

LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DE ACNE

Laser therapy in the treatment of acne

Laserterapia en el tratamiento del acné

Fabrizio Manoel Rodrigues¹, Luciana Camargo Khachikian,² Liciane Toledo Bello³.

RESUMO

Objetivo: Apresentar revisão bibliográfica sobre os tratamentos com a utilização de laserterapia nos tratamentos de acne vulgar. **Revisão Bibliográfica:** A utilização dos comprimentos de onda é efetivo no tratamento da acne vulgar, e podem ainda, ser utilizados associados a fotossensibilizadores, o que dá origem a reação de formação de oxigênio singleto (ROS) e tem potencial bactericida importante no combate à acne. Dependendo do comprimento de onda, a ROS pode ser iniciada através das porfirinas endógenas bacterianas, ou seja, um fotossensibilizador endógeno. **Conclusão:** Apesar de sua eficácia, a laserterapia necessita ainda de estudos complementares e de forma randomizados, a fim de padronizar sua prescrição no tratamento de acne vulgar.

Palavras-chave: Acne vulgar, Laserterapia, Terapia Fotodinâmica, Fotossensibilizador, Led.

ABSTRACT

Objective: To present a literature review on treatments using laser therapy for acne vulgaris. **Bibliographic Review:** The use of wavelengths is effective in the treatment of acne vulgaris, and they can also be used associated with photosensitizers, which gives rise to the singlet oxygen formation reaction (ROS) has an important bactericidal potential in the fight against acne. Depending on the wavelength, ROS can be initiated through bacterial endogenous porphyrins, i.e., an endogenous photosensitizer. **Conclusion:** Despite its effectiveness, laser therapy still needs complementary and randomized studies in order to standardize its prescription in the treatment of acne vulgaris.

Key words: Acne vulgaris, Laser therapy, Photodynamic Therapy, Photosensitizer, Led.

¹ Faculdade inovare-São Paulo-SP, * E-mail: fabriziorodri@gmail.com

² Instituto Maqueda, São Paulo- SP

³ Mestre em Lasers Odontológicos. Doutoranda em Biofotônica.

RESUMEN

Objetivo: Presentar una revisión de la literatura sobre los tratamientos con láser para el acné vulgar. **Revisión Bibliográfica:** El uso de longitudes de onda es eficaz en el tratamiento del acné vulgar, pudiendo también ser utilizadas asociadas a fotosensibilizadores, lo que da lugar a la reacción de formación de oxígeno singlete (ROS) e tiene un importante potencial bactericida en la lucha contra acné. Dependiendo de la longitud de onda, las ROS pueden iniciarse a través de porfirinas endógenas bacterianas, es decir, un fotosensibilizador endógeno. **Conclusión:** A pesar de su efectividad, la terapia con láser aún necesita estudios complementarios y aleatorizados para estandarizar su prescripción en el tratamiento del acné vulgar.

Palabras clave: acné vulgar, terapia con láser, terapia fotodinámica, fotosensibilizante, Led.

INTRODUÇÃO

Acne é a oitava doença de pele mais comum. Em prevalência mundial, temos sua incidência em 9,38% da população, sendo que ao analisar diferentes países e diferentes faixas etárias estes números podem ser ainda maiores, chegando a variar de 35% a 100% dos adolescentes com episódios de acne. Esta doença, além de desconforto clínico, causa situações sócio psicológicas em seus portadores, tais como afastamento social devido à baixa autoestima, depressão e ansiedade^{1,2}.

Atualmente, a acne tem sido observada em pacientes cada vez mais jovens, isto porque a puberdade se manifesta cada vez mais cedo entre os jovens. Entre os jovens pode-se dizer que a acne é mais comum em meninas na faixa etária de 12 anos e meninos na faixa etária de 15 anos ou mais. Na maioria dos casos, a acne desaparece por volta da fase adulta jovem, por volta dos 20 anos do paciente; podendo, porém, persistir na idade adulta e geralmente ocorrer mais frequentemente em mulheres².

A busca por tratamentos que evitem o uso de antibióticos, pois tem aumentado a resistência a estes medicamentos, tornou a laserterapia uma alternativa de tratamento aos casos de acne, a ação antimicrobiana através da ação da terapia fotodinâmica (aPDT) uma solução viável e eficiente. A aPDT é uma modalidade de tratamento na qual necessitamos da interação de três componentes fundamentais: um fotossensibilizador (PS), luz visível e oxigênio³.

