

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Mônica de Albuquerque Costa

**Microagulhamento e fator de crescimento epidérmico (EGF) como estratégias para o
tratamento de cicatrizes de acne**

Juiz de Fora

2020

Mônica de Albuquerque Costa

Microagulhamento e fator de crescimento epidérmico (EGF) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para defesa do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Nádia Rezende Barbosa Raposo

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Christina Marques Nogueira Castañon

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Albuquerque Costa, Mônica .

Microagulhamento e fator de crescimento epidérmico (EGF) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne / Mônica de Albuquerque Costa. -- 2020.

141 f.

Orientadora: Nadia Rezende Barbosa Raposo

Coorientadora: Maria Christina Marques Nogueira Castañon

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2020.

1. microagulhamento. 2. cicatriz de acne. 3. fator de crescimento epidérmico. I. Rezende Barbosa Raposo, Nadia , orient. II. Marques Nogueira Castañon, Maria Christina, coorient. III. Título.

Mônica de Albuquerque Costa

Microagulhamento e fator de crescimento epidérmico (EGF) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para defesa do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em: 27/04/2020

BANCA EXAMINADORA:

Prof^ª Dr^ª Nádia Rezende Barbosa Raposo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Maria Christina Marques Nogueira Castañon
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Maria Teresa Feital de Carvalho
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues
Fundação Hemominas

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO
DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

Nº PROPP: 338.27052020.35-M

Nº PPG: 011/2020

Ata da sessão pública referente à defesa da dissertação intitulada Microagulhamento e fator de crescimento epidérmico (EGF) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne, para fins de obtenção do título de mestra em Saúde, área de concentração Saúde Brasileira, pelo(a) discente MÔNICA DE ALBUQUERQUE COSTA (matrícula: 102200282 - início do curso em 13/3/18), sob orientação do(a) Prof.(^o) Dr.(^o) Nádia Rezende Barbosa Raposo e coorientação do(a) Prof.(^o) Dr.(^o) Maria Christina Marques Nogueira Castañon.

Aos 27 dias do mês de maio do ano de 2020, às 15:00 horas, por webconferência, conforme Resolução nº 001/2020-CSPP da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), reuniu-se a Banca Examinadora da Dissertação em epígrafe, aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação conforme a seguinte composição:

Prof.(a) Dr.(a) Nádia Rezende Barbosa Raposo - Orientador(a) e Presidente da Banca
Prof.(a) Dr.(a) Maria Christina Marques Nogueira Castañon. - Coorientador(a)
Prof.(a) Dr.(a) Maria Teresa Feital de Carvalho - Membro titular interno
Prof.(a) Dr.(a) Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues - Membro titular externo
Prof.(a) Dr.(a) Maria Cristina Mansur - Suplente interno
Prof.(a) Dr.(a) Marcio Roberto Silva - Suplente externo

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu a apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação *stricto sensu* e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

- APROVADO (Conceito A).**
- APROVADO CONDICIONALMENTE (Conceito B)**, mediante o atendimento das alterações sugeridas pela Banca Examinadora, constantes do campo Observações desta Ata e/ou do parecer em anexo.
- REPROVADO (Conceito C)**, conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora.

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA (PROPP)

Rua José Lourenço Kelmer, s/n – Campus Universitário
Bairro São Pedro – CEP: 36036-900 – Juiz de Fora – MG
(32) 2102-3773/ bancas.propp@ufjf.edu.br

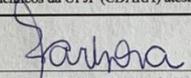
Observações da Banca Examinadora (caso inexistentem, anular o campo):

Informo que a defesa desta dissertação ocorreu remotamente e que todos acompanharam a defesa em sua integralidade, conforme Resolução nº 01/2020.
A discente e os membros da banca deram a anuência para que a Presidente da Banca assinasse por eles, conforme Resolução nº 01/2020.

Nada mais havendo a tratar, o(a) senhor(a) Presidente declarou encerrada a sessão de Defesa, sendo a presente Ata lavrada e assinada pelos(as) senhores(as) membros da Banca Examinadora e pelo(a) discente, atestando ciência do que nela consta.

INFORMAÇÕES:

- Para fazer jus ao título de mestre(a)/doutor(a), a versão final da dissertação/tese, considerada Aprovada, devidamente conferida pela Secretaria do Programa de Pós-Graduação, deverá ser tramitada para a PROPP, em Processo de Homologação de Dissertação/Tese, dentro do prazo regulamentar de 90 dias a partir da data da defesa. Após a entrega dos dois exemplares definitivos, o processo deverá receber homologação e, então, ser encaminhado à CDARA.
- Esta Ata de Defesa é um documento padronizado pela Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa. Observações excepcionais feitas pela Banca Examinadora poderão ser registradas no campo disponível acima ou em documento anexo, desde que assinadas pelo(a) Presidente.
- Esta Ata de Defesa somente poderá ser utilizada como comprovante de titulação se apresentada junto à Certidão da Coordenadoria de Assuntos e Registros Acadêmicos da UFJF (CDARA) atestando que o processo de confecção e registro do diploma está em andamento.


Prof.(a) Dr.(a) Nádya Rezende Barbosa Raposo

Prof.(a) Dr.(a) Maria Christina Marques Nogueira Castañon.

Prof.(a) Dr.(a) Maria Teresa Feital de Carvalho

Prof.(a) Dr.(a) Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues

Prof.(a) Dr.(a) Maria Cristina Mansur

Prof.(a) Dr.(a) Marcio Roberto Silva

Mônica de Albuquerque Costa
Discente

*Aos familiares, Mary e Nilson Júnior, por
acreditarem em mim e me darem forças para
continuar.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que participaram da realização deste sonho; a conclusão do mestrado representa mais uma etapa da construção de conhecimento que será aplicado à minha prática clínica e vida acadêmica.

Agradeço às preceptoras do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora por cada ajuda dispensada para que este experimento ocorresse. Aos queridos pacientes que participaram deste projeto. A co-orientadora Maria Christina Marques Nogueira Castañon pela experiência transmitida, pela ajuda em refinar o projeto e acreditar nas nossas ideias. Às professoras Maria Teresa Feital de Carvalho e Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues por aceitarem fazer parte da banca examinadora, assim como aos professores Marcio Roberto Silva e Maria Cristina Mansur, pelo apoio e presença neste momento tão importante.

Aos amigos do Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) por toda ajuda durante todo este período, em especial Débora, José Márcio, Paulo José, Pollyana e Laura.

Às empresas que gentilmente doaram os materiais para a realização deste estudo: MTO Importadora e Distribuidora (DrRoller[®]), Infinity Pharma/Grupo Fagron (Epifactor[®]), La Roche Posay (Anthelios airlicium[®], Effaclar alta tolerância[®] e Cicaplast[®]) e Aché Laboratórios Farmacêuticos (Dermomax[®]). Em especial, aos seus representantes (Cristiano Pinheiro e Rafael Magalhães; Bruna Marianni; Jayme Netto e Débora Alves), os quais foram essenciais neste processo.

Em especial, agradeço à amiga Érika Santos Freire, que sem medir esforços foi capaz de compartilhar seus conhecimentos na área, e inclusive as oportunidades que surgiram. Agradeço por ter me apresentado ao NUPICS, e por poder seguir seus passos. Agradeço à professora e amiga Maria Cristina Vieira de Andrade, por todo o conhecimento transmitido, e por ter o privilégio de conviver com a sua sensatez. À orientadora Nádia Rezende Barbosa Raposo, por ser exemplo de educação, sabedoria, paciência, criatividade, integridade, e amor pelo que faz.

Por fim, agradeço a Deus pela oportunidade de conhecer pessoas tão incríveis, por me permitir tamanhos amadurecimentos pessoal e profissional que esta experiência me proporcionou.

"A educação e o conhecimento são as melhores armas "

(PATRICK TEIXEIRA, 2019)

RESUMO

Introdução: A acne é um distúrbio inflamatório com aumento da produção sebácea, proliferação de ceratinócitos foliculares e colonização bacteriana pelo *Propionibacterium acnes*. Sua principal complicação é a cicatriz de acne, com impacto na qualidade de vida. A técnica de microagulhamento tem indicação para o tratamento das cicatrizes de acne e aplicação de *drug delivery* transdérmico. **Objetivo:** Avaliar a técnica de microagulhamento associada à aplicação de fator de crescimento epidérmico (EGF) em *drug delivery* como estratégias de melhora das cicatrizes de acne. **Métodos:** Tratou-se de ensaio clínico duplo cego randomizado, de natureza quantitativa, com seleção de 30 pacientes com cicatrizes de acne, e devido às 2 perdas de seguimento e 2 pacientes excluídos, 28 pacientes terminaram o experimento. Um grupo foi submetido a duas sessões de microagulhamento com intervalo de 30 dias como estratégia única de tratamento (grupo de tratamento 1) e outro grupo foi submetido também a duas sessões de microagulhamento com mesmo intervalo e associado ao *drug delivery* de EGF (grupo de tratamento 2). Os pacientes foram avaliados clinicamente através da escala global de cicatriz de acne idealizada por Goodman e Baron (2006), mediante imagem multiespectral da condição da pele, e ainda, por meio de questionários de autopercepção: índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) e índice de incapacidade de acne de Cardiff (CADI) adaptado. A avaliação estatística (teste T Student, teste SNK, análise de variância) foi realizada com o software estatístico SisVar (UFLA, 1996). **Resultados:** Quanto às características demográficas, não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à idade, sexo e fototipo, assim como para a avaliação clínica, apesar da reduções dos escores de gravidade. Na análise multiespectral das condições da pele, as porfirinas apresentaram redução no grupo de tratamento 2 ($p=0,0296$). O parâmetro textura teve aumento dos valores das médias no grupo de tratamento 2, o que traduz clinicamente uma melhora da pele; e para as demais variáveis analisadas, a comparação das médias não teve significância estatística (rugosidade, poros e manchas). E para a avaliação da autopercepção, houve redução dos escores de gravidade para ambos os instrumentos empregados (DLQI e CADI) para ambos os grupos. **Conclusão:** A terapia com microagulhamento foi eficaz e segura para o tratamento de cicatrizes de acne, com mínimos efeitos colaterais e curto tempo de recuperação; e o EGF, usado em *drug delivery*, demonstrou ser um ativo promissor como adjuvante no tratamento das cicatrizes de acne.

Palavras-chave: Microagulhamento. Cicatriz de acne. Fator de crescimento epidérmico.

ABSTRACT

Background: Acne is an inflammatory condition that involves increased sebum production, a proliferation of follicular keratinocytes, and bacterial colonization by *Propionibacterium acnes*. Acne scars are the main disorder complication affecting the quality of life. The microneedling technique is indicated in the treatment of the acne scars and for the application of transdermal drug delivery. **Objective:** This study aimed to evaluate the microneedling technique associated with the epidermal growth factor (EGF) as a drug delivery strategy for improving acne scars. **Methods:** Thirty patients with acne scars were selected for evaluation in a double-blind randomized clinical trial from quantitative nature. Due to the 2 losses of follow-up and 2 excluded patients, 28 patients finished the experiment. Patients were divided into two groups. Group 1 underwent two microneedling sessions with a 30-day interval as a single intervention treatment strategy, while group 2 underwent two microneedling sessions with the same interval and associated with drug delivery of EGF. The patients were clinically evaluated through the global scale of acne scar idealized by Goodman and Baron (2006), through the multispectral image of the skin condition, and through self-perception questionnaires that included the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and an adapted version of the Cardiff Acne Disability Index (CADI). The statistical evaluation (Student T-test, SNK test, analysis of variance) was performed by SisVar statistical software (UFLA, 1996). **Results:** Regarding demographic characteristics, no statistical differences were found to age, sex, and phototype. Same concerning the clinical evaluation, despite the reduction in severity scores. The multispectral analysis of the skin showed porphyrins reduction in group 2 ($p = 0.0296$). Concerning the skin texture, there was a tendency to increase the average in the treatment group 2, which translates to clinical improvement of the skin. For the other analyzed variables (wrinkles, pores, and spots), the comparison of means had no statistical significance, while the self-perception assessment showed a reduction in the severity scores in DLQI and CADI, for both groups. **Conclusion:** The microneedling therapy was effective and safe for the acne scars treatment, with minimal side effects and short time recovery. EGF, used in drug delivery, proved to be a promising active adjunct in the treatment of this skin condition.

Keywords: Microneedling. Acne scarring. Epidermal growth factor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Classificação das cicatrizes atróficas de acne.	28
Figura 2 -	Representação em pele humana das cicatrizes atróficas de acne.	29
Figura 3 -	Dispositivo para imagem em 3D da pele (LifeViz® Micro).	47
Figura 4 -	Dispositivo para captura de imagem e análise multiespectral da pele (VISIA®).	47
Figura 5 -	Registro fotográfico realizado pelo VISIA®.	48
Figura 6 -	Técnica de subcisão descrita por Orentcheich e Orentreich.	52
Figura 7 -	Instrumento projetado por Desmond Fernandes para a execução do microagulhamento.	53
Figura 8 -	Dispositivo (Derma Roller®) empregado para a realização do microagulhamento.	58
Figura 9 -	Técnica de microagulhamento em superfícies côncavas (região das bochechas) com o uso de gaze estéril.	59
Figura 10 -	Aspectos histológicos da pele após microagulhamento.	60
Figura 11 -	Representação de exame anátomopatológico de modelos de pele.	63
Figura 12 -	Histopatologia comparativa da pele antes e 1 ano após o microagulhamento.	64
Figura 13 -	Histopatologia para avaliação de colágeno e elastina.	64
Figura 14 -	Efeitos adversos ao microagulhamento.	66
Figura 15 -	Questionários de avaliação de qualidade de vida.	85
Figura 16 -	Representação esquemática do processo de seleção dos pacientes.	88
Figura 17 -	Fator de crescimento epidérmico utilizado no projeto (EPIfactor®).	89
Figura 18 -	Esquema de representação do desenho do estudo.	91
Gráfico 1 -	Pontuação média para a escala global de acne obtida ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	97
Gráfico 2 -	Distribuição da amostra do estudo, conforme classificação	98

	obtida pela Escala Global de acne (Goodman e Baron, 2006) no tempo 0 e T4 (90 dias) para ambos os tratamentos.	
Gráfico 3 -	Distribuição da amostra do estudo (n=14/tratamento), conforme classificação obtida pela Escala Global de acne (Goodman e Baron, 2006) ao longo do tempo para os tratamentos propostos.	98
Gráfico 4 -	Pontuação média para avaliação das porfirinas na área lateral da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	101
Figura 19 -	Imagem com a demonstração da presença de porfirinas nos grupos de tratamento.	102
Gráfico 5 -	Pontuação média para avaliação das porfirinas na área frontal da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	103
Gráfico 6 -	Pontuação média para avaliação das rugas na áreas frontal da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	105
Gráfico 7 -	Pontuação média para avaliação das áreas vermelhas na área lateral da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	107
Gráfico 8 -	Pontuação relativa à textura avaliada na face dos pacientes ao longo do tempo.	108
Figura 20 -	Imagem comparativa das condições da pele de paciente do grupo de tratamento 1, no início e final do seguimento.	110
Figura 21 -	Imagem comparativa da qualidade da pele de paciente do grupo de tratamento 2, no início e final do seguimento.	110
Gráfico 9 -	Pontuação média para a presença de poros obtida por análise multiespectral da pele da face ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.	111
Gráfico 10 -	Pontuação média para a presença de manchas obtida por análise multiespectral da pele da face ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.	112

Gráfico 11 -	Pontuação média obtida no questionário de avaliação da qualidade de vida (DLQI) ao longo do tempo pelos participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	113
Gráfico 12 -	Distribuição da amostra do estudo (n=28), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário DLQI, ao longo do tempo.	115
Gráfico 13 -	Distribuição da amostra do estudo, conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário DLQI, ao longo do tempo, para ambos os tratamentos.	115
Gráfico 14 -	Pontuação média obtida no questionário de avaliação da qualidade de vida (CADI) ao longo do tempo pelos participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	116
Gráfico 15 -	Distribuição da amostra do estudo (n=28), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, nos tempos 0, 30 e 180 dias, para ambos os tratamentos.	117
Gráfico 16 -	Distribuição da amostra do estudo (n=14), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, ao longo do tempo para o tratamento 1.	117
Gráfico 17 -	Distribuição da amostra do estudo (n=14), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, ao longo do tempo, para o tratamento 2.	118
Quadro 1 -	Escalas de avaliação de acne e cicatrizes pós-acne.	44
Quadro 2 -	Avaliação dos pacientes com cicatrizes de acne, de acordo com dados da histórica clínica e exame físico.	51
Quadro 3 -	Procedimentos recomendados para o tratamento de cicatrizes de acne.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação de gravidade das cicatrizes de acne por Goodma e Baron (2006), de acordo com o exame clínico.	45
Tabela 2 -	Classificação das cicatrizes de acne por Goodman e Baron (2006).	45
Tabela 3 -	Recuperação da pele nos primeiros sete dias após microagulhamento.	61
Tabela 4 -	Características demográficas da população estudada em função das estratégias de tratamento empregadas para as cicatrizes de acne.	95
Tabela 5 -	Classificação clínica das cicatrizes de acne, entre os grupos de tratamento.	96
Tabela 6 -	Pontuação média para a presença de porfirinas obtida por análise multiespectral da pele da face (laterais: direita e esquerda) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	99
Tabela 7 -	Pontuação média para a presença de porfirinas obtida por análise multiespectral da pele da face (região frontal) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	102
Tabela 8 -	Pontuação média para a presença de rugas obtida por análise multiespectral da pele da face (região frontal) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	103
Tabela 9 -	Pontuação média para a presença de áreas vermelhas obtida por análise multiespectral da pele da face (região lateral) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.	105
Tabela 10 -	Análise estatística dos parâmetros obtidos por meio da análise multiespectral das condições da pele da face em função do tempo e dos tratamentos realizados.	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADI	Índice de incapacidade para acne (do inglês <i>Acne Disability Index</i>)
Acne-QoL	Qualidade de vida da acne (acne-QV) (do inglês <i>Acne-Quality of Life</i>)
AQoL	Escala de Qualidade de Vida em Acne (do inglês <i>Acne-Quality of Life Scale (AQoL)</i>)
ATA	Ácido tricloroacético
APSEA	Avaliação dos efeitos psicológicos e sociais da acne (do inglês <i>Assesment of the Psychological and Social Effects of Acne</i>)
CADI	Índice de incapacidade da acne de Cardiff (do inglês <i>Cardiff Acne Disability Index</i>)
CDLQI	Escore de qualidade de vida em Dermatologia infantil (do inglês <i>Child dermatology quality of life index</i>)
Co-SMAD	Mediador comum SMAD (do inglês, <i>common-mediator SMAD</i>)
°C	Graus Celsius
CO ₂	Dióxido de carbono
CTGF	Fator de crescimento de tecido conectivo (do inglês <i>connective tissue growth fator</i>)
DIDS	Índice de gravidade de doença em dermatologia (do inglês <i>Dermatology Index of Disease Severity</i>)
DLQI	Índice de qualidade e vida em Dermatologia (do inglês <i>Dermatology quality of life index</i>)
DSQL	Índice de qualidade de vida específico para Dermatologia (do inglês <i>Dermatology-Specific Quality of Life</i>)
EGF	Fator de crescimento epidérmico (do inglês <i>epidermal growth fator</i>)
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos (do inglês <i>fibroblast growth</i>

	<i>fator)</i>
bFGF	Fator de crescimento básico de fibroblastos (do inglês <i>basic fibroblast growth factor</i>)
hEGF	Fator de crescimento epidérmico humano
EGF-like	Fator de crescimento epidérmico símile (do inglês <i>epidermal growth factor like</i>)
EGF-MSCs	Células-tronco mesenquimais de EGF (do inglês <i>EGF mesenchymal stem cell</i>)
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidérmico (do inglês <i>epidermal growth factor receptor</i>)
Er: YAG	<i>Erbium-yttrium-aluminum garnet</i>
EuroQol (EQ-5D)	Questionário Europeu para qualidade de vida
FPS	Fator de proteção solar
FPUVA	Fato de proteção solar ultravioleta A
g	Gramma
GHz	Gigahertz
GM-CSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos e monócitos (do inglês <i>colony stimulating factor of granulocytes and monocytes</i>)
HB-EGF	EGF ligado a heparina (do inglês <i>heparin-bound EGF</i>)
HE	Hematoxilina e eosina
IGF	Fator de crescimento de insulina (do inglês <i>insulin growth factor</i>)
IGF-1R	Receptor do fator de crescimento de insulina
IL	Interleucinas
IPCA	Indução percutânea de colágeno com agulhas
JAK	Janus-quinase (do inglês <i>Janus Kinase</i>)
KGF	Fator de crescimento de ceratinócitos (do inglês <i>keratinocyte growth factor</i>)

mcg	Micrograma
MDA	Malonildialdeído
MEC	Matriz extracelular
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
MMP	Metaloproteinases
mV	Milivolt
N	Newton
Nd:YAG	<i>Neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i>
ng	Nanograma
nm	Nanômetros
NRG	Neurregulinas NRG-1, NRG-2, NRG-3 e NRG-4
NF-KB	Fator nuclear kappa B (do inglês, <i>nuclear fator kappa B</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAHPI	Índice de hiperpigmentação pós-acne (do inglês <i>postacne hyperpigmentation index</i>)
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês <i>platelet-derived growth fator</i>)
pH	Potencial hidrogeniônico
PRP	Plasma rico em plaquetas
QoL	Qualidade de vida
RFM	Radiofrequência microagulhada
rhEGF	Fator de crescimento epidérmico recombinante (do inglês <i>recombinant human epidermal growth fator</i>)
R-SMADs	Receptor de regulação de SMAD (do inglês <i>receptor-regulated</i>)

	<i>SMADs</i>)
SF-36	Pesquisa de Saúde de Forma Curta com 36 Itens (do inglês <i>36-Item Short Form Health Survey</i>)
SGA	Avaliação global de cicatriz (do inglês <i>scar global assesment</i>)
SIP	Perfil de impacto da doença (do inglês, <i>Sickness Impact Profile</i>)
SMAS	Sistema músculoaponeurótico
STAT	Transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição (do inglês <i>signal transducer and activator of transcription proteins</i>)
TEPs	Potenciais transepiteliais
TGF-alfa	Fator de crescimento e transformação alfa (do inglês <i>growth factor and alpha change</i>)
TGF-beta	Fator de crescimento e transformação beta (do inglês <i>growth factor and beta change</i>)
TGI	Trato gastrintestinal
TLR	Receptores do tipo <i>Toll Like</i> (do inglês <i>Toll Like receptors</i>)
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
USG	Ultrassonografia
UI	Unidades internacionais
UV	Ultravioleta
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHOQOL	Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (do inglês <i>World Organization Quality of Life Assessment</i>)
3D	Terceira dimensão

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	23
2.1	GERAL	23
2.2	ESPECÍFICOS	23
3	REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1	PELE ACNEICA	24
3.2	FISIOPATOLOGIA DA ACNE E CICATRIZES DE ACNE	26
3.2.1	Bases moleculares relacionadas à formação de cicatrizes de acne	30
3.2.2	Fator de crescimento epidérmico (EGF)	34
3.2.2.1	Efeitos adversos ao uso de EGF	40
3.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACNE E CICATRIZES DE ACNE	42
3.4	MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS CICATRIZES DE ACNE	43
3.4.1	Avaliação Clínica	43
3.4.2	Escalas	43
3.4.3	Métodos de Imagem	46
3.4.4	Histopatologia	49
3.5	TRATAMENTO DAS CICATRIZES DE ACNE	49
3.5.1	Microagulhamento	52
3.5.1.1	Histórico	52
3.5.1.2	Bases Funcionais	54

3.5.1.3	Preparo da pele pré-microagulhamento	57
3.5.1.4	Dispositivos, suas características e manejo	57
3.5.1.5	Eventos adversos ao microagulhamento	65
3.5.2	<i>Drug delivery</i>	67
3.5.3	Outros tratamentos para cicatrizes de acne	71
3.6	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO EM QUALIDADE DE VIDA	80
4	MATERIAL E MÉTODOS	86
4.1	DESENHO DO ESTUDO	86
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	86
4.3	SELEÇÃO DOS PACIENTES	87
4.4	DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO	88
4.5	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO	90
4.5.1	Avaliação clínica	92
4.5.2	Análise multiespectral das condições da pele da face	92
4.5.3	Avaliação da qualidade de vida em Dermatologia	92
<i>4.5.3.1</i>	<i>DLQI</i>	92
<i>4.5.3.2</i>	<i>CADI</i>	93
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	93
5	RESULTADOS	94
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO AMOSTRAL DO ESTUDO	94
5.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA (ESCALA GLOBAL DE ACNE)	95
5.3	ANÁLISE MULTIESPECTRAL	99

5.4	QUALIDADE DE VIDA - QUESTIONÁRIOS DE AUTOPERCEPÇÃO	113
5.4.1	Questionário <i>DLQI</i>	113
5.4.2	Questionário CADI	115
6	DISCUSSÃO	119
7	CONCLUSÃO	124
	REFERÊNCIAS	127
	APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.	138
	ANEXO A - Aprovação do Estudo no Comitê de Ética Pesquisa com Seres Humanos da UFJF.	140
	ANEXO B - Escala Global de Acne	141
	ANEXO C - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)	142
	ANEXO D - Questionário CADI	143

1 INTRODUÇÃO

A acne é um distúrbio inflamatório que possui vários fatores contribuintes para a sua patogênese, tais como o aumento da produção sebácea, a proliferação de ceratinócitos foliculares e a colonização pelo *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) (AWAD, MORSY, SAYED et al., 2017). Sua principal complicação é cicatriz que se forma após as lesões inflamatórias (CLARK, SARIC e SIVAMAN, 2018). A patogênese das cicatrizes de acne não está completamente compreendida, mas provavelmente está relacionada a presença de mediadores inflamatórios e enzimáticos, como a degradação das fibras de colágeno e da gordura subcutânea.

As cicatrizes de acne podem ocorrer em qualquer estágio da doença, porém, acredita-se que a intervenção precoce no tratamento da acne ativa é a forma mais eficaz de preveni-las (FIFE, 2011). São caracterizadas como atróficas (*icepick*, *boxcar*, *rolling*), hipertróficas e queloidianas (KUROKAWA, OISO, KAWADA 2016); ocasionam impacto estético negativo e geram prejuízo psicossocial, com redução da qualidade de vida dos pacientes afetados (DRÉNO, BISSONNETTE, GAGNE´-HENLEY et al., 2018). O tratamento das cicatrizes de acne ainda representa um desafio e instiga a busca por outras terapias e/ou procedimentos mais seguros e eficazes.

Dentro deste contexto, a técnica de microagulhamento, também conhecida como indução percutânea de colágeno com agulhas (IPCA), foi primariamente utilizada para tratamento de cicatrizes de acne, pós-trauma ou queimadura, dentre outras novas indicações (LIMA, LIMA E TAKANO, 2013). Segundo Alster e Graham (2017), o microagulhamento é considerado um procedimento minimamente invasivo, no qual um dispositivo com agulhas finas perfura a pele, quebra fisicamente bandas compactas de colágeno na camada superficial da derme, levando à formação de microcanais, os quais permitem a administração de substâncias por via transdérmica (*drug delivery*). Existem vários instrumentos utilizados para executar o microagulhamento, os quais variam quanto ao comprimento, à quantidade e à configuração das agulhas e, também, quanto à composição do material. Modernos *rollers* com múltiplas e finas agulhas (tipicamente de 0,25-3 mm de comprimento) criam numerosas puncturas no estrato córneo e derme papilar. Esta técnica é capaz de induzir resposta inflamatória, bem como estimular a neovascularização e a formação de colágeno tipo III, o qual é então substituído por colágeno tipo I. Adicionalmente, estimula a produção de elastina, promove a liberação de fatores de crescimento e transformação (TGF) alfa e beta, fatores de crescimento do

tecido conectivo (CTGF), derivado de plaquetas (PDGF) e de fibroblastos (FGF). Há também regulação de outros fatores de crescimento, como fator de crescimento epidérmico (EGF). A reorganização das fibras colágenas existentes e a produção simultânea de nova estrutura dérmica após o microagulhamento é apontada como responsável por melhorar o aspecto da pele (LIEBL, 2012; MCCRUDDEN, 2015; ELGHBLAWI, 2017). Alguns autores já demonstraram que o uso de medicamentos associado a esta técnica apresenta resultado superior ao uso do medicamento isolado (FABBROCINI, 2009; FABBROCINI, 2011; HOU, 2017).

O EGF foi descoberto nas glândulas salivares de ratos em 1962, e apresenta efeitos sob a fisiopatogenia da acne e cicatrizes, como a diminuição da produção sebácea, suprimindo a lipogênese; demonstra efeito anti-inflamatório; modula a expressão de citocinas nos ceratinócitos; reduz os *plugs* foliculares de queratina, induz mudanças tanto na diferenciação quanto na maturação de ceratinócitos suprabasais; melhora a função de barreira da epiderme e a hiperqueratose folicular (KIM, YEO, LI et al., 2014). Tais efeitos sugerem seu uso como uma promissora opção terapêutica para o tratamento das cicatrizes de acne, tal como demonstrado por Shin Kang e colaboradores (2014) e Lian e Li (2016). De maneira crescente, os pesquisadores têm investigado o uso do EGF para o tratamento de cicatrizes de acne e cicúrgicas, lesões ativas de acne, rugas, fotodano, psoríase, cicatrização de feridas e lesões pós-traumáticas, queimaduras e úlceras vasculares e de pressão (MCKNIGHT et al., 1995; CASACO et al., 1999; SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; DRAELOS, 2016; LIAN E LI, 2016; HA, LIM, HAN et al., 2017; XUE et al., 2017; ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018; KIM, CHOO, LE et al., 2018).

À luz dos conhecimentos atuais, este é o primeiro ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego que avalia a influência do EGF em *drug delivery* associado à técnica de microagulhamento e compara estas estratégias por meio de análise multiespectral das condições da pele, e de instrumentos de avaliação tanto das cicatrizes de acne voltados à prática clínica quanto da qualidade de vida do indivíduo, com vistas ao uso destas estratégias associadas como tratamento das cicatrizes de acne.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Verificar a influência do fator de crescimento epidérmico em *drug delivery* associado à técnica de microagulhamento, como estratégias de tratamento das cicatrizes de acne.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar clinicamente os pacientes e mediante escala global de cicatrizes de acne (Goodman e Baron, 2006) quantificar as cicatrizes de acne antes e após as intervenções propostas;
- Avaliar a condição da pele dos pacientes quanto aos aspectos: presença de porfirinas na pele, textura, poros, rugas, manchas gerais, manchas vermelhas, antes (T0) e após as sessões de microagulhamento (30, 60 e 90 dias – T2, T3 e T4, respectivamente) associadas ao *drug delivery* de EGF por meio de análise multiespectral das condições da pele e comparar o grupo que realizou apenas o microagulhamento e;
- Avaliar o impacto das cicatrizes de acne na qualidade de vida dos pacientes; por meio dos questionários: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e *Cardiff Acne Disability Index* (CADI) adaptado, antes da primeira e segunda sessão de microagulhamento (T0 e T2) com e sem a aplicação de EGF e após 180 dias (T5).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PELE ACNEICA

Estruturalmente, a pele é um órgão constituído por epiderme e derme com espessuras variáveis. A epiderme é composta principalmente por ceratinócitos dispostos em camadas estratificadas, cuja maturação e diferenciação resultam em um epitélio escamoso ceratinizado. Este é altamente especializado, com função de proteção contra o meio ambiente (FERNANDES, 2005; AUST et al., 2008; FERNANDES e SIGNORINI 2008).

A derme é composta por tecido conjuntivo fibroso (colágeno e elástico), filamentosos e amorfo, e as fibras colágenas representam os principais constituintes estruturais da matriz extracelular (MEC), além de serem as mais abundantes (cerca de 80% do peso seco da pele); são responsáveis pela propriedade de tração e proteção contra o trauma externo. As fibras elásticas, componente responsável por cerca de 2% a 4% das proteínas da MEC, formam uma rede de interconexão, a qual confere elasticidade à pele (CASTANON, 1997, EL-DOMYATI et al., 2018).

A pele acneica sofre alterações primariamente foliculares, dentre as quais se destaca a produção de microcomedo, com ceratinização anômala no óstio folicular. Também ocorre aumento da sebogênese, da lipogênese, da formação de comedão e de pápulas, pústulas e nódulos; e a colonização bacteriana favorece a perpetuação do processo inflamatório, cuja principal complicação é a cicatriz de acne (KIM, YEO, LI et al., 2014; KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; KURORAWA et al., 2016; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017; KONTOCHRISTOPOULOS e PLATSIDAKI 2017; KWON et al., 2018).

Na microbiota da unidade pilosebácea, destaca-se o *P. acnes*, uma bactéria Gram-positiva, que produz lipases e outras enzimas que facilitam a ruptura da parede do comedo, a extrusão de queratina e do sebo, resultando em inflamação. Além da ação enzimática descrita acima, promove liberação de interleucina (IL)-1 alfa, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) pela via de sinalização do *Toll Like receptors* (TLR) tipo 2. De acordo com Grandó (2015), a liberação de citocinas pró-inflamatórias por esta via exerce um efeito prejudicial na acne, promovendo inflamação e perda tecidual.

O TLR comunica-se com receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFr), via sinalização epitelial, para desencadear respostas imunes. Entretanto, os fenômenos advindos da interação de TRL com EGF e EGFr ainda permanecem desconhecidos. Na acne, a liberação de citocinas através da interação do TLR tipo 2 induz a inflamação, o que sugere este receptor como um potencial alvo terapêutico para a acne e cicatrizes (KIM, CHOO, LE et al., 2018).

As apresentações clínicas da acne são diversas e sua classificação não é universal. O Ministério da Saúde (2015) classifica a acne em graus: I - caracterizada por apresentar apenas comedões, sem lesões inflamatórias; II - presença de comedões e pequena quantidade de lesões inflamadas e pústulas; III - presença de comedões, lesões inflamatórias pequenas e lesões maiores, mais profundas, dolorosas, eritematosas e cistos e IV - comedões, lesões inflamatórias pequenas e grandes, lesões císticas, múltiplos abscessos interconectados e cicatrizes irregulares resultando em deformidade da área afetada (acne conglobata).

Embora exista a classificação nacional, a descrição das lesões e sua extensão é a maneira mais útil para definir sua gravidade e orientar seu tratamento. Clinicamente, a acne pode ser classificada em três categorias, conforme a gravidade: a) acne com comedões, que consiste em pequenas pápulas que podem ser comedões fechados ou abertos pela oclusão total ou parcial dos folículos; b) acne papulopustular leve a moderada, caracterizada por lesões inflamatórias superficiais; e c) acne grave que consiste em pústulas profundas e nódulos. E o subtipo de acne grave, a acne conglobata, cuja ocorrência é rara, consiste em pápulas inflamatórias extensas, nódulos e cistos (ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL et al., 2016; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017).

3.2 FISIOPATOLOGIA DAS CICATRIZES DE ACNE

O processo fisiológico de cicatrização envolve as fases biológicas de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. A fase de inflamação começa imediatamente após a lesão e dura em média 7 a 14 dias. Concomitante, a proliferação celular é estimulada, seguida pela ativação da fase de remodelação (maturação). A última fase pode durar 1 ano ou mais, e o estágio final é representado pelo tecido de cicatrização e pela formação de colágeno reticulado (LIEBL e KLOTCH, 2013). Alterações no processo de cicatrização podem gerar acúmulo excessivo de colágeno, resultando na formação de cicatriz distrófica (YANG et al., 2018).

É necessário conhecer o processo de recuperação da pele após injúria para compreender a formação de cicatrizes, uma vez que o reparo deficiente pode formar tecido cicatricial inestético. A restauração da pele envolve participação dos ceratinócitos, proteínas de adesão e marcadores moleculares específicos. Para que os ceratinócitos formem uma camada protetora sobre as superfícies epiteliais lesionadas, as citoceratinas devem promover ativação, proliferação e migração destes; processo essencial para uma reepitelização bem-sucedida. As citoqueratinas são proteínas que compõem filamentos intermediários encontrados no citoesqueleto intracitoplasmático do tecido epitelial, representam o grupo dos filamentos intermediários cujos componentes apresentam uma organização estrutural proteica semelhante (CASTANON, 1997). A exemplo da importância da participação destas proteínas no processo de reparo, foi observado que a diminuição da expressão de citoqueratinas 6 e 16 em células epiteliais na borda da ferida, está associada à cicatrização deficiente. Além das citoqueratinas, as calicreínas e quimiocinas, que também são expressas na epiderme, regulam a função da barreira epidérmica, integridade tecidual, respostas imunes inatas e homeostase da epiderme, processos também essenciais para formação de tecido epitelial funcional (HOSUR, BURZENSKI, STEARNS et al., 2017).

Vários fatores estão envolvidos nos distúrbios de cicatrização, incluindo hipóxia, inflamação excessiva, reepitelização incompleta, distúrbios na proliferação e migração de ceratinócitos e infecção (HOSUR, BURZENSKI, STEARNS et al., 2017).

A fisiopatologia da cicatriz de acne é marcada pela presença de *plugs* de queratina no orifício folicular e aumento da expressão de metaloproteinases (MMP) 1 e 9, o que culmina no aumento da expressão de fatores de crescimento. O desequilíbrio entre a produção de colágeno no processo de cicatrização pode levar ao

desenvolvimento de cicatrizes distróficas (KIM, YEO, LI et al., 2014; KUROKAWA, OISO, KAWADA, 2016; KONTOCHRISTOPOULOS e PLATSIDAKI, 2017).

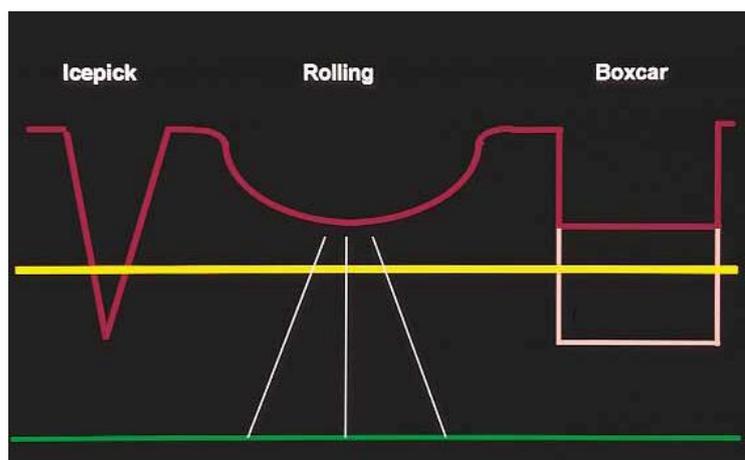
Segundo Fife (2011), as cicatrizes de acne podem ocorrer em qualquer estágio da doença, porém, acredita-se que a intervenção precoce no tratamento da acne inflamatória é a forma mais eficaz de prevenir cicatrizes pós-acne. Uma vez que as cicatrizes ocorreram, geralmente, serão permanentes.

Quase todas as cicatrizes se originam de lesões inflamatórias (pápulas e pústulas), e o tratamento efetivo dessas lesões pode diminuir o risco do desenvolvimento de cicatrizes (DRÉNO, BISSONNETTE, GAGNÉ-HENLEY et al., 2018). De acordo com Rana, Mediratta e Chander (2017), a cicatriz de acne é uma sequela desfigurante e permanente da acne inflamatória; que pode ou não estar associada com a gravidade da lesão; com duração da acne e com demora no início do tratamento. Tal dado é concordante com Fife (2011), o qual descreve que o grau da acne nem sempre se correlaciona com a incidência ou gravidade das cicatrizes por ela produzidas.

Tan e colaboradores (2017) desenvolveram um instrumento específico para avaliar os fatores de risco mais implicados no desenvolvimento de cicatrizes de acne. São eles: inflamação, duração da acne, história familiar de cicatrizes de acne, hábitos comportamentais de apertar as lesões, história pessoal de cicatrizes de acne, história de recidiva após o tratamento, localização das lesões de acne, tipo de tratamento empregado previamente para acne ativa, tipo de pele, etnia, sexo, tabagismo, localização, índice de massa corporal, entre outros. É uma ferramenta de fácil entendimento para uso na prática médica, e possui sensibilidade de 82% e especificidade de 43%. Tem o objetivo de identificar aqueles com maior fator de risco para o desenvolvimento de cicatrizes e assim traçar uma proposta terapêutica eficaz.

Segundo a maioria dos autores pesquisados, as cicatrizes de acne são caracterizadas como cicatrizes atróficas (*icepick*, *boxcar*, *rolling*), hipertrófica e queloidiana (Figuras 1 e 2) (JACOB, DOVER E KAMINER 2001; FIFE, 2011; KIM, YEO, LI et al., 2014; KUROKAWA, OISO, KAWADA 2016; AAL et al., 2017; CLARK, SARIE, SIVAMANI 2017; FAGHIHI et al., 2017; RANA, MENDIRATTA e CHANDER, 2017; MOFTAH et al., 2018; PETIT, ZUGAJ, BETTOLI et al., 2018; VARMA et al., 2018; YANG et al., 2018).

Figura 1 - Classificação das cicatrizes atróficas de acne.



Fonte: Jacob, Dover e Kaminer (2001).

Legenda: A linha de referência amarela indica a profundidade da capacidade de ablação e *resurfacing* do laser de dióxido de carbono (CO₂). A linha verde representa o sistema músculoaponeurótico superficial (SMAS), ao qual as bandas de tecido fibroso aderem, criando cicatrizes tipo *rolling*.

Cicatrizes atróficas representam depressões na pele, refletindo uma desorganização do colágeno dérmico e da elastina. Nelas, ocorre perda de tecido (maior que o diâmetro normal do poro) após uma lesão acneica, e representam uma das complicações mais frequentes da acne. A manipulação das lesões de acne pelo paciente ou outrem pode ser considerada um fator adicional para sua formação (CLARK, SARIE, SIVAMANI 2017; PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017; AL QARQAZ, AL-YOUSEF 2018; PETIT, ZUGAJ, BETTOLI et al., 2018).

Oitenta a noventa por cento dos pacientes com cicatrizes de acne têm cicatrizes atróficas (MOFTAH et al., 2018). Sessenta a setenta por cento dessas cicatrizes atróficas são do tipo *ice pick* - depressões cônicas com as bordas convergindo para um único ponto na parte profunda da derme ou tecido subcutâneo. A superfície de abertura é geralmente mais larga do que em sua profundidade, e afunila da superfície para seu ápice mais profundo (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017).

Cicatrizes *boxcar* têm bordas que descem verticalmente e são divididas em superficiais ou profundas e, ainda, compreendem 20-30% das cicatrizes. São depressões redondas a ovais, cujas bordas verticais são bem demarcadas e não se afunilam para um ponto na base, como ocorre nas do tipo *ice pick*. Podem ser rasas (0,1-0,5 mm) ou profundas ($\geq 0,5$ mm) e apresentam, geralmente, diâmetro entre 1,5 e 4,0 mm (JACOB, DOVER e KAMINER, 2001).

As cicatrizes do tipo *rolling* são depressões relativamente rasas e curvadas, de aproximadamente 4-5 mm de diâmetro, e compreendem 15-20% das cicatrizes atróficas (JACOB, DOVER e KAMINER, 2001; PAVLIDIS e KATSAMBAS 2017).

Figura 2- Representação em pele humana das cicatrizes atróficas de acne.



Fonte: Jacob, Dover e Kaminer (2001).

Legenda: As setas pretas indicam o tipo de cicatriz de acne presente: A=*icepick*, B=*boxcar* e C=*rolling*.

Cicatrizes hipertróficas e queloides são desordens que ocorrem por cicatrização anormal: há migração e proliferação de células, inflamação, aumento na síntese de citocinas e proteínas da matriz extracelular. Ocorre depósito excessivo de colágeno na derme e tecido celular subcutâneo secundário ao trauma (KADUNC e ALMEIDA, 2003; UMEMURA, FLÓRIO, ORGAES et al., 2011; SHI, LIN, LIN et al., 2013; CLARK, SARIE, SIVAMANI 2017). Fibroblastos e miofibroblastos surgem inicialmente no local da injúria tanto no final da fase inflamatória e como no começo da fase proliferativa da cicatrização. A persistência de miofibroblastos no tecido de granulação pode resultar na formação de cicatrizes hipertróficas (ALMEIDA, 2003; HU, WANG, LIU et al., 2013; LIAN e LI, 2016).

A migração de fibroblastos pode ser motivada por quimiotaxia ou pela liberação de fatores de crescimento como: fator de crescimento e transformação beta (TGF-beta), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de tecido conectivo, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); os quais podem ser considerados alvos terapêuticos vinculados ao processo de cicatrização, uma vez que atuam na modulação da ação dos fibroblastos (LIAN e LI, 2016).

Os queloides apresentam tecido cicatricial que ultrapassam os limites da lesão, não tendem a regressão de forma espontânea, têm incidência que varia de 5-16% em negros, hispânicos e asiáticos, populações que apresentam maior risco de desenvolvê-

los (UMEMURA, FLÓRIO, ORGAES et al., 2011; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017).

Existem terapias que previnem a formação de cicatrizes no geral, como silicone, terapia por pressão, corticosteroides, laser, compressão extrínseca, radioterapia, imiquimode 5%, crioterapia, radiação e cirurgia; entretanto, não há consenso sobre o melhor tratamento e a taxa de recorrência pode variar entre 45% e 100% (KADUNC e ALMEIDA, 2003; FABBROCINI et al., 2009; GOODMAN, 2011; SHI, LIN, LIN et al., 2013; SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; AL QARQAZ, AL-YOUSEF 2018; CASABONA, 2018; MOFTAH et al., 2018; SOLIMAN et al., 2018; VARMA et al., 2018; MINH et al., 2019).

De acordo com Kadunc e Almeida (2003), as cicatrizes de acne também podem ser classificadas de acordo com a sua distensibilidade. As cicatrizes deprimidas são defeitos de contorno ou volume e podem ser distensíveis e não distensíveis. As cicatrizes distensíveis permanecem ligadas à pele após distensão pela sua porção central, através de ligamentos miofasciais e desaparecem completamente após a distensão. Já as cicatrizes deprimidas não distensíveis, não desaparecem após a distensão da pele e podem acumular produtos como maquiagem e protetor solar e, ainda, é subdividida em superficial, média e profunda. Cada uma delas pode ter uma abordagem terapêutica diferente e individualizada.

3.2.1 Bases moleculares relacionadas à formação de cicatrizes de acne

São diversos os fatores de crescimento, as citocinas e as moléculas sinalizadoras que participam do processo de cicatrização. É importante conhecer a ação de cada um destes fatores implicados na formação de cicatrizes de acne, para desenvolver alvos terapêuticos no combate desta doença.

A cicatrização adequada de uma lesão cutânea requer a participação de eventos biológicos e moleculares relacionados à inflamação, epitelização, neovascularização e reorganização de proteínas da MEC (CHAE, HAN, SON et al., 2017).

Os fatores de crescimento têm papel importante na fisiopatologia de cicatrizes. O TGF-beta possui três isoformas beta1, beta2 e beta3. O TGF-beta1 atua estimulando a proliferação de fibroblastos, produção de colágeno e inibição da degradação de matriz extracelular. É conhecido por ser pró-fibrótico, pois o aumento da produção e atividade prolongada de TGF-beta1 resulta em superprodução de colágeno por fibroblastos

(YANG et al., 2018). Ele inicia o sinal de transdução, ligando-se aos receptores de superfície celular tipo I e II, levando à fosforilação de proteínas citoplasmáticas da família de SMADs conhecidas como *receptor-regulated SMADs* (R-SMADs), SMAD2 e SMAD3. A fosforilação de R-SMADs permite a sua interação com *common-mediator SMAD* (co-SMAD), SMAD4, formando um complexo (heterodímeros) capaz de atingir o núcleo, onde irão modular a transcrição de genes-alvos, incluindo os colágenos tipos I e III. A expressão endógena de SMAD2 pode suprarregular o TGF-beta1, processo importante na patogênese das cicatrizes. A isoforma TGF-beta3, é conhecida por ser anti-fibrótica e pode melhorar a formação de cicatriz e, portanto, sua administração local pode reduzir cicatrizes cutâneas. Estudos apontam que o tratamento com TGF-beta3 resultou em menor síntese de MEC e diferenciação de fibroblastos, em comparação com tratamento com TGF-beta1 e beta2 em fibroblastos da corda vocal humana. Com isso, as isoformas do TGF-beta podem ter papéis distintos no processo de cicatrização (SHI, LIN, LIN et al., 2013; LIAN e LI, 2016).

O TGF-beta migra para a ferida 48 horas após a injúria; a produção de colágeno tipo III é dominante na fase inicial de cicatrização de lesões, e sua formação depende de doses adequadas de vitamina C (FERNANDES, 2005). Considerando que TGF-beta1 e TGF-beta2 estimulam a produção de colágeno cicatricial, o TGF-beta3 parece promover a regeneração e produção de colágeno em condições fisiológicas, distribuído em padrão de reticulado (AUST et al., 2008).

Segundo Busch e colaboradores (2018), a indução percutânea de colágeno com agulhas altera a via de transdução do sinal de TGF-beta, fazendo com que o TGF-beta3 atinja níveis elevados de expressão na fase inicial de cicatrização, com formação de colágeno organizado. A cascata inflamatória após o microagulhamento provoca a formação de uma matriz fisiológica de colágeno tipo I, organizado em rede, em substituição ao tipo III, que mostra uma orientação paralela e é menos estável. Yang e colaboradores (2018) demonstraram que na formação da cicatriz hipertrófica da acne, a deposição de colágeno pode estar aumentada, devido à resposta amplificada da via de sinalização do TGF-beta1 e não à quantidade do mesmo.

O fator de crescimento derivado de plaquetas humanas é uma proteína catiônica composta por cadeias polipeptídicas (A, B, C e D) unidas por ponte dissulfeto, e armazenado principalmente nos grânulos alfa-plaquetários. Ele exerce seus efeitos sobre células alvo pela ativação de dois receptores estruturalmente relacionados aos receptores da proteína tirosina-quinase, denominados receptores alfa e beta, que

transduzem potentes sinais mitogênicos. A atividade mitogênica do PDGF é observada sobre diversos tipos celulares, principalmente fibroblastos e leiomíocitos, mostrando ser de grande importância no processo de regeneração tecidual. Ainda, promove a quimiotaxia de monócitos, estimula a proliferação de fibroblastos, regula a síntese de colágeno, e está envolvido na patogenia de cicatrizes. Níveis elevados de PDGF são encontrados na epiderme e na derme cicatricial. Atualmente, escassos são os estudos sobre a modulação da sinalização de PDGF para cicatrizes. Um inibidor do receptor beta de PDGF, o imatinibe (Glivec[®]), restringiu a migração bem como a distribuição de células sintéticas de colágeno para margens da ferida, mas não impediu a diferenciação destes em miofibroblastos (LIAN e LI, 2016). A resposta inflamatória exacerbada pode ter influência no aumento de citocinas pró-fibróticas, como PDGF e IL-4, resultando na produção excessiva de colágeno (YANG et al., 2018). Já Fernandes (2005) demonstrou que é necessária a presença da vitamina C para a proliferação de fibroblastos promovida pelo PDGF; por isso a aplicação tópica ou suplementação pode ser benéfica na cicatrização de tecidos.

O fator de crescimento do tecido conectivo está localizado no citosol, e também está envolvido na formação de cicatrizes distróficas. Existem dados de fibroblastos isolados de cicatrizes hipertróficas com aumento da expressão de CTGF em resposta ao estímulo de TGF-beta (COLWELL, PHAN, KONG et al., 2015). Estudos revelaram que a via de sinalização Janus quinase 1 (JAK1) e transdutores de sinal e ativadores de transcrição 1 (STAT1) podem mediar a proliferação e diferenciação de fibroblastos induzida por CTGF (LIAN e LI 2016; TAO, LIU, LI et al., 2010; HU, WANG, LIU et al., 2013).

O peptídeo III ativador do tecido conjuntivo também promove a produção de MEC. Através de sua ação, os fibroblastos migram para a área lesionada e levam a produção de mais colágeno e mais elastina. Vitaminas A e C são consideradas importantes mediadores dessa ação (FERNANDES, 2005).

Os fatores de crescimento podem prevenir a hipóxia e promover aumento da vascularização. O fator de crescimento endotelial vascular otimiza a cicatrização de feridas por promover a angiogênese, deposição de colágeno, epitelização e por melhorar a perfusão tecidual. A melhora da cicatrização de feridas é uma das ações mais significativas do VEGF. O processo de angiogênese inclui vasodilatação, migração e multiplicação de células endoteliais, o que é essencial para a recuperação eficaz de lesões e cicatrização dos tecidos (XUE et al., 2017).

Cicatrizes hipertróficas apresentam elevados níveis de VEGF, responsável não só pela angiogênese, mas também pelo estímulo da migração de ceratinócitos e fibroblastos humanos, que contribui para o fechamento da ferida. A inibição do VEGF com terapia anti-angiogênica pode ser uma estratégia promissora para reduzir a hipertrofia em cicatrizes (LIAN e LI 2016).

No microagulhamento, o VEGF é um fator que influencia a angiogênese durante a cascata inflamatória que se inicia após o procedimento. A liberação controlada e limitada do VEGF cria novos vasos sanguíneos na derme. A atividade controlada do VEGF tem a vantagem de cicatrização rápida, devido a uma melhor perfusão da área tratada (BUSCH et al., 2018).

O fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) tem ações mitogênica e quimioatrativa para células endoteliais, fibroblastos e ceratinócitos; estimula o metabolismo e o crescimento da MEC. A administração tópica de FGF recombinante na pele pode acelerar o processo de cicatrização, inibir a formação de cicatrizes hiperplásicas e possível efeito na redução de fibrose em queloides. No processo de cicatrização distrófica, há um desequilíbrio entre a produção de colágeno e sua degradação, levando ao acúmulo de colágeno na derme (SONG, BIAN, LAI et al., 2011). Shi e colaboradores (2013) identificaram as propriedades de bFGF em reduzir cicatrizes hipertróficas, avaliaram seus efeitos *in vitro* em fibroblastos derivados de humanos com estas cicatrizes. Houve aceleração da cicatrização no grupo com bFGF, o que demonstra que sua administração pode ser benéfica para o tratamento de cicatrizes. O bFGF promove não só a proliferação de fibroblastos, mas também epitelial, assim como estimula a angiogênese (FERNANDES, 2005).

Em tecidos epiteliais, o fator de crescimento de ceratinócitos (KGF) parece ser um importante mediador de diferenciação celular. É expresso por células estromais e atua especificamente em células epiteliais em uma variedade de tecidos, incluindo a pele, pulmão e trato gastrointestinal, bem como em órgãos reprodutivos. É um potente mitógeno para ceratinócitos humanos em cultura e representa um fator de crescimento parácrino específico para células epiteliais. No estudo realizado por Marchese e colaboradores (1995), em modelo de pele humana, houve a elevação na produção de KGF em associação com a regulação negativa do seu receptor nos ceratinócitos durante a cicatrização, o que sugere um papel fundamental para este fator de crescimento na manutenção do equilíbrio entre proliferação e diferenciação no epitélio humano em regeneração (MARCHESE et al., 1995).

O peptídeo ativador de neutrófilos-2 tem ação quimiotática para neutrófilos que migram para área ferida. Os neutrófilos são importantes para combater bactérias e ajudar a desbridar tecido. Age na primeira fase da cicatrização, a fase inflamatória (FERNANDES, 2005).

O fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) tem papel importante na patogênese das cicatrizes de acne, se liga ao seu receptor IGF-1R, e estimula a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno. Nas cicatrizes, pode inibir a apoptose de fibroblastos e estimular a síntese de colágeno (YANG et al., 2018).

Dentre os fatores de crescimento que participam do processo de cicatrização, o fator de crescimento epidérmico tem participação na fisiopatologia das cicatrizes de acne, e será detalhadamente descrito a seguir.

3.2.2 Fator de crescimento epidérmico (EGF)

Em 1962, O EGF foi descoberto nas glândulas salivares de ratos e foi o primeiro fator de crescimento descrito (GREEN, BASKETTER, COUCHMAN et al., 1983). Está presente nas plaquetas, macrófagos e fluidos como a urina, saliva, leite e plasma. Relaciona-se com a manutenção de membranas cutâneas e mucosas, proteção, integridade e regeneração (SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018).

O EGF é um polipeptídeo de baixo peso molecular composto por 53 aminoácidos, que pertence a um grupo de peptídeos naturais, os quais estimulam a proliferação de diversos tipos celulares *in vivo* e *in vitro*, como a indução de hiperplasia epidérmica e queratinização (MATIAS e ORENTREICH, 1983).

É um dos mais importantes fatores de crescimento na pele envolvidos na cicatrização e epitelização. São descritos onze membros da família de EGF: EGF, fator de crescimento EGF-like ligante de heparina (HB-EGF), fator de crescimento e transformação alfa, empiregulina, epigen, epirregulina, celulina beta, neurregulinas (NRGs) NRG-1, NRG-2, NRG-3 e NRG-4, sendo os membros dessa família similares em suas estruturas e funções (KIM, YEO, LI et al., 2014; SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; KIM, KONG, SEONG, et al., 2016, CHAE, HAN, SON et al., 2017).

Atua ligando-se ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na superfície celular, resultando em uma variedade de alterações bioquímicas (SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; LIAN e LI, 2016).

Ao se ligar ao seu receptor (EGFR), forma um complexo que regula a inflamação, angiogênese, proliferação de fibroblastos e ceratinócitos, proliferação e migração celular, promovendo contração e epitelização de feridas (SHIN, KANG, JEONG et al., 2014; HA, LIM, HAN et al., 2017; ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018).

Um número considerável de receptores de EGF tem sido encontrado nas células basais da epiderme que separa o tecido dérmico e epidérmico, na bainha do folículo piloso, em glândula sebácea, e matriz do bulbo capilar (GREEN, BASKETTER, COUCHMAN et al., 1983).

Green e colaboradores (1983) descreveram a distribuição de receptores de EGF na pele de ratos, e verificaram diminuição com o passar dos anos no número de receptores de EGF presentes nas células basais epidérmicas, e que a taxa de crescimento epitelial diminui com a idade.

Na fisiopatogenia da acne, reduz a produção sebácea, suprime a lipogênese, tem efeito anti-inflamatório, controla a expressão de citocinas nos ceratinócitos, regula a inflamação, reduz os *plugs* foliculares, induz mudança na diferenciação e maturação de ceratinócitos suprabasais, melhora a função de barreira da epiderme e hiperqueratose folicular. Os receptores de EGF na pele são expressos na superfície de ceratinócitos, nos folículos, em glândulas sebáceas e sudoríparas. É produzido por plaquetas, macrófagos e monócitos, e tem papel de estimular o crescimento de células epiteliais em lesões, com efeito, também, em fibroblastos e células musculares lisas (KIM, YEO, LI et al., 2014; DRAELOS, 2016; GREEN, BASKETTER, COUCHMAN et al., 1983; LIAN e LI 2016).

Estudo duplo cego, controlado, *split face* realizado por Kim e colaboradores (2014), incluiu 20 pacientes coreanos adultos de 20-50 anos com acne graus 2 e 3 (gravidade leve e moderada respectivamente), e realizou aplicação tópica de EGF recombinante na concentração de 150.000 ng em 15 mL de solvente (0,01 mg/mL) em um lado da face 2 vezes na semana por 6 semanas. Dos resultados encontrados, houve diminuição na inflamação das lesões e na produção sebácea, comparado ao placebo; efeitos adversos como irritação ou reações alérgicas não foram observadas. Conforme observado e concluído por Kim (2014), o EGF tem possível efeito anti-acne, principalmente quando se trata de acne leve a moderada.

Akimoto e colaboradores (2001), investigaram o efeito de fatores de crescimento como EGF, TGF-alfa, bFGF e KGF na proliferação de sebócitos em

hamsters, e identificaram a participação de todos esses fatores na proliferação, exceto o KGF. Estes fatores inibem o acúmulo de lipídeos intracelulares pela supressão da síntese de triglicerídeos nos sebócitos de hamster, por isso são então classificados em fatores antilipogênicos nos sebócitos.

Matias e Orentreich (1983) também estudaram a ação do EGF (injeção subcutânea) nas glândulas sebáceas de hamsters e observaram o aumento no número de células por unidade de glândula sebácea, o que foi acompanhado de hiperplasia epidérmica. De acordo com seus resultados, no 17º dia, o número de células aumentou cerca de 150% em comparação ao grupo controle. Avaliaram também a concentração da substância utilizada, assim como a comparação com o incremento no número de camadas de células. Com a concentração de 2,5 mcg/dia, o número de células aumentou 127% em relação valor de controle ($p < 0,001$). No entanto, o aumento da dose para 5 e 10 mcg/dia não produziu aumento adicional no número de células. Dos efeitos adversos relatados em literatura, o EGF pode ser capaz de induzir a aceleração da maturação pulmonar em fetos de coelhos, inibição do crescimento folicular do ovário, e retardo do crescimento de pelos em ratos recém-nascidos, e a inibição da secreção gástrica de ácido em animais adultos.

Vários componentes derivados de fatores de crescimento estão sendo utilizados para o tratamento de lesões, a fim de causar rápida reparação de lesões e recuperação completa, sem deixar qualquer cicatriz na pele, como o EGF (XUE et al., 2017).

No que diz respeito a inflamação na pele acneica, um número aumentado de receptores do tipo TLR2 foi encontrado em macrófagos perifoliculares e peribulbares em lesões de acne. Tem sido observada uma correlação positiva entre gravidade de lesões de acne e quantidade expressa de TLR2. Os TLR2 reconhecem peptídeoglicanos e ácido lipoteicoico do *P. acnes*. O EGF também está envolvido na redução da inflamação na pele, pois inibe receptores TLR2 que estão associados à resposta pró-inflamatória induzida pelo *P. acnes* (KIM, CHOO, LE et al., 2018). Uma informação que corrobora o dado da participação do EGF na modulação da inflamação e da acne, está no fato do uso de inibidores do receptor de EGF usados em tratamento quimioterápico de neoplasias, induzem erupção acneiforme (KIM, CHOO, LE et al., 2018; MANDELBAUM, DI SANTIS, MANDELBAUM 2003; KIM, YEO, LI et al., 2014).

EGF pode regular negativamente o papel do TGF-beta1 na proliferação de fibroblastos indicando um efeito supressor do EGF em cicatrizes hipertróficas e

quelóides. O TGF-beta1 é secretado por uma variedade de células no processo de cicatrização, e desempenha papel de aumentar a produção de componentes da MEC como fibronectina, colágeno e aumento da proliferação de fibroblastos. Há correlação inversa entre a expressão de EGF e de TGF-beta1 (SHIN, KANG, JEONG et al., 2014).

Sobre as modalidades terapêuticas de EGF, a aplicação tópica de EGF humano recombinante (rhEGF) promove a cicatrização de feridas, aumento da taxa de proliferação epidérmica e aceleração da contração da ferida em modelos de ratos. O rhEGF reduz cicatrizes cutâneas em ratos, com diminuição do tempo de cicatrização, que foi associada supressão de reações inflamatórias, *downregulation* de TGF-beta1 e redução da expressão de colágeno (SHIN, KANG, JEONG et al., 2014).

Os efeitos terapêuticos de EGF para cicatrizes foram também confirmados em estudo com células-tronco mesenquimais de EGF (EGF-MSCs). Os resultados mostraram que as EGF-MSCs aumentaram a proliferação, migração e adesão de fibroblastos contribuindo para cicatrização de feridas. O rhEGF pode ter efeitos regenerativos sobre a pele, pode apresentar melhora em feridas induzidas por radiação estimulando a proliferação de fibroblastos e ceratinócitos (LIAN e LI, 2016).

A aplicação tópica de rhEGR mostra boa penetração através da pele intacta e ajuda na regeneração e textura da pele no reparo de cicatrizes. O uso tópico de rhEGF não induz efeitos tóxicos, secundários ou colaterais relevantes, usados como prevenção ou como tratamento (ESQUIROL-CAUSSA e HERRERO-VILA, 2018).

Tanto o uso de EGF isolado, quanto sua associação com fator de crescimento insulínico e fator de crescimento e transformação (TGF-beta3); pode contribuir para a formação de tecido de granulação, diminuição da pigmentação da pele em consequência do processo inflamatório. O uso de rhEGF melhorou a acne moderada a grave em estudos (KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; KIM, CHOO, LE et al., 2018).

São descritas outras indicações do uso de EGF em lesões cutâneas, como seu uso para o reparo de lesões pós-traumáticas, feridas, queimaduras (químicas, térmicas ou *laser*), úlceras vasculares (incluindo pé diabético), úlceras de pressão, enxertos de pele, medicina regenerativa (envelhecimento da pele), flacidez de pálpebras, cicatrizes de acne e lesões ativas de acne, entre outras descritas a seguir (ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018).

McKnight e colaboradores (2015) avaliaram o uso de EGF para o tratamento da púrpura senil. A aplicação de EGF se explica pelo fato da pele com o envelhecimento se tornar mais fina e atrofica, e com a associação ao fotodano, há perda da proteção dos

vasos subcutâneos. A análise histológica de pacientes com púrpura senil identifica afinamento da epiderme, elastose solar e diminuição de fibras colágenas; e com o uso dessa substância, estas alterações seriam prevenidas e sua progressão para os casos já instalados seria evitada.

O EGF estimula a regulação e proliferação de vários tipos de células *in vitro* com importante papel na regeneração de ceratinócitos e fibroblastos, por este motivo pode ter um potencial terapêutico e cosmético para pele com rugas, envelhecida e fotodanificada. As rugas na pele surgem devido à falta de elasticidade causada por rápida degradação de colágeno. Dentre as formas descritas para penetração de produtos cosméticos na pele, o microagulhamento com *drug delivery* transdérmico de substâncias é procedimento capaz de promover esta penetração (HA, LIM, HAN et al., 2017).

HA e colaboradores (2017) desenvolveram microespículas contendo EGF denominada MS-EGF, uma nova técnica para *drug delivery* de substâncias. Com o objetivo de levar a redução de rugas faciais, selecionaram para o estudo voluntários com rugas faciais leves a moderadas para aplicação da substância desenvolvida. Porém, não houve resultados estatisticamente significativos, necessitando mais estudos na área para comprovação da técnica de aplicação.

Em 2016, Draelos avaliou o uso de sérum de EGF recombinante seguida da aplicação de sérum de ácido hialurônico em 60 mulheres com a pele fotodanificada em toda a face, com posterior avaliação de perda de água transepidermica. Dos resultados encontrados, houve maior hidratação e menor perda de água transepidermica em 12 semanas de uso do produto, comprovando efeito benéfico da substância no fotoenvelhecimento.

Em 2018, o projeto EPItelizando, idealizado por Esquirol-Caussa e Herrero-Vila, teve como participantes pacientes com patologias cutâneas de indicação do uso tópico de rhEGF, o projeto teve duração de 2 anos. Foram analisados 77 casos, provenientes de 56 profissionais diferentes (34 médicos, 21 enfermeiros, 1 podólogo) pertencentes a centros de saúde de 3 países (58 Espanha, 17 Brasil, 1 Holanda). Os pacientes eram acometidos por 23 patologias cutâneas diferentes como úlceras, feridas cirúrgicas ou traumáticas, queimaduras, cicatrizes, cortes, dermatoses bolhosas, hiperpigmentação solar ou por acne, dermatite por *peeling* químico ou laser de CO₂, lipoidoproteinose e mordeduras. Foram utilizadas as seguintes concentrações: 30mcg/g (1 mL para cada 30 g), 50 mcg/g, 100 mcg/g, 150 mcg/g, e 250 mcg/g. Os autores concluíram que uso de rhEGF tópico em formulação individualizada pode ser eficaz

para uma ampla variedade de lesões de pele, mostrando ótima tolerabilidade e conveniência sem efeitos indesejáveis (ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018).

Shin e colaboradores (2014) realizaram estudo com aplicação de rhEGF em cicatrizes após realização de tireoidectomia em 21 pacientes na concentração de 100mcg (0,2mL), o que corresponde a 50mg/100mL e 60.000.000 Unidades internacionais (UI). A substância foi aplicada uma vez ao dia por 4 dias. Após aplicação foi realizada avaliação clínica através da escala de Vancouver que avalia eritema, pigmentação, elasticidade e hidratação da pele; assim como escala para avaliação de grau de satisfação. Acredita-se que um dos mecanismos envolvidos na melhora de cicatrizes cirúrgicas é a diminuição da expressão de TGF-beta1 e aumento de TGF-beta3. O uso de rhEGF reduziu o tempo de duração do processo inflamatório, com redução de um infiltrado de macrófagos e linfócitos TCD4+ que secretam citocinas, uma vez que quando este tempo de duração da inflamação é prolongado, pode haver formação de cicatrizes distróficas. Houve melhora das cicatrizes quando comparada ao grupo não tratado com rhEGF.

Nanney (1990) avaliou ação de solução de EGF (0,1; 10; 30 e 50 mcg/mL) em uso diário e aplicação tópica na epiderme e derme durante o processo de cicatrização. Foram realizados modelos de feridas em porcinos, e aplicado solução tópica de placebo ou EGF com bandagem semi-oclosiva para manter a substância em contato com a pele e posterior análise histológica do local. A porcentagem de reepitelização foi medida pela distância da margem direita e esquerda da lesão provocada. Foi identificado maior reepitelização no grupo com aplicação de EGF com maior número de camadas de células (16-20) quando comparado ao grupo placebo (4-5) no quinto dia. A solução de EGF aumentou a regeneração da epiderme, acelerou a reepitelização, aumentou a taxa de migração celular devido seu efeito mitogênico, estimulou a formação de tecido de granulação, neovascularização, e força tensil; principalmente nas concentrações de 10 mcg/mL e 30 mcg/mL.

A aceleração da regeneração epidérmica após lesão por um agente farmacológico pode ocorrer de forma mais rápida. Dentre estes agentes farmacológicos que podem acelerar a epitelização, o EGF é um potente mitógeno para as células epidérmicas. De fato, Brown e colaboradores (1986) ratificaram a eficácia *in vivo* do EGF humano (hEGF) biossintético na aceleração da regeneração epidérmica em feridas e queimaduras em um modelo animal experimental. Adicionalmente, para o efeito

mitogênico do hEGF é necessária uma exposição das células alvo ao hEGF durante um período mínimo de 6-12 horas. Acredita-se também que a oclusão local com o ativo favorece a ação do EGF, porém a mesma favorece colonização bacteriana.

Estudo *in vivo* empregando modelo de psoríase realizado por Casaco e colaboradores (1999) demonstraram o potencial anti-inflamatório do EGF administrado topicamente por 6 semanas, e os autores sugerem que o efeito se dá com a interação com a via do ácido aracdônico.

Xue e colaboradores (2017) administraram topicamente o hEGF (15 mg/mL) na lesão provocada em ratos e verificaram que o mesmo aumentou a proliferação de fibroblastos e ceratinócitos, assim como os níveis das proteínas de adesão, necessários para epitelização após injúria.

Dessa forma, são descritas várias indicações, concentrações e formulações para o uso do EGF, mais estudos são necessários para identificar sua aplicação ideal.

3.2.2.1 Efeitos adversos ao uso de EGF

O receptor de EGF (EGFR ou ErbB1), um membro da família ErbB, é uma proteína transmembrana de 170-kd com um domínio extracelular de ligação e uma proteína intracelular tirosina-quinase. Após ligação com EGF, ocorre autofosforilação da proteína quinase que ativa um sinal de transdução que regula a proliferação, diferenciação, migração e apoptose de células.

A desregulação da função do receptor, devido à mutação, superexpressão, ou amplificação do gene, pode promover proliferação celular, progressão tumoral, invasão, metástase, mutação, e neoangiogênese tumoral. O EGFR é superexpresso em muitos tumores sólidos, o seu bloqueio terapêutico é utilizado para impedir o crescimento e disseminação de neoplasias (AGERO, DUSZA, BENVENUTO-ANDRADE et al., 2016).

Considera-se que a aplicação na pele de EGF não leva a transformações malignas nas células, parece ter papel na proteção de células normais, e não há relatos de iniciar processos de carcinogênese (ESQUIROL-CAUSSA E HERRERO-VILA, 2018).

A superexpressão de receptores de EGF foi identificada em malignidades como neoplasia colorretal, de pulmão, ovário, próstata e carcinoma de pulmão do tipo não pequenas células. Os inibidores dos receptores de EGF são utilizados como agentes

quimioterápicos aprovados para o tratamento de neoplasias epiteliais. Existem duas classes de inibidores de EGFR, anticorpos monoclonais (cetuximabe, panitumumabe, matuzumabe) que se ligam ao domínio extracelular de EGFR; e pequenas moléculas inibidoras de tirosino-quinase (gefitinibe, erlotinibe, lapatinibe, afatinibe). Esses inibidores causam apoptose celular, inibindo metástases, crescimento, proliferação, diferenciação e angiogênese tumoral (NIKOLAOU, STRIMPAKOS, STRATIGOS et al., 2012; KIM, YEO, LI et al., 2014; LUPU, VOICULESCU, BACALBASA et al., 2015).

Segundo Shin e colaboradores (2012) erupções acneiformes são comumente observadas com o uso de vários agentes inibidores do EGFR, como o cetuximabe (80-86%), panitumumabe (80%), erlotinibe (72-79%) e gefitinibe (73%). Além disso, efeitos colaterais cutâneos têm sido relatados com outras drogas associadas, como sirolimus, mesilato de imatinibe e lenalidomida. O mecanismo específico de tal erupção acneiforme não foi estabelecido, mas acredita-se que os inibidores do EGFR alteram a diferenciação e o crescimento celular, que ocasionam mudanças no estrato córneo e no infundíbulo folicular, resulta em hiperqueratose, descamação anormal e oclusão folicular.

São descritos como efeitos adversos ao uso de inibidor de EGFR: inflamação folicular, rosácea, *rash*, paroníquia, alterações capilares, ressecamento da pele e foliculite acneiforme. A foliculite acneiforme é um dos efeitos adversos mais observados em terapias que utilizam o inibidor de EGFR. Foi identificado *in vitro*, a proliferação de sebócitos e supressão da lipogênese em ratos, e uma diminuição do nível intracelular de triglicérides, nessa erupção é característica a ausência de comedões. Há alterações histopatológicas com o uso de inibidor de EGFR como diminuição do estrato córneo, paraqueratose focal, hipogranulose, *plugs* de queratina e dilatação do infundíbulo folicular. A administração tópica de EGF recombinante em pacientes com erupção acneiforme resultou em melhora clínica, por este fato, sua aplicação tópica pode melhorar a acne e reduzir a produção sebácea nestes pacientes (AGERO, DUSZA, BENVENUTO-ANDRADE et al., 2006; SHIN et al., 2012; NIKOLAOU, STRIMPAKOS, STRATIGOS et al., 2012; KIM, YEO, LI et al., 2014).

Para o tratamento destes efeitos indesejáveis, são utilizados antibióticos tópicos, orais, sabonetes antissépticos, corticóides tópicos e orais, com resposta variável. Shin e colaboradores (2012) relataram três casos de erupções causadas por inibidor de EGFR que responderam ao rhEGF tópico e concluíram que esta pode ser uma opção de tratamento eficaz para erupção acneiforme induzida por inibidor de

EGFR. Foi utilizado 0,005% de rhEGF (Easyef, Daewoong Pharmaceutical Companhia, Seul, Coreia) aplicado duas vezes ao dia, quatro semanas após o início do tratamento, os pacientes tiveram melhora de pústulas com apenas máculas eritematosas remanescentes (SHIN et al., 2012).

3.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS CICATRIZES DE ACNE

A acne é uma doença crônica que afeta predominantemente adultos jovens de 11 anos de idade, com um pico de 16 anos, com persistência em alguns casos até 20 a 30 anos (TAN et al., 2017).

Nos Estados Unidos, a acne é uma condição que afeta 40-50 milhões de indivíduos anualmente. Estudos nacionais identificaram prevalência de 89,4% nos adolescentes. Acredita-se que nas meninas a acne se inicie mais cedo, por volta de 11 anos, e nos meninos aos 12-13 anos, porém, nestes, a acne tende a ser mais grave (GRANDO, 2015).

São localizações mais comuns face e tronco superior e posterior com prevalência de 92% e 45%, respectivamente (CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017).

Em relação à população mundial, mais de 80% dos adolescentes são afetados pela acne, e 2/3 dos adultos maiores ou iguais a 18 anos (GRANDO, 2015; AL QARQAZ, AL-YOUSEF 2018; CASABONA, 2018; SOLIMAN et al., 2018; MINH et al., 2019) e afeta igualmente ambos os sexos (ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL et al., 2016; CASABONA, 2018). As cicatrizes podem ocorrer de 11-95% dos acometidos, a partir do desenvolvimento de acne pápulo-pustulosa a nódulo-cística, as cicatrizes mais graves e significativas podem ocorrer em até 22% dos pacientes (CACHAFEIRO et al., 2014; AAL et al., 2017; KONTOCHRISTOPOULOS e PLATSIDAKI, 2017; MOFTAH et al., 2018; PETIT, ZUGAJ, BETTOLI et al., 2018; MINH et al., 2019), e o desenvolvimento destas pode estar associado à demora no tratamento (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017).

3.4 MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DE CICATRIZES DE ACNE

3.4.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica pelo médico dermatologista é muito importante para a classificação da cicatriz de acne e proposta de tratamento adequado. Segundo Kadunc e Almeida (2003), os pacientes devem ser examinados sob fontes de luz oblíquas e superiores com as cicatrizes avaliadas quanto a sua localização, seu número, sua forma (linear, redonda, em forma de estrela, puntiforme), sua consistência (macia, dura, fibrótica), sua cor, sua distensibilidade e sua relação com a pele circundante (presença de cicatrizes deprimidas ou elevadas). São diversas classificações descritas na literatura, e adoção de uma delas é necessária para propor tratamento individualizado aos pacientes (KADUNC e ALMEIDA, 2003).

3.4.2 Escalas

De acordo com Cachafeiro e colaboradores (2014), o uso de escalas para classificação das cicatrizes de acne se explica pela necessidade de selecionar os procedimentos mais adequados para cada lesão, e assim aumentar as chances de sucesso. As avaliações subjetivas dificultam comparações entre diferentes opções de tratamento. Portanto, ressalta-se a importância do emprego de ferramenta objetiva para a classificação e a comparação de tratamentos, como a realizada por meio de escalas padronizadas e validadas.

Uma escala ideal para avaliação de cicatriz de acne deveria conter avaliação da cor, da profundidade, da textura da pele e a quantificação das lesões (CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017; TAN, THIBOUTOT, GOLLNICK et al., 2017; PETIT, ZUGAJ, BETTOLI et al., 2018).

Atualmente, são utilizadas diversas escalas para avaliar a gravidade da acne e cicatrizes: *acne scarring*, *scar subtype counting*, *subjective self-assessment*, *global acne scar severity scoring*, *multimodal imaging*, entre outras (CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017).

No Quadro 1, podem ser encontrados os principais aspectos abordados nas escalas de avaliação de acne e cicatrizes de acne.

Quadro 1- Escalas de avaliação de acne e cicatrizes pós-acne.

Escala de avaliação de cicatrizes de acne	Forma de Avaliação	Desvantagens
<i>Scar subtype/lesion counting</i>	Número de cicatrizes dos tipos <i>ice-pick</i> , <i>boxcar</i> e <i>rolling</i> . A cicatriz hipertrófica é avaliada a parte.	Não leva em conta o padrão de distribuição, outros tipos de cicatrizes, número total de lesões; e a complexidade do uso da escala.
<i>Subjective self-assessment</i>	Perspectivas do paciente e impacto na qualidade de vida.	Subjetivo.
<i>Global Acne Scar Severity Scoring</i>	Classifica em mínima, média, moderada e grave.	Não inclui variações de pigmentação.
<i>Global Acne Grading System</i>	Classifica em leve, moderada, grave e muito grave.	Identifica a gravidade da acne com base na observação de lesões.
<i>Scar Global Assesment (SGA)</i>	Classificação de 0-4 pontos de acordo com a gravidade. Ideal para comparar resultados de antes e após tratamentos, pode ser usada para avaliação de acne e cicatrizes de acne	Complexidade.

Fonte: GRANDO (2005); Clark, Sarie, Sivamani (2017); Dréno, Bissonnette, Gagné-Henley (2018).

Em 2006, Goodman e Baron desenvolveram uma escala de gravidade global para classificação das cicatrizes de acne, conhecida como *Quantitative Global Scarring Grading System for Post-acne Scarring*. É um instrumento utilizado para contagem de cicatrizes por tipo, calculando uma pontuação de acordo com o número e a gravidade destas. Foi traduzida e validada para a língua portuguesa em 2014 (Tabelas 1 e 2), é considerada uma ferramenta precisa e reprodutível. Adicionalmente, pode ser usada para avaliar a eficácia de uma intervenção a ser empregada (CACHAFEIRO et al., 2014; AAL et al., 2017).

Tabela 1- Classificação de gravidade das cicatrizes de acne por Goodman e Baron (2006), de acordo com o exame clínico.

Grau	Descrição
1	Cicatrizes maculares ou cicatrizes achatadas que são caracterizadas por áreas planas de aumento ou diminuição da pigmentação visível a uma distância de > 500 mm
2	Doença leve que é visível a distâncias de < 500 mm e pode ser coberta por maquiagem.
3	Doença moderada e visível a mais ou menos 500 mm e não é facilmente coberta com maquiagem ou sombra normal de uma barba raspada. Estiramento da pele pode achatá-la. Exemplos incluem as cicatrizes <i>rolling</i> , cicatrizes rasas <i>boxcar</i> e cicatrizes hipertróficas leves a moderadas.
4	Doença grave como no grau 3, mas as cicatrizes não são achatadas pelo estiramento da pele. Exemplos incluem cicatrizes graves do tipo <i>boxcar</i> , <i>ice picks</i> , hipertróficas, e cicatrizes queloidianas (cicatrizes muito elevadas e pigmentadas).

Fonte: Adaptado por Fabbrocini et al. (2009).

Tabela 2- Classificação das cicatrizes de acne por Goodman e Baron (2006).

Graduação de cicatrizes de acne	
Grau 1: Macular	Marcas eritematosas, hiper ou hipopigmentadas
Grau 2: Leve	Atrofia leve, pode ser coberta com maquiagem ou pêlos faciais
Grau 3: Moderada	Cicatrizes moderadas, não cobertas por maquiagem, mas que pode ser estirada com alongamento manual da pele
Grau 4: Grave	Cicatriz não achatada com alongamento manual da pele

Fonte: Adaptado por Fife (2011).

Esta escala é considerada o padrão-ouro, baseia-se no tipo de cicatriz e escore numérico subdividido em graduações. Uma vez que o tipo de cicatriz tenha sido definido, protocolos de tratamento eficazes e apropriados podem ser desenvolvidos (FABBROCINI et al., 2009; SOLIMAN et al., 2018).

Na classificação proposta pelos referidos autores, a cicatriz macular e cicatriz atrófica leve recebem 1 ponto; cicatriz atrófica moderada recebe 2 pontos; cicatriz atrófica grave recebe 3 pontos e cicatriz hiperplásica recebe 4 pontos. Estes valores são multiplicados por um fator dependente da lesão: menos de 10 lesões recebem 1 ponto, 11-20 lesões recebem 2 pontos, mais que 20 lesões recebem 3 pontos. A pontuação total varia de 0-84. É graduada em leve com um máximo de 6 pontos, moderada até 18 pontos e grave com até 36 pontos, e quando há cicatrizes queloidianas e hipertróficas, recebem um máximo de 24 pontos. Esta escala possui como limitação a sua complexidade de aplicação, mas que permite o cálculo do índice de gravidade por diversos pesquisadores e a comparação com maiores acurácia e objetividade. Como desvantagem, não avalia pigmentação pós-inflamatória (CLARK, SARIE, SIVAMANI 2017; CACHAFEIRO et al., 2014).

3.4.3 Métodos de imagem

Posto que não dispomos, ainda, de uma escala ideal para avaliação de cicatrizes de acne, vários métodos de imagem estão disponíveis para avaliação quantitativa de rugas da pele, da textura e das mudanças de padrões ao longo do tempo (PETIT, ZUGAJ, BETTOLI et al., 2018).

O exame ultrassonográfico pode ser usado para avaliar espessura, distensibilidade de tecidos, e cicatrizes. É uma técnica não invasiva para classificação de cicatrizes de acne, porém demanda tempo além de ser operador dependente (CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017).

Petit e colaboradores (2018) utilizaram um o dispositivo 3D LifeViz[®] Micro (Quantificare SA, França) (Figura 3) considerado de fácil uso, rápido, portátil e projetado para obter imagens de qualquer área do corpo, incluindo a face. A fotografia padrão é combinada com uma tecnologia para produzir imagens em 3D. O sistema inclui um módulo de análise para quantificar uma variedade de parâmetros da pele, incluindo volume, altura, profundidade, superfície, perímetro e rugosidade. Enquanto o estudo foi realizado em pacientes com acne, o objetivo principal era encontrar parâmetros quantitativos que são menos influenciados pelo volume (devido às pápulas/pústulas ou outras lesões primárias de acne), para assegurar que a metodologia pudesse ser usada em pacientes com cicatrizes e acne ativa.

Figura 3- Dispositivo para imagem em 3D da pele (LifeViz[®] Micro).



Fonte: <https://www.quantificare.com/portfolio-view/3d-lifeviz-micro/>

O Visia[®] (figura 4) é um equipamento de captura de imagens utilizado em metodologias de estudos sobre temas relacionados à Dermatologia cosmiátrica, pois permite um mapeamento minucioso da pele. As imagens multiespectrais da pele são analisadas por um *software* embarcado no dispositivo que é capaz de gerar pontuações referentes aos seguintes parâmetros: profundidade de rugas, textura da pele, dilatação de poros, manchas e presença de porfirinas. O dispositivo possui módulo multiponto (Figura 5) que permite, a partir do posicionamento fixo da face (encosto da cabeça), a captura rotativa de imagens faciais, as quais podem ser facilmente registradas e armazenadas, o que simplifica o acompanhamento personalizado do procedimento realizado ao longo do tempo. Ainda, possui foco automático, iluminação padronizada – elementos imprescindíveis para o registro fotográfico (POOTONGKAM, 2009; YU, 2007; KULICK, 2007).

Figura 4- Dispositivo para captura de imagem e análise multiespectral da pele (Visia[®]).



Fonte: <https://www.canfieldsci.com/imaging-systems/visia-complexion-analysis/>

Figura 5- Registro fotográfico realizado pelo Visia®.



Fonte: Freire (2019).

Legenda: A = incidência 45° à direita, B = incidência frontal, C = incidência 45° à esquerda e D = dispositivo para posicionamento da face para captura da imagem.

3.4.4 Histopatologia

Outra opção de avaliação empregada para comparações da pele antes e após tratamentos é a análise histopatológica. Para a comparação das cicatrizes de acne, utiliza-se as colorações hematoxilina e eosina (HE), tricrômio de Masson (colágeno), orceína (fibras elásticas), Van Gieson (fibras elásticas), Picro-Sirius (diferenciação das fibras de colágeno do tipo I e III), entre outras, para avaliação da epiderme, da derme, das fibras colágenas e elásticas. É possível identificar nos estudos que utilizam análise histopatológica como método de avaliação, as modificações das fibras colágenas com o tratamento das cicatrizes de acne, como fibras de colágeno, inicialmente desorganizadas, em disposição paralela, e que após o tratamento tornaram-se mais organizadas no padrão de rede com espaços interfibrilares reduzidos. Alguns estudos apontam ainda aumento significativo da espessura da epiderme com análise da histometria antes e após tratamentos (FERNANDES, 2005; AUST et al., 2018; MOFTAH et al., 2018; SCHMITT et al., 2018, PINHO, PREREIRA, ODO et al., 2015).

3.5 TRATAMENTO DAS CICATRIZES DE ACNE

Segundo Aal e colaboradores (2017), o tratamento de lesões inflamatórias de acne pode prevenir o surgimento de complicações, tais como a formação de cicatrizes. É necessário conhecer os tratamentos disponíveis para as diferentes classificações de acne ativa, sejam eles tópicos, orais ou através de procedimentos e equipamentos, pois uma vez que as cicatrizes se formam, há dificuldade em eliminá-las. Vale ressaltar que o atraso e/ou insucesso do tratamento da acne resulta no surgimento de sequelas como: cicatrizes atróficas, quelóide e hiperpigmentação; que causam impacto importante na qualidade de vida.

Segundo Kalil e colaboradores (2015), não há tratamento padrão para acne. As opções terapêuticas (peróxido de benzoíla, antimicrobianos tópicos/oral, retinoides tópicos/oral, *peelings* químicos, luz intensa pulsada, laser, entre outros) apresentam sucesso limitado e efeitos adversos importantes (ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL et al., 2016; DRÉNO, BISSONNETTE, GAGNÉ-HENLEY et al., 2018).

Na ausência de resposta ao tratamento tópico, a via oral deve ser associada, utilizando-se antibióticos específicos, da classe das tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, minociclina, lincamiciclina) ou macrolídios (eritromicina e azitromicina) ou

sulfas (sulfametoxazol-trimetoprim), com duração média de três meses, em um ou até três ciclos (KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015). Recomenda-se não usar em monoterapia devido aumento da resistência bacteriana (ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL et al., 2016).

Nas mulheres com acne papulopustular moderada é possível optar por contraceptivos orais combinados contendo etinilestradiol (20 mcg) e levonorgestrel (100 mcg), drospirenona (3 mg), acetato de ciproterona (2 mg), com redução das lesões inflamatórias em até 72%. Assim como a associação com antimicrobianos sistêmicos. Para acne grave recomenda-se o uso de isotretinoína oral com melhora substancial comparada ao *baseline* após 20 semanas de uso (ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL et al., 2016).

Para o tratamento das cicatrizes de acne são indicadas técnicas cirúrgicas, dermoabrasão, *lasers* fracionados ablativos e não ablativos, *peelings* químicos, preenchedores, entre outros (KIM, YEO, LI et al., 2014, HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017).

Não há tratamento padrão-ouro para as cicatrizes de acne e a opção de tratamento é geralmente selecionada levando-se em consideração a tolerância dos pacientes e avaliação clínica (FAGHIHI et al., 2017). O tipo de pele do paciente deve ser observado, pois os pacientes com pele fototipo de Fitzpatrick III a VI tem maior risco de hiperpigmentação pós-inflamatória com muitos procedimentos. Antes de iniciar, ainda na anamnese, algumas perguntas devem ser feitas (Quadro 2), incluindo avaliação de presença de acne ativa, o uso prévio de isotretinoína oral, visto que muitos procedimentos são desaconselhados dentro de seis meses do término do uso da isotretinoína. No exame físico, a palpação da fibrose subjacente é importante, uma vez que as lesões profundamente fibróticas geralmente só melhoram com procedimentos de excisão (FIFE, 2011).

Quadro 2 - Avaliação dos pacientes com cicatrizes de acne, de acordo com dados da histórica clínica e exame físico.

História clínica	Exame Físico
Quais aspectos da cicatriz do paciente são os mais incômodos para ele/ela?	A iluminação direta é ideal?
Quão aflito está o paciente com suas cicatrizes?	Ter um espelho para o paciente apontar as lesões
Quais são as metas do paciente para o tratamento?	Avaliação para acne ativa
Algum procedimento anterior foi realizado para tratar as cicatrizes?	Definir tipos de cicatrizes (<i>icepick</i> , <i>boxcar</i> , <i>rolling</i>)
A acne ativa está completamente tratada?	Avaliar cor (hipopigmentação, hiperpigmentação, eritema, descoloração)
A isotretinoína foi usada? Quão recentemente foi descontinuada?	Avaliar a profundidade das lesões
Existe história de hiperpigmentação pós-inflamatória?	Distender a pele para ver se as cicatrizes desaparecem
Existe uma história de quelóides ou cicatrizes hipertróficas?	Palpar fibrose subjacente
	Avaliar o fototipo de pele (fototipos III-V têm risco aumentado de hiperpigmentação pós-inflamatória com procedimentos)

Fonte: Fife (2011).

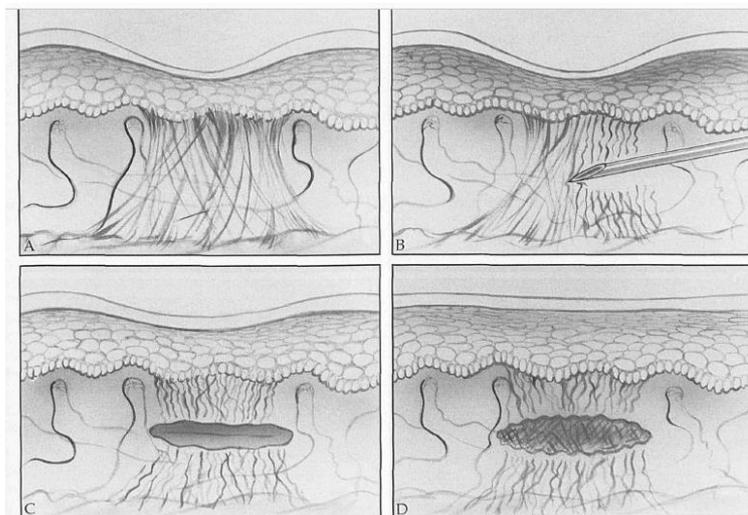
3.5.1 Microagulhamento

3.5.1.1 Histórico

O uso de agulhas para tratamento da pele foi inicialmente descrito por Orentreich e Orentheich em 1994. Foi descrita uma técnica de subcisão e de tunelização para o reparo da fibrose causada por cicatrizes deprimidas na pele, e também para tratamento de rugas, por meio do rompimento do tecido conectivo (FERNANDES, 2002; FERNANDES, 2005; FERNANDES e SIGNORINI, 2008).

O termo *subcision* é utilizado para designar cirurgia sem incisão ou *subcutaneous incisionless*. Técnica com liberação cirúrgica de estruturas profundas da pele, com ação controlada do trauma, o que estimula o processo de cicatrização. Com anestesia tópica ou infiltrativa, as agulhas hipodérmicas (16-30 gauge) são inseridas na pele e realizados os movimentos horizontais e verticais com as mesmas; para liberação do sistema músculoaponeurótico. Foi uma das primeiras técnicas descritas com agulhas para a melhora de cicatrizes atróficas de acne e estímulo de fibroplasia de colágeno (Figura 6) (ORENTTREICH e ORENTREICH, 1995).

Figura 6 - Técnica de subcisão descrita por Orentcheich e Orentreich.



Fonte: Orentcheich e Orentreich (1995).

Legenda: A: Bandas fibróticas no tecido conectivo. B: Liberação das bandas fibróticas com subcisão com agulha. C: Extravasamento de sangue com citocinas e fatores de crescimento. D: Cicatrização e com formação de novo tecido conectivo.

Em 1997, Camirand e Doucet realizaram o procedimento de dermoabrasão com agulha de tatuagem, para a melhora da aparência geral e da textura de cicatrizes cirúrgicas, e observaram que a punctura da cicatriz com agulhas estava relacionada com a secção do colágeno, realinhando-o de forma fisiológica; além da repigmentação de cicatrizes acrômicas (CAMIRAND E DOUCET, 1997).

Em 1999, Desmond Fernandes projetou um rolo de agulhas, o qual consistia de um cilindro circular composto de minúsculas agulhas (Figura 7). Em 2002, o mesmo autor descreveu uma técnica com o emprego de agulhas que penetram na epiderme (sem removê-la), com rápida regeneração. Surgiu então a indução de colágeno percutâneo com agulhas (IPCA), também chamado de microagulhamento, pioneiramente utilizada para o tratamento de rugas e de cicatrizes na pele (FERNANDES, 2005; FERNANDES e SIGNORINI, 2008; FABBROCINI et al., 2009; ALSTER e GRAHAM, 2017; RAMAUT et al., 2017; MINH et al., 2019).

Figura 7 - Instrumento projetado por Desmond Fernandes para a execução do microagulhamento.



Fonte: Fernandes (2005).

Essa técnica promove a secção do colágeno alterado e induz a produção de novo colágeno na derme papilar (FERNANDES e SIGNORINI, 2008). Os resultados favoráveis destas técnicas estão alicerçados na substituição do colágeno alterado por uma neocolagênese mais organizada (FERNANDES, 2005; AUST et al., 2008; FABBROCINI et al., 2009). Assim, o microagulhamento da pele tornou-se parte integrante do arsenal de tratamento contra cicatrizes de acne (LIMA, 2017).

3.5.1.2 Bases funcionais

O microagulhamento, conhecido como indução percutânea de colágeno com agulhas, é uma técnica minimamente invasiva que age na restauração da tensão da pele nas fases iniciais do tratamento do envelhecimento, das cicatrizes de acne e cirúrgicas, das discromias, do melasma, dos poros dilatados, das rugas perioral e periorbital, da alopecia, da hiperhidrose, das estrias e do *drug delivery* transdérmico (EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; HARRIS, NAIDOO, MURRELL 2015; LUZ, SIQUEIRA, PEREIRA, 2017; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017; ALSTER e GRAHAM, 2017; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017; ELGHBLAWI, 2017; HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; KALIL et al., 2017; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; SOLIMAN et al., 2018). De acordo com Moftan e colaboradores (2018), o microagulhamento é considerado um procedimento seguro, eficaz, de baixo custo, além de ser empregado em pacientes com fototipos de pele IV e V de Fitzpatrick.

O princípio do microagulhamento baseia-se na produção de colágeno sem promover remoção total da epiderme, como a observada em técnicas ablativas, pois a remoção da epiderme de forma mecânica ou química favorece a liberação de citocinas e células inflamatórias, que formam o tecido cicatricial. A técnica promove liberação de mediadores inflamatórios como IL-1 alfa, TNF-alfa, fator estimulante de colônia de granulócitos e monócitos (GM-CSF), IL-8, IL-6, entre outros (LIMA e LIMA, 2013). Comparado às técnicas ablativas, o microagulhamento não só preserva estruturas epidérmicas e seu potencial regenerativo, mas também induz a síntese de colágeno fisiológico ao invés de colágeno cicatricial (BUSCH et al., 2018).

Segundo Kalil e colaboradores (2017), para o remodelamento do colágeno, é necessário que as agulhas penetrem no nível da derme. Foi observado que cerca de 50% a 70% das agulhas atingem tal profundidade e, que estas devem ter no mínimo 1,5 mm de comprimento.

A hipótese do seu mecanismo de ação pode ser explicada pela criação de microcanais, os quais fisicamente rompem bandas compactas de colágeno na derme, enquanto estimulam a produção de um novo colágeno e elastina (EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; ALSTER e GRAHAM, 2017; HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017;

VARMA et al., 2018; SONDHI, YADAV, 2018). Por conseguinte, a técnica melhora as cicatrizes de várias naturezas (acne, queimadura e pós-cirúrgicas).

São descritas três fases do processo de cicatrização, a fase inicial de injúria ou a fase inflamatória, em que há liberação de plaquetas e neutrófilos que estimulam a liberação de fatores de crescimento com ação nos ceratinócitos e fibroblastos (TGF-alfa e beta, PDGF, proteína III, e fator de crescimento do tecido conjuntivo). Na segunda fase, chamada de cicatrização ou proliferação, há substituição de neutrófilos por monócitos e macrófagos, que removem os debris. Há também estímulo à angiogênese, epitelização e proliferação de fibroblastos, produção de colágeno tipo III, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Esta fase envolve a participação de PDGF, FGF, TGF-alfa e beta, produção de colágenos tipos IV e VII. Na terceira fase, chamada de maturação ou remodelação, o colágeno tipo III - a forma dominante de colágeno no início da fase de cicatrização de feridas é substituído por colágeno tipo I. Esta remodelação pode durar até 18 meses e o colágeno I pode permanecer nesta área reparada de 5-7 anos. Para esta conversão, a participação das metaloproteínases 1-3 (as MMP-1 - collagenases, MMP-2 - gelatinases, e MMP-3 - estromelisinases) é fundamental (FERNANDES, 2005; AUST et al., 2008; FERNADES E SIGNORINI 2008; FIBBROCINI et al., 2009; LIMA e LIMA. 2013; EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017).

Na fase de inflamação, de acordo com Liebl e Kloth (2013), o eritema pode durar em média 48 horas, com redução gradual após 4 a 6 horas do tratamento. Pode haver edema discreto que desaparece dentro de 48 horas.

O papel dos ceratinócitos na fase II é essencial para reconstituir a barreira epidérmica lesionada pela mobilização epitelial, que preenche as lacunas causadas pelas agulhas. Ocorre retração de tonofilamentos, dissolução de desmossomos e hemidesmossomos para que as células possam migrar. Filamentos de actina citoplasmática também atraem ceratinócitos em direção ao centro da lesão. Porém, o fechamento dos orifícios das agulhas ocorre dentro de poucas horas após o microagulhamento, uma vez que o espaço é muito pequeno (FERNANDES, 2005).

Não há consenso sobre o tempo do fechamento dos canais formados na epiderme e derme após o microagulhamento, variando de 15 minutos a 24 horas. A penetração do dispositivo para microagulhamento na derme papilar leva a milhares de micro-feridas intradérmicas, o que causa sangramento através dos canais parenquimatosos. Acredita-se que após 24 horas, os canais se fecham e se reorganizam

em uma barreira protetora natural, o que reduz o risco de possíveis complicações após o procedimento, como infecções. Edema e eritema no local da área tratada, geralmente, desaparecem depois de quatro a sete dias (BUSCH et al., 2018).

Para Liebl e Klotch (2013), há um rápido fechamento do estrato córneo (15 minutos) após o procedimento e sugerem que os mecanismos de ação do microagulhamento incluem potenciais transepiteliais (TEPs).

Logo após o microagulhamento, o rompimento de vasos sanguíneos causa uma quantidade moderada de hipóxia. A baixa tensão de oxigênio estimula os fibroblastos a produzirem mais TGF-beta, PDGF e VEGF. O colágeno tipo III torna-se máximo dentro de 5 a 7 dias após a lesão. Quanto mais longa a fase inicial, maior a produção de colágeno tipo III (FERNANDES e SIGNORINI 2008). Uma variedade de proteínas e de enzimas é importante para angiogênese e para a fibroplasia (FERNANDES, 2005). A fase de proliferação começa imediatamente após o microagulhamento e pode atingir seu pico após 2 meses (FERNANDES, 2002).

Na fase de remodelação, o novo colágeno formado é depositado em uma profundidade de 0,6 mm na pele, quando são utilizadas agulhas com um comprimento de 1,5 mm (LIEBL e KLOTH, 2013).

De acordo com os autores consultados, o tempo de remodelamento do colágeno varia de 6-18 meses (FABBROCINI et al., 2009; RANA et al., 2017; MINH et al., 2019). Minh e colaboradores (2019) relataram uma melhora substancial de 400% até 1000% no volume de elastina e de fibras de colágeno 6 meses após o microagulhamento; e estimaram que a espessura epidérmica poderia aumentar em até 40% um ano depois do tratamento. A reorganização das fibras colágenas existentes e a produção simultânea de nova estrutura dérmica após o microagulhamento são apontadas como responsáveis pela melhoria na textura da pele, com contração de colágeno; o que reduz a frouxidão da pele e suaviza as cicatrizes e as ríides (KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; ALSTER e GRAHAM, 2017; CLARK, SARIE, SIVAMANI 2017; HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017).

A teoria do potencial elétrico ou bioeletricidade (também chamado de "corrente de demarcação") se refere ao uso das microagulhas e sua penetração na pele. As células reagem a essa invasão com uma corrente de demarcação que é adicionalmente aumentada pelas agulhas, gerando potencial elétrico. Fabbrocini e colaboradores (2009) apontaram que a membrana celular tem um potencial elétrico de repouso de 70 mV e que este potencial interno aumenta rapidamente para 100 mV com

a aproximação de agulhas à célula epidérmica, criando um campo eletromagnético. Tal mudança estimula um aumento da atividade celular, propicia a liberação de íons sódio e potássio, bem como o aumento da motilidade de células epiteliais e endoteliais e, ainda, promove aumento de expressão gênica de proteínas e fatores de crescimento. Com isso, há estímulo ao processo de remodelamento tecidual.

3.5.1.3 Preparo da pele pré-microagulhamento

Segundo Fernandes (2005), pode ser realizado o preparo da pele antes do procedimento com agentes antioxidantes, como por exemplo, as vitaminas A, C e E, por pelo menos três semanas antes do procedimento. Acredita-se que a vitamina A possa modular entre 350 a 1000 genes que controlam proliferação e diferenciação celular. O uso desta vitamina e seus derivados - denominados retinoides, pode maximizar os processos metabólicos para a produção de colágeno, assim como a recuperação mais rápida da pele após o procedimento. A vitamina C é igualmente importante para a formação do colágeno, e pode ser usada também como preparo da pele previamente ao procedimento (AUST et al., 2008), no entanto, vale lembrar que a mesma é inativada pela exposição à luz azul.

Estas vitaminas precisam ser repostas todos os dias para que a proteção natural e o reparo ao DNA possam ser mantidos. Como resultado, a pele terá uma aparência mais jovem (FERNANDES e SIGNORINI, 2008). O uso destas vitaminas pode estimular a liberação de TGF-beta 3 em preferência aos TGF-beta1 e TGF-beta2, o que favorece ao depósito de colágeno com padrão de rede, ao invés da deposição paralela de colágeno, como ocorre em cicatrizes distróficas (FERNANDES e SIGNORINI, 2008; AUST et al., 2008). De acordo com Ramaut e colaboradores (2017), cada microlesão individual ocasiona quebra mínima da barreira cutânea, o que favore ao reparo da lesão sem cicatrização excessiva e envolve a participação, principalmente, de TGF-beta3, o qual possui atividade de cicatrização com inflamação mínima.

3.5.1.4 Dispositivos, suas características e manejo

Existem vários instrumentos utilizados para executar o microagulhamento. Os *rollers* criam numerosas puncturas no estrato córneo e derme papilar. Acredita-se que uma agulha de 3 mm de comprimento penetre de 1,5-2 mm na pele, o que representa 50-

70% de sua extensão (LIMA e LIMA, 2013; ALSTER e GRAHAM, 2017). O *dermaroller* (Figura 8) é um dispositivo com fileiras de minúsculas microagulhas de diferentes comprimentos e que penetra na epiderme, criando microcoperfurações para estímulo da neocolagênese e neoangiogênese (RANA, MENDIRATTA e CHANDER, 2017).

Figura 8 - Dispositivo (*Derma Roller*) empregado para a realização do microgulhamento.



Fonte: <http://mtoimportadora.com.br>

Descrito por Ramaut e colaboradores (2017) como uma ferramenta com uma cabeça cilíndrica, o *roller* é composto geralmente por 192-240 agulhas. Existe também um dispositivo eletrônico em forma de caneta, o qual possui configurações ajustáveis para controlar a velocidade e a profundidade de penetração de agulha (RAMAUT et al., 2017). O dispositivo de caneta automatizado também é usado para microagulhamento e oferece algumas vantagens sobre os dispositivos de cilindros, como o fácil ajuste de sua velocidade de operação e profundidades de penetração (de 0,5 a 2,5 mm) durante a mesma sessão, resultando em tratamento eficiente de grandes ou pequenas áreas de superfície. Este dispositivo elétrico e de pequeno porte contém aproximadamente 36 agulhas descartáveis (MOFTAH et al., 2018).

Para a inserção das agulhas, é recomendada uma força que varia de 0,1 a 6,0 Newtons (N), visto que força maior pode danificar as mesmas. Todas as agulhas são testadas com margem de segurança que varia de 1-10 N, e quanto maior a força exigida, menor o raio atingido e maior a espessura necessária (PRAUSNITZ, 2004).

É recomendada a realização de movimentos nas direções vertical, horizontal e oblíqua, sob pressão constante, até obter o sangramento em orvalho, ou aproximadamente 3-6 vezes de repetição por local (LIMA e LIMA, 2013), o que requer em média 30-60 minutos de exposição mecânica (BUSCH et al., 2018).

Para atingir o *endpoint* na região dos malaras e bochechas, local de maior concentração das cicatrizes de acne, Sondhi e Yadav (2018) descreveram uma técnica simples com a introdução de gazes estéreis no interior da cavidade oral, no sulco gengivobucal (Figura 9), cujo objetivo é manter a pele distendida durante o procedimento por tornar a área da bochecha que estava côncava, convexa, e assim salientando as cicatrizes. Esta tática permite a liberação da mão não dominante facilitando o procedimento. Os autores atribuem a este método os melhores resultados e, ainda, indicam seu uso na região do lábio inferior.

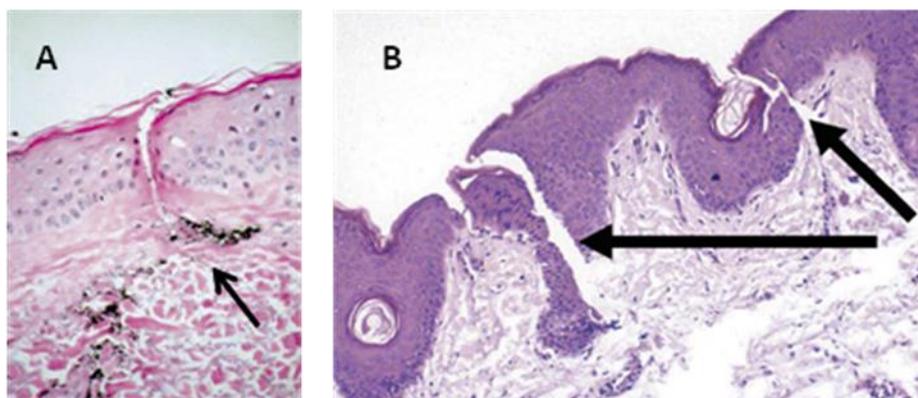
Figura 9 - Técnica de microagulhamento em superfícies côncavas (região das bochechas) com o uso de gaze estéril.



Fonte: Sondhi e Yadav (2018).

Os microcanais criados proporcionam meios de ultrapassar a barreira do estrato córneo e aumentar o número de moléculas de fármacos que podem ser administradas transdermicamente, processo denominado *drug delivery* (Figura 10) (MILEWSKI et al., 2010; EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017; ALSTER e GRAHAM, 2017; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017; KALIL et al., 2017).

Figura 10 - Aspectos histológicos da pele após o microagulhamento.



Fonte: Fernandes (2005).

Legenda: Penetração da tinta indiana na derme papilar após microagulhamento indicada pela seta preta (A). Manutenção da integridade epidérmica, formação de microcanais onde a agulha penetrou indicado pelas setas pretas (B).

Diversos estudos têm sido conduzidos para demonstrar que o microagulhamento proporciona o *drug delivery*, fazendo com que haja o aumento da permeabilidade cutânea pela criação de microcanais, os quais estimulam o transporte transepidérmico e transdérmico de medicamentos (EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; HOU, ALSTER e GRAHAM, 2017; CLARK, SARIE, SIVAMANI, 2017; COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017; KALIL et al., 2017).

De acordo com a revisão realizada por Ramaut e colaboradores (2017), para atingir a eficácia no tratamento utilizado com o microagulhamento para o tratamento de diversas afecções da pele (acne, cicatrizes de acne atróficas e hipertróficas, melasma, rejuvenescimento, quelóide e alopecia androgenética), o comprimento médio da agulha para diferentes protocolos foi de 1,5 mm, o número de médio de sessões foi de 3,86 e o intervalo médio entre as sessões foi de 4 semanas, com um tempo de seguimento médio de 17,81 semanas. O tratamento pode ser repetido um mês depois, mas o melhor intervalo entre os tratamentos permanece controverso. Para os melhores resultados, podem ser necessárias três ou até quatro sessões. Os resultados alcançados não são temporários e podem perdurar por anos (FERNANDES, 2005). Para Fernandes e Signorini (2008), seis sessões de microagulhamento devem ser realizadas em intervalos que variam de uma vez por semana a uma vez por mês, dependendo do grau de melhora necessária. Já para Fife (2011), os resultados são melhores com três ou mais sessões e devem ser separados por intervalos de quatro semanas.

Para reduzir a dor durante o procedimento, pode ser aplicada anestesia tópica; e as substâncias mais comumente empregadas são mistura eutética de lidocaína 2,5% e 4%, prilocaína 2,5%, e tetracaína sob a forma farmacêutica de cremes (ALSTER e GRAHAM, 2017; LUZ, SIQUEIRA, PEREIRA et al., 2017). Efeitos colaterais como eritema, edema, prurido, parestesia, sonolência, agitação, convulsões e parada respiratória são descritos em consequência ao uso de anestésicos. A dor é um fator limitante para aplicação da técnica, a mesma ocorre devido a penetração das agulhas na epiderme e derme superficial, já que o estrato córneo não é inervado (PRAUSNITZ, 2004).

Após o procedimento, o (a) paciente deve evitar a exposição direta ao sol por pelo menos 10 dias, além de proteção física (chapéu ou lenço) e uso de fotoprotetores com fator de proteção solar (FPS) mínimo de 30 (FERNANDES, 2005).

O discreto eritema presente em 24 horas pós-procedimento não impede que o paciente retorne às suas atividades profissionais (FERNANDES, 2008).

O edema começa a regredir a partir do segundo dia, e no quarto ou quinto dia, geralmente, há apenas eritema leve (AUST, 2008). Em torno do sétimo dia os pacientes estão liberados para suas atividades cotidianas. A sequência de eventos após o microagulhamento está representada na Tabela 3.

Tabela 3 - Recuperação da pele nos primeiros sete dias após o microagulhamento.

Sequência de eventos após microagulhamento	
Imediatamente após	Sangramento e petéquias
5-20 minutos após	Sangramento para rapidamente
1º dia	Edema, vermelhidão, hematomas
2º dia	Tonalidade vermelho-púrpura da pele Clareamento de hematomas
3º dia	Tonalidade rosa, redução do edema
4-6º dia	Edema mínimo
7º dia	Poucos sinais do procedimento são visíveis

Fonte: FERNANDES (2005).

São vantagens do microagulhamento, o fato de o mesmo não danificar permanentemente a pele, ter curta fase de cicatrização, menor fotossensibilidade em

comparação com outros procedimentos, pode ser usado após *laser* ou naqueles pacientes com pele muito fina. Pode ter possível eliminação de telangiectasias, ser uma técnica fácil de dominar, com uma ferramenta que foi especialmente projetada para o procedimento, pode ser realizado com anestesia tópica (a depender da tolerância individual, bem como comprimento de agulha), rápida execução, baixo custo, e a abordagem de áreas de difícil acesso (AUST et al., 2008; FIFE, 2011; RANA, MENDIRATTA e CHANDER, 2017). São descritas desvantagens inerentes ao procedimento: a exposição ao sangue, o depósito menos intenso de colágeno que no tratamento com laser, a hiperpigmentação como uma complicação potencial, sensibilidade cutânea, eritema, edema e sangramento superficial, quase todos resolvidos em até 72 horas (FERNANDES, 2002; LIMA e LIMA, 2013; KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; SCHMITT et al., 2018).

Há controvérsias quanto à hiperpigmentação e para Aust e colaboradores (2018), o microagulhamento, por ser um método não ablativo, pode ser realizado na face e corpo, em todos os tipos de pele, sem predisposição à hiperpigmentação.

São descritas algumas contraindicações ao procedimento, tais como o uso de anticoagulantes orais, acne inflamatória, herpes labial ativo, infecção cutânea, predisposição ao quelóide, ceratoses actínicas, câncer de pele, imunossupressão, e pele bronzeada recentemente (FERNANDES, 2005).

Pacientes com herpes labial recorrente devem ser tratados com antivirais como medida profilática. Não é necessário nenhum período de espera para o uso concomitante do microagulhamento com outros procedimentos, como o preenchimento com ácido hialurônico, *peelings* químicos e *laser*, exceto para toxina botulínica, pelo risco de difusão da toxina para sítios indesejados (AUST, 2008; ALSTER E GRAHAM, 2017).

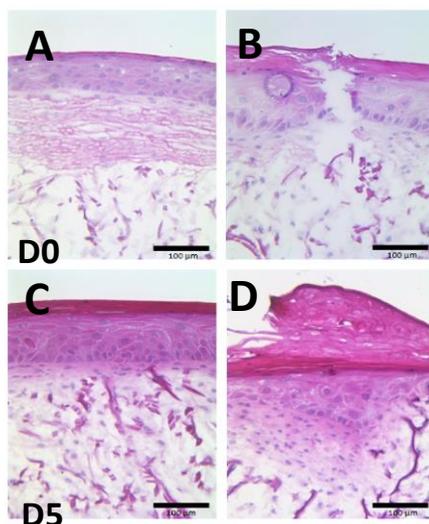
Para Liebl e Klotch (2013), infecções secundárias após microagulhamento são raras devido ao rápido fechamento do estrato córneo.

Existem diversas formas de avaliação da pele antes e depois de tratamentos. Alster e Graham (2017) recomendam o uso de fotografias antes do procedimento para o acompanhamento do progresso clínico e dos resultados, o que pode facilitar a percepção do paciente sobre o tratamento.

Schmitt e colaboradores (2018) analisaram as bases moleculares envolvidas no processo de remodelação da pele e seus componentes como resultados do microagulhamento por meio de um modelo de pele 3D. Os autores concluíram que o procedimento induz alterações histológicas e altera a expressão de vários genes relacionados

à diferenciação epidérmica, inflamação e remodelação dérmica, levando ao estímulo da síntese de colágeno, o que pode ser benéfico para rejuvenescimento da pele ou o tratamento de cicatrizes atróficas (Figura 11).

Figura 11 - Representação de exame anátomopatológico de modelos de pele.



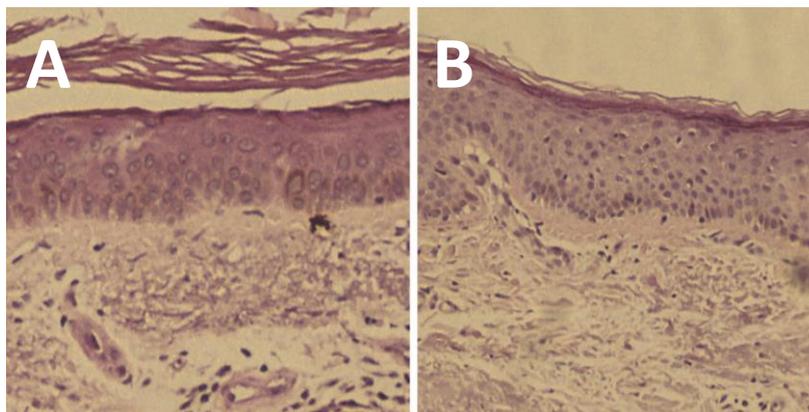
Fonte: SCHMITT et al. (2018).

Legenda: Lesões claramente definidas da epiderme e derme imediatamente após o tratamento com microagulhamento e estruturas dérmica e epidérmica quase totalmente restauradas após cinco dias. A: grupo controle no início do acompanhamento. B: grupo que realizou microagulhamento. C: grupo controle após 5 dias D: grupo que realizou microagulhamento após 5 dias. D0: imediatamente após o procedimento e D5: cinco dias após o procedimento com recuperação quase completa da epiderme. HE 100x.

Quanto aos aspectos histológicos, Fernandes e Signorini (2008) observaram em biópsia realizada quatro meses após o microagulhamento, aumento considerável na deposição de colágeno no padrão de rede, bem como aumento na quantidade de elastina. No entanto, a epiderme não mostrou sinais de anormalidades ou alteração de espessura.

Aust e colaboradores (2008), através de exame anatomopatológico, demonstraram considerável aumento na deposição de colágeno em seis meses após o procedimento (coloração de Van Gieson). O colágeno também foi depositado em um padrão de reticulado, em vez do que em feixes paralelos, como visto no tecido cicatricial habitual. Da mesma forma, a coloração para fibras elásticas mostrou um aumento de elastina seis meses após o procedimento (Figura 12 e 13).

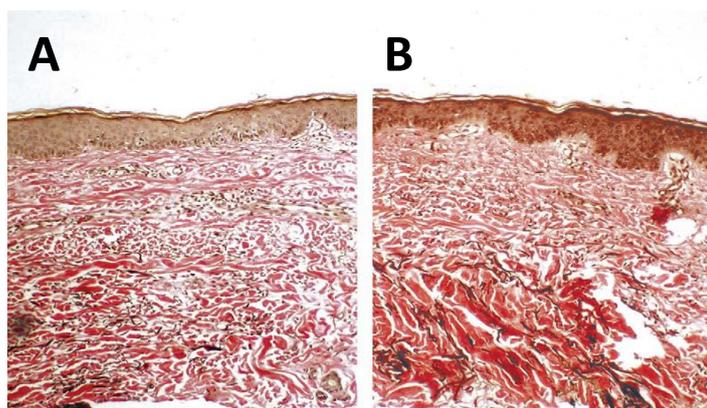
Figura 12 - Histopatologia comparativa da pele antes e 1 ano após o microagulhamento.



Fonte: Aust et al. (2008).

Legenda: A: Histopatologia de pele antes de realizar o microagulhamento. B: Epiderme um ano após o microagulhamento (sem apresentar alterações de espessura) (Coloração HE).

Figura 13 - Histopatologia para avaliação de colágeno e elastina.



Fonte: Fernandes (2005).

Legenda: A: Pele da antes do microagulhamento. B: Seis meses após o microagulhamento fibras colágenas (rosa) e elásticas (marrom) com maior densidade podem ser detectadas (Giemsa, ampliação 40x).

Moftah e colaboradores (2018), também através de análise histopatológica, coletaram amostras de pele, utilizando *punch* de 2 mm, de ambos os lados da face de 16 pacientes no início e 2 meses após a última sessão de tratamento com carboxiterapia e microagulhamento. Cada fragmento foi fixado em formol a 10% e emblocado em parafina. Posteriormente, os blocos foram cortados e submetidos à análise histológica convencional, corados com HE, tricrômico de Masson (para fibras de colágeno) e orceína (para fibras elásticas).

Neste estudo em que houve a comparação histológica entre os tratamentos e os tempos de realização, no início, as fibras de colágeno estavam desorganizadas com aumento dos espaços interfibrilares em ambos os lados da face. Após o tratamento, as fibras de colágeno tornaram-se finas e organizadas no padrão de rede com espaços interfibrilares reduzidos (MOFTAH et al., 2018).

3.5.1.5 Efeitos adversos ao microagulhamento

Foram observados efeitos adversos após o procedimento como eritema, ressecamento, dor, prurido, descamação, crostas, edema, sangramento, queimação, infecção, ulceração, formação de cicatriz, hiperpigmentação pós-inflamatória e hematomas mínimos (FERNANDES, 2005; HARRIS, NAIDOO, MURRELL et al., 2015; LIMA, 2015; FAGHIHI et al., 2017; RAMAUT et al., 2017; RANA et al., 2017;).

Uma revisão de literatura realizada por Harris e colaboradores (2015) identificou eventos adversos em 18 pacientes dos 246 avaliados em 10 estudos na revisão. Em nenhum dos estudos avaliados houve infecção bacteriana após o tratamento, apesar de que alguns deles empregaram antibióticos tópicos e orais como profilaxia.

Infecção bacteriana, embora rara, pode ocorrer em pele previamente infectada. A assepsia inadequada pode resultar em crosta que obstrui os canais desenvolvendo milias ou pústulas (FERNANDES, 2005).

A xerose cutânea instalada pela alteração da barreira cutânea (e consequente perda de água transepidérmica) secundária ao microagulhamento pode ser equilibrada com cremes hidratantes (FERNANDES, 2005).

A hiperpigmentação pós-inflamatória é complicação temida em diversos procedimentos que causam principalmente dano à epiderme, como *peelings* químicos, dermoabrasão, laser de *resurfacing*. Como o microagulhamento induz remodelação de colágeno com dano mínimo à epiderme, apesar de complicação possível, é raramente relatada nos ensaios clínicos com este tratamento. Al Qarqaz e Al-Yousef (2018) realizaram microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne e não identificaram piora da pigmentação da pele nos pacientes selecionados, sendo eles com fototipo classificados entre III-VI.

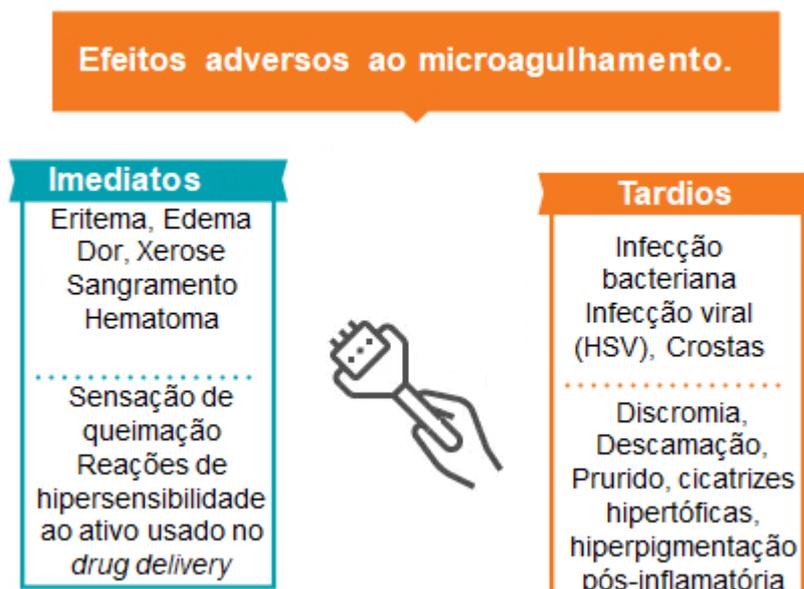
Lima (2015) identificou a hiperpigmentação pós-inflamatória após 15 dias do tratamento em 11 dos 19 pacientes do seu estudo, com resolução entre 20 a 30 dias com o uso de formulações clareadoras (LIMA, 2015).

Histologicamente, a hiperpigmentação pós-inflamatória se caracteriza pelo excesso de melanina epidérmica e incontinência pigmentar dérmica. A gravidade depende da intensidade da inflamação, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas estão envolvidas (KUROKAWA, OISO, KAWADA, 2016).

Para o tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória varias terapias tem sido utilizadas como hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico, luz intensa pulsada, laser, *peelings químicos*, entre outros (KUROKAWA, OISO, KAWADA, 2016).

São representados na Figura 14, os principais efeitos adversos relatados após o microagulhamento, todos transitórios e revertidos com o tratamento adequado o que torna o microagulhamento um procedimento seguro e eficaz (FERNANDES, 2005; HARRIS, NAIDOO, MURRELL et al., 2015; LIMA, 2015; FAGHIHI et al., 2017; RAMAUT et al., 2017; RANA et al., 2017).

Figura 14 - Efeitos adversos ao microagulhamento.



Fonte: A autora (2020).

3.5.2 *Drug delivery*

O *drug delivery* é definido como um método de administração de substâncias sobre a pele. A substância se difunde através do estrato córneo, atinge a epiderme e derme, onde é absorvida pela vasculatura cutânea, resultando em absorção sistêmica. Apresenta vantagens distintas sobre a administração endovenosa: não é invasivo, não passa pelo metabolismo hepático e permite uma absorção uniforme (DHURAT et al., 2019).

Quando a administração oral não é possível pela baixa absorção ou degradação enzimática no trato gastrintestinal (TGI) ou fígado, a técnica de *drug delivery* pode ser uma opção para a administração transdérmica de medicamentos. Este método pode fazer o transporte de substâncias como fármacos, proteínas, materiais genéticos e até vacinas (PRAUSNITZ, 2004).

Métodos como injeções hipodérmicas são consideradas as formas mais comuns da administração de medicamentos. No entanto, esta forma de administração possui limitações, como a dor associada a injeções hipodérmicas, o comprimento das longas agulhas que perfuram terminações nervosas, absorção e a variabilidade na biodisponibilidade dos medicamentos por esta via. Essas desvantagens estimularam pesquisas para o desenvolvimento de métodos alternativos de administração (CHEUNG e DAS, 2014).

O *drug delivery* possui as seguintes vantagens: ser de fácil acesso, não invasivo, seguro e efetivo. Há algumas limitações no emprego desta técnica como a barreira constituída pelo estrato córneo e suas características físico-químicas como a de ser hidrofóbica e possuir carga elétrica negativa, o que faz com que transporte de moléculas hidrofílicas e ionizadas seja cada vez mais difícil. A escolha do veículo pode facilitar o acesso de ativos na pele (KALIL, CAMPOS e CHAVES et al., 2015).

Dentre os objetivos de se aplicar o *drug delivery*, o aumento da permeabilidade e penetração de drogas transdérmicas na pele é um dos principais. A permeabilidade da pele representa o caminho a ser percorrido por uma molécula através de uma determinada espessura. A camada córnea se comporta como uma grande barreira, pois permite passagem de apenas certas moléculas como as lipofílicas e as de baixo peso molecular (AL-QALLAF e DAS, 2009; WAGHULE et al., 2019).

O uso de microagulhas é considerado uma forma indolor e um método seguro de entrega terapêutica transdérmica (CAHILL e O'CEARBHAILL, 2015; WAGHULE

et al., 2019). Através das microagulhas, compostos hidrofílicos e de alto peso molecular se tornam capazes de atravessar o estrato córneo (WAGHULE et al., 2019).

O primeiro estudo realizado para avaliar o *drug delivery* de substâncias utilizando microagulhamento foi conduzido por Henry e colaboradores (1998), em pele de cadáver. Nele foi observado aumento da permeabilidade do fármaco de escolha (calceína). Adiante, Prausnitz (2004) observou o uso de insulina em ratos diabéticos pela técnica de *drug delivery* com diminuição da glicemia em 80%. Avaliou também a penetração de proteínas antigênicas utilizadas como vacina para estimular a produção de anticorpos em porcos *in vivo* e a resposta foi similar ao método convencional de injeção intradérmica para a mesma finalidade.

A associação do microagulhamento com o *drug delivery* tem-se mostrado benéfica, pois potencializa os resultados de ambas as técnicas (HARRIS, NAIDOO, MURRELL et al., 2015, HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; KALIL et al., 2017; HOU, COHEN, HAIMOVIC et al., 2017; RAMAUT et al., 2017). Conforme Kalil, Campos, Chaves e colaboradores (2015), a associação de uma fórmula cosmética com o microagulhamento potencializa o resultado do rejuvenescimento da pele em 28%.

Milewski e colaboradores (2010) identificaram a importância das formulações e seus veículos utilizados nas substâncias empregadas em *drug delivery*. Os autores descreveram que ativos lipossomados, nanoencapsulados e lipofílicos alcançam maiores concentrações teciduais do que macromoléculas hidrofílicas. Descreveram, ainda, que as características físico-químicas das substâncias utilizadas favorecerem a permeação e atingem resultados superiores.

O uso de antioxidantes como vitamina A e C em *drug delivery* no microagulhamento tem mostrado benefícios no processo de regeneração da pele, com aumento na espessura da epiderme, aumento da expressão de genes e de proteínas responsáveis pela regeneração epidérmica (ALSTER e GRAHAM, 2017).

Kalil e colaboradores (2017) avaliaram a associação da técnica do microagulhamento e *drug delivery* de substâncias para o tratamento de estrias, manchas, acne e rejuvenescimento da pele. As substâncias utilizadas para *drug delivery* foram associação de ácido tranexâmico 0,4%, 4 hexil resorcinol 1,5%, alfa bisabolol 1%, belides 2% e TGP-2 peptídeo[®] 2%, hidroxiprolisilane 4%, ômega *active* 5%, regestril 2%, matrixyl[®] 3000 2% e IGF 1,5% em sérum. Os pacientes foram avaliados por meio do aparelho FOCCO Facial[®], o qual identifica parâmetros como: manchas, rugas, textura, poros, nível de hidratação da pele, áreas avermelhadas e porfirinas. Dos

resultados encontrados houve melhora na redução na acne (52% e 69%), melhora da textura da pele (16,2% e 10,7%), redução do número de poros (28,5%), diminuição de manchas (20,3%) e melhora de 25% da sensibilidade da pele.

Ramaut e colaboradores (2017) notaram melhores resultados quando associada a aplicação de ativos em sistema de *drug delivery* após o procedimento de microagulhamento para as seguintes finalidades: minoxidil aplicado para tratamento da alopecia androgenética; despigmentantes em melasma; o plasma rico em plaquetas (PRP) para cicatrizes atróficas de acne, e os fatores de crescimento derivado de células tronco para rejuvenescimento da pele.

Estudo realizado por Kalil e colaboradores (2015) avaliou a técnica de microagulhamento associado ao *drug delivery* para tratamento de envelhecimento cutâneo na região anterior do tórax. A substância empregada no *drug delivery* constituía-se de Juvenile[®] 2%; Phytocelltec Malus Domestica[®] 0,5%; Cell to Cell[®] 2%; Homeostatine[®] 5%; Ácido Hialurônico 2,5%; e Sêrum Anidro Fluido 30 mL. Segundo os autores, a formulação tinha como objetivo aumentar o tempo de abertura dos poros, estimular a produção de colágeno e elastina, e ação anti-inflamatória para evitar o desconforto durante a aplicação. Neste estudo, a avaliação fotográfica foi realizada pelo dispositivo Visia[®] nos aspectos rugas e pigmentação. Apesar de não haver significância estatística entre os grupos, observou-se melhora clínica com o produto-teste.

Al-Qallaf e Das (2009) determinaram as geometrias ideais para o instrumento utilizado para o microagulhamento, como o raio, a área de superfície, e o número das microagulhas a serem considerados ideais para o procedimento. Porém, outros fatores devem ser levados em consideração para melhorar a penetração de drogas na pele, como a mecânica de microagulhas representada pela força de inserção das mesmas, o espaçamento entre as microagulhas, a concentração da droga utilizada, assim como o coeficiente de difusão, a permeabilidade e a espessura cutânea.

Autores tentam trazer respostas de como reduzir o tamanho dos orifícios produzidos por microagulhas, garantindo a eficácia do procedimento e minimizando o transporte de bactérias e outras partículas estranhas indesejáveis (AL-QALLAF e DAS, 2009).

Dhurat e colaboradores (2019) tentaram identificar o tamanho molecular, a solubilidade, o pH, a concentração e a polaridade; que seriam considerados ideais para substâncias utilizadas no *drug delivery* transdérmico. No entanto, o peso molecular máximo para a entrega de substâncias através de microagulhas por via transdérmica

ainda não foi estabelecido. Em seu estudo para avaliar a penetração de substância através de microagulhamento na profundidade de 1.5 mm para *drug delivery*, foi utilizada tinta de tatuagem preta (peso molecular 380 Daltons) sobre a área tratada, antes e após do microagulhamento. A fim de examinar a penetração do corante na derme, biópsia por punch de 4 mm foi realizada e o tecido foi examinado com coloração hematoxilina e eosina. A profundidade máxima de penetração do pigmento foi na derme papilar, de 0,5 mm, e mesmo com a dilatação folicular causada pelo procedimento o pigmento não penetrou abaixo do nível do infundíbulo.

Todos os fatores de crescimento presentes no PRP possuem pesos moleculares na faixa de kiloDaltons (por exemplo, VEGF e PDGF pesam mais de 60.000 Daltons). A aplicação clínica da administração transdérmica de medicamentos tem sido limitada a fármacos lipofílicos com um peