

ESTUDO SOBRE A EFICÁCIA DA CISTEAMINA NO TRATAMENTO DE MELASMA¹

A STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF CYSTEAMINE IN THE TREATMENT OF MELASMA

SANTOS, Susana dos Reis²

ARAUJO, Gustavo Parreira³

RESUMO

Introdução. O melasma é uma patologia que se caracteriza por manchas marrons, de bordas irregulares, devido ao aumento da produção de melanina, por motivos como exposição solar, fatores genéticos e distúrbios hormonais. Esta condição afeta principalmente indivíduos do sexo feminino e seu tratamento é difícil, lento, e não há cura. Em estudos recentes, a cisteamina é apontada como um bom fármaco clareador das hiperpigmentações causadas no melasma, e eles demonstraram que ela age inibindo a cascata da melanogênese, principalmente as enzimas tirosinase e peroxidase. **Objetivo.** Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento de todos os estudos que avaliaram a eficácia da cisteamina como agente despigmentante e buscar referências acerca do seu mecanismo de ação. **Método.** Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Science Direct, Google Acadêmico, Medline e PubMed e por conseguinte a discussão da literatura. **Resultados e discussão.** Os artigos publicados até o momento mostram que a cisteamina possui efeitos inibitórios na cascata da melanogênese, efeito esse, que pode ser observado pela diminuição das manchas características do melasma, além de apresentar poucos efeitos adversos, comparado aos outros tratamentos existentes.

Palavras-chave: melasma; hiperpigmentação; melanogênese; cisteamina; cloridrato de cisteamina.

ABSTRACT

Introduction. Melasma is a pathology characterized by brown spots, with irregular edges, due to the increased production of melanin, for reasons such as sun exposure, genetic factors and hormonal disturbances. This condition mainly affects females and its treatment is difficult, slow, and there is no cure. In recent studies, cysteamine is indicated as a good lightening drug for hyperpigmentation caused in melasma, and they demonstrated that it acts by inhibiting the melanogenesis cascade, mainly the enzymes tyrosinase and peroxidase. **Objectives.** This work aimed to carry out a survey of all studies that evaluated the efficacy of cysteamine as

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Inhumas FacMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia no segundo semestre de 2021.

² Acadêmico(a) do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade de Inhumas. E-mail: susanasantos@aluno.facmais.edu.br.

³ Professor-Orientador. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Docente da Faculdade de Inhumas. E-mail: gustavoaraujo@facmais.edu.br.

a depigmenting agent and to seek references about its mechanism of action. **Method.** A bibliographic survey was carried out in Science Direct, Academic Google, Medline and PubMed databases and, consequently, the literature was discussed. **Results and discussion.** The articles published so far show that cysteamine has inhibitory effects on the melanogenesis cascade, an effect that can be observed by the reduction of characteristic melasma spots, in addition to having few adverse effects, compared to other existing treatments.

Keywords: melasma; hyperpigmentation; melanogenesis; cysteamine; cysteamine hydrochloride.

1 INTRODUÇÃO

No corpo humano há um tipo celular denominado de melanócito, responsável por produzir a melanina, um pigmento de cor marrom que tem como principal função proteger o corpo contra danos da radiação ultravioleta (UV) (MOHANIA *et al.*, 2017).

Desordens na produção de melanina podem gerar patologias, como o melasma, uma disfunção estética, adquirida, crônica e recorrente caracterizada pelo aumento da produção de melanina (ABOU-TALEB *et al.*, 2017). A desordem pigmentar ocorre sobretudo por motivos de exposição à radiação UV, genética e distúrbios hormonais (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017). Afeta mais indivíduos do sexo feminino e é identificado a partir de manchas marrons de cor clara a escura, que apresentam-se de forma simétrica na pele, principalmente na região da face (ABOU-TALEB *et al.*, 2017). Esta patologia é assintomática, mas gera um grande impacto na qualidade de vida e na autoestima dos indivíduos afetados, pois se trata de manchas com formas desfigurantes, que abalam o psicológico e o convívio social daqueles que a possuem (JIANG *et al.*, 2018).

O diagnóstico do melasma é realizado principalmente através dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Entretanto, existem ferramentas que auxiliam neste processo, como: exame de luz de wood, dermatoscopia, microscopia confocal de refletância (rcm) e mexameter score (MENDOZA, 2018).

Atualmente, existem inúmeros procedimentos que auxiliam no tratamento do melasma, como peelings químicos, lasers, ativos despigmentantes tópicos, medicina tradicional chinesa, além de uma avaliação individual para verificar a melhor opção terapêutica. Entretanto, é um desafio para os profissionais de saúde encontrar o melhor tratamento devido aos diversos fatores envolvidos, como patogênese complicada e recorrência (MENG; XU., 2020).

A hidroquinona é considerada padrão ouro no tratamento do melasma, porém apresenta algumas desvantagens, especialmente relacionadas à efeitos tóxicos como dermatite irritativa, hipopigmentação, ocronose exógena, acromias, entre outras (FARIA, 2020; DAS; GHOSH; KUMAR, 2019; ATZORI *et al.*, 2018; METSAVAHT, 2017). Além da hidroquinona, existem outras opções de tratamentos que objetivam regular a produção de melanina de forma a tratar o melasma, contudo essas alternativas farmacológicas ainda não apresentam resultados comprovadamente eficazes e podem gerar riscos à saúde do paciente (HIRT; ESTORILLO, 2020).

Na busca por novas alternativas de tratamento com respostas terapêuticas mais eficazes, estudos recentes apontaram a cisteamina como um bom ativo clareador das hiperpigmentações e que não geram efeitos citotóxicos (KARRABI;

DAVID; SAHEBKAR, 2021). Kasraee, Mansouri e Farshi (2019) descrevem a cisteamina como um antioxidante natural produzido no corpo humano, obtido a partir da conversão da coenzima A em pantetina, seguido da quebra em cisteamina. Johnson, Marrone e Om (2020) reforçam que o creme de cisteamina tem demonstrado eficácia tanto *in vitro* quanto *in vivo* no tratamento de melasma.

O presente estudo busca elucidar o mecanismo de ação da cisteamina no tratamento de melasma e avaliar as informações sobre sua eficácia e segurança.

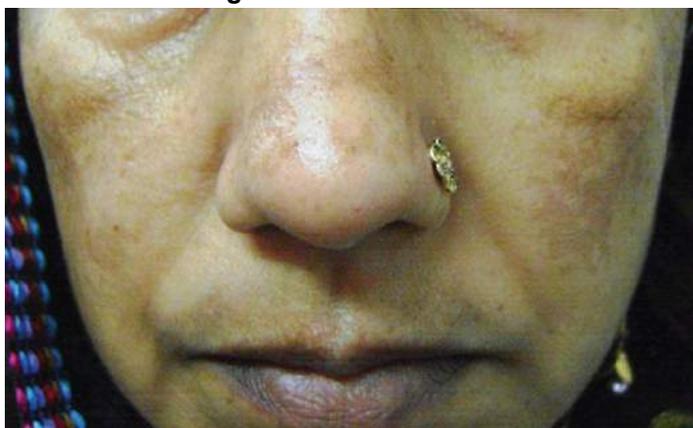
2 ETIOLOGIA, MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTOS PARA MELASMA

2.1 Etiologia e manifestação clínica

O melasma é uma disfunção de pigmentação que se caracteriza pelo surgimento de manchas de coloração marrom, com forma simétrica, bordas irregulares (**Figura 1**) e afetam principalmente mulheres durante o período gestacional (PASSERON; PICARDO, 2018).

Em 1972, Thomas B. Fitzpatrick propôs uma classificação da pele segundo a tonalidade e sua relação com a sensibilidade à radiação UV (SHARMA; PATEL, 2021). A escala varia dos tipos de pele de I a VI, onde peles mais claras são classificadas como tipos de I a III e peles mais escuras tipos IV a VI. Indivíduos que apresentam fenótipos de pele Fitzpatrick III a VI são mais propícios a adquirir o melasma epidérmico. (KAGHA; FABI; GOLDMAN, 2020; PLENSDORF; LIVIERATOS; DADA, 2017).

Figura 1. Melasma facial.



Fonte: SONTHALIA; JHA; LANGAR, 2017.

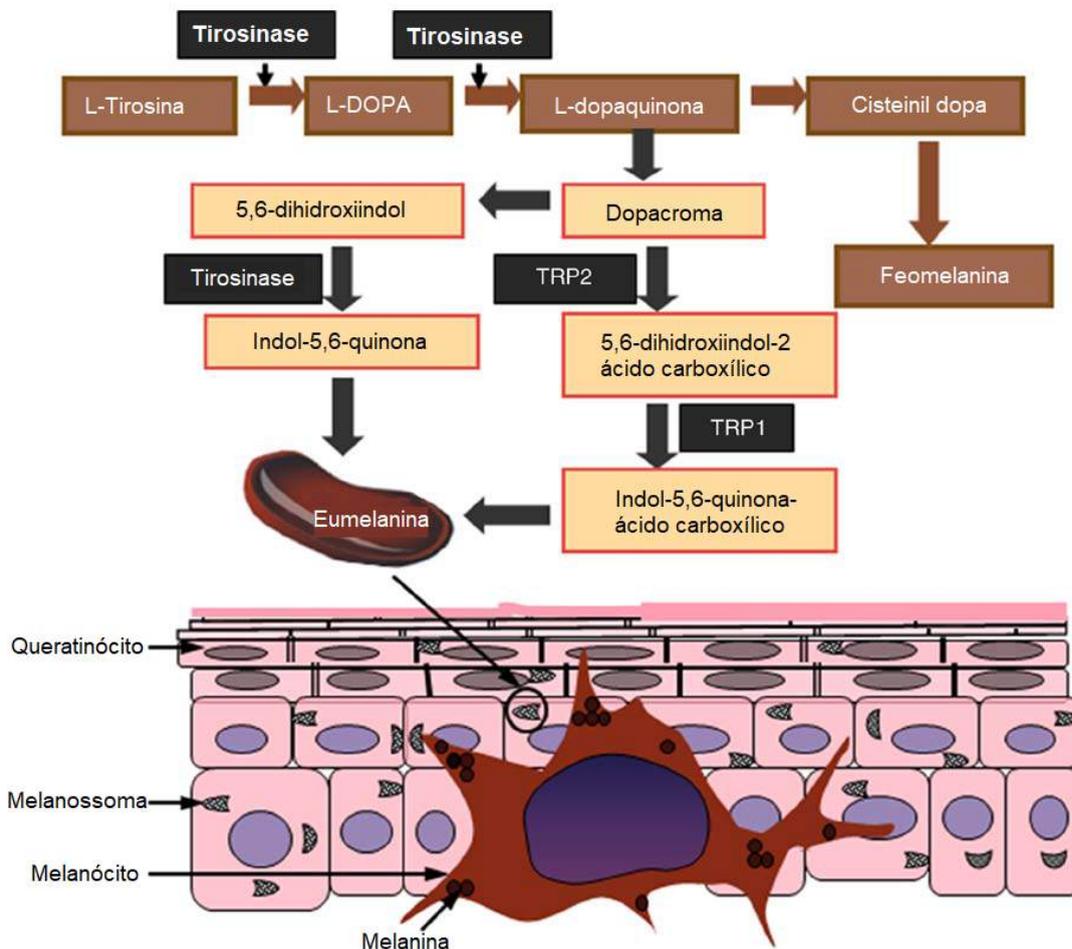
Basit, Godse e Aboud (2021) afirmam que o principal fator para a fisiopatologia deste distúrbio pigmentar é a exposição à luz solar, pois os raios ultravioleta induzem a produção do hormônio estimulador dos melanócitos, contribuindo para o aumento da produção de melanina. Piquero-Casals *et al.* (2020) complementam que fatores como predisposição genética e hormônios sexuais femininos também são cruciais para o surgimento das hiperpigmentações.

Apesar de diversos estudos correlacionarem apenas os melanócitos como responsáveis pelo melasma, Rajanala, Maymone e Vashi (2019) descrevem que a sua fisiopatologia envolve uma série de outros fatores, abrangendo os componentes da derme, aumento da vascularização, fibras elásticas anormais e ruptura da membrana basal (RAJANALA; MAYMONE; VASHI, 2019).

A melanina é produzida nos melanócitos e é o pigmento responsável pela coloração da pele humana, bem como pela proteção contra os raios ultravioleta (YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2021). O processo de produção da melanina é denominado de melanogênese, que acontece nos melanócitos, localizados na camada basal da epiderme. No interior dos melanócitos, encontram-se os melanossomas que são responsáveis por sintetizar e armazenar a melanina. Após sua produção, a melanina é distribuída pelos queratinócitos e pelas demais células da epiderme (D'MELLO *et al.*, 2016).

