

Tratamento de cicatrizes hipocrômicas com laser fracionado ablativo e *drug delivery* de bimatoprost: estudo-piloto

Treatment of hypochromic scars with ablative fractional laser and bimatoprost drug delivery: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141283>

RESUMO

Introdução: O tratamento das cicatrizes hipocrômicas é desafiador, e as técnicas até então utilizadas demonstram resultados pouco satisfatórios. A bimatoprost, um análogo da prostaglandina F2-alfa, tem sido utilizada como agente pigmentante tópico e sua aplicação sob forma de drug delivery pode otimizar a sua entrega na derme e potencializar a pigmentação.

Objetivo: Avaliar a segurança e a eficácia do tratamento com laser fracionado ablativo (LFA) associado ao drug delivery de bimatoprost 0,03% em cicatrizes hipopigmentadas.

Métodos: Os pacientes foram submetidos ao LFA, seguindo-se a aplicação de solução de bimatoprost a 0,03%, em quatro sessões com intervalo quinzenal. Foram realizadas avaliações clínicas e de fotografias padronizadas. A satisfação dos pacientes foi avaliada por meio de um questionário com cinco perguntas.

Resultados: Todos os pacientes obtiveram melhora clínica das áreas tratadas. O grau de satisfação dos pacientes coincidiu com a avaliação clínica e com os registros fotográficos.

Conclusão: A aplicação do LFA associado ao drug delivery de bimatoprost 0,03% pode ser um tratamento potencialmente eficaz e seguro para as cicatrizes hipocrômicas.

Palavras-Chave: Lasers; Cicatriz; Hipopigmentação

ABSTRACT

Introduction: The treatment of hypochromic scars is challenging, and the techniques used so far show unsatisfactory results. Bimatoprost, an analog of prostaglandin F2-alpha, has been used as a topical pigment agent, and its application as drug delivery can optimize its delivery to the dermis and potentiate pigmentation.

Objective: To evaluate the safety and efficacy of Ablative Fractional Laser (AFL) treatment associated with bimatoprost 0.03% drug delivery in hypopigmented scars.

Methods: The patients were submitted to the AFL, followed by the application of bimatoprost 0.03% in 4 sessions with biweekly intervals. Clinical evaluations and standardized photographs were performed. Patients' satisfaction was assessed using a 5-question questionnaire.

Results: All patients had clinical improvement in the treated areas. The degree of patient satisfaction agreed with the clinical evaluation and photographic records.

Conclusion: The application of AFL associated with bimatoprost 0.03% drug delivery can be a potentially effective and safe treatment for hypochromic scars.

Keywords: Lasers; Hypopigmentation; Laser Therapy

Artigo Original

Autores:

Manuela da Silva¹
Alexandre de Almeida Filippo²
Paula Regazzi de Gusmão¹

¹ Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Setor de Laser da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Manuela da Silva
Rua Fernando Abott, 342, sala 803
Centro
96810-072 Santa Cruz do Sul (RS), Brasil
E-mail: manueladermatologia@gmail.com

Data de recebimento: 12/01/2019

Data de aprovação: 09/11/2019

Trabalho desenvolvido no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

As cicatrizes hipocrômicas são complicações comuns em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos esfoliativos profundos e após ferimentos traumáticos ou queimaduras.^{1,2} O tratamento da hipocromia é desafiador, e nenhum dos métodos descritos na literatura mostrou-se completamente eficaz até o presente momento.

A bimatoprost tem sido utilizada em um número crescente de trabalhos com o objetivo de promover a pigmentação de lesões hipocrômicas de etiologia diversa. Assim como a latanoprost e a travoprost, a bimatoprost é um análogo da prostaglandina F₂-alfa (PGF₂-alfa). Os análogos da PGF₂-alfa são medicações utilizadas no tratamento do glaucoma e sua importância dermatológica reside em um dos seus principais efeitos colaterais: a hiperpigmentação cutânea.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

O mecanismo pelo qual ocorre a hiperpigmentação ainda não está completamente elucidado, mas infere-se que ocorra um processo semelhante ao provocado pela radiação ultravioleta e pela inflamação. Ambas induzem a produção de prostaglandinas, as quais agem estimulando os melanócitos dérmicos.¹¹ Anbar e colaboradores sugerem, ainda, que a ativação dos receptores de prostaglandinas é capaz de promover a proliferação dendrítica dos melanócitos e também de aumentar a expressão da tirosinase, fatores que contribuiriam para o aumento da pigmentação cutânea.^{3,12,13,14} Os análogos das prostaglandinas têm sido utilizados especialmente no tratamento do vitiligo, e diversas séries de casos e ensaios clínicos têm sido publicados com resultados promissores.^{3,4,5,13,15,16}

O uso da bimatoprost no tratamento das hipocromias resume-se, basicamente, na sua aplicação tópica sobre a pele íntegra ou na forma de *drug delivery*, associado a diferentes tipos de tecnologia.^{17,18}

O laser fracionado ablativo (LFA) aumenta a capacidade de penetração dos medicamentos aplicados sob a forma de *drug delivery*.^{19,20} Os ensaios clínicos têm demonstrado que os canais provocados pelo LFA proporcionam uma entrega bem-sucedida de partículas pequenas na derme, sejam elas hidrofílicas ou lipofílicas.²¹ Essa tecnologia rompe a barreira cutânea e cria microcanais verticais de tecido tratado rodeados por zonas de tecido saudável. Tais canais facilitam a penetração e a absorção dos ativos na pele bem como permitem uma rápida reepitelização devido às zonas de pele sã circunjacentes.

Esse estudo-piloto avalia a segurança e a eficácia do tratamento de cicatrizes hipopigmentadas com LFA associado a *drug delivery* de bimatoprost 0,03% em quatro pacientes.

MÉTODOS

Quatro pacientes (idades entre 16 e 53 anos, fototipos de Fitzpatrick II-V) com cicatrizes hipocrômicas foram submetidos a tratamento com LFA (2940nm, Plataforma Ethera® -Vyden-ce Medical Brasil, São Carlos, SP, Brasil) seguido da aplicação de bimatoprost 0,03%, sob a forma de *drug delivery*.

Os pacientes foram submetidos ao tratamento após assinarem um termo de consentimento informado. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (CAAE: 90753218.8.0000.5239).

O caso 1 (Figura 1) apresenta uma cicatriz hipocrômica na região cervical após queimadura por fio elétrico; o caso 2 (Figura 2) exibe cicatrizes hipocrômicas na face após procedimento de *resurfacing* com laser de CO₂; o caso 3 (Figura 3) demonstra uma cicatriz hipocrômica no colo após cirurgia para remoção de cisto epidérmico; e o caso 4 (Figura 4) exibe uma cicatriz hipocrômica na região malar após queimadura por laser Nd:YAG (1064nm) *long pulse* para tratamento de telangiectasias faciais. Todas as cicatrizes em questão apresentavam mais de um ano de evolução.

Os pacientes foram submetidos ao tratamento com LFA seguido da aplicação de solução de bimatoprost a 0,03% com massagem local. Os parâmetros utilizados foram: energia: 12,5mj; tempo de pulso: 300 microssegundos; ponteira 100mtz/cm². A substância aplicada foi mantida no local do tratamento por um período mínimo de seis horas, sendo removida por meio de lavagem do local com água. Foram realizadas quatro sessões com intervalo quinzenal.

Os registros fotográficos foram feitos no mesmo ambiente antes do tratamento e após 30 dias da última sessão. A satisfação do paciente com o tratamento foi avaliada por meio de um questionário com cinco perguntas (Quadro 1).



FIGURA 1: Paciente masculino, de 16 anos, com cicatriz hipocrômica na região cervical, antes (esquerda) e depois (direita) do tratamento com LFA e *drug delivery* de bimatoprost 0,03%



FIGURA 2: Paciente feminina, de 35 anos, com cicatrizes acrómicas na face, antes (esquerda) e depois (direita) do tratamento com LFA e *drug delivery* de bimatoprost 0,03%

RESULTADOS

O seguimento após quatro semanas do último tratamento revelou que todos os pacientes obtiveram melhora clínica das áreas tratadas. O grau de satisfação dos indivíduos coincidiu com a nossa avaliação clínica e com os registros fotográficos. Dois pacientes ficaram satisfeitos com os resultados e os outros dois, muito satisfeitos. Todos responderam “sim” para as demais perguntas, com exceção de uma paciente que respondeu que o tratamento não alcançou as suas expectativas de melhora, embora tenha ficado satisfeita. Os resultados podem ser visualizados nas figuras 1, 2, 3 e 4.

