

Artigo Original

Autores:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil^{1,2}
 Clarissa Prieto Herman Reinehr^{1,2}
 Laura de Mattos Milman^{1,3}
 Christine Prescendo Chaves⁴

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Clínica Célia Kalil – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Ambulatório de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Farmatec – Farmácia de Manipulação - Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Clarissa Pietro Herman Reinehr
 Rua Félix da Cunha, 1009, cjto 401
 Floresta
 90570-001, Porto Alegre, RS
 E-mail: cla.reinehr@gmail.com

Data de recebimento: 10/04/2019

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado na Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Tratamento da hipomelanose guttata idiopática com laser Er:YAG 2940nm isolado ou combinado ao drug delivery de piperina: um estudo-piloto comparativo

Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with Er:YAG 2940nm laser alone or combined to piperine drug delivery: a pilot and comparative study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121383>

RESUMO

Introdução: Introdução: A hipomelanose guttata idiopática constitui uma leucodermia adquirida, cujas opções terapêuticas disponíveis apresentam resultados inconsistentes.

Objetivos: Avaliar o efeito do laser fracionado ablativo isolado ou combinado ao *drug delivery* de piperina para tratamento de hipomelanose guttata idiopática.

Materiais e métodos: Em um estudo prospectivo e comparativo, sete pacientes apresentando HGI nas pernas foram selecionadas, sendo escolhidas cinco lesões em cada perna de cada uma. Ambas as pernas de cada paciente foram submetidas a duas sessões de laser Er:YAG 2940nm, seguido de *drug delivery* de piperina 20% somente na perna direita. A avaliação foi feita por avaliadores cegos por meio de fotografias e medidas comparativas das lesões.

Resultados: O tamanho das lesões variou de 0,2cm a 1,5cm. Ambos os tratamentos reduziram significativamente o tamanho das lesões ($p < 0,00008$ perna direita e $p < 0,002$ perna esquerda). O método de equações de estimativas generalizadas demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos em relação à redução do tamanho das lesões. A avaliação atingiu melhores escores para a perna direita (laser + piperina) ($p = 0,126$).

Conclusão: Embora diferenças estatisticamente significativas não tenham sido encontradas entre o lado tratado com laser e *drug delivery* versus o lado tratado somente com laser, acreditamos que a técnica possa representar uma opção no arsenal terapêutico.

Palavras-Chave: Lasers; Vias de administração de medicamentos; Administração tópica

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic guttate hypomelanosis is an acquired leukoderma, whose available therapeutic options have inconsistent results.

Objectives: To evaluate the effect of isolated or combined ablative fractionated laser to drug delivery of piperine for treatment of idiopathic guttate hypomelanosis.

Materials and methods: In a prospective and comparative study, seven patients with idiopathic guttate hypomelanosis in the legs were elected, and five lesions were selected on each leg of each. Both legs of each patient were submitted to two Er:YAG 2940nm laser sessions, followed by drug delivery of piperine 20% only in the right leg. Blind evaluators conducted the assessment through photographs and comparative measurements of the lesions.

Results: The lesion size ranged from 0.2cm to 1.5 cm. Both treatments significantly reduced lesion size ($p < 0.00008$, right leg; $p < 0.002$, left leg). The generalized estimating equation method showed that there was no statistical difference between the groups regarding the reduction of lesion size. The evaluation achieved better scores for the right leg (laser + piperine) ($p = 0.126$).

Conclusion: Although statistically significant differences were not found between the side treated with laser and drug delivery versus the side treated only with laser, we believe that the technique may represent an option in the therapeutic arsenal.

