

Artigo Original

Autores:

Gilmayara Alves Abreu Maciel Pereira¹
 Diego Leonardo Bet¹
 Maria Victoria Suarez Restrepo¹
 Vanessa Barreto Rocha¹
 Leticia Arsie Contin¹

¹ Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Vanessa Barreto Rocha
 Rua Castro Alves, 60 - 5º andar
 Aclimação, São Paulo (SP), Brasil.
 01532-000
 E-mail: vanessabarreto.vbr@gmail.com

Data de recebimento: 27/03/2020

Data de aprovação: 29/05/2020

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Ensaio clínico cego randomizado comparando MMP[®], MMP[®] com 5-FU e injeção intradérmica de 5-FU para o tratamento da hipomelanose gutata idiopática: um estudo-piloto

A single blind, randomized clinical trial comparing MMP[®], MMP[®] with 5-FU, and 5-FU intradermal injection for the treatment of idiopathic guttate hypomelanosis: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201222558>

RESUMO

Introdução: A hipomelanose gutata idiopática (IGH) é uma manifestação comum de fotoenvelhecimento, ainda sem tratamento padrão, apresentando resultados variados às intervenções. Atualmente, no Brasil, o uso de microagulhamento associado ao 5-fluorouracil (5-FU) tem sido proposto para o tratamento da IGH.

Objetivo: Comparar três tratamentos, quais sejam: o uso do MMP[®] (microinfusão de medicamentos na pele) com 5-FU, MMP[®] apenas para microagulhamento, e com o 5-FU intralesional injetado com seringa de insulina no tratamento da IGH.

Métodos: Em um ensaio clínico randomizado e cego, comparamos o MMP[®] ao 5-FU com: microagulhamento isolado e com 5-FU intralesional por punção para o tratamento de 180 lesões de IGH no antebraço de nove pacientes.

Resultados: Após duas sessões de tratamento, o 5-FU intralesional foi o tratamento mais efetivo, com significância estatística quando comparado ao uso de microagulhamento. A eficácia da MMP + 5-FU foi inferior a 5-FU injetável e superior ao microagulhamento isoladamente, embora sem significância estatística.

Conclusões: A aplicação intralesional do 5-FU foi mais eficaz no tratamento da leucodermia solar. O uso de menor quantidade de medicamentos é a grande vantagem da técnica MMP + 5-FU. São necessários mais estudos para padronizar estas técnicas.

Palavras-chave: Envelhecimento da pele; Fluoruracila; Hipopigmentação; Sistemas de liberação de medicamentos

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic guttate hypomelanosis (IGH) is a common photoaging manifestation, with no standard treatment and presenting mixed results to interventions. In Brazil, the use of micro-needling associated with 5-fluorouracil (5-FU) has been proposed to treat IGH.

Objective: To compare the use of MMP[®] (micro-infusion of drugs on the skin) with 5-FU, with MMP[®] only as micro-needling (with no drugs), and intralesional 5-FU injected with an insulin syringe in the treatment of IGH.

Methods: In a single blind randomized clinical trial, we compared the three treatments: MMP[®] versus MMP with 5-FU and intralesional 5-FU injection for 180 IGH lesions in the forearm of nine patients.

Results: After two treatment sessions, 5-FU alone was the most effective treatment, with statistical significance, compared with micro-needling alone. MMP+5-FU efficacy was lower than intralesional 5-FU injection and higher than micro-needling alone, although without statistical significance.

Conclusions: The intralesional application of 5-FU was more effective in the treatment of solar leukoderma. The use of a smaller quantity of medication is the great advantage of the MMP + 5-FU technique. Further studies are needed to standardize these techniques.

Keywords: Drug delivery systems; Fluorouracil; Hypopigmentation; Skin aging

INTRODUÇÃO

A hipomelanose gutata idiopática (IGH) é uma manifestação comum do fotoenvelhecimento, que ocorre principalmente na superfície extensora dos antebraços e áreas pré-tibiais, que ainda não possui tratamento padronizado e apresenta resultados variados às intervenções.¹ O uso de microagulhamento associado ao 5-fluorouracil (5-FU) foi proposto para o tratamento da IGH.²

O 5-FU é um análogo da pirimidina usado no tratamento de muitas doenças de pele. A infiltração intralesional deste medicamento, bem como o seu uso na área microagulhada, tem sido utilizada no tratamento do vitiligo.^{3,4}

Arbache *et al* descreveram a repigmentação do IGH com administração de 5-FU por meio de uma máquina de tatuagem, através da técnica denominada MMP® (microinfusão de medicamentos na pele), com uso exclusivo para dermatologistas.²

Na busca por uma terapia eficaz para o tratamento da IGH, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da MMP com 5-FU em comparação com a MMP sem medicação e o 5-FU intralesional com uma única punção no tratamento de leucodermias do antebraço.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em um ensaio clínico randomizado e cego, comparamos a MMP® com 5-FU ao microagulhamento (MMP® sem drogas) e ao 5-FU intralesional por punção única com agulha de insulina para o tratamento de 180 lesões de IGH no antebraço em nove pacientes. Foram tratadas 10 lesões em cada antebraço, totalizando 180 lesões tratadas (Figura 1). A técnica de tratamento utilizada em cada antebraço foi escolhida por randomização, cada uma em seis antebraços, com um total de 60 lesões. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (CAAE: 51923415.1.0000.5442).

