

# Periorbitopatia Associada às Prostaglandinas

Marta Inês Silva<sup>1</sup>; Pedro Neves Cardoso<sup>1</sup>; António B. Melo<sup>1,2</sup>; João Tavares Ferreira<sup>1</sup>; Sérgio Estrela Silva<sup>1,2</sup>; Carla S. Ferreira<sup>1</sup>; Cristina Sousa<sup>1</sup>; Ana P. Pina<sup>1</sup>; Fernando Falcão-Reis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João

<sup>2</sup>Departamento de órgãos dos sentidos da Faculdade de Medicina da Universidade do porto

## RESUMO

**Introdução:** As alterações dos tecidos moles orbitários em doentes em tratamento com análogos de prostaglandinas (APGs) tópicos têm sido amplamente descritas e são na globalidade designadas como “periorbitopatia associada às prostaglandinas”. Esta entidade, descrita pela primeira vez em 2004, inclui a atrofia da gordura periorbitária, o aprofundamento do sulco da pálpebra superior, a ptose, a enoftalmia e a involução de dermatocalásia e está relacionada com o efeito inibitório da  $PGF2\alpha$  na diferenciação dos adipócitos. Ainda se desconhece a prevalência e a percentagem de doentes que desenvolvem periorbitopatia. Com este trabalho pretende-se descrever as alterações periorbitárias encontradas em doentes que se encontram medicados com APGs.

**Material e métodos:** Foram incluídos doentes em seguimento em consulta de glaucoma de 3 especialistas, que se encontravam em tratamento com APGs tópicos em apenas um dos olhos. As regiões periorbitárias dos doentes foram fotografadas numa consulta e posteriormente 3 oftalmologistas, de forma independente, avaliaram a presença de atrofia da gordura periorbitária (AGP), de aprofundamento do sulco da pálpebra superior (ASPS), perda das bolsas de gordura inferior (PBI) e involução de dermatocalásia (ID). Estas alterações foram graduadas de 0 a 3 (0 correspondendo a ausência de diferença entre ambas as periórbitas, 1 ligeira, 2 moderada e 3 diferença significativa), comparando-se ambas as regiões periorbitárias de cada doente. Um score foi posteriormente atribuído para cada alteração através da média dos scores atribuídos. A análise estatística foi feita usando o software SPSS versão 23.

**Resultados:** Dos 49 doentes incluídos no estudo, 19 (39%) encontravam-se em tratamento com latanoprost, 18 (37%) com travoprost, 10 (20%) com bimatoprost e 2 (4%) com tafluprost, durante uma mediana de 34.5 [19; 54.8] meses. A mediana de idade dos doentes era de 75.5 [65.6; 82.3] e 71.4% eram homens. O ASPS, assim como a ID, foram as alterações periorbitárias mais frequentemente encontradas (75.5% dos doentes), seguindo-se a AGP (65.3%) e a PBI (42.9%). O teste de qui quadrado mostrou diferença na presença de PBI que foi significativamente menor com o latanoprost e bimatoprost vs. tafluprost e travoprost. Relativamente à média de scores, o ASPS e a ID foram aqueles que obtiveram um maior score, com score médio de 1.0, seguindo-se o AGP (score médio de 0.7) e da PBI (score médio de 0.3). O latanoprost mostrou induzir menos ASPS e ID quando comparado com os outros APGs e o tafluprost foi o APGs com maior tendência para induzir ID mais grave.

**Conclusão:** Neste trabalho descrevem-se algumas das alterações periorbitárias induzidas pela aplicação tópica de APGs, sendo que o ASPS e a ID foram as alterações mais frequentemente observadas em doentes a aplicar APGs unilateralmente. O tafluprost e o travoprost mostraram

induzir mais frequentemente PBI do que o latanoprost e bimatoprost. Quanto à gravidade das alterações induzidas, o ASPS e a ID foram as alterações mais grave, sendo que o latanoprost mostrou induzir menos ASPS e ID em comparação com os outros APGs e o tafluprost foi o APG que mostrou maior tendência para induzir uma ID mais grave, contudo a amostra de doentes a fazer tratamento com tafluprost era muito pequena.