O processo da melanogênese (**Figura 2**) é composto por uma série de reações de oxidação e a tirosinase é a enzima chave para que as conversões aconteçam. A cascata da melanogênese inicia-se através da reação de oxidação do aminoácido L-tirosina em L-dopa pela enzima tirosinase e posteriormente em L-dopaquinona. Após a formação da dopaquinona, as reações podem seguir dois caminhos diferentes: um que leva à formação do pigmento eumelanina e o outro que forma o pigmento feomelanina. Quando convertida em cisteinil dopa, ela será precursora de feomelanina (cor vermelho-amarelo claro). Para a conversão em eumelanina, a L-dopaquinona é, inicialmente convertida em dopacroma, que se converterá espontaneamente em 5,6-dihidroxiindol ou, pela ação da enzima TRP2 em 5,6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico. Em ambos os casos, o produto final será a eumelanina (cor marrom-preta) (QIAN, *et al.*, 2020; KUMARI, *et al.*, 2018; PILLAIYAR; MANICKAM; NAMASIVAYAM, 2017).

Figura 2. Cascata da melanogênese.



Fonte: Adaptado de QIAN *et al.*, 2020.

Os melanócitos compõem menos de 1% das células da epiderme. Neles, estão presentes os melanossomas, que são organelas celulares responsáveis por sintetizar e armazenar a melanina, além de transportá-la para os queratinócitos circundantes. Em volta de cada melanócito existem aproximadamente 36 queratinócitos, que receberão a melanina produzida. Tal interação é denominada de "unidade melanina-epidérmica", condição *sine qua non* para definir a pigmentação da pele (LAMBERT *et al.*, 2019).

A melanina produz dois tipos de pigmentos, a eumelanina e a feomelanina (**Figura 2**). A eumelanina é mais abundante em pessoas de pele escura e apresenta maior fotoproteção contra a radiação UV, enquanto a feomelanina é mais presente em pessoas de pele clara (MADIREDDY; CRANE, 2021; FATIMA *et al.*, 2020; SHARMA; SAHNI, 2017).

O fator genético é que determina e controla a cascata da melanogênese. Entretanto, os efeitos do fotoenvelhecimento podem alterar os níveis de melanina da pele, podendo ser oriundos de fatores intrínsecos como hormônios e inflamações, ou extrínsecos como radiação UV, luz visível e drogas. Destes fatores, a radiação UV é a principal causadora das doenças de pele e o uso de fotoprotetores continua sendo a melhor opção de prevenção dessas doenças (HOSSAIN *et al.*, 2021; NAIK; FARRUKH, 2021; PAVAN; STURM, 2019; ITO; WAKAMATSU; SARNA, 2018).

Diante do exposto, entendemos que o melasma é mais predominante em peles negras, pois a quantidade de melanina na sua epiderme é maior comparada às peles claras, uma vez que a eumelanina (pigmento mais escuro) é predominante nos tipos de pele Fitzpatrick IV a VI, o que explica a cor marrom do melasma (SURYANINGSIH *et al.*, 2019). Dessa forma, os tratamentos disponíveis atualmente para o melasma visam inibir a cascata da melanogênese, com o objetivo de diminuir a produção dos pigmentos, em especial, a eumelanina (ORHAN; SENOL DENIZ, 2021; SEARLE; AL-NIAIMI; ALI, 2020).

2.2 Tratamentos existentes para melasma

Diversos tratamentos para o melasma têm sido propostos com a perspectiva de uma melhora significativa das manchas cutâneas, sejam eles farmacológicos tópicos, microagulhamentos, laser ou peeling. Todas essas opções terapêuticas disponíveis apresentam um mecanismo de ação diferente (KWON *et al.*, 2019; GOES; PEREIRA, 2018).

2.2.1 Tópicos

Atualmente, os agentes tópicos são os mais usados no tratamento de melasma. A maioria deles atua na cascata da melanogênese, inibindo a produção de melanina. São usados vários agentes em conjunto, cada um com seu próprio mecanismo de ação diferente, que em associação, apresentam melhores resultados comparados a monoterapia (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017).

2.2.1.1 Hidroquinona (HQ)

A hidroquinona é o agente tópico considerado atualmente como padrão ouro no tratamento de melasma. É utilizada desde 1960 e também trata patologias como sardas, melanoses solares e hiperpigmentações pós-inflamatórias. Seu mecanismo de ação é descrito pela capacidade de inibição da enzima tirosinase, impossibilitando a síntese de melanina. Entretanto, a hidroquinona é proibida em cosméticos nos estados membros da União Europeia, Austrália e Japão, devido aos seus efeitos tóxicos como dermatite irritativa, hipopigmentação, ocronose exógena, acromias, entre outros. Onde seu uso é permitido, é necessário utilizá-la em concentrações baixas, optando pela utilização em um tempo menor e com uma maior supervisão (SCHWARTZ; JAN; ZITO, 2021; SEARLE; AL-NIAIMI; ALI, 2020; FARIA, 2020; DAS; GHOSH; KUMAR, 2019; MICHALEK, *et al.*, 2019; ATZORI *et al.*, 2018; METSAVAHT, 2017).

A instabilidade físico-química é outra desvantagem que a hidroquinona apresenta. Ela pode formar o composto cancerígeno p-benzoquinona, que tem característica hidrofílica, possui permeabilidade limitada e uma absorção sistêmica que pode gerar efeitos adversos como, danos ao fígado, rins e alterações neurocomportamentais. Conseqüentemente, houve um baixo interesse das indústrias na fabricação deste produto e para aqueles pacientes que precisam desta formulação acabam por procurar farmácias magistrais (SERRANO *et al.*, 2019).

2.2.1.2 Ácido Kójico (KA)

O ácido kójico é um composto presente no fungo *Aspergilline oryzae*, obtido pela fermentação do arroz, e tem ação despigmentante e antioxidante.

Seu mecanismo de ação despigmentante se baseia na inibição da enzima tirosinase. Apresenta melhor eficácia em terapias combinadas, geralmente com hidroquinona. São necessários cuidados ao se utilizar esse fármaco, pois apresenta alto potencial de sensibilização, podendo ter efeitos adversos como eritema e eczema de contato (BORGES, 2021; HATEM, *et al.*, 2020; CUNHA; DA SILVA; OLIVEIRA, 2020).

2.2.1.3 Ácido azelaico (AZA)

O ácido azelaico é um composto que possui dois grupos funcionais carboxila em sua estrutura e é derivado do fungo *Pityrosporum ovale*. É usualmente utilizado em tratamentos de acnes, entretanto, também apresenta resultados positivos como agente despigmentante ao inibir a enzima tirosinase. Possui efeitos colaterais como eritema, queimação e prurido (SEARLE; ALI; AL-NIAIMI, 2020; HATEM *et al.*, 2020).