O microagulhamento⁵ foi realizado utilizando-se uma máquina de tatuagem (Cheyenne, Alemanha, TRADERM®, SP, Brasil) aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As agulhas (cartucho) utilizadas para este protocolo, modelo 7-liner-mt, foram imersas em 5-FU ou usadas apenas para microagulhamento (Figura 2). O microagulhamento foi realizado a partir da periferia em direção ao centro da área despigmentada (2mm ou 20 clicks da máquina), até ocorrer um

leve orvalho sangrento, sinal de que a derme foi atingida. A dose máxima foi de 50mg/1ml/antebraço por sessão.

A injeção intradérmica de 5-FU a 5% foi de 0,1ml em cada lesão de IGH com seringas BD® montadas com agulha de 0,3ml, máximo de 50mg/1ml/antebraço por sessão (Figura 3).

Todos os tratamentos foram realizados em duas sessões com intervalo de 30 dias. A avaliação final foi realizada com 120 dias.

A melhora foi avaliada por meio das imagens de cada lesão (fotos clínicas padronizadas) que foram classificadas por um observador cego usando a escala de repigmentação (Figura 4). Os resultados foram comparados usando-se o teste qui-quadrado (proporções k) ou ANOVA, seguido pelo teste de comparação múltipla LSD. Foi considerado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

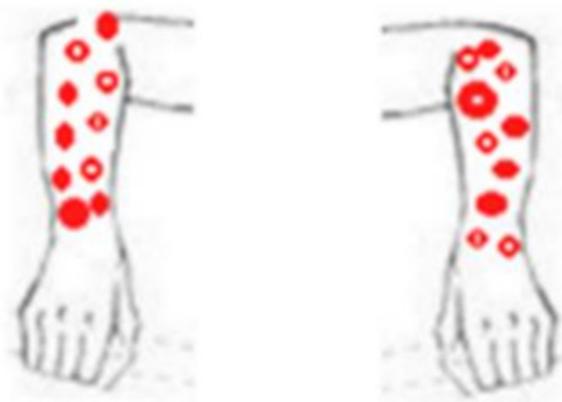
A idade média foi de 61 anos (variação de 49 a 70 anos), oito pacientes eram do sexo feminino (89%), dois eram do fototipo II, quatro eram III e três, fototipo IV.

Das 180 lesões, seis apresentaram hiperpigmentação como efeito adverso e foram excluídas da análise. Das 174 lesões, todas apresentaram repigmentação, 162 (93,1%) com repigmentação

MMP



FIGURA 2: Técnica de MMP, usando máquina de tatuagem e agulha sete pontas, da periferia para o centro



Antebraço direito: 1 a 10

Antebraço esquerdo: 11 a 20

FIGURA 1: Modelo de marcação das lesões

total com normocromia e 12 (6,9%) com repigmentação parcial. A grande maioria das lesões teve repigmentação total com normocromia para todos os tratamentos, com $57/57=100\%$ para 5-FU, $50/58=86,2\%$ para MMP e $55/59=93,2\%$ para MMP + 5-FU (Figura 5).

Oito antebraços não passaram por uma segunda sessão por

diferentes razões, a saber: quatro atingiram a meta de tratamento (repigmentação total e normocromia), dois dos quais usando MMP e dois, MMP + 5-FU; três por eritema nos locais das lesões (um usou MMP e dois MMP + 5-FU); e uma devido à hiperpigmentação de todas as lesões após a primeira sessão de 5-FU apenas.

Foram encontradas diferenças significativas nas propor-



FIGURA 3: Aplicação intradérmica de 5-FU usando agulha de insulina

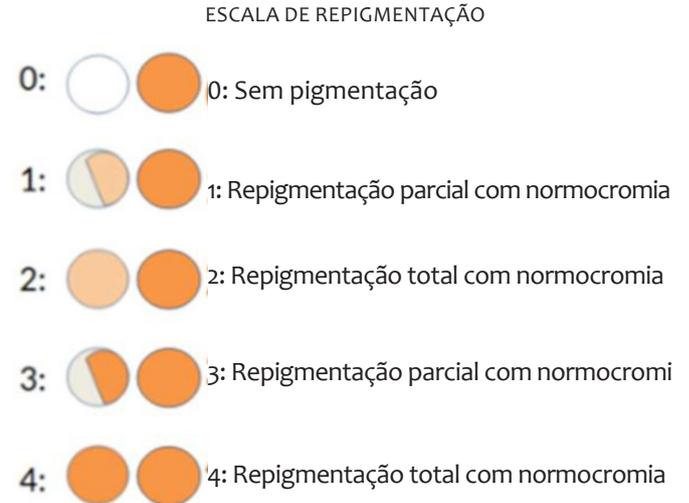


FIGURA 4: Escala de graduação da repigmentação

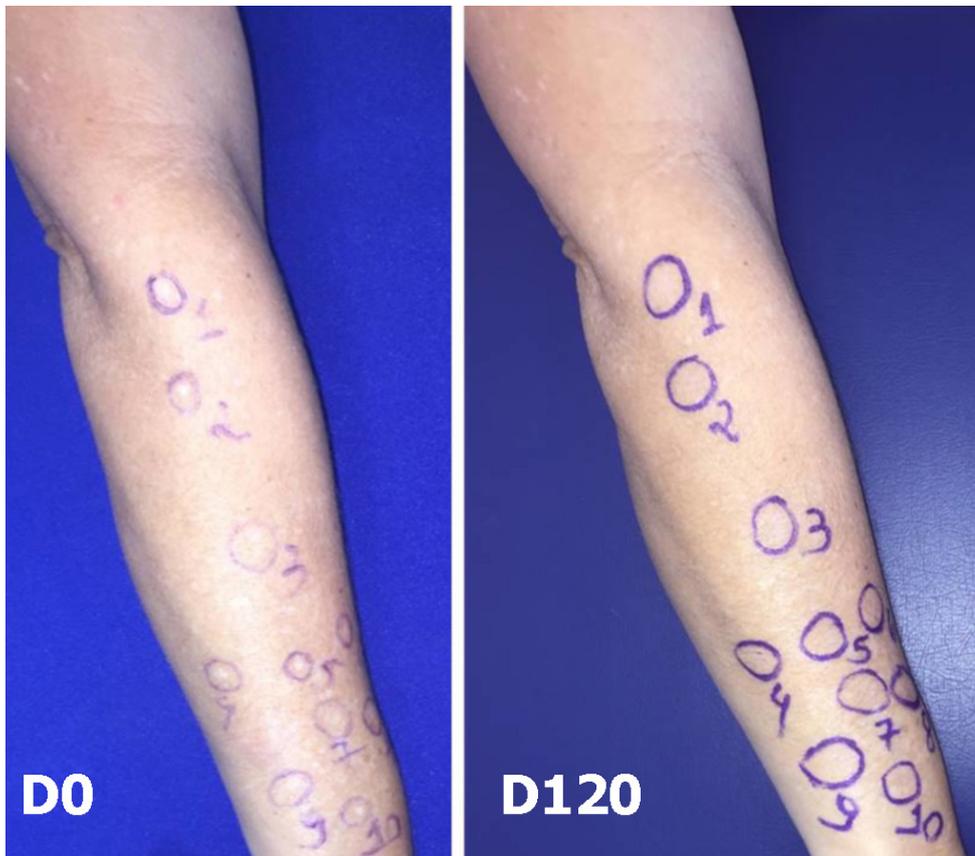


FIGURA 5: Paciente 6 no dia 0 e pós-tratamento (d120)

ções das lesões com repigmentação total com normocromia entre os grupos tratados com 5-FU e tratados com MMP (teste de proporções k; $p=0,014$). A proporção foi menor nas lesões tratadas com MMP quando comparadas às lesões tratadas com 5-FU, sugerindo maior eficácia com o tratamento de 5-FU injetado.

Das lesões repigmentadas, 162 (93,1%) apresentaram repigmentação total com normocromia para todos os tratamentos, o que foi o melhor resultado entre os cinco possíveis na escala de repigmentação (Figura 4).

O tratamento com MMP + 5-FU foi o segundo tratamento mais eficaz, embora sem significância estatística. A menor eficácia foi com microagulhamento, o que pode ser devido à falta de uso de 5-FU; os tratamentos com MMP + 5-FU e 5-FU isoladamente apresentaram melhor resposta clínica e estatística.

A dor foi avaliada subjetivamente pelos pacientes e não foram encontradas diferenças significativas entre os três tratamentos. No entanto, a dor do tratamento com MMP + 5-FU foi considerada mais intensa do que a dos outros tratamentos.

Em relação aos efeitos adversos – sensação de queimação, prurido e dor, não houve diferenças estatísticas entre os tratamentos.