Keywords: Administration, topical; Drug administration routes; Lasers

INTRODUÇÃO

A hipomelanose gutata idiopática (HGI) é uma leucodermia adquirida que começa a se apresentar em indivíduos de meia-idade.¹ A HGI representa um evento do processo de envelhecimento cutâneo, em conjunto com lentigos senis e com o embranquecimento dos cabelos, dentre outros.² Clinicamente, a HGI apresenta-se como máculas hipopigmentadas, assintomáticas, arredondadas ou ovais, em áreas fotoexpostas, principalmente nos membros.¹ A patogênese da HGI não está completamente elucidada: degeneração senil, exposição à radiação ultravioleta, trauma, autoimunidade e inibição local da melanogênese podem estar envolvidos.^{3,4} Além disso, as lesões em geral são acompanhadas por outros sinais de fotodano, e alguns autores acreditam que sua patogênese possa ser semelhante à observada no embranquecimento dos cabelos.²

As opções terapêuticas para tratamento da HGI incluem tretinoína tópica, inibidores da calcineurina, crioterapia, dermabrasão e fototermólise fracionada a laser; no entanto, os resultados com o tratamento são por vezes desanimadores na prática clínica.⁵⁻¹⁰ O uso de laser fracionado ablativo é descrito na literatura; em um estudo, o laser de CO₂ 10.600nm atingiu melhora superior a 75% em 47,9% dos pacientes dois meses após o tratamento com uma única sessão; outro estudo comparou o uso de laser de CO₂ 10600nm com o Er:YAG 2940nm versus 0,025% de tretinoína tópica e observou melhores resultados no grupo que recebeu tratamento com laser ($p < 0,01$).^{1,10}

Melanócitos são células dendríticas que produzem melanina, o principal componente responsável pela pigmentação cutânea.² Eles se localizam principalmente na pele, mais especificamente na camada basal da epiderme e na matriz dos folículos pilosos, além de poderem ser encontrados na íris, na cóclea e no mesencéfalo.² A produção de melanina ocorre em organelas celulares denominadas melanossomos e, posteriormente, a melanina é transferida aos queratinócitos epidérmicos.²

A piperina, o principal alcaloide presente na pimenta preta (*Piper nigrum* L.; *Piperaceae*), tem efeitos estimulatórios na replicação e na formação de dendritos dos melanócitos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.^{11,12} O mecanismo sugerido neste estímulo melanocítico parece ser mediado pela proteína C quinase (PCK), uma vez que este estímulo pode ser anulado pelos inibidores da PCK.¹¹ Além disso, a piperina não se liga ao DNA quando aplicada na pele, como o que ocorre com o uso de psoralenos, portanto eles não formam fotoadutos.¹³

O *drug delivery* assistido por lasers fracionados ablativos permite otimizar a permeação cutânea de medicamentos por ablação tecidual, o que favorece seu uso para várias medicações tópicas.¹⁴ Até o momento, o *drug delivery* assistido por lasers fracionados ablativos não foi relatado na literatura como opção para tratamento de HGI; por este motivo, os autores realizaram este estudo-piloto a fim de avaliar o efeito do *drug delivery* de piperina.

OBJETIVOS

Avaliar o efeito do laser fracionado ablativo isolado ou combinado à aplicação tópica imediata de piperina (*drug delivery*)

para tratamento de HGI, por meio de um estudo-piloto, prospectivo e comparativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sete pacientes do gênero feminino, com idades entre 55 e 66 anos, apresentando HGI nas pernas, foram selecionadas para este estudo-piloto. Todas as pacientes assinaram termo de consentimento informado, tendo sido o estudo conduzido pelas regras emanadas pela Declaração de Helsinki. Cinco lesões foram selecionadas em cada perna de cada paciente, as quais foram mensuradas quanto ao seu maior diâmetro para permitir análise comparativa de forma objetiva ao final do estudo. Ambas as pernas de cada paciente foram submetidas a duas sessões mensais de laser fracionado ablativo Er:YAG 2940nm (Etherea MX®, Vydence Medical, São Carlos, São Paulo, Brasil) ponteira de 8mm, 100MTZ/cm², *single mode* (500µs), com uma energia de 12,5mJ/MTZ, seguido pela limpeza com soro fisiológico 0,9% imediatamente após o procedimento para remoção de debris. Logo após o término do protocolo de laser descrito, uma formulação em sérum anidro contendo piperina 20% foi aplicada (*drug delivery*) somente na perna direita de cada paciente; as pacientes foram instruídas a aplicar a formulação por três dias após o procedimento, três vezes ao dia. Uma consideração importante é que a piperina sofre fotoisomerização e perde sua habilidade de estimular melanócitos caso seja exposta à luz visível ou à radiação ultravioleta; por este motivo, as pacientes foram orientadas a evitar exposição solar durante o período de aplicação do produto.¹³ As pacientes foram avaliadas um mês após a segunda sessão; nesta ocasião, todas as lesões foram medidas novamente em seu maior diâmetro e registros fotográficos das lesões foram realizados para análise subjetiva dos resultados.

Avaliação subjetiva

A avaliação subjetiva das HGIs foi realizada por dois dermatologistas cegados para o tipo de tratamento realizado em cada perna. O seguinte escore foi realizado para avaliar a melhora: 1- piora, 2- sem resposta, 3- melhora leve (redução do tamanho das lesões entre 25-50%), 4- boa resposta (redução do tamanho das lesões entre 50-75%), 5- excelente resposta (redução do tamanho das lesões acima de 75%).

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo SPSS versão 21.0 (IBM Corporation, United States). Variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos (*laser + piperina versus laser* somente) antes e após o tratamento por meio do método de equações de estimativas generalizadas (GEE) e pelo teste de Bonferroni. O teste T pareado foi utilizado para a avaliação da resposta ao tratamento (antes e depois) de cada perna.

RESULTADOS

Sete pacientes foram selecionadas, seis foram submetidas a duas sessões e uma a apenas uma sessão (Tabela 1).

No total, 35 lesões de HGI foram tratadas nas pernas direitas das pacientes e 35 nas pernas esquerdas. O tamanho das lesões variou de 0,2cm a 1,5cm. O tamanho médio das lesões antes do tratamento foi de 0,58cm na perna direita, em que a piperina foi aplicada no *drug delivery* (intervalo de confiança (IC) 0,45 – 0,7cm, desvio-padrão (DP): 0,06cm) e 0,59cm na perna esquerda (IC 0,49 – 0,68cm, DP: 0,05cm), em que apenas o *laser* foi realizado. Trinta dias após a segunda sessão, o tamanho médio das lesões da perna direita foi de 0,39cm (IC 0,28 – 0,51cm, DP: 0,06cm) e de 0,45cm na perna esquerda (IC 0,34 – 0,55cm, DP: 0,05cm) (Tabela 2). O teste T pareado demonstrou que ambos os

tratamentos reduziram significativamente o tamanho das lesões ($p < 0,00008$ para perna direita e $p < 0,002$ para a perna esquerda). O método das GEEs demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos em relação à redução do tamanho das lesões (teste de Bonferroni 0,083). A avaliação subjetiva atingiu melhores escores para a perna direita (*laser* + piperina) (média 4,72 *versus* 4,28 para a perna esquerda), no entanto esta diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,126$).

O registro de avaliação fotográfica do resultado clínico atingido pode ser observado na figura 1.

DISCUSSÃO

Os *lasers* fracionados ablativos produzem microcanais de ablação, circundados por uma fina zona de coagulação, que facilitam a permeação de medicações tópicas aplicadas sobre a pele imediatamente após o procedimento, sendo este processo denominado *drug delivery* assistido por *lasers*. Um aspecto positivo deste método é o fato de a técnica a *laser* possibilitar a modulação dos microcanais por meio de modificações nos parâmetros utilizados no aparelho de *laser*. Com isso, é possível modulá-los quanto a dimensão, profundidade e distância entre si.¹⁵ Fato digno de nota é que os microcanais formados são mais permeáveis nas primeiras horas após o procedimento e, por este motivo, a medicação deve ser aplicada imediatamente após a realização do *laser*, tal como foi feito neste estudo-piloto.¹⁵

Quando pensamos no tratamento de HGI, é importante tentarmos compreender sua patogênese: parece existir um componente genético associado, que favorece o envelhecimento fisiológico dos melanócitos¹⁶, além de fatores físicos, químicos e biológicos que podem ocasionar mutações do DNA resultando em depleção das células-tronco nos melanócitos.¹⁷ Além disso, a sinalização TGF-beta parece estar envolvida no processo.¹⁸ Alguns autores acreditam que exista um processo ativo de despigmentação por inibição de melanogênese nas lesões de HGI. Esta hipótese justifica o uso de piperina como uma opção terapêutica.¹⁹

Alguns estudos têm avaliado o uso de piperina para tratamento de vitiligo. Estudo clínico que avaliou 18 lesões de vitili-

TABELA 1: Características da amostra

n=7	
Idade – anos (M±DP)	55-66 (61,83±4,07)
Sexo – Feminino (n; %)	7; 100
Fototipo*	(n; %)
II	3; 42
III	4; 58
Número de sessões realizadas	(n; %)
1	6; 86
2	1; 14
Tamanho da HGI antes do tratamento	
Perna direita (M±DP)	0,58cm ± 0,26cm
Perna esquerda (M±DP)	0,39cm ± 0,20cm

M=média, DP: desvio-padrão

TABELA 2: Redução média do tamanho das lesões 30 dias após a segunda sessão de tratamento nas pernas direita e esquerda

	Perna direita (n=35)	Perna esquerda (n=35)	Valor do P
Redução média no diâmetro das lesões após o tratamento	0,18cm (DP 0,14cm)	0,14cm (DP 0,15cm)	0,21

DP= desvio-padrão * valor de P considerado significativo <0,05



FIGURA 1: Paciente 1-A: perna direita antes e depois do Laser Er:YAG 2940nm e *drug delivery* de piperina; B: perna esquerda antes e depois do Laser Er:YAG 2940nm

go tratadas em três pacientes observou repigmentação nas lesões com o uso de piperina. Tanto o uso do extrato de *Piper nigrum* quanto o da piperina purificada em veículo pomada promoveram pigmentação.²⁰ O mesmo estudo demonstrou a atividade antioxidante da piperina por espectrofotometria.²⁰ O uso de piperina associado à fototerapia UVB *narrow-band* foi descrito em estudo clínico que avaliou 63 pacientes com vitiligo facial e observou superioridade na repigmentação nos pacientes do grupo que recebeu a aplicação de piperina associada à fototerapia em relação aos que realizaram apenas fototerapia isolada ($p < 0,001$).²¹ Neste caso, a solução de piperina 1% era aplicada uma hora após a fototerapia, visto que a mesma é fotoisomerada e inativada caso seja aplicada previamente à sessão de fototerapia. Efeitos adversos descritos com a aplicação de piperina incluem sensação de queimação e eritema.²¹ Até o momento, nenhum estudo avaliou o efeito da piperina no tratamento de HGI.

A escolha do veículo apropriado para o *drug delivery* também é de extrema importância. No presente estudo, optamos pelo veículo sérum anidro fluido, que possui baixa viscosidade e permite oclusão, sendo que estes fatores potencializam a permeação dos ativos acrescentados a ele. Além disso, o veículo é livre de conservantes que poderiam causar dermatite de contato ou reação de corpo estranho.

Embora nosso estudo não tenha encontrado diferenças estatisticamente significativas entre o lado tratado com *laser* associado ao *drug delivery* de piperina e o lado tratado unicamente com o *laser* fracionado ablativo, acreditamos que a técnica possa representar uma opção no arsenal terapêutico da HGI. Limita-

ções do estudo incluem o pequeno tamanho amostral, que possivelmente foi um dos fatores envolvidos no fato de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos tratamentos, apesar da tendência positiva de resposta superior no lado que recebeu o *drug delivery* associado. Mesmo que um resultado não seja estatisticamente positivo devido ao pequeno tamanho amostral, neste caso, a variabilidade entre os grupos tende a exercer impacto importante. A média de um grupo foi superior ao de outro e, possivelmente, em grupo maior poderia demonstrar superioridade da técnica proposta. O pequeno número de sessões e o curto tempo de seguimento também são limitações pertinentes. Como se trata de estudo-piloto, pressupomos que estudos futuros, com maior número amostral e período de seguimento mais longo, podem esclarecer as dúvidas que tenham permanecido.

