixa etária de 30 a 55 anos, e divididas em dois grupos. De modo que um grupo aplicou Hidroquinona tópica a 4% nas manchas no período noturno e deixou o produto agir durante a noite, o retirando de manhã, durante 120 dias. Já no grupo da cisteamina a 5%, os

participantes foram orientados a aplicar o gel-creme nas manchas à noite e deixar agir por 15 minutos na primeira noite e progressivamente aumentar o tempo de ação por até 2 horas se não houvesse nenhuma irritação na pele nas noites seguintes. A maioria dos participantes tolerou o creme por até 30 minutos nas manchas por 120 dias. Apesar da recomendação de usar a cisteamina por até duas horas, seis participantes relataram o contato com o creme durante a noite aos 120 dias. Nos dois grupos foi requerido o uso de protetor solar com cor fator 50 três vezes ao dia. Um paciente do grupo cisteamina relatou dor de cabeça por conta do odor forte do creme. Ainda, eritema e ardência foram relatados em 20% dos participantes do grupo. Houve uma desistência no grupo da cisteamina na metade do estudo mas irrelevante aos efeitos colaterais do tratamento. Um participante relatou dor de cabeça por causa do odor da cisteamina. Como resultado, os dois grupos tiveram redução no mMASI (Melasma Area and Severity Index) e na pontuação do questionário MELASQoL, e a cisteamina foi provada segura, tolerável e efetiva no tratamento do melasma facial, apesar de ser inferior à Hidroquinona.

Anwar et al. (2024) completou um estudo com 40 voluntárias de idade entre 31 a 54 anos acometidas de melasma epidérmico e misto, diagnosticadas por um dermatologista com auxílio da Lâmpada de Wood. As voluntárias foram orientadas a realizar a limpeza do rosto à noite e aplicar duas gotas do sêrum de cisteamina a 5%, deixando agir por 15 minutos antes de, em seguida, aplicar o creme de ácido tranexâmico à 3%, só retirando os produtos na manhã seguinte. O estudo foi conduzido por oito semanas, realizando avaliações a cada duas semanas, onde os resultados foram medidos através do mMASI score, Janus Skin Analyzer, Chromameter e Mexameter. Concluiu-se que a combinação cisteamina a 5% e ácido tranexâmico a 3% usando a técnica de camadas é um tratamento promissor para o melasma, porém necessita de mais estudos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nota-se que o uso do ativo tóxico cisteamina e do ativo oral Pycnogenol possui resultados satisfatórios na literatura para o tratamento de Melasma, porém usados separadamente. Diante disso, faz-se necessário pesquisas futuras com o intuito de associar esses dois ativos em um único protocolo, para comprovar ou não sua eficácia contra o Melasma.

## **REFERÊNCIAS**

Alvarez J. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Franc!es (Pycnogenol) en pacientes con hiperchrom!ia facial. Arch Venezol Farmacol Terap 2014; 33: 1–6.



Anwar, A. et al. Combination of 5% Cysteamine Serum and 3% Tranexamic Acid Cream using Layering Technique for Treatment of Melasma: A Pilot Study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, v. 34, n. 1, p. 178–184, 12 jan. 2024.

Arrowitz, Craig et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1930137X>>. Acesso em: 22, de junho de 2023.

Breda, Pedro. Tratamento com vitaminas antioxidantes no envelhecimento cutâneo: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45599>>. Acesso em: 22, de junho de 2023.

Campos V & Pitassi L. Oral administration of pycnogenol associated with sunscreen improve clinical symptoms of melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 70, n. 5, p. AB19, maio 2014.

Cardoso & Almeida. Melasma: sua influência na qualidade de vida e abordagens terapêuticas com ácido tranexâmico. 2023. Monografia (Biomedicina) – Faculdade UNA, Conselheiro Lafaiete, 2023.

Costa et al. Resposta terapêutica da cisteamina no tratamento do Melasma. *Research, Society and Development*, 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/3468>> Acesso em: 21 de setembro de 2023.

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*, 2018. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2017.1351608>> Acesso em: 21 de setembro de 2023.

Hammerschmidt, Mariana et al. Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. *Surgical & Cosmetic Dermatology [en línea]*. 2012, 4(2), 155-158[fecha de Consulta 10 de Septiembre de 2023]. ISSN: 1984-5510. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265523046008>> Acesso em: 10, de setembro de 2023.

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*, 2018. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12837>> Acesso em: 21 de setembro de 2023.



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, 31 ago. 2020.

Lima, P. B. et al. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 2, p. 502–508, 28 set. 2020.

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. *British Journal of Dermatology*, v. 173, n. 1, p. 209–217, 29 maio 2015.

Miot, Luciane. et al. Fisiopatologia do melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo: Vol. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

Oliveira, Allyne et al. Tratamentos tópicos de melasma. *Amazônia Science & Health*, 2021. Disponível em: <<http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/3448/1776>>. Acesso em: 21, de junho de 2023.

Pinto et al. Uso do pycnogenol no tratamento do Melasma. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2015. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/417/en-US/uso-do-pycnogenol-no-tratamento-do-melasma>> Acesso em: 21 de setembro de 2023.

Rajanala, S.; Maymone, M. B.; Vashi, N. A. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatology Online Journal*, 2019. Disponível em: <<https://escholarship.org/uc/item/47b7r28c#metrics>>. Acesso em: 21, de junho de 2023.

Reis, G. M. M. Avaliação da ação da cisteamina de uso domiciliar na resolução de Melasma epidérmico. 2020. Monografia (Pós-graduação em Saúde Estética) – Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2020.

Rocha, L.R.; Oliveira, M. C.; Moreira, M. C. O uso da cisteamina como possibilidade de um controle mais eficaz no tratamento do melasma. 2020. 15 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Minas Gerais, 2020.

Santana, Ivoneide.; RODRIGUES, Juliana. Uso do Pycnogenol® (extrato da casca do Pinus pinaster) no tratamento do melasma: revisão de literatura. *Revista Artigos.Com*, 2022. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/9542/5932>>. Acesso em: 26, de junho de 2023.

Z. Ni; Y. Um; O. Gulati. Treatment of melasma with Pycnogenol®. *Phytotherapy Research*, 2002. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.1085> > Acesso em: 21 de setembro de 2023.