**Palavras-chave:** Análogos das prostaglandinas, atrofia da gordura periorbitária, aprofundamento do sulco da pálpebra superior, perda das bolsas de gordura inferior, involução de dermatocalásia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Orbital soft tissue changes in patients receiving topical prostaglandin analogues (PGAs) have been widely described and are generally referred to as "prostaglandin-associated periorbitopathy". This entity, first described in 2004, includes atrophy of periorbital fat, deepening of the superior eyelid sulcus, ptosis, enophthalmos and involution of dermatochalasis and is related to the inhibitory effect of  $PGF2\alpha$  on the differentiation of adipocytes. The prevalence and percentage of patients who develop periorbitopathy are not yet known. This work intends to describe the periorbital changes found in patients who are treated with PGAs.

**Material and methods:** It was included patients that were on follow-up in a glaucoma consultation of 3 specialists who were treated with topical PGAs in only one eye. The periorbital regions of the patients were photographed in a consultation and subsequently 3 ophthalmologists independently assessed the presence of periorbital fat atrophy (PFA), deepening of the upper eyelid groove (DUES), loss of inferior fat pockets (LIP) and involution of dermatochalasis (ID). These changes were graded from 0 to 3 (0 corresponding to the absence of difference between both periorbits, 1 mild, 2 moderate and 3 significant difference), comparing both periorbital regions of each patient. A score was later assigned for each change by the average scores assigned. Statistical analysis was performed using SPSS software version 23.

**Results:** Of the 49 patients included in the study, 19 (39%) were on treatment with latanoprost, 18 (37%) on travoprost, 10 (20%) on bimatoprost and 2 (4%) on tafluprost for a median of 34.5 [19; 54.8] months. The median age of the patients was 75.5 [65.6; 82.3%] and 71.4% were men. The DUES, as well as the ID, were the most frequently encountered periorbital alterations (75.5% of the patients), followed by PFA (65.3%) and LIP (42.9%). The chi-square test showed difference in the presence of LIP that was significantly lower with latanoprost and bimatoprost vs. tafluprost and travoprost. Regarding the average scores, DUES and ID were the ones that obtained a higher score, with an average score of 1.0, followed by the PFA (average score of 0.7) and the LIP (average score of 0.3). Latanoprost was shown to induce less DUES and ID when compared to the other PGAs and tafluprost was the PGA most likely to induce more severe ID.

**Conclusion:** In this paper we describe some of the periorbital changes induced by the topical application of PGAs, with DUES and ID being the most frequently observed alterations in patients applying PGAs unilaterally. Tafluprost and travoprost were shown to induce more frequently LIP than latanoprost and bimatoprost. As for the severity of the induced changes, DUES and ID were the most severe changes, with latanoprost being shown to induce less DUES and ID compared to

the other PGAs, and tafluprost was the PGA that showed a greater tendency to induce a more severe ID, however the sample of patients being treated with tafluprost was very small.

**Key-words:** Prostaglandin analogues, periorbital fat atrophy, deepening of the upper eyelid sulcus, loss of the lower eyelid fullness, involution of dermatochalasis.

## INTRODUÇÃO

Os análogos das prostaglandinas (APGs) constituem uma classe de fármacos utilizada como tratamento de 1ª linha no glaucoma e hipertensão ocular. Atualmente estão disponíveis comercialmente, para aplicação tópica, o latanoprost, o bimatoprost, o tafluprost e travoprost. Apesar de terem um excelente perfil de segurança em termos sistêmicos, os APGs podem ter efeitos secundários locais indesejáveis nomeadamente a hiperémia conjuntival e o aumento da pigmentação da íris. A periorbitopatia associada às prostaglandinas (PAP) diz respeito ao conjunto de alterações nas pálpebras e órbita induzidas pela utilização destes fármacos. Esta entidade, pela primeira vez descrita por Pelinski e Smith em 2004<sup>1</sup>, aglomera achados clínicos como a ptose da pálpebra superior, o aprofundamento do sulco da pálpebra superior (ASPS), a involução da dermatocalásia (ID), a atrofia da gordura periorbitária (AGP), a enoftalmia, o aumento da proeminência dos vasos palpebrais e a diminuição da fenda palpebral<sup>2</sup>. O aumento da pigmentação da pele das pálpebras e da íris, assim como o aumento do tamanho e número de cílios, poderão igualmente enquadrar-se nesta entidade. Os primeiros casos descritos na literatura referiam-se apenas ao bimatoprost como o fármaco que poderia ser responsável por induzir estas alterações<sup>1,3</sup>, mas sabe-se hoje que as alterações periorbitárias são transversais a todos os APGs<sup>4-7</sup>.