QUADRO 1: AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO DOS PACIENTES COM O TRATAMENTO

1. Você acha que houve melhora da sua cicatriz?

Sim Não

2. Você acha que o tratamento alcançou as suas expectativas de melhora?

Sim Não

3. Se fosse necessário, você realizaria novamente esse tratamento?

Sim Não

4. Você acha que os sintomas durante a aplicação do tratamento valeram a pena?

Sim Não

5. Você classificaria sua satisfação com o tratamento em:

Muito satisfeito Satisfeito Indiferente
 Insatisfeito Muito insatisfeito



FIGURA 3: Paciente feminina, de 41 anos, com cicatriz hipocromica no colo, antes (esquerda) e depois (direita) do tratamento com LFA e *drug delivery* de bimatoprost 0,03%



FIGURA 4: Paciente feminina, de 53 anos, com cicatriz na região malar direita, antes (esquerda) e depois (direita) do tratamento com LFA e *drug delivery* de bimatoprost 0,03%. A paciente também foi submetida a uma sessão de laser Nd:YAG long pulse somente sobre a telangiectasia no local

DISCUSSÃO

Além do LFA, as modalidades terapêuticas até então utilizadas incluem tatuagem cosmética, *peelings* químicos de profundidade média, dermoabrasão, enxerto de pele, camuflagem cosmética e várias formas de fototerapia e outras terapias a *laser*.²

O LFA tem sido a tecnologia escolhida para promover o *drug delivery* de medicamentos na maioria dos estudos recentemente publicados. O rompimento do estrato córneo com a formação de microcanais envoltos por uma zona de coagulação possibilita a penetração dos ativos de forma eficaz e relativamente controlada. Waibel e colaboradores presumem que a área de tecido desnaturado que envolve os microcanais pode funcionar como uma barreira que mantém os ativos na derme, reduzindo, dessa forma, a sua absorção sistêmica e, conseqüentemente, tornando o procedimento mais seguro.²²

A baixa densidade e a baixa fluência utilizadas nessa série de casos vão ao encontro dos parâmetros descritos na literatura.^{22,23,24} Tais parâmetros se baseiam em um estudo de Bachhav e colaboradores, o qual demonstrou que há uma densidade mínima de canais necessária para se atingir o máximo de penetração dos ativos, não ocorrendo uma melhora da entrega quando são aumentados esses valores. Baixas fluências, por sua vez, asseguram uma zona de dano térmico favorável e produzem microcanais de profundidade adequada para manter os ativos na derme.^{22,23,25}

A eficácia do uso da bimatoprost no tratamento das hipocromias foi avaliada por Massaki e colaboradores e Regis e colaboradores em estudos recentemente publicados.^{17,18} Em ambos, os autores utilizaram a bimatoprost sob a forma de *drug delivery* em associação com aplicação tópica domiciliar. Na presente série de casos, a bimatoprost foi utilizada somente sob a forma de *drug delivery*, o que permitiu avaliar a eficácia desse método isoladamente, fato ainda não descrito na literatura. Todos os pacientes obtiveram melhora das áreas tratadas e demonstraram satisfação com o procedimento. Todavia, postulamos que a manutenção das sessões de tratamento, bem como a aplicação domiciliar da bimatoprost nas áreas tratadas, pode auxiliar na obtenção de resultados superiores aos observados.

CONCLUSÃO

Esse estudo-piloto demonstra que a aplicação do LFA associado ao *drug delivery* de bimatoprost 0,03% pode ser um tratamento potencialmente eficaz e seguro para as cicatrizes hipocromicas.