No dia 30, um paciente apresentou hiperpigmentação em 10 lesões, com o uso de 5-FU intralesional. Entretanto, no dia 120, todas estavam normocrômicas.

Ainda ao fim do estudo, seis lesões apresentaram hiperpigmentação, das quais, uma havia sido tratada com MMP+5-FU, duas com MMP e 3 tratadas com 5-FU

DISCUSSÃO

Abd El-Samad e Shaamad, em 2012, foram os primeiros a usar 5-FU intralesionalmente para tratar o vitiligo. Em 60 pacientes, houve uma repigmentação global maior no lado em que o 5-FU foi injetado quando comparado aos controles ($p<0,001$).³

Attwa, Khashaba e Ezzat, em 2019, compararam agulhamento e agulhamento seguido por 5-FU tópico para tratar vitiligo localizado estável em 27 pacientes. O microagulhamento seguido da aplicação tópica de 5-FU mostrou melhor resposta do que o microagulhamento isolado, com efeitos adversos mínimos.⁴

Arbache S. *et al*² trataram oito pacientes com lesões de IGH com MMP + 5-FU *versus* MMP com placebo. A repigmentação da lesão com MMP + 5-FU foi estatisticamente superior à MMP com placebo (repigmentação com 5-FU=75,3% *versus* repigmentação com placebo 33,8%, $p<0,001$).

Em nosso protocolo, todas as 174 (96,7%) lesões apresentaram repigmentação, e nenhuma permaneceu acrômica após os procedimentos, o que indica melhora clínica com os três tratamentos utilizados. Não foram observadas diferenças estatísticas entre as três técnicas. Quando comparados dois a dois, no entanto, a proporção foi estatisticamente menor (teste de proporções k; $p=0,014$) para lesões tratadas com MMP para microagulhamento ($50/58 = 86,2\%$) em comparação com lesões tratadas com 5FU ($57/57=100\%$), sugerindo melhor eficácia para o tratamento com 5-FU.

Após duas sessões de tratamento, o 5-FU intralesional foi o tratamento mais efetivo, com significância estatística, quando comparado ao uso de microagulhamento. A eficácia do MMP + 5-FU foi inferior ao 5-FU intralesional e superior ao microagulhamento isoladamente, embora sem significância estatística. O uso de menor quantidade de 5-FU ($1,175\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ou cerca de $0,00116\text{ml}$ para cada 10 lesões), segundo a técnica descrita por Arbache² e a rapidez e facilidade da técnica são as grandes vantagens da técnica MMP + 5-FU em relação à técnica de injeção com agulha de insulina, que utilizou cerca de 50mg (1ml) de medicação por sessão. Os efeitos adversos do 5-FU incluem dor, prurido, hiperpigmentação e queimação no local da aplicação.^{3,4}

Outras reações locais menos frequentes incluem dermatite alérgica de contato, cicatrizes, dor, sensibilidade, supuração, descamação e edema.

Em nosso protocolo, não houve diferenças significativas entre os tratamentos em relação à dor.

CONCLUSÕES

A infiltração intralesional do 5-FU foi mais efetiva no tratamento da leucodermia solar. O uso de menor quantidade de medicamentos e a rapidez e facilidade da técnica são as grandes vantagens da técnica MMP + 5-FU. Mais estudos que investiguem a manutenção do nível de melhora das lesões com essas três técnicas são necessários. ●

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Arbache S, Roth D, Steiner D, Breunig J, Michalany NS, Arbache ST, *et al.* Activation of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis after 5-fluorouracil infusion using a tattoo machine: Preliminary analysis of a randomized, split-body, single blinded, placebo controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;78(1):212-5.
3. Abd El-Samad Z, Shaaban D. Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: a preliminary study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(6):443-8.
4. Attwa EM, Khashaba SA, Ezzat NA. Evaluation of the additional effect of topical 5-fluorouracil to needling in the treatment of localized vitiligo. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(6):1473-8.
5. Arbache S, Mattos EC, Diniz MF, Paiva PYA, Roth D, Arbache ST, *et al.* How much medication is delivered in a novel drug delivery technique that uses a tattoo machine? *Int J Dermatol.* 2019;58(6):750-5.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Gilmayara Alves Abreu Maciel Pereira |  ORCID 0000-0002-0850-0427

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.

Diego Leonardo Bet |  ORCID 0000-0002-7548-4797

Concepção e planejamento do estudo; 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 do manuscrito.

Maria Victoria Suarez Restrepo |  ORCID 0000-0002-2614-6011

Análise estatística; 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 do manuscrito.

Vanessa Barreto Rocha |  ORCID 0000-0001-6795-398X

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Leticia Arsie Contin |  ORCID 0000-0002-4783-9909

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.