Recentemente, Rabinowitz e colegas propuseram um sistema de classificação objetiva da PAP em doentes em utilização monocular de APGs<sup>8</sup>. É proposta uma estratificação em 3 categorias: grau I correspondendo a atrofia relativa da gordura periorbitária sem alteração do sulco da pálpebra superior, grau II inclui atrofia da gordura com alteração do sulco da pálpebra superior grau 2 e grau III atrofia grave da gordura e deformidade do sulco da pálpebra superior. Apesar de ser um estudo pequeno, com apenas 33 doentes incluídos, corresponde a um primeiro passo no estabelecimento de uma classificação objetiva desta entidade.

Os mecanismos patogénicos propostos para o desenvolvimento de PAP incluem a apoptose mitocondrial da via dos adipócitos, alterações fibróticas inflamatórias na pálpebra e músculo de Muller, atrofia de adipócitos e inibição da adipogénese<sup>1,5,6,9-13</sup>. Atualmente, a teoria mais aceite é de que a atrofia da gordura orbitária profunda e pré-aponevrótica são os principais responsáveis pelo enoftalmos relativo, ASPS, ID e perda de bolsas de gordura inferiores (PBI) observadas na PAP, suportado pelos estudos *in vitro* que mostram que a prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) e APGs tópicos inibem a diferenciação de pré-adipócitos e a acumulação de lípidos intracelulares<sup>5,11</sup>. A PGF2 $\alpha$ , ao combinar-se com o recetor FP na superfície celular, ativa uma proteína cinase que, por sua vez, inativa o recetor gama ativado pelo proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), inibindo a diferenciação de adipócitos, diminuindo os níveis de lipoproteína lípase e a acumulação de gordura nos adipócitos<sup>11</sup>.

A frequência e percentagem de doentes que desenvolvem PAP ainda não está claramente estabelecida. Um estudo prospetivo que envolveu 343 doentes, a aplicar APGs à data do estudo ou previamente demonstrou um risco aumentado em 230 vezes de ID e em 249 vezes de PBI, em doentes em tratamento com APGs<sup>14</sup>. Num estudo de frequência, em 250 doentes japoneses, Inoue e colegas demonstraram a presença de ASPS em 60%, 50%, 24% e 18% dos doentes em tratamento unilateral com bimatoprost, travoprost, latanoprost e tafluprost, respetivamente<sup>15</sup>. A frequência de PAP na população caucasiana foi analisada por Kucukevcilioglu e colegas em 105 doentes em tratamento com APGs e mostrou uma frequência geral de PAP no grupo de doentes medicado com bimatoprost de 93.3%, no grupo travoprost de 70% e no grupo latanoprost de 41.4%<sup>4</sup>. Uma frequência elevada, de 89.7%, de achados palpebrais foi igualmente descrita num estudo observacional com 39 doentes medicados com APGs<sup>16</sup>.

A frequência considerável de efeitos secundários locais provocados pelos APGs, torna desaconselhável o seu uso de

forma unilateral. Em alguns doentes tal não é, no entanto, possível. Com este trabalho pretende-se descrever as alterações periorbitárias encontradas em doentes medicados com APGs em apenas um olho, analisando-se a presença de achados de PAP, assim como a gravidade das alterações encontradas, utilizando o olho contralateral como controlo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo observacional, foram incluídos doentes que se encontravam em seguimento na consulta de glaucoma do serviço de oftalmologia do Centro Hospitalar de São João. Durante o período de um ano, compreendido entre Maio de 2016 e Maio de 2017, todos os doentes acompanhados em consulta de glaucoma de 3 especialistas, que se encontravam em tratamento com APGs tópicos em apenas um dos olhos, foram seleccionados para este estudo. Foram excluídos do estudo doentes funcional ou anatomicamente monoculares, doentes que se encontravam em tratamento com APGs no olho contralateral nos 6 meses prévios à consulta, que tivessem história de trauma do globo ocular ou região periorbitária ou antecedentes de cirurgia palpebral ou orbitária. Não constituiu critério de exclusão o tratamento do glaucoma ou hipertensão ocular com outras classes de fármacos hipotensores.