Seu mecanismo de ação acontece através da inibição da síntese de DNA e enzimas mitocondriais, que irão inibir competitivamente a tirosinase e bloquear a cascata da melanogênese. Com frequência, autores comentam a necessidade de se realizar mais estudos sobre a eficácia e toxicidade deste fármaco (SEARLE; ALI; AL-NIAIMI, 2020; HOLLINGER; ANGRA; HALDER, 2018).

2.2.1.4 Retinóides

Os retinóides são geralmente usados na terapia de leucemia, contudo, sua aplicação em doenças de pele tem crescido cada vez mais. Para o tratamento de

melasma, foram inicialmente utilizados em combinação com a hidroquinona para potencializar a sua permeação (HATEM *et al.*, 2020; SZYMAŃSKI *et al.*, 2020).

O ácido retinóico é derivado da vitamina A, que quando introduzido no tratamento de hiperpigmentações, produz efeitos que ajudam a clarear as manchas a partir de sua capacidade de dispersar a melanina que está dentro dos queratinócitos e promover a renovação celular com efeito esfoliativo, que conseqüentemente, ajuda a diminuir a camada hiperpigmentada. Os efeitos adversos mais comuns são irritabilidade e *secura cutânea* (HATEM *et al.*, 2020; YOHAM; CASADESUS, 2020; GHYSELINCK; DUESTER, 2019; GRIMES *et al.*, 2019).

2.2.2 Microagulhamento

O microagulhamento é um procedimento que utiliza um aparelho em forma de rolo que contém agulhas curtas e finas que, ao ser passado sobre a pele produzirá microperfurações. Tal procedimento, estimula a produção de colágeno e elastina, além de liberar os fatores de crescimento. Ele também é utilizado para ajudar na permeação de fármacos, devido aos poros que são formados após a realização do procedimento (LIMA *et al.*, 2017).

Nos estudos realizados, o microagulhamento demonstrou ser eficaz no tratamento de melasma, melhorando o clareamento das manchas. Vale ressaltar que faz-se necessário dar continuidade nas pesquisas sobre este assunto, uma vez que até o momento os estudos realizados foram pequenos ensaios clínicos randomizados (COHEN; ELBULUK, 2016; HOU *et al.*, 2017; CASSIANO *et al.*, 2019).

2.2.3 Laser

O tratamento a laser é indicado para pacientes que não se adequaram aos tratamentos tópicos. Seus resultados são visualizados rapidamente, contudo, é necessário informar ao paciente que o efeito rebote também pode ser rápido (TRIVEDI; YANG; CHO, 2017).

A tecnologia se caracteriza por uma luz que é emitida pelo laser. A luz é absorvida por um cromóforo alvo, que neste caso é a melanina, em seguida, inicia a destruição de toda melanina que seria distribuída para as outras células. Por ser um procedimento invasivo, as conseqüências são a morte celular, que posteriormente induzirá inflamação na pele danificando a membrana basal. Processos inflamatórios podem, posteriormente, agravar o melasma. Por este motivo é um tratamento de 3ª linha (SHAH; AURANGABADKAR, 2019).

2.2.4 Peeling

Os peelings químicos são um dos tratamentos mais utilizados pelos profissionais estéticos, uma vez que são obtidos . Eles são compostos por diversas substâncias ativas com diferentes mecanismos de ação que somados, possuem a finalidade de remover o estrato córneo (camada morta) da pele, suavizando-a e retirando os acúmulos de pigmentos melânicos. Algumas substâncias usadas são, ácido glicólico e salicílico, retinóides, tricloroacético, pirúvico, entre outros (SAMARGANDY; RAGGIO, 2021; TRUCHUELO; CERDA; FERNANDEZ, 2017).

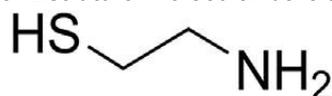
Os peelings podem ser classificados conforme a profundidade de penetração cutânea. Peelings superficiais podem alcançar até a camada basal da epiderme, já os médios e profundos permeiam até a derme (TRUCHUELO; CERDA; FERNANDEZ, 2017; BORELLI; FISCHER, 2020).

2.3 CISTEAMINA

A cisteamina é uma molécula de aminotiol (**Figura 3**). Ela é obtida a partir da degradação da coenzima A (CoA) e é sintetizada dentro das células (**Figura 4a**). A coenzima A é essencial para a vida e está presente em todas as células, exercendo atividade em grande parte dos processos bioquímicos metabólicos. Sua concentração dentro das células é determinada por vários fatores extracelulares como alimentos, hormônios e estresses celulares. Nas células do corpo humano a CoA é sintetizada quando a cisteína é conjugada com a vitamina B5 (MIGNANI *et al.*, 2021; NAQUET *et al.*, 2020). Após a formação da CoA, ocorre a degradação em pantetina, que é hidrolisada pela panteinase vanina, formando cisteamina e ácido pantotênico. Posteriormente, a cisteamina é oxidada em hipotaurina (**Figura 4b**).

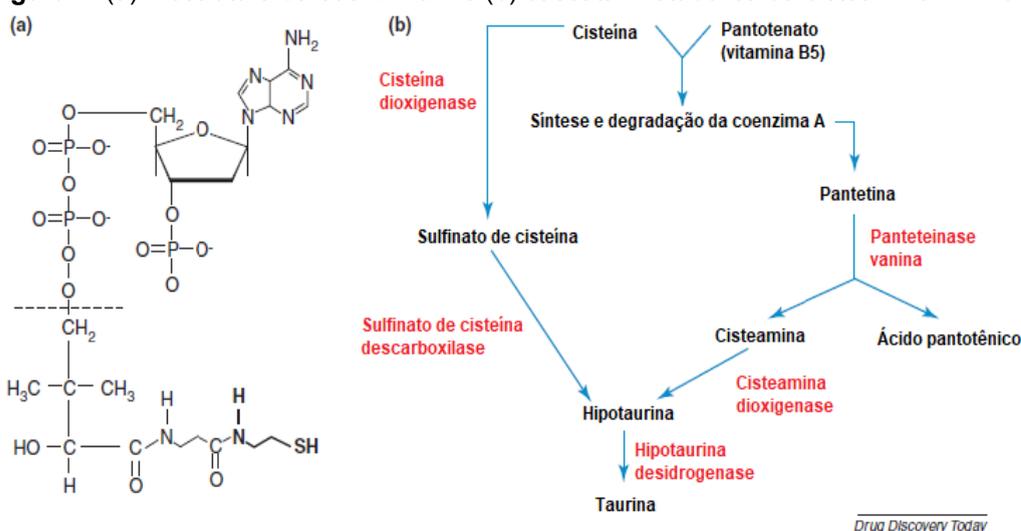
A cisteína também pode formar hipotaurina, quando oxidada pela cisteína dioxigenase, convertendo-se em sulfinato de cisteína, que sofre descarboxilação por meio da sulfinato de cisteína descarboxilase, formando hipotaurina. A hipotaurina é oxidada pela hipotaurina desidrogenase e forma a taurina. A taurina é excretada na urina ou nas fezes em forma de sais biliares. (**Figura 4b**) (BESOUW *et al.*, 2013).