Como fator etiológico podemos citar fatores que promovam a indução da produção de acne ou aumentar sua gravidade. Dentre estes, incluímos genética, sexo masculino, juventude, estresse e tabagismo, bem como medicamentos hormonais, uso de corticosteroides e cosméticos que obstruem os poros⁴.

O objetivo do presente artigo foi apresentar revisão bibliográfica sobre a utilização de laser terapia nos tratamentos de acne vulgar.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Acne vulgaris (AV) é a conhecida doença crônica da pele que afeta a maioria dos indivíduos. Esta doença multifacetada envolve a bactéria gram-positiva anaeróbia *Propionibacterium acnes* (P. acnes) que reside na microflora da pele e participa da inflamação e lesões da acne. Os modelos in vitro, ex vivo e in vivo atualmente disponíveis para avaliar as formulações cosméticas desenvolvidas para o tratamento e prevenção da formação de acne. Esses vários modelos disponíveis oferecem novas oportunidades para novas pesquisas sobre materiais biologicamente ativos, medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como cosméticos para o tratamento da acne⁵.

No tratamento da acne, a terapia fotodinâmica utiliza de PS para promover espécies reativas de oxigênio. Descreve-se o ácido aminolevulínico (ALA), aminolevulinato de metila e ácido indol-3-acético. Entretanto ALA não é um PS, mas sim uma substância precursora metabólica de protoporfirina IX é um PS.

Ao utilizar ALA, concentração de 5% na solução (50mg/g), aplica-se luz vermelha esta aplicação pode gerar dor. Casos em que há relato de dor, ela deve ser gerenciada na redução de energia entregue⁶.

O azul de metileno (MB) é aplicado na terapia fotodinâmica, está indicado nos tratamentos de acne leve a moderada, é descrito tratamento realizado com 585nm e com 665. Em nanoemulgel, sua aplicação com protocolo de três sessões com intervalos de duas semanas. Ao contrário do ALA e seus derivados, o MB não apresenta reação adversa, como dor, eritema, edema e sensação de queimação, que são reações comuns à utilização de ALA. A nanoemulsão com MB altamente absorvido pelo folículo piloso, glândulas sebáceas e estruturas associadas, suas nanopartículas tem propriedade de melhorar a penetração na pele tornando o tratamento eficaz. A utilização da luz pulsada (PDL) nos tratamentos de acne, mostra desvantagem, quando comparada ao PDT. Isso ocorre devido à sua baixa profundidade de penetração.⁷

O número de sessões, nem sempre é protocolado, por isso as respostas podem sofrer variações entre PDT e PDL, pois os estudos não normatizam. Em geral, parece que no tratamento com PDT, mais sessões produzirão uma melhor eliminação e controle das crises de acne, e a maioria dos estudos realizou entre uma a quatro sessões. O número de sessões de PDT necessárias para tratar a acne vai depender de uma série de fatores, incluindo a luz fonte e a resposta do paciente ao tratamento⁸.

O fotossensibilizador hipericina (*Hypericum perforatum*), em estudo realizado *in vitro* foi utilizado em diferentes níveis de energias de lasers de baixa intensidade. Os biofilmes foram depositados em microplacas de 96 poços com superfície de 6,4 mm de diâmetro, usando suspensões padrão (2×10^7 UFC/mL) e cultivadas em cérebro, caldo de infusão de coração por 48 h em câmara anaeróbica. Posteriormente, o grupo controle recebeu aplicação de 0,9% de solução salina por 3 min; os grupos fotossensibilizadores receberam hipericina nas concentrações de 5 e 15 µg/mL por 3 min; o grupo laser recebeu irradiação de energias de 3 e 5 J (660 nm, saída contínua, 100 mW, 30 e 50 s e 100 J/cm² e 166 J/cm², respectivamente); os grupos aPDT receberam concentrações de 5 e 15 µg/mL de hipericina associadas a energias de 3 e 5 J de irradiação a laser de baixa intensidade. Após os biofilmes foram quebrados e semeados para contagem de UFC. Como resultados obteve-se uma redução biofilmes de *P. acnes* após aPDT enfatizando que 15 µg/mL de hipericina associada à irradiação com laser de 3 e 5 J diminuiu os biofilmes por 14,1 e 27,9%, respectivamente. Além disso, todos os grupos de aPDT demonstraram reduções estatisticamente significativas. Inativação fotodinâmica *in vitro* contra biofilmes de *P. acnes* utilizando diferentes concentrações de fotossensibilizador hipericina associado a diferentes energias do laser de baixa intensidade acarretaram em ação antimicrobiana efetiva⁹.

Em estudo randomizado utilizando luz pulsada de 585nm para o tratamento da inflamação facial leve a moderada acne, revelou uma rápida redução na carga de lesões em 4 semanas que persistiram até 12 semanas na conclusão do estudo, mas, em contrapartida, outro ensaio clínico randomizado conduzido na mesma época não encontrou quaisquer melhorias significativas usando um laser de corante pulsado. A utilização da luz ainda estimula proteínas de crescimento como TGF-β1, o que também justifica a melhora na qualidade dérmica¹⁰.

Um outro ensaio clínico randomizado, simples-cego, de 26 pacientes e 15 controles com acne vulgar leve a moderada relataram que a exposição à luz azul a 414nm a cada segundo dia por 8 semanas resultou em uma redução significativa nas lesões inflamatórias. No estudo eles foram afastados de exposição a luz solar por um período de 12 semanas e os resultados podem ser descritos com a contagem das lesões médias reduzidas em 50,08% ($p = 0,002$) no grupo de tratamento após 12 semanas e aumentaram no grupo controle em 2,45% ($p = 0,0029$). A depuração máxima no grupo de tratamento foi de 86%. Como resultado todos os indivíduos do grupo de tratamento apresentaram uma melhor resposta à contagem de lesões após 12 semanas¹¹. A penetração máxima da luz azul é de 0,07–1 mm, a epiderme possui ainda: ácidos nucleicos endógenos, aminoácidos aromáticos, ácido urocânico, triptofano, tirosina, NADPH, cofatores NADH, citocromos, riboflavinas, porfirinas, melanina e precursores de melanina, protoporfirina IX, bilirrubina, hemoglobina, β-caroteno ou moléculas de água, que também são reagentes à luz. A luz azul acarreta a

produção de tirosinase multimérica, que eleva a estimulação da tirosinase em melanócitos, ativação de flavinas e proteínas flavo, mononucleotídeo de flavina e o dinucleotídeo de flavina adenina expostos à irradiação aumentam em duas vezes a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Outros fotoceptores de luz azul são as porfirinas, que são compostos aromáticos heterocíclicos. Várias células possuem porfirina, como hemoglobina, enzimas do citocromo p-450 e os complexos da cadeia de transporte de elétrons. Sugere-se que a irradiação com luz azul pela excitação de porfirinas leva à formação de ROS ¹², Espécies de oxigênio fisiologicamente reativas são produzidas nas mitocôndrias, mais especificamente no complexo I e III da cadeia de transporte de elétrons ¹³.

Outro estudo randomizado controlado de face dividida de 30 pacientes com acne leve a moderada e eritema de acne também relatou resultados negativos, como dois tratamentos a cada 2 semanas de PDL de 595 nm (duração do pulso de 10 ms) não melhorou significativamente as cicatrizes de acne ou eritema. Ao contrário, relataram o uso de um PDL de 585 nm (duração de pulso de 0,35 ms) que reduziu a contagem total de lesões em 53% em comparação com o grupo controle 12 semanas após apenas um tratamento. Conforme verificou-se houve redução de eritema por utilização de luz pulsada ¹⁴. A tecnologia de luz moderna agora permite a impressão de uma concentração densa de micro-LEDs em substratos finos, com micro controladores que permitem feixe contínuo ou feixe pulsado em várias taxas de pulso. Irradiação CW única com energia radiante de 20 ou 60 J/cm² e irradiância de 4,5 mW/cm² levou a reduções estatisticamente significativas na porcentagem de sobrevivência de *P. acnes* em comparação com o controle. A redução máxima de colônias de *P. acnes*, 69% (0,5-log₁₀ unidades), ocorreu devido ao tratamento com energia radiante de 60 J/cm², a dupla irradiação com 30, 40 ou 45 J/cm² com intervalo de 4 h entre os tratamentos produziu reduções significativas dependentes da dose em sobrevivência bacteriana, $p < 0,0001$; Este resultado indica que várias cepas bacterianas são suscetíveis ao efeito antimicrobiano da luz azul, o intervalo de 4h de tratamento foi mensurado para coincidir com o ciclo de replicação de *P. acnes*, irradiando a bactéria repetidamente com 20 J/cm² três vezes em 0, 24 e 48h ou quatro vezes em 0, 4, 24 e 48 h. Esses dois protocolos reduziram a porcentagem de colônias bacterianas para 62% (0,4-log₁₀ unidades) e 35,2% (0,2-log₁₀ unidades). . No tratamento com luz pulsada, em outro estudo, foi utilizado equipamento que contém um filtro de corte de 420–950 nm. As larguras de pulso disponíveis foram de 30 a 50 milissegundos e a densidade de energia de pulso foi de 10 a 13 J/cm² de acordo com os locais da lesão. Foram realizadas duas passagens sobre toda a face seguida de outras duas passagens de fluência de dois sub-pulsos apenas sobre a lesão. Ao término do tratamento, foi realizado o resfriamento da derme com a aplicação de compressas de gelo por 15 minutos, seguida imediatamente do uso tópico de creme hidratante. O procedimento foi repetido uma vez a cada 2 semanas e durou 12 semanas. A secreção de sebo foi significativamente inibida, a gravidade da acne vulgar diminuiu e a área vermelha também reduziu pelo tratamento com luz pulsada ^{13,15}.

A utilização da luz azul pulsada, aplicada três vezes por dia em intervalos de 3 horas a cada dia durante um período de três dias a 2mW/cm² irradiância e 5 J/cm² de exposição radiante, resultou em 100% de supressão bacteriana. A luz absorvida de 450nm fez com que *P. acnes* florescesse predominantemente no espectro vermelho, com a fluorescência diminuindo correlativamente à medida que o tratamento foi repetido em intervalos de 3 horas e aumentando significativamente durante longos períodos sem tratamento, e tratamento em 3 intervalos de 1 hora deram melhores resultados do que o tratamento em 4 intervalos de - hora. Tendo irradiação de *P. acnes* em 5, 10 ou 20 J/cm² de energia radiante em intervalos de 0, 4, 24 e 48 horas, usando irradiância de 3 mW/cm², acarreta em uma diminuição dependente da dose na sobrevivência bacteriana, ao utilizar energias radiantes mais altas foi obtido resultado mais satisfatório, visto que, uma única irradiação com energias radiantes tão altas quanto 20 J/cm² é insuficiente para atingir 100% de supressão bacteriana, , além disso mostrou que a supressão bacteriana é possível também com repetidas irradiações em energias radiantes mais baixas. A irradiação repetida com 5 J/cm² suprimiu 39% crescimento bacteriano em comparação com o controle. ¹⁶

DISCUSSÃO

Em estudos randomizados, verifica-se limitações metodológicas e de relatórios em estudos atualmente disponíveis o que impede uma conclusão sobre a eficiência da terapia com luz azul para acne vulgar. A ação da luz azul na acne é, portanto, provavelmente secundário, sendo sua utilização após tratamentos de primeira linha, como peróxido de benzoíla tópico. A luz azul, deve ter sua utilização considerada a ser uma alternativa aos antibióticos orais, e com isso evitar resistência a antibióticos¹⁷

A utilização de fotossensibilizadores sejam ele do tipo ALA, MB, porfirinas e até mesmo hipericina na PDT favorecem o tratamento da acne pelo poder de gerar ROS, alguns como o ALA geram certo desconforto aos pacientes, o que seria um inconveniente, já PS do tipo MB, apesar da baixa penetrabilidade, são mais aceitos pelos pacientes por não gerar dor ou queimação^{6,7,9}. O número de sessões não está normatizado, mas fica claro que uma quantidade maior de sessões gera resultados melhores⁸.

No geral, há indicador que o uso de luz azul pulsada de micro-LEDs oferece efeito antibacteriano superior em comparação com os dispositivos tradicionais de LED CW, com a vantagem de que os micro-LEDs são finos, flexíveis, portáteis, de custo acessível podendo até ser descartável; obtendo resultados antimicrobianos excepcionais quando usado no modo pulsado. A Luz azul pulsada promove supressão bacteriana significativamente melhor em irradiâncias e energias radiantes relativamente ultrabaixas em comparação com as irradiâncias e exposições radiantes que são 20 vezes maiores¹³.

Quando pensamos no comprimento de onda 449nm, existem evidências de que a baixa irradiância e fluência da luz azul de onda longa impactam significativamente a viabilidade de P. acnes. Um fator que se mostra essencial à técnica de aPDT, é que é necessário a presença de oxigênio para obter maior eficácia na utilização do comprimento de onda de luz azul¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização dos comprimentos de onda de laser podem ainda serem utilizados associados a fotossensibilizadores, o que dá origem a formação de oxigênio reativo, e essa ROS tem potencial bactericida importante no combate à acne. Dependendo do comprimento de onda, a ROS pode ser iniciada através das porfirinas endógenas bacterianas, ou seja, um fotossensibilizador endógeno. Apesar de sua eficácia, a laser terapia para tratamento de acne vulgar ainda necessita de estudos complementares e de forma randomizada, a fim de padronizar sua prescrição e obter estatísticas padronizadas.

REFERÊNCIAS

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. **Scientific Reports**. 2020;10(1):5754.
2. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. **Molecules [Internet]**. 2016; 13;21(8):1063.
3. Annunzio SR, de Freitas LM, Blanco AL, da Costa MM, Carmona-Vargas CC, de Oliveira KT, et al. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* and *Propionibacterium acnes* to antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology** 2018; 178:545–50.
4. Costa A, Alchorne MM de A, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2008; 83(5):451–9.
5. Kanwar IL, Haider T, Kumari A, Dubey S, Jain P, Soni V. Models for acne: A comprehensive study. **Drug Discoveries & Therapeutics**. 2018;12(6):329–40.
6. Xu X, Zheng Y, Zhao Z, Zhang X, Liu P, Li C. Efficacy of photodynamic therapy combined with minocycline for treatment of moderate to severe facial acne vulgaris and influence on quality of life. **Medicine**. 2017;96(51): e9366.

7. Soliman M, Salah M, Fadel M, Nasr M, El-Azab H. Contrasting the efficacy of pulsed dye laser and photodynamic methylene blue nanoemulgel therapy in treating acne vulgaris. **Archives of Dermatological Research**. 2020;313(3):173–80.
8. Boen M, Brownell J, Patel P, Tsoukas MM. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. **American Journal of Clinical Dermatology**. 2017;18(3):311–21.
9. Barroso RA, Navarro R, Tim CR, de Paula Ramos L, de Oliveira LD, Araki ÂT, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against *Propionibacterium acnes* biofilms using hypericin (*Hypericum perforatum*) photosensitizer: in vitro study. **Lasers in Medical Science**. 2020;36(6):1235–40.
10. Glass GE. Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy. **Aesthetic Surgery Journal**. 2021 Jan 20.
11. Ash C, Harrison A, Drew S, Whittall R. A randomized controlled study for the treatment of acne vulgaris using high-intensity 414 nm solid state diode arrays. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. 2015;17(4):170–6.
12. Sadowska M, Narbutt J, Lesiak A. **Blue Light in Dermatology**. **Life**. 2021;11(7):670.
13. Masson-Meyers DS, Bumah VV, Castel C, Castel D, Enwemeka CS. Pulsed 450 nm blue light significantly inactivates *Propionibacterium acnes* more than continuous wave blue light. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 2020; 202:111719.
14. Li MK, Liu C, Hsu JTS. The Use of Lasers and Light Devices in Acne Management: An Update. **American Journal of Clinical Dermatology**. 2021;22(6):785–800.
15. Liu J, Liu L, Zhou L, Chen L, Chen X, Xiong X, et al. The Effect of Intense Pulsed Light on the Skin Microbiota and Epidermal Barrier in Patients with Mild to Moderate Acne Vulgaris. **Lasers in Surgery and Medicine**. 2021;53(10):1348–55.
16. Bumah VV, Masson-Meyers DS, Tong W, Castel C, Enwemeka CS. Optimizing the bactericidal effect of pulsed blue light on *Propionibacterium acnes* - A correlative fluorescence spectroscopy study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 2020; 202:111701.
17. Scott AM, Stehlik P, Clark J, Zhang D, Yang Z, Hoffmann T, et al. Blue-Light Therapy for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Annals of Family Medicine**. 2019;17(6):545–53.
18. Boyd JM, Lewis KA, Mohammed N, Desai P, Purdy M, Li W, et al. *Propionibacterium acnes* susceptibility to low-level 449 nm blue light photobiomodulation. **Lasers in Surgery and Medicine**. 2019;51(8):727–34.