CONCLUSÕES

A busca de tratamentos efetivos para HGI ainda não atingiu seu objetivo final. Os resultados dos tratamentos atualmente disponíveis são variáveis e, muitas vezes, insatisfatórios. Tal insatisfação com os resultados ocorre tanto por parte do médico dermatologista quanto do paciente tratado. A otimização da entrega de medicamentos por meio do *drug delivery*, como a apresentada neste estudo com a piperina, vem sendo discutida para uma série de condições dermatológicas. Embora os resultados deste estudo-piloto não sejam definitivos, trazemos por meio deste uma opção a ser lembrada quando outras terapêuticas não tenham sido efetivas no tratamento da HGI. ●

REFERÊNCIAS

1. Koh WS, Kim JE, Ro YS, Ko JY. Comparative study of ablative fractional photothermolysis versus topical retinoid cream in the treatment of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(7-8):405-9.
2. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and Their Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a017046.
3. Juntongjin P, Laosakul K. Idiopathic Guttate Hypomelanosis: A Review of its Etiology, Pathogenesis, Findings, and Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):403-11.
4. Shin M-K, Jeong K-H, Oh I-H, Choe B-K, Lee M-H. Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis in 646 subjects and association with other aspects of photoaging: Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):798-805.
5. Asawanonda P, Sutthipong T, Prejawai N. Pimecrolimus for idiopathic guttate hypomelanosis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(3):238-9.
6. Rerknimitr P, Disphanurat W, Achariyakul M. Topical tacrolimus significantly promotes repigmentation in idiopathic guttate hypomelanosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study: Tacrolimus promotes repigmentation in IGH. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):460-4.
7. Ploysangam T, Dee-Ananlap S, Suvanprakorn P. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with liquid nitrogen: light and electron microscopic studies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):681-4.
8. Hexsel DM. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis by localized superficial dermabrasion. *Dermatol Surg.* 1999;25(11):917-8.
9. Rerknimitr P, Chitvanich S, Pongprutthipan M, Panchaprateep R, Asa-

- wanonda P. Non-ablative fractional photothermolysis in treatment of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2238-42.
10. Goldust M, Mohebbipour A, Mirmohammadi R. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with fractional carbon dioxide lasers. *J Cosmet Laser Ther.* 2013 may 8 ;1-10. Epub.
 11. Lin Z, Hoult JRS, Bennett DC, Raman A. Stimulation of Mouse Melanocyte Proliferation by Piper nigrum Fruit Extract and its Main Alkaloid, Piperine. *Planta Med.* 1999;65(7):600-3.
 12. Faas L, Venkatasamy R, Hider RC, Young AR, Soumyanath A. In vivo evaluation of piperine and synthetic analogues as potential treatments for vitiligo using a sparsely pigmented mouse model. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):941-50.
 13. Soumyanath A, Venkatasamy R, Joshi M, Faas L, Adejuyigbe B, Drake AF, et al. UV Irradiation Affects Melanocyte Stimulatory Activity and Protein Binding of Piperine. *Photochem Photobiol.* 2006;82(6):1541-8.
 14. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):981-1004.
 15. Banzhaf CA, Wind BS, Mogensen M, Meesters AA, Paasch U, Wolkerstorfer A, et al. Spatiotemporal closure of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):157-65.
 16. Nishimura EK. Mechanisms of Hair Graying: Incomplete Melanocyte Stem Cell Maintenance in the Niche. *Science.* 2005;307(5710):720-4.
 17. Inomata K, Aoto T, Binh NT, Okamoto N, Tanimura S, Wakayama T, et al. Genotoxic Stress Abrogates Renewal of Melanocyte Stem Cells by Triggering Their Differentiation. *Cell.* 2009;137(6):1088-99.
 18. Nishimura EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation: Melanocyte stem cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(3):401-10.
 19. Falabella R, Escobar C, Giraldo N, Rovetto P, Gil J, Barona MI, et al. On the pathogenesis of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(1 Pt 1):35-44.
 20. Mihăilă B, Dinică RM, Tatu AL, Buzia OD. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from Piper nigrum. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1039-44.
 21. Shafiee A, Hoormand M, Shahidi-Dadras M, Abadi A. The effect of topical piperine combined with narrowband UVB on vitiligo treatment: A clinical trial study: The effect of topical piperine/NB-UVB on vitiligo treatment. *Phytother Res.* 2018;32(9):1812-7.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil |  ORCID 0000-0002-1294-547X

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Clarissa Prieto Herman Reinehr |  ORCID 0000-0003-1811-4519

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Laura de Mattos Milman |  ORCID 0000-0002-3249-0396

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Christine Prescendo Chaves |  ORCID 0000-0001-8861-6499

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.