Figura 3. Estrutura molecular da cisteamina



Fonte: ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020.

Figura 4. (a) A estrutura da coenzima A e (b) cascata metabólica da cisteamina *in vivo*.



A cisteamina é usualmente utilizada no tratamento de cistinose nefropática, pois possui capacidade de diminuir os níveis de cistina dentro das células

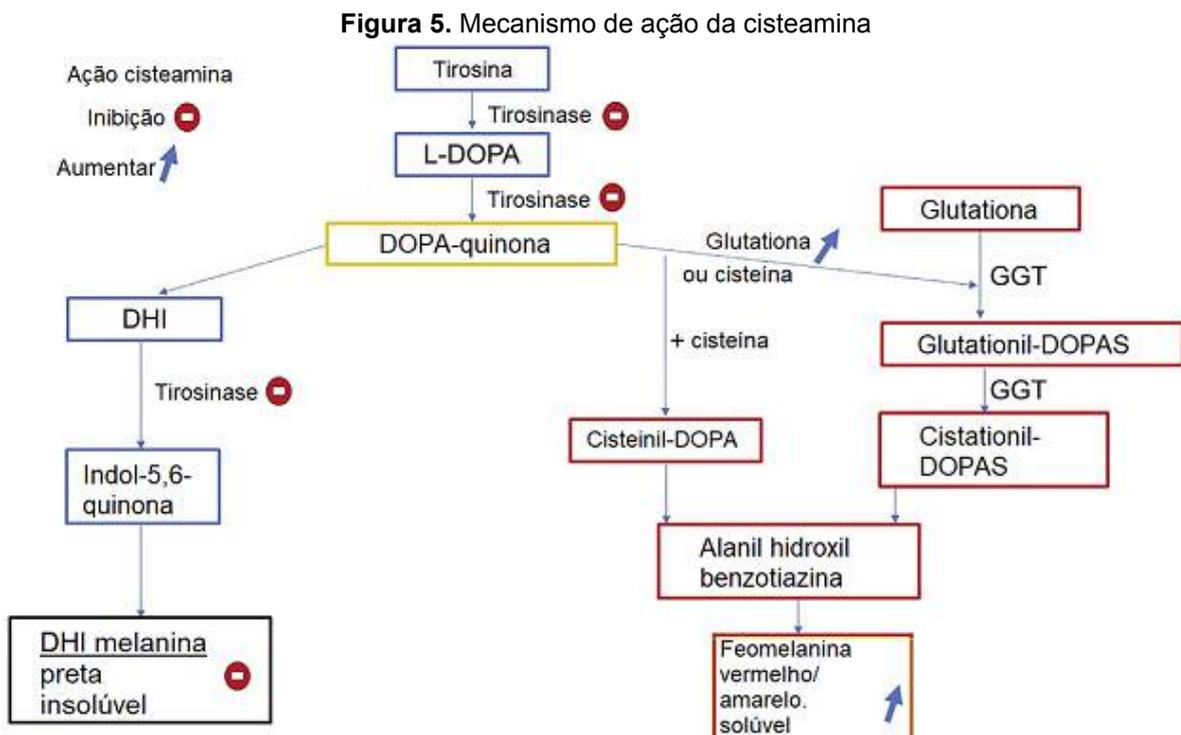
(GALLEGO-VILLAR *et al.*, 2017). Entretanto, estudos apontaram a cisteamina como um bom fármaco clareador das pigmentações geradas pelo acúmulo da produção de melanina. Os autores relataram que o creme de cisteamina tem demonstrado eficácia tanto *in vitro* quanto *in vivo* no tratamento do melasma. Por meio de estudos prévios de cultura de células, os resultados apresentados mostraram que a cisteamina atua inibindo a melanogênese (JOHNSON; MARRONE; OM, 2020; FARSHI; MANSOURI; KASRAEE, 2018).

A cisteamina apresenta algumas desvantagens que limitam a sua eficácia. Essa molécula possui sabor e odor desagradáveis, instabilidade química, pois oxida em contato com o ambiente, higroscopicidade e, conseqüentemente, uma má absorção no organismo (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020). Para tanto, formulações na forma de creme têm sido propostas como potenciais redutoras da instabilidade físico-química da cisteamina e, conseqüentemente, podem melhorar a aplicabilidade nos tratamentos (LIMA *et al.*, 2020).

Uma vez contornada grande parte das desvantagens farmacotécnicas para seu uso, o uso do creme de cisteamina, nos estudos realizados até o momento, apresentou ótimo perfil de segurança, sem manifestação de atividade melanocitotóxica ou efeitos mutagênicos. Dessa forma, a cisteamina se mostrou um ativo despigmentante promissor, comparado à hidroquinona, além de ser um antioxidante produzido naturalmente em nosso corpo (HSU *et al.*, 2013).

2.3.1 Mecanismo de ação da cisteamina no tratamento do melasma

O mecanismo de ação da cisteamina ainda não foi completamente elucidado, mas os estudos recentes descrevem que ela pode atuar inibindo a enzima tirosinase ou peroxidase e aumentar os níveis de glutatona (GSH) dentro das células (**Figura 5**) (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020).



Fonte: Adaptado de ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020.

As enzimas tirosinase e peroxidase são essenciais para a produção de melanina. Quando a tirosinase é inibida pela cisteamina não haverá a conversão de tirosina em Dopa e de Dopa em Dopaquinona. Com relação a peroxidase, ela é responsável por catalisar a etapa final da reação e, após ser inibida, ocasionará a não formação da polimerização de oxidação dos indóis que formam o pigmento eumelanina (NIU; AISA, 2017; ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020). O GSH permite o aumento na captação de cisteína pelas células. O grupo tiol presente na glutatona e na cisteína tem interação com a Dopaquinona presente na síntese de melanina. Ao ocorrer esta interação, a melanogênese muda a produção do pigmento eumelanina para formar mais pigmento de tipo feomelanina (VILLARAMA; MAIBACH, 2005; WILMER *et al.*, 2011; ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020).

3 METODOLOGIA

A pesquisa trata-se de uma revisão sistemática que aborda a cisteamina como agente clareador do melasma, bem como as suas propriedades físico-químicas que são benéficas na ação despigmentante.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Science Direct, Google Acadêmico, Medline e PubMed, com uso dos descritores: melasma, hiperpigmentação, melanogênese, cisteamina e cloridrato de cisteamina. A pesquisa incluiu artigos de revisão, editoriais, monografias, trabalhos de mestrado, trabalhos de doutorado e diretrizes escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, com delimitação de periodicidade de publicação entre 2013 e 2021.

A coleta de dados seguiu a leitura inicial exploratória de todo o material selecionado, verificando-se a relevância para este trabalho. Em seguida, após a seleção dos textos, realizou-se a análise, interpretação, ordenação e sumarização das informações contidas nas fontes.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mansouri *et al.* (2015) realizaram um estudo duplo-cego randomizado com 50 participantes, 25 receberam placebo e os outros 25 receberam creme de cisteamina. Durante 4 meses foi orientado que os voluntários utilizassem creme de cisteamina ou placebo sobre lesões, uma vez ao dia, antes de dormir. Para avaliação dos resultados, utilizou-se as ferramentas Mexameter, pontuação de Masi, avaliação global do investigador (IGA) e questionários dos pacientes, realizados no início, meio e fim do tratamento. O Mexameter é um fotodetector que irá calcular a quantidade de luz que foi refletida e absorvida pela pele, onde comprimentos de ondas de 568 nm definidas por luz verde, 660 nm pela cor vermelha e 880 nm infravermelho. Para o cálculo do índice de melanina, a quantidade de luz refletida e absorvida está, respectivamente, entre 660 e 880 nm (LY *et al.*, 2020; BAQUIÉ; KASRAEE, 2014). A avaliação Global do Investigador (IGA) é definida por uma escala de 0 a 4, que irá verificar a gravidade geral da doença nos estudos dermatológicos. Já a pontuação de MASI é determinada pela severidade da escuridão e as áreas da face que apresentam o melasma, que posteriormente é incluída em uma equação para determinar a pontuação final (SIMPSON *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2016). Mansouri *et al.* (2015) observaram resultados favoráveis da cisteamina sobre as

lesões do melasma, em comparação com o placebo. Alguns pacientes apresentaram efeitos adversos ao creme de cisteamina mais acentuado do que com o placebo, contudo eles foram breves e desapareceram gradativamente. Neste estudo, foi obtido um resultado positivo no tratamento do melasma, uma vez que a cisteamina diminuiu significativamente os valores de melanina depositada na pele.

Outro estudo, realizado pelo mesmo grupo, utilizou os mesmos critérios de seleção, mas a avaliação dos resultados foi feita com Dermacatch. A ferramenta Dermacatch também é um fotodetector que avalia a luz refletida para calcular o eritema e os valores de melanina, mas que diferente do Mexameter, usam unidades arbitrárias e é emitido em todo espectro visível (BAQUIÉ; KASRAEE, 2014), permitindo a obtenção de resultados mais confiáveis e específicos do que o Mexameter. O presente estudo também demonstrou redução significativa de melanina, e em comparação com o anterior, os eventos adversos foram menores. Vale ressaltar que nenhum dos dois estudos tiveram valor de MASI zero, o que significa que não eliminaram por completo o melasma (FARSHI; MANSOURI; KASRAEE, 2018).

Os autores Kasraee, Mansouri e Farshi (2019) avaliaram a eficácia da cisteamina em pacientes com melasma resistentes à fórmula Kligman. Foi realizado o estudo em uma paciente de 44 anos, com Fitzpatrick V, que possui melasma facial há 5 anos. Os valores de melanina foram determinados por meio da ferramenta colorimetria da pele Dermacatch, antes, durante e após o tratamento. O estudo teve duração de 6 meses, e nos 2 primeiros meses de tratamento, já foi observado, pela paciente, uma resposta terapêutica moderada. Nas fotos que foram tiradas para avaliação do antes e depois, houve a confirmação deste resultado (**Figura 6**). O Dermacatch também exibiu resultados significativos e a pontuação de MASI reduziu de 12 para 1,4. Após os 4 meses, houve melhora nas hiperpigmentações e dilatação dos vasos da pele, além de eliminação da hipopigmentação e eritema perilesional. A paciente foi orientada a continuar usando o creme de cisteamina duas vezes por semana, como forma de manutenção e foi acompanhada a cada 6 meses por 3 anos. Após o uso contínuo, não houve queixa da paciente, relacionada a eventos adversos e, após realização de exames clínicos e dermatoscópicos, não foram observados sinais de atrofia da pele.

Figura 6. Antes do tratamento (A) e após 4 meses do uso da cisteamina (B).



Fonte: KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2019.

A eficácia do creme de cisteamina 5% comparada à mesoterapia com ácido tranexâmico foi avaliada neste estudo. Os autores descreveram que a cisteamina

apresentou resposta semelhante ao ácido tranexâmico no clareamento das manchas, tendo como principal efeito adverso a coceira, entretanto, o ácido tranexâmico apresentou mais efeitos adversos como eritema e sensação de queimadura (KARRABI *et al.*, 2020).

Lima *et al.* (2020) realizaram um estudo através de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e cego, comparando a cisteamina tópica 5% com a hidroquinona 4%, no tratamento de melasma facial em 40 mulheres. Elas realizaram a aplicação do creme de cisteamina ou hidroquinona por 120 dias, antes de dormir. Nos resultados, a pontuação de MASI apresentou redução média de 24% para cisteamina e 41% para hidroquinona nos primeiros 60 dias. Após 120 dias, a redução foi de 38% para cisteamina e 53% para hidroquinona. Na pontuação MELASQoL, que é um questionário de qualidade de vida composto por 10 questões, pontuadas de 1 a 7, sendo que 7 indica baixa qualidade de vida (JUSUF; PUTRA; MAHDALENA, 2019), a hidroquinona apresentou maior redução comparada a cisteamina, após 120 dias de tratamento. Neste estudo, ambos os fármacos tiveram eficácia no tratamento do melasma, entretanto, a cisteamina foi inferior ao desempenho da hidroquinona.

Outro estudo também comparou a eficácia do creme de cisteamina com a hidroquinona. Este foi um ensaio randomizado duplo-cego, que foi realizado na Austrália com 20 participantes por 16 semanas. Todos receberam creme de cisteamina ou hidroquinona. Foi orientado utilizar diariamente o creme de cisteamina na pele e lavar após 15 minutos, e a hidroquinona deve permanecer na pele. Nas primeiras 8 semanas do estudo, o grupo de cisteamina apresentou redução na pontuação de MASI de 15,7% e o grupo de hidroquinona 37,9%. No final das 16 semanas, a cisteamina reduziu 21,3% da linha de base e a hidroquinona 32%. Os resultados não foram tão diferentes estatisticamente, pois ambos demonstraram diferenças semelhantes (NGUYEN *et al.*, 2021).

AHRAMIYANPOUR *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática, com colaboração da ferramenta Cochrane para avaliação dos riscos de viés dos artigos realizados até o momento sobre a eficácia da cisteamina. Os autores puderam concluir que, por mais que todos os estudos apresentem a cisteamina como um bom clareador das hiperpigmentações, são necessários mais estudos controlados, com maiores tempos de tratamento, pesquisas e com populações de pesquisa maiores. Somente assim, será possível entender melhor o mecanismo de ação desta molécula, bem como sua real eficácia e efeitos a longo prazo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da cisteamina no tratamento do melasma. Os autores aqui relatados e seus respectivos estudos nos mostraram o quanto a cisteamina apresentou eficácia positiva no clareamento das hiperpigmentações, com a vantagem de apresentar poucos efeitos adversos. Entretanto, diante do exposto, observa-se a necessidade de estudos mais robustos e com uma população maior para se entender de fato como funciona o mecanismo de ação da cisteamina, além de também estudar melhor sobre opções farmacotécnicas que possam ajudar a melhorar as propriedades físico-químicas da molécula.

6 REFERÊNCIAS

ABOU-TALEB, D. AE. *et al.* Reliability, validity, and sensitivity to change overtime of the modified melasma area and severity index score. **Dermatologic Surgery**, v 43, n. 2, p. 210-217, 2017.

AHRAMIYANPOUR, N. *et al.* Efficacy of topical cysteamine hydrochloride in treating melasma: a systematic review. **Journal of cosmetic dermatology**, 2021.

ATALLAH, C.; CHARCOSSET, C.; GREIGE-GERGES, H.. Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.

ATZORI, L. *et al.* Disfiguring Leukoderma Caused by Banned Cosmetics: A Quiz. **Acta dermato-venereologica**. v. 98, n. 9-10, p. 914-915, 2018.

BAQUIÉ, M.; KASRAEE, B. Discrimination between cutaneous pigmentation and erythema: comparison of the skin colorimeters Dermacatch and Mexameter. **Skin Research and Technology**, v. 20, n. 2, p. 218-227, 2014.

BASIT H, GODSE KV, AL ABOUD AM. Melasma [Updated 2021 Aug 11]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459271>.

BESOUW, M. *et al.* Cysteamine: an old drug with new potential. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 15-16, p. 785-792, 2013.

BORGES, M. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Health of Humans**, v. 3, n. 1, p. 8-19, 2021.

BORELLI, C.; FISCHER, S. Chemical Peelings zur Behandlung von Melasma, Pigmentstörungen und Hyperpigmentierungen. **Der Hautarzt**, p. 1-9, 2020.

CASSIANO, D. *et al.* Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: a pilot study. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 85, n. 6, p. 638-641, 2019.

COHEN, B. E.; ELBULUK, N.. Microneedling in skin of color: a review of uses and efficacy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 2, p. 348-355, 2016.

CUNHA, I.; DA SILVA, C.; OLIVEIRA, G. BB. Principais tratamentos do melasma. **Humanidades e tecnologia (FINOM)**, v. 23, n. 1, p. 302-315, 2020.

DAS, A.; GHOSH, A.; KUMAR, P. Chemical leukoderma due to hydroquinone: An unusual phenomenon. **Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol**, v. 85, p. 567, 2019.

D'MELLO, S. AN. *et al.* Signaling pathways in melanogenesis. **International journal of olear sciences**, v. 17, n. 7, p. 1144, 2016.

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, 2018.

FARIA, T. Uso da cisteamina no tratamento de Melasma. **BWS Journal**, v. 3, p.1-9, 2020.

FATIMA, S. *et al.* The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation. **Indian journal of dermatology**, v. 65, n. 1, p. 5, 2020.

GALLEGO-VILLAR, L. *et al.* Cysteamine revisited: repair of arginine to cysteine mutations. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 40, n. 4, p. 555-567, 2017.

GHYSELINCK, N. B.; DUESTER, Gregg. Retinoic acid signaling pathways. **Development**, v. 146, n. 13, p. dev167502, 2019.

GOES, E.; PEREIRA, L. Melasma: Diagnóstico e Tratamento. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2018.

GRIMES, P. E. *et al.* New oral and topical approaches for the treatment of melasma. **International journal of women's dermatology**, v. 5, n. 1, p. 30-36, 2019.

HATEM, S. *et al.* Background and different treatment modalities for melasma: Conventional and nanotechnology-based approaches. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 101984, 2020.

HIRT, A.; ESTORILLO, A. CISTEAMINA: SEU PAPEL NO TRATAMENTO DO MELASMA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 6, n. 12, p. 16-16, 2020.

HOLLINGER, J. C.; ANGRA, K.; HALDER, R. M. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 11, n. 2, p. 28, 2018.

HOSSAIN, Md R. *et al.* Diversified Stimuli-Induced Inflammatory Pathways Cause Skin Pigmentation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3970, 2021.

HOU, A. *et al.* Microneedling: a comprehensive review. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 321-339, 2017.

HSU, C. *et al.* Cysteamine cream as a new skin depigmenting product: P6024. **Journal of the american academy of dermatology**, v. 68, n. 4, 2013.

ITO, S.; WAKAMATSU, K.; SARNA, T. Photodegradation of eumelanin and pheomelanin and its pathophysiological implications. **Photochemistry and photobiology**, v. 94, n. 3, p. 409-420, 2018.

JIANG, J. *et al.* The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. **International journal of women's dermatology**, v. 4, n. 1, p. 38-42, 2018.

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, 2020.

JUSUF, N. K.; PUTRA, I. B.; MAHDALENA, M. Is there a correlation between severity of melasma and quality of life?. **Open access Macedonian journal of medical sciences**, v. 7, n. 16, p. 2615, 2019.

KAGHA, K.; FABI, S.; GOLDMAN, M. P. Melasma's Impact on Quality of Life. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 184-187, 2020.

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 of Dermatological Research**, v. 313, n. 7, p. 539-547, 2020.

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 and Tecnology**, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2021.

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, p. 293-295, 2019.

KUMARI, S. *et al.* Melanogenesis inhibitors. **Acta dermato-venereologica**, v. 98, n. 9-10, p. 924-931, 2018.

KWON, S. *et al.* Melasma: updates and perspectives. **Experimental dermatology**, v. 28, n. 6, p. 704-708, 2019.

LAMBERT, M. W. *et al.* The physiology of melanin deposition in health and disease. **Clinics in dermatology**, v. 37, n. 5, p. 402-417, 2019.

Lima, E. VA. *et al.* "Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study." **BMC dermatology** 17, no. 1 (2017): 1-6.

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, 2020.

LY, B. C. K. et al. Research techniques made simple: cutaneous colorimetry: a reliable technique for objective skin color measurement. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 140, n. 1, p. 3-12. e1, 2020.

MADIREDDY S; CRANE J S. Hypopigmented Macules. [Updated: 2021 Oct 9]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563245>.

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, 2015.

MENDOZA, I. A. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. **Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica**, v. 16, n. 1, p. 12-23, 2018.

MENG, X.; XU, C. Progress and prospect of non-invasive detection techniques in the therapeutic evaluation of melasma. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 17, p. 2104, 2020.

METSAVAHT, L. Hidroquinona: vilã ou heroína?. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 201-203, 2017.

MICHALEK, I. M. *et al.* Skin lightening products' violations in Europe: An analysis of the rapid alert system for dangerous non-food products 2005–2018. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 106, p. 50-54, 2019.

MIGNANI, L. *et al.* Coenzyme a Biochemistry: From Neurodevelopment to Neurodegeneration. **Brain Sciences**, v. 11, n. 8, p. 1031, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392065>.

MOHANIA, D. *et al.* Ultraviolet radiations: Skin defense-damage mechanism. **Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment**, p. 71-87, 2017.

NAIK, P. P.; FARRUKH, S. N. Influence of ethnicities and skin color variations in different populations-A Review. **Skin Pharmacology and Physiology**, p. 1, 2021.

NAQUET, P. *et al.* Regulation of coenzyme A levels by degradation: the 'Ins and Outs'. **Progress in lipid research**, v. 78, p. 101028, 2020.

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**, v. 62, n. 1, p. e41-e46, 2021.

NIU, C.; AISA, H. A. Upregulation of melanogenesis and tyrosinase activity: potential agents for vitiligo. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1303, 2017.

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. **Dermatology and therapy**, v. 7, n. 3, p. 305-318, 2017.

ORHAN, I. E.; SENOL DENIZ, F. S. Inhibition of Melanogenesis by Some Well-Known Polyphenolics: A Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, 2021.

PASSERON, T.; PICARDO, M. Melasma, a photoaging disorder. **Pigment cell & melanoma research**, v. 31, n. 4, p. 461-465, 2018.

PAVAN, W. J.; STURM, R. A. The genetics of human skin and hair pigmentation. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 20, p. 41-72, 2019.

PILLAIYAR, T.; MANICKAM, M.; NAMASIVAYAM, V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 32, n. 1, p. 403-425, 2017.

PIQUERO-CASALS, J. *et al.* A treatment combination of peels, oral antioxidants, and topical therapy for refractory melasma: a report of 4 cases. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 13, p. 209, 2020.

PLENSDORF, S.; LIVIERATOS, M.; DADA, N.. Pigmentation disorders: diagnosis and management. **American family physician**, v. 96, n. 12, p. 797-804, 2017.

QIAN, W. *et al.* Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 20, n. 1, p. 173-185, 2020.

RAJANALA, S.; MAYMONE, M. BC; VASHI, N. A. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. **Dermatology online journal**, v. 25, n. 10, 2019.

RODRIGUES, M. *et al.* Interpretability of the modified melasma area and severity index (mMASI). **JAMA dermatology**, v. 152, n. 9, p. 1051-1052, 2016.

SAMARGANDY S, RAGGIO B S. Skin Resurfacing Chemical Peels [Updated 2021 July 25]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547752>

SCHWARTZ C, JAN A, ZITO P M. Hydroquinone [Updated 2021 May 10]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539693>

SEARLE, T.; AL-NIAIMI, F.; ALI, F. R. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, p. e14095, 2020.

SEARLE, T.; AL-NIAIMI, F.; ALI, F. R. Hydroquinone: myths and reality. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 46, n. 4, p. 636-640, 2021.

SEARLE, T.; ALI, F. R.; AL-NIAIMI, F. The versatility of azelaic acid in dermatology. **Journal of Dermatological Treatment**, p. 1-11, 2020.

SERRANO, D. R. *et al.* Tuning the transdermal delivery of hydroquinone upon formulation with novel permeation enhancers. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 167, 2019.

SHARMA A. N.; PATEL, B. C. Laser Fitzpatrick Skin Type Recommendations [Updated 2021 March 11]. In: **StatPearls [Internet]**, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

SHARMA, V. K.; SAHNI, K. Photodermatoses in the pigmented skin. **Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment**, p. 111-122, 2017.

SHAH, S. D.; AURANGABADKAR, S. J. Laser toning in melasma. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 12, n. 2, p. 76, 2019.

SIMPSON, E. *et al.* The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): the development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 3, p. 839-846, 2020.

SONTHALIA, S.; JHA, A. K.; LANGAR, S. Dermoscopy of melasma. **Indian dermatology online journal**, v. 8, n. 6, p. 525, 2017.

SURYANINGSIH, B. E. *et al.* Associação entre polimorfismos heterozigotos do gene Val92Met MC1R com incidência de melasma: um estudo da população de mulheres javanesas em Yogyakarta. **Dermatologia clínica, cosmética e investigacional**, v. 12, p. 489, 2019.

SZYMAŃSKI, Ł. *et al.* Retinoic acid and its derivatives in skin. **Cells**, v. 9, n. 12, p. 2660, 2020.

TRIVEDI, M. K.; YANG, F. C.; CHO, B. K. A review of laser and light therapy in melasma. **International journal of women's dermatology**, v. 3, n. 1, p. 11-20, 2017.

TRUCHUELO, M.; CERDÁ, P.; FERNÁNDEZ, L. F. Chemical peeling: a useful tool in the office. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 108, n. 4, p. 315-322, 2017.

VILLARAMA, C. D.; MAIBACH, H. I. Glutathione as a depigmenting agent: an overview. **International journal of cosmetic science**, v. 27, n. 3, p. 147-153, 2005.

WILMER, M. J. *et al.* Cysteamine restores glutathione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1812, n. 6, p. 643-651, 2011.

YOHAM A. L.; CASADESUS D. Tretinoin [Updated 2020 Dec 5]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557478>.

YOUSEF H; ALHAJJ M, SHARMA S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis [Updated 2021 Jul 26]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464>.