

Artigo Original

Laser toning e drug delivery: estudo-piloto utilizando laser Q-switched Nd:YAG 1064nm

Laser toning and drug delivery: a pilot study using laser Q-switched laser 1064nm

Autores:

Célia Luiza Kalil¹
Valéria Campos²
Clarissa Prieto Herman Reinehr³
Christine Rachelle Prescendo Chaves⁴

- ¹ Preceptora e responsável pelo Ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS), Brasil.
- ² Dermatologista em clínica privada – Jundiá (SP), Brasil; Pós graduada em dermatologia e laser pela Harvard Medical School – Massachusetts, EUA.
- ³ Dermatologista em clínica privada – Porto Alegre (RS), Brasil.
- ⁴ Farmaceutica especialista em manipulação magistral pelo Instituto Racine – São Paulo (SP) e diretora técnica da Farmatec – Porto Alegre (RS), Brasil

Correspondência para:

Célia Luiza Kalil
Avenida Padre Chagas, 230 – Bairro Moinhos de Vento
90570-080 – Porto Alegre – RS
E-mail: celia@celiakalil.com.br

Data de recebimento: 20/10/2015
Data de aprovação: 02/06/2016

Trabalho realizado em clínica privada – Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Farmatec Farmácia de Manipulação LTDA, forneceu as formulações dos drug deliveries utilizados

Conflitos de interesse: A Farmatec Farmácia de Manipulação LTDA, foi responsável pela manufatura das formulações dos drug deliveries utilizados, porém toda metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores sem qualquer interferência da empresa acima citada.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682727>

RESUMO

Introdução: A técnica de laser *toning* é realizada com a modalidade *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, com o objetivo de estimular a neocolagênese. A técnica também pode ser associada à aplicação de medicamentos apropriados para drug delivery, aumentando seu potencial de permeação cutânea.

Objetivo: Avaliar os resultados da técnica de laser *toning Q-switched* Nd:YAG 1064nm associada ao drug delivery por meio de estudo-piloto.

Métodos: Quatro pacientes realizaram quatro sessões do laser com aplicação de uma fórmula para drug delivery ou placebo, em intervalos quinzenais.

Resultados: Segundo a avaliação fotográfica, o laser *toning* promoveu melhora da acne, poros, rugas e sensibilidade. Quando associado ao drug delivery, houve superioridade nos resultados. Na avaliação clínica observaram-se diferenças apenas na análise de poros (+11%). 75% dos pacientes apresentaram erupção acneiforme.

Conclusão: Os resultados deste estudo-piloto demonstram que o laser *toning* pode ser potencializado quando associado ao drug delivery.

Palavras-chave: lasers; administração cutânea; colágeno; hidroxiprolina; ácido hialurônico; ácido ascórbico

ABSTRACT

Introduction: Laser toning technique is performed with the Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm, aiming at stimulating neocollagenesis. The technique can also be associated with the application of suitable medicines for drug delivery, increasing its potential for skin permeation.

Objective: To evaluate the results of laser toning Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm associated with drug delivery through a pilot study.

Methods: Four patients underwent four laser sessions with application of a formula for drug delivery or placebo, fortnightly.

Results: According to the photographic assessment, laser toning promoted improvement of acne, pores, wrinkles and sensitivity. When associated with the drug delivery, there was superiority in results. In clinical evaluation differences were observed only in the pores analysis (+11%). 75% of patients had acneiform eruption.

Conclusion: Results of this pilot study show that laser toning can be enhanced when combined with drug delivery.

Keywords: lasers; administration, cutaneous; collagen; hydroxyproline; hyaluronic acid; ascorbic acid

INTRODUÇÃO

O transporte de medicamentos através da superfície cutânea vem recebendo atenção em diversas especialidades médicas, pois se trata de método de fácil acesso, não invasivo, seguro e efetivo. Essa forma de administração permite evitar o metabolismo de primeira passagem no fígado e a degradação da droga no trato gastrointestinal, essenciais em muitos medicamentos.¹

Na dermatologia, a via tópica para entrega de medicamentos é muito importante. No entanto, a biodisponibilidade da maioria dos medicamentos utilizados varia de um a 5%, e muitos deles não atingem a profundidade necessária para agir no seu tecido-alvo.² Por esse motivo, técnicas de *drug delivery* pela via trans-epidérmica, como aquela facilitada por *lasers*, estão sendo continuamente estudadas e melhoradas.