Dos processos electrónicos dos doentes seleccionados foram recolhidos dados demográficos e clínicos, nomeadamente idade, sexo, tipo de glaucoma, APG em aplicação e tempo de utilização. Durante uma consulta de rotina de glaucoma, as regiões periorbitárias de ambos os olhos dos doentes, que cumpriam os critérios de inclusão, foram fotografadas e posteriormente 3 oftalmologistas da secção de oculoplástica, de forma independente, avaliaram a presença de AGP, considerando o grau de enoftalmia, de ASPS, PBI e ID, comparando ambas as regiões periorbitárias de cada doente. Todas as alterações foram subjetivamente graduadas de 0 a 3 (0 correspondendo a ausência de diferença entre ambas as periórbitas, 1 - diferença ligeira, 2 - diferença moderada e 3 - diferença significativa). A presença de alteração periorbitária era admitida se fosse considerada por, pelo menos, 2 avaliadores.

Um score foi posteriormente atribuído para cada alteração através da média dos graus atribuídos. Por questões de análise estatística, os scores médios foram agrupados em categorias: I ou ausência/mínimo quando score médio era até 0.7; II ou moderado com scores entre 0.71 e 1.7; III ou grave com

scores superiores a 1.71. Para a análise estatística recorreu-se ao *software* SPSS versão 23, considerando-se significância estatística quando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Os dados clínicos e demográficos dos doentes encontram-se resumidos na tabela 1. Dos 49 doentes, 19 (39%) encontravam-se em tratamento com latanoprost, 18 (37%) com travoprost, 10 (20%) com bimatoprost e 2 (4%) com tafluprost, durante uma mediana de 34.5 [19; 54.8] meses. A mediana de idade dos doentes era de 75.5 [65.6; 82.3] e 59.2% eram homens.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos. n=49

<b>Idade, mediana [IIQ]</b>	<b>75.5 [65.6; 82.3]</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Feminino	20 (40.8)
Masculino	29 (59.2)
<b>Tipo de glaucoma, n (%)</b>	
GPAA	17 (34.7)
Pseudoexfoliação	16 (32.7)
GPAF	5 (10.2)
Hipertensão ocular	4 (8.2)
Juvenil	3 (6.1)
Outros*	4 (8.2)
<b>Análogo da prostaglandina em uso</b>	
Latanoprost, n (%)	19 (39)
Travoprost, n (%)	18 (37)
Bimatoprost, n (%)	10 (20)
Tafluprost, n (%)	2 (4)
Meses de tratamento, mediana [IIQ]	34.5 [19; 54.8]

IIQ—intervalo interquartil; GPAA - glaucoma primário de ângulo aberto; GPAF – glaucoma primário de ângulo fechado; \* Inclui glaucomas normotensional, secundário a trauma, a catarata congénita e inflamatório.

Relativamente à presença das alterações periorbitárias consideradas, o ASPS, assim como a ID, foram as alterações mais frequentemente encontradas (ambas estavam presentes em 75.5% dos doentes), seguindo-se a AGP (65.3%) e a PBI (42.9%). O ASPS, à semelhança da ID, mostrou-se presente em 90% (9/10) dos doentes tratados com bimatoprost, 83.3% (15/18) dos doentes tratados com travoprost e 57.9% (11/19) dos doentes em tratamento com latanoprost. A AGP encontrou-se mais frequentemente nos doentes do grupo latanoprost (68.4%), seguindo-se o grupo travoprost (61.1%) e bimatoprost (60%). A PBI foi observada em 61.1% (11/18) dos doentes em tratamento com travoprost, 31.6% (6/19) dos doentes

do grupo latanoprost e 20% (2/10) dos doentes do grupo bimatoprost. Em todos os doentes em tratamento com tafluprost verificou-se a presença das alterações periorbitárias avaliadas. Contudo, na comparação entre grupos de fármacos, o teste de qui quadrado apenas mostrou diferença estatisticamente significativa na presença de PBI que foi menor com o latanoprost e bimatoprost vs. tafluprost e travoprost ( $p=0.041$ ). Estes resultados encontram-se sumarizados na tabela 2.

Em relação aos scores das alterações periorbitárias, o

Tabela 2 - Presença de alterações periorbitárias, n (%)

	AGP	ASPS	PBI	ID
<b>Bimatoprost</b>	6 (60)	9 (90)	2 (20)	9 (90)
<b>Latanoprost</b>	13 (68.4)	11 (57.9)	6 (31.6)	11 (57.9)
<b>Tafluprost</b>	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
<b>Travoprost</b>	11 (61.1)	15 (83.3)	11 (61.1)	15 (83.3)
<b>Pearson's <math>\chi^2</math> test</b>	$p=0.70$	$p=0.135$	$p=0.041^{\text{a}}$	$p=0.135$
<b>Total</b>	32 (65.3)	37 (75.5)	21 (42.9)	37 (75.5)

AGP - atrofia da gordura periorbitária; ASPS - aprofundamento do sulco da pálpebra superior; PBI – perda das bolsas de gordura inferiores; ID – involução de dermatocalásia; <sup>a</sup> Pearson's chi-squared test mostra diferença na presença de PBI, que é significativamente menor com o latanoprost e bimatoprost vs tafluprost e travoprost.

Tabela 3 – Scores das alterações periorbitárias, mediana [IIQ]

	AGP	ASPS	PBI	ID
<b>Bimatoprost</b>	0.85 [0.9; 1.6]	1.5 [1.0; 1.9]	0.3 [0.0; 0.7]	1.3 [0.9; 1.8]
<b>Latanoprost</b>	0.7 [0.3; 0.7]	0.7 [0.3; 1.3]	0.3 [0.0; 0.7]	0.7 [0.3; 1.0]
<b>Tafluprost</b>	1.2 [0.7; -]	1.7 [0.7; -]	1.0 [1.0; 1.0]	1.5 [1.3; -]
<b>Travoprost</b>	0.7 [0.3; 1.0]	1.5 [0.9; 2.0]	0.7 [0.3; 0.8]	1.3 [0.7; 1.8]
<b>Kruskal-Wallis test</b>	$p=0.290$	$p=0.021$	$p=0.073$	$p=0.014$
<b>Total</b>	0.7 [0.5; 1.0]	1.0 [0.7; 1.7]	0.3 [0.0; 0.7]	1.0 [0.5; 1.5]

AGP - atrofia da gordura periorbitária; ASPS - aprofundamento do sulco da pálpebra superior; PBI – perda das bolsas de gordura inferiores; ID – involução de dermatocalásia.

No que diz respeito à comparação da gravidade das alterações periorbitárias de acordo com as categorias criadas é de realçar que, para esta análise, foi excluído o grupo do tafluprost, dada a pequena dimensão do grupo de doentes em tratamento com este APG. Os resultados obtidos são apresentados graficamente nos gráficos 1 a 4. A comparação dos 3 fármacos revelou apenas significado estatístico para a diferença entre os scores obtidos com o latanoprost, em comparação com os outros 2 fármacos, para o ASPS ( $p=0.015$ ) e ID ( $p=0.036$ ), sendo que o latanoprost mostrou ser o fármaco com mais alterações na categoria I. Para a AGP e PBI a diferença entre os fármacos não se mostrou estatisticamente significativa ( $p=0.245$  e  $p=0.214$  respetivamente).

ASPS e a ID foram os achados que obtiveram um maior score, com score médio de 1.0, seguindo-se a AGP (score médio de 0.7) e da PBI (score médio de 0.3). O latanoprost mostrou induzir menos ASPS e ID quando comparado com os outros APGs e o tafluprost foi o APGs com maior tendência para induzir ID mais grave, estas diferenças mostraram-se estatisticamente significativas. Os scores médios agrupados por alteração periorbitária e fármaco encontram-se na tabela 3.

## DISCUSSÃO

Os APGs são potentes fármacos usados atualmente como terapêutica de primeira linha em doentes com hipertensão ocular e glaucoma. Apesar da sua eficácia têm efeitos secundários cosméticos amplamente conhecidos, como a pigmentação da íris, dos cílios e da pele das pálpebras. A PAP corresponde a uma entidade que engloba um conjunto de achados periorbitários causados pela atrofia da gordura orbitária secundária ao efeito das prostaglandinas, nomeadamente da  $PGF2\alpha$ , na inibição da adipogénese<sup>6,7,11</sup>. Desde que Pelinski e Smith descreveram pela primeira vez, em 2004, o aprofundamento do sulco palpebral como um efeito secundário induzido pelo bimatoprost, uma série de estudos e relatos de casos têm sido publicados, demonstrando alterações periorbitárias induzidas pela utilização de APGs<sup>1,3,4,11,17-20</sup>.



Com este trabalho pretendeu-se descrever algumas das alterações periorbitárias (ASPS, AGP, ID e PBI) induzidas pela aplicação tópica de APGs, assim como avaliar a gravidade das mesmas. Neste estudo observacional foram incluídos 49 doentes em tratamento com APGs (bimatoprost, latanoprost, travoprost e tafluprost) em apenas um olho. A presença e a gravidade das alterações foram estabelecidas através da análise retrospectiva de fotografias das regiões periorbitárias dos doentes, por 3 oftalmologistas, de forma subjetiva e independente. A presença de uma determinada alteração foi estabelecida quando pelo menos 2 dos oftalmologistas observadores a considerassem.

Do total dos 49 doentes incluídos nesta análise, verificou-se a presença de ASPS e ID em 37 doentes (75.5%), a AGP foi observada em 32 doentes (63.2%) e a PBI em 21 doentes (41.9%). A incidência encontrada é ligeiramente superior àquelas descritas na literatura. Num estudo observacional com 35 doentes, em que foram descritas várias alterações periorbitárias em doentes em tratamento com APGs em apenas 1 olho, a alteração mais frequentemente encontrada foi uma margem palpebral fina (81.8%) e 45.5% dos doentes apresentavam ASPS e PBI<sup>21</sup>. Neste estudo não foram, contudo, descritas alterações como a AGP ou ID. Yoshino e colegas investigaram a incidência de efeitos adversos nas pálpebras e cílios em 39 doentes em tratamento unilateral com APGs, tendo encontrado uma incidência de 89.7% de alterações nas pálpebras, entre elas, o ASPS, identificado em 51.3% dos doentes<sup>16</sup>.

No estudo de Kucukevcilioglu e colegas, em que foi avaliada a frequência de PAP em doentes medicados com bimatoprost, latanoprost e travoprost, 54.2% dos doentes apresentavam pelo menos um achado de PAP, sendo que o mais comum foi a perda de bolsas de gordura periorbitária, seguindo-se a ID, o ASPS, a enoftalmia e a ptose da pálpebra superior<sup>4</sup>. A frequência global de PAP foi de 93.3% no grupo bimatoprost, 70% no grupo travoprost e 41.4% no grupo latanoprost. A frequência de ASPS, a alteração mais frequentemente descrita e estudada, foi de 80% no grupo bimatoprost, 45% no grupo travoprost e 15.7% no grupo latanoprost. Também no nosso estudo, excluindo o grupo em tratamento com o tafluprost (apenas constituído por 2 doentes e onde se observou a presença de PAP em 100% dos doentes), o fármaco que mostrou induzir mais alterações periorbitárias foi o bimatoprost, seguindo-se o travoprost e o latanoprost. As alterações mais frequentemente observadas entre os doentes medicados com bimatoprost foram o ASPS e a ID, presentes em 90% dos doentes; para o travoprost também estas foram as

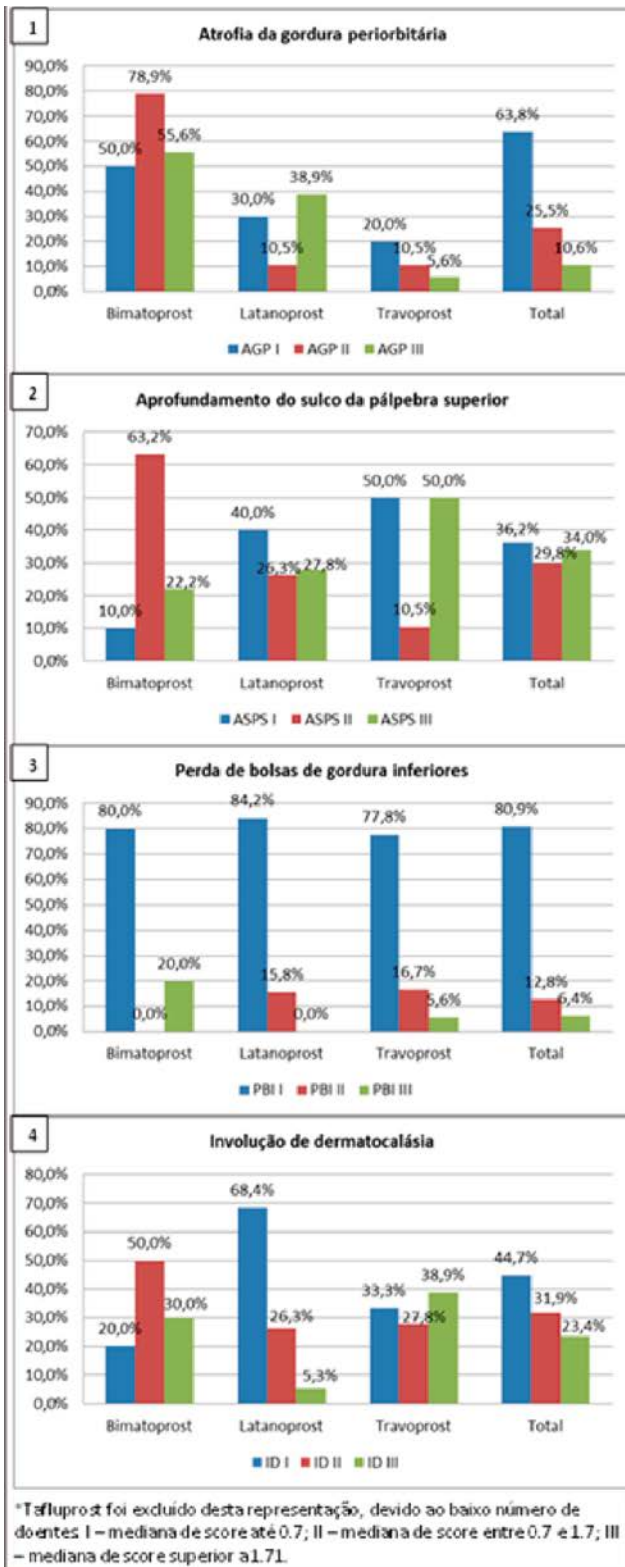
alterações mais frequentes, embora encontradas numa menor proporção de doentes (83.3%). Contudo, é de destacar a maior frequência relativa da PBI, presente em 61.1% dos doentes. No grupo tratado com latanoprost, o achado mais frequente não obedece à restante amostra: a AGP está presente em 68.4%, com menor frequência relativa de ASPS e ID (ambas 59.7%) e PBI (31.6%). Apesar destas variações na frequência com que cada fármaco causa cada alteração a nível individual, a comparação entre os grupos farmacológicos apenas demonstrou significado estatístico na PBI, em que o tafluprost e o travoprost mostraram induzir mais PBI que o latanoprost e bimatoprost ( $p=0.041$ ). Outros estudos publicados obtiveram resultados semelhantes<sup>15,22</sup>.

Quanto à gravidade das alterações induzidas, o ASPS e a ID foram as alterações mais grave, sendo que o latanoprost mostrou induzir menos ASPS e ID em comparação com os outros APGs e o tafluprost foi o APGs que mostrou maior tendência para induzir uma ID mais grave. Contudo, a amostra de doentes a fazer tratamento com tafluprost é muito pequena para esta comparação ser feita. O bimatoprost, de uma forma global, foi o fármaco que induziu alterações mais graves, por outro lado, o latanoprost foi o fármaco que induziu alterações menos graves, sendo que a maioria das alterações periorbitárias se incluíam na categoria I. No único estudo que avalia a gravidade da PAP, publicado por Kucukevcilioglu e colegas, também o latanoprost foi o fármaco que mostrou induzir PAP mais ligeira e o bimatoprost o que conduziu a alterações mais graves<sup>4</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações importantes. Trata-se de um estudo observacional, em que fotografias de doentes foram examinadas de forma retrospectiva, pelo que a determinação de incidência e do início do desenvolvimento de PAP foi impossível. A análise de fotografias foi feita de forma subjetiva, não tendo sido obtidas medidas objectivas que comprovassem a presença de um determinada alteração. De realçar a avaliação da AGP, pelo grau de enoftalmia, que não foi comprovada pela exoftalmometria ou estudo imagiológico da órbita. Ainda, trata-se de uma amostra pequena de doentes, com grupos heterogéneos, o que limitou a análise estatística.

Em conclusão, este estudo sugere que a PAP é um efeito secundário importante observado em doentes em tratamento com APGs, o que torna desaconselhável o seu uso unilateral. De uma forma global, o bimatoprost foi o fármaco que mais se associou ao desenvolvimento de PAP e de uma forma mais grave, ao passo que o latanoprost foi o fármaco que induziu menos e mais ligeiras alterações de PAP.

**Gráfico 1** - Gráficos que mostram a prevalência das 4 categorias de gravidade das alterações periorbitárias, por fármaco\*.



## BIBLIOGRAFIA

1. Peplinski LS, Albiani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2004;81(8):574-577. doi:10.1097/01.opx.0000141791.16683.4a.
2. Stanley J. Berke. PAP: New Concerns for Prostaglandin Use. *Rev Ophthalmol.* 2012;19(10:70). <https://www.reviewofophthalmology.com/article/pap-new-concerns-for-prostaglandin-use>.
3. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24(4):302-307. doi:10.1097/IOP.0b013e31817d81df.
4. Kucukevcilioglu M, Bayer A, Uysal Y, Altinsoy HI. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(2):126-131. doi:10.1111/ceo.12163.
5. Choi HY, Lee JE, Lee JW, Park HJ, Lee JE, Jung JH. In Vitro Study of Antiadipogenic Profile of Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, and Tafluprost in Human Orbital Preadipocytes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(2):146-152. doi:10.1089/jop.2011.0160.
6. Park J, Cho HK, Moon J II. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(1):22-27. doi:10.1007/s10384-010-0904-z.
7. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy - an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit.* 2010;29(6):357-359. doi:10.3109/01676830.2010.527028.
8. Rabinowitz MP, Katz LJ, Moster MR, et al. Unilateral Prostaglandin-Associated Periorbitopathy: A Syndrome Involving Upper Eyelid Retraction Distinguishable From the Aging Sunken Eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2015;31(5):373-378. doi:10.1097/IOP.0000000000000351.
9. Serrero G, Lepak NM. Prostaglandin F2alpha receptor (FP receptor) agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;233(1):200-202. doi:10.1006/bbrc.1997.6433.
10. Nakakura S, Tabuchi H, Kiuchi Y. Latanoprost therapy after sunken eyes caused by travoprost or bimatoprost.

- Optom Vis Sci. 2011;88(9):1140-1144.  
doi:10.1097/OPX.0b013e3182231202.
11. Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, Igarashi M, Sakata R, Aihara M. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1269-1276. doi:10.1167/iovs.13-12589.
  12. Serrero G, Lepak N. Endocrine and paracrine negative regulators of adipose differentiation. *Int J Obes*. 1996;20(SUPPL. 3):S58-S64.  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0029933112&partnerID=40&md5=f5ad40505e0c5ea34065ad02badb2e17>.
  13. Reginato MJ, Krakow SL, Bailey ST, Lazar MA. Prostaglandins promote and block adipogenesis through opposing effects on peroxisome proliferator-activated receptor ? *J Biol Chem*. 1998;273(4):1855-1858. doi:10.1074/jbc.273.4.1855.
  14. Shah M, Lee G, Lefebvre DR, et al. A Cross-Sectional Survey of the Association between Bilateral Topical Prostaglandin Analogue Use and Ocular Adnexal Features. *PLoS One*. 2013;8(5).  
doi:10.1371/journal.pone.0061638.
  15. Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, Tomita G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J Glaucoma*. 2012;22(8):626-631. doi:10.1097/IJG.0b013e31824d8d7c.
  16. Yoshino T, Fukuchi T, Togano T, Seki M, Ikegaki H, Abe H. Eyelid and eyelash changes due to prostaglandin analog therapy in unilateral treatment cases. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(2):172-178.  
doi:10.1007/s10384-012-0199-3.
  17. Bimatoprost induced chemical blepharoplasty .  
PubMed Commons. 2016;14(5):25942665.
  18. Ls P, K AS. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy . PubMed Commons.  
2016;81(8):15300114.
  19. Yam JCS, Yuen NSY, Chan CWN. Bilateral Deepening of Upper Lid Sulcus From Topical Bimatoprost Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(5):471-472. doi:10.1089/jop.2009.0019.
  20. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy with a latanoprost ophthalmic solution. *Eye*. 2014;28(12):1446-1451.  
doi:10.1038/eye.2014.224.
  21. Custer PL, Kent TL. Observations on Prostaglandin Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016;32(2):102–105.  
doi:10.1097/IOP.0000000000000431.
  22. Patradul C, Tantisevi V, Manassakorn A. Factors Related to Prostaglandin-Associated Periorbitopathy in Glaucoma Patients. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6(3):238-242. doi:10.22608/APO.2016108.

---

## CONTACTO

Marta Inês Silva  
Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de S. João  
Avenida Prof. Hernâni Monteiro  
4202 – 451 Porto - Portugal  
E-mail: martainesilva@gmail.com

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.  
Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.