Um seguimento em longo prazo é desejável para que se possa mensurar a sustentabilidade dessa resposta. Mais estudos, com número maior de pacientes e controlados, são necessários para avaliar o papel do LFA e da bimatoprost na pigmentação das cicatrizes hipocromicas. Contudo, os resultados obtidos demonstram que esse pode ser um tratamento promissor. ●

REFERÊNCIAS

1. Massaki AB, Fabi SG, Fitzpatrick R. Repigmentation of hypopigmented scars using an erbium-doped 1,550-nm fractionated laser and topical bimatoprost. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):995-1001.
2. Goodman GJ. An automated autologous cell transplantation method for the treatment of hypopigmented scarring. *Dermatol Surg.* 2008;34(4):578-81.
3. Anbar TS, El-Ammawi TS, Abdel-Rahman AT, Hanna MR. The effect of latanoprost on vitiligo: a preliminary comparative study. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):587-93.
4. Jha AK, Prasad S, Sinha R. Bimatoprost in vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(7):821-2.
5. Choi YM, Diehl J, Levins PC. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F2 α analogs: beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):712-6.
6. Patil AJ, Vajaranant TS, Edward DP. Bimatoprost - a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(16):2759-68.
7. Doshi M, Edward DP, Osmanovic S. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians. *Ophthalmology.* 2006;113(11):1961-7.
8. Priluck JC, Fu S. Latisse-Induced Periocular Skin Hyperpigmentation. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):792-3.
9. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, Sugahara M, Soga T, Wakakura M, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye (Lond).* 2012;26(11):1465-72.
10. Sharpe ED, Reynolds AC, Skuta GL, Jenkins JN, Stewart WC. The clinical impact and incidence of periocular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr Eye Res.* 2007;32(12):1037-43.
11. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1541-6.
12. Scott G, Leopardi S, Printup S, Malhi N, Seiberg M, Lapoint R. Proteinase-Activated Receptor-2 Stimulates Prostaglandin Production in Keratinocytes: Analysis of Prostaglandin Receptors on Human Melanocytes and Effects of PGE2 and PGF2 α on Melanocyte Dendricity. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1214-24.
13. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo-a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002;41(12):942-5.
14. Prota G, Vincenzi MR, Napolitano A, Selen G, Stjernschantz J. Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridial melanocytes of cynomolgus monkeys. *Pigment Cell Res.* 2000;13(3):147-50.
15. Jha AK, Sinha R, Prasad S, Nandan N. Bimatoprost in periorbital vitiligo: a ray of hope or dilemma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1247-8.
16. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):861-3.
17. Regis A, MacGregor J, Chapas A. Fractional Resurfacing and Topical Bimatoprost for the Treatment of Laser Induced Postinflammatory Hypopigmentation on the Lower Extremities. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):883-6.
18. Massaki AB, Fabi SG, Fitzpatrick R. Repigmentation of hypopigmented scars using an erbium-doped 1,550-nm fractionated laser and topical bimatoprost. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):995-1001.
19. Ali FR, Al-Niimi F. Laser-assisted drug delivery in dermatology: from animal models to clinical practice. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):373-81.
20. Issa MC, Kassuga LE, Chevrand NS, Pires MT. Topical delivery of triamcinolone via skin pretreated with ablative radiofrequency: a new method in hypertrophic scar treatment. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):367-70.
21. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C, Philipsen PA, Mogensen M, Prow T, et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017;49(4):348-54.
22. Waibel JS, Rudnick A, Shagalov DR, Nicolazzo DM. Update of Ablative Fractionated Lasers to Enhance Cutaneous Topical Drug Delivery. *Adv Ther.* 2017;34(8):1840-9.
23. Bloom BS, Brauer JA, Geronemus RG. Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: an update and outlook. *Dermatol Surg.* 2013;39(6):839-48.
24. Braun SA, Schruppf H, Buhren BA, Homey B, Gerber PA. Laser assisted drug delivery: mode of action and use in daily clinical practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(5):480-8.
25. Bachhav YG, Summer S, Heinrich A, Bragagna T, Böhler C, Kalia YN. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release.* 2010;146(1):31-6.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Manuela da Silva |  ORCID 0000-0003-4419-6722

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.

Alexandre de Almeida Filippo |  ORCID 0000-0001-9550-5156

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 do manuscrito.

Paula Regazzi de Gusmão |  ORCID 0000-0002-7060-6062

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.