O *Q-switched Nd:YAG 1064nm* foi um dos primeiros *lasers* não ablativos utilizados para rejuvenescimento e *resurfacing* facial, com resultados clínicos e histologicamente comprovados.³ Ele pode ainda ser utilizado no tratamento de hiperpigmentação, rejuvenescimento, remoção de tatuagens, redução de pelos e tratamento de cicatrizes.⁴ A técnica de *laser toning* é realizada com *laser Q-switched*, com pulsos de onda da ordem de nanossegundos, com o objetivo de estimular os fibroblastos dérmicos a realizar a neocolagênese. Utilizam-se múltiplas passadas com baixa fluência.⁵ A técnica propicia melhora do tônus e da textura da pele, redução de poros, secreção sebácea, ríntides e discromias, além de promover *drug delivery*.⁶

A técnica de *laser toning* com o *quality-(Q)-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) 1064nm* associada à aplicação de medicamentos apropriados para *drug delivery* imediatamente após o procedimento foi avaliada neste estudo-piloto.

MÉTODOS

Quatro pacientes com idades entre 39 e 54 anos, do sexo feminino, grau de envelhecimento Glogau de II a III e fototipo segundo Fitzpatrick II a IV foram selecionadas. Todos os princípios éticos preconizados foram seguidos para a execução deste estudo, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido concordando com sua participação no estudo.

Com o objetivo de avaliar os resultados do *laser toning* como promotor de *drug delivery*, foram realizadas quatro sessões em intervalos quinzenais, e imediatamente após a aplicação do laser foi aplicada formulação magistral específica em duas pacientes contendo Hyaxel® 5%, Hidroxiprolisilane C® 4%, DMAE Pícolato® 5%, Nano Vit C® 6%, Matrixyl 3000® 4% em sérum anidro fluido; nas outras duas aplicou-se apenas o veículo como placebo. As pacientes seguiram utilizando as fórmulas (teste ou placebo) em domicílio, durante toda a duração do estudo.

O *laser toning* foi realizado com o *Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminium garnet) 1064nm Q-switched*, plataforma Ethera® (Vydenze Medical, São Carlos, São Paulo, Brasil) com a ponteira de 7mm, frequência 5Hz, duas passadas em toda a face. A energia utilizada na primeira sessão foi de 600mJ, com aumento para 900mJ na segunda e para 1200mJ na terceira e quarta sessões. Cerca de 2.500 passadas do *laser* foram realizadas por sessão.

As avaliações realizadas foram: análise clínica de fotogra-

fias antes e após 15 dias da última sessão por um dermatologista cegado, comparação objetiva através do aparelho Focco® (Focco Fotografias, Fabinject, Taubaté, São Paulo, Brasil) para os parâmetros rugas, poros, lesões de acne, índice UV (fotografias iluminadas por luz ultravioleta acoplada ao equipamento para análise de hiperpigmentações, mesmo que imperceptíveis à luz visível), sensibilidade, manchas e vasos e avaliação subjetiva através de um questionário de satisfação. O aparelho permite a comparação evolutiva das fotografias do paciente no tempo avaliado, incluindo gráficos e analisando todos os parâmetros acima descritos separadamente.

RESULTADOS

Segundo a avaliação objetiva realizada com o equipamento Focco®, o procedimento de *laser toning*, associado à formulação placebo, promoveu melhora da acne, poros, rugas e melhora na sensibilidade como demonstrado no gráfico 1. Os parâmetros manchas e índice UV apresentaram piora (16,78% e 68,8% respectivamente). Esse resultado se manteve ainda 120 dias após a última sessão do *laser*. As fotografias das pacientes submetidas ao tratamento com placebo é visualizada na figura 1.

Quando comparamos a realização do *laser toning* + placebo com a de *laser toning* + *drug delivery*, houve superioridade da técnica combinada nos parâmetros acne, manchas, poros, textura e índice UV de acordo com o gráfico 2. Comparando-se a técnica de *laser toning* de forma isolada com a associada ao *drug delivery*, ambas apresentaram resultados semelhantes na melhora de rugas e sensibilidade. As fotografias das pacientes submetidas ao tratamento com *drug delivery* é visualizada na figura 2.

A avaliação clínica observou melhora de todos os aspectos em todos os pacientes. Entretanto, a diferença entre o grupo teste e placebo foi observada apenas para a análise de poros (+11%).

Todos os pacientes relataram melhora com o procedimento, em todos os aspectos analisados. Não houve queixas quanto à dor do procedimento, que foi classificado como indolor pela maioria dos pacientes (75%). Entretanto, 75% deles, de ambos os grupos apresentaram erupção acneiforme, provavelmente relacionada ao veículo.

DISCUSSÃO

Vários métodos químicos e físicos têm sido estudados para aumentar a permeabilidade cutânea, como *lasers* e microagulhamento.⁵ *Lasers* promovem a permeação de drogas mediante três mecanismos: ablação direta; quebra óptica por ondas fotomecânicas que permeabilizam transitoriamente o estrato córneo sem o retirar; e efeito fototérmico.^{7,8} As ondas fotomecânicas promovem expansão dos espaços lacunares nos lipídeos do estrato córneo, criando poros para permeação de moléculas, e também causam modificações nas membranas celulares, facilitando assim a via transcelular.^{7,9}

Além disso, existe a possibilidade de modularmos o grau de permeação de acordo com a fluência e número de pulsos



FIGURA 1: Fotografias de antes (foto à esquerda) e depois (foto à direita) das duas pacientes do grupo placebo, antes e 15 dias após a última sessão do laser



FIGURA 2: Fotografias de antes (foto à esquerda) e depois (foto à direita) das duas pacientes do grupo drug delivery, antes e 15 dias após a última sessão do laser



GRÁFICO 1: Média da melhora de cada variável com laser toning + placebo comparando tempo zero com 15 dias após o término do tratamento

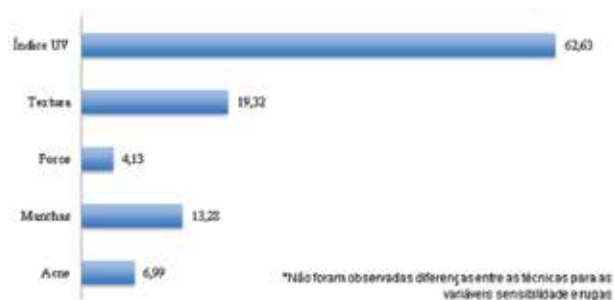


GRÁFICO 2: Número de vezes em que a combinação laser toning + drug delivery foi superior à técnica de laser toning isolada para cada variável

aplicados.⁷ Em geral, a fluência necessária para promover a entrega transepidermica é inferior à utilizada para outros objetivos terapêuticos, pois, uma vez rompido o estrato córneo, que é o principal limitante em *drug delivery*, não há benefício adicional.² Outra vantagem associada ao uso de *lasers* para *drug delivery* está no fato de se tratar de método físico, o que diminui o risco de reações cutâneas irritativas e de interferência com a droga permeada, que podem ocorrer quando métodos químicos para *drug delivery* são utilizados.⁹

Os primeiros *lasers* estudados para a promoção de *drug delivery* foram os ablativos fracionados e não fracionados. Posteriormente, o potencial de uso dos *lasers* não ablativos foi analisado.¹⁰ O benefício do uso de *lasers* não ablativos está no menor tempo de recuperação necessário e no menor risco de efeitos adversos, por preservar a integridade epidérmica, além de seu potencial para atingir muitos dos resultados obtidos com os *lasers* ablativos.^{11,12} Em 2014, Lim e colaboradores relataram o uso do *laser* fracionado não ablativo Erbium:glass 1550nm para *drug delivery* de ácido aminolevulínico (ALA). Os resultados, analisados pela fluorescência da porfirina, demonstraram maior penetração do ALA nas áreas tratadas com o *laser* e confirmaram o efeito promotor de *drug delivery* do *laser* Erbium:glass 1550nm.¹¹

O *laser* não ablativo Nd:YAG 1064nm *Q-switched* emite ondas ultracurtas, com duração de nanossegundos, e com altos picos de energia que desorganizam completamente a queratina e os corneócitos, formando microporos no estrato córneo com mínima elevação da temperatura.^{7,8} Essas alterações permitem aumento na permeação cutânea, de até 12 vezes em relação à pele intacta, que pode perdurar por até uma semana após a realização do *laser*.^{2,8} Soma-se a isso a promoção do remodelamento dérmico sem ablação pela técnica de *laser toning*, realizada com *lasers* do tipo *Q-switched*. A neocolagênese decorre da injúria térmica ocasionada pelo *laser* na derme, e ocorre em menor grau do que a produzida por *lasers* ablativos.^{12,13}

A técnica de *laser toning* compreende o uso dos *lasers* *Q-switched* em múltiplas passadas com baixa fluência, e é utilizada há muitos anos nos países asiáticos para rejuvenescimento facial e para tratamento do melasma.¹⁴

Em 1997, Goldberg realizou estudo-piloto pioneiro descrevendo o uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm para tratamento de ríntides faciais *versus* tratamento com *laser* de CO₂ 10600nm.¹⁵ Em 1999, Goldberg e Metzler prosseguiram no estudo do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm e observaram melhora na textura, na elasticidade cutânea e nas ríntides faciais após três tratamentos mensais.¹⁶ Em estudo de 2001 do mesmo autor, foram avaliadas as mudanças histológicas em seis pacientes tratados com uma sessão de *laser* *Q-switched* Nd:YAG: houve melhora na elastose solar, na organização das fibras colágenas e aumento na espessura da derme papilar observados por análise histológica três meses após o tratamento.¹³ Também em 2001, Trelles descreveu o uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1320nm em quatro sessões para rejuvenescimento facial com aumento da espessura epidérmica e aumento na densidade de fibras colágenas em todos os pacientes.¹⁷ Outro estudo, realizado por Berlin et al. em 2008, avaliou dez pacientes submetidos a seis sessões de

intervalos quinzenais de *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, e a análise histológica confirmou os achados de Goldberg.³ Todos esses estudos confirmam a efetividade da técnica de *laser toning* para remodelamento dérmico e melhora da firmeza cutânea no tratamento da face.

O uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm para tratamento de ríntides periorbitais em oito pacientes foi descrito por Karabudak et al. em seis sessões quinzenais; 50% deles obtiveram melhora clínica, e todos os pacientes tratados apresentaram aumento na densidade média das fibras colágenas ($p < 0,05$), demonstrando efetividade e segurança dos *lasers* *Q-switched* também para tratamento da área periorbitária.⁵

A associação da técnica de *laser toning* e *drug delivery* foi descrita no tratamento de melasma em estudo *split-face*; o *laser* utilizado foi o *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, aplicado em toda a face, associado à aplicação de vitamina C ultrassônica em apenas uma hemiface, em quatro sessões mensais. A avaliação três meses após a última sessão demonstrou superioridade na hemiface tratada com a associação *laser toning* e *drug delivery*.⁴ Outros medicamentos descritos na literatura que tiveram sua permeação aumentada através de *lasers* *Q-switched* são o ALA e o 5-fluorouracil.^{18,19}

Os resultados do presente estudo demonstram que a técnica de *laser toning* pode ser potencializada quando associada ao *drug delivery* com ativos selecionados. Cada um dos componentes da formulação desempenhou função específica. Como o Hyaxel[®], um ácido hialurônico de baixo peso molecular vetorizado pelo silício orgânico, e o Hidroxiprolisilane C[®], que é fonte de hidroxiprolina, possuem efeito na neocolagênese, podemos sugerir que a melhora na textura cutânea possa estar relacionada com a presença desses dois componentes, bem como o DMAE Pido-lado[®], que age como tensor superficial. Já a Nano Vitamina C[®], uma vitamina C nanoencapsulada, que atua como agente antioxidante, clareador, redutor da produção sebácea e estimulador da neocolagênese, possibilitou a melhora observada nos parâmetros do Focco[®] para acne, textura, manchas e índice UV. Por fim, o Matrixyl 3000[®], um redensificador da matriz extracelular, estimula a síntese de macromoléculas que promovem aumento da elasticidade cutânea, capaz de ter resultado na melhora dos parâmetros textura e redução de poros.²⁰

CONCLUSÃO

O presente estudo-piloto apresentou resultados promissores associando o *laser* *Q-switched* na técnica de *laser toning* com fórmula específica para *drug delivery*.

A técnica do *drug delivery* merece destaque por otimizar os resultados do *laser toning*, trazendo para discussão o benefício da associação dos procedimentos que garantem resultados mais promissores devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. Por se tratar de tecnologia inovadora, com tempo de recuperação curto, que não impossibilita o paciente de realizar suas atividades e que pode ser realizada em fototipos mais elevados com mínimo risco de efeitos adversos se comparado a outros *lasers*, o método avaliado merece estudos *a posteriori* para confirmar os achados aqui relatados.

Os estudos explorando o uso de *laser Q-switched* para *drug delivery* são menos numerosos do que aqueles relacionados com o uso de *lasers* ablativos, sejam eles fracionados ou não, e, por

isso, novos estudos são necessários para elucidar as dúvidas que persistem sobre o assunto. ●

REFERÊNCIAS

1. Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS, Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog Lipid Res.* 2003;42(1):1–36.
2. Sklar LR, Burnett CT, Waibel JS, Moy RL, Ozog DM. Laser assisted drug delivery: a review of an evolving technology. *Lasers Surg Med.* 2014;46(4):249–62.
3. Berlin AL, Dudelzak J, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Evaluation of clinical, microscopic, and ultrastructural changes after treatment with a novel Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(2):76–9.
4. Lee M-C, Chang C-S, Huang Y-L, Chang S-L, Chang C-H, Lin Y-F, et al. Treatment of melasma with mixed parameters of 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):159–63.
5. Karabudak O, Dogan B, Baloglu H. Histologic evidence of new collagen formation using a Q-switched Nd:YAG laser in periorbital rhytids. *J Dermatol Treat.* 2008;19(5):300–4.
6. Lee M-C, Hu S, Chen M-C, Shih Y-C, Huang Y-L, Lee S-H. Skin rejuvenation with 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser in Asian patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2009;35(6):929–32.
7. Lin C-H, Aljuffali IA, Fang J-Y. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(4):599–614.
8. Liu C, Zhang J, Yue Y, Luo Q, Zhu D. 1064 nm-Nd:YAG lasers with different output modes enhancing transdermal delivery: physical and physiological mechanisms. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):61228.
9. Menon GK, Kollias N, Doukas AG. Ultrastructural evidence of stratum corneum permeabilization induced by photomechanical waves. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):104–9.
10. Ali FR, Al-Niaimi F. Laser-assisted drug delivery in dermatology: from animal models to clinical practice. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):373–81.
11. Lim HK, Jeong KH, Kim NI, Shin MK. Nonablative fractional laser as a tool to facilitate skin penetration of 5-aminolaevulinic acid with minimal skin disruption: a preliminary study. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1336–40.
12. Alam M, Hsu T-S, Dover JS, Wrone DA, Arndt KA. Nonablative laser and light treatments: Histology and tissue effects? A Review. *Lasers Surg Med.* 2003;33(1):30–9.
13. Goldberg DJ, Silapunt S. Histologic evaluation of a Q-switched Nd:YAG laser in the nonablative treatment of wrinkles. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001;27(8):744–6.
14. Kim BW, Lee MH, Chang SE, Yun WJ, Won CH, Lee MW, et al. Clinical efficacy of the dual-pulsed Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser: Comparison with conservative mode. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2013;15(6):340–1.
15. Goldberg DJ, Whitworth J. Laser skin resurfacing with the Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1997;23(10):903–6; discussion 906–7.
16. Goldberg D, Metzler C. Skin resurfacing utilizing a low-fluence Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 1999;1(1):23–7.
17. Trelles MA, Allones I, Luna R. Facial rejuvenation with a nonablative 1320 nm Nd:YAG laser: a preliminary clinical and histologic evaluation. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001;27(2):111–6.
18. Gómez C, Costela Á, García-Moreno I, Llanes F, Teijón JM, Blanco MD. Skin laser treatments enhancing transdermal delivery of ALA. *J Pharm Sci.* 2011;100(1):223–31.
19. Gómez C, Costela A, García-Moreno I, Llanes F, Teijón JM, Blanco D. Laser treatments on skin enhancing and controlling transdermal delivery of 5-fluorouracil. *Lasers Surg Med.* 2008;40(1):6–12.
20. De Souza VM, Antunes JD. Ativos Dermatológicos: Dermocosméticos e Nutracêuticos. *Pharmabooks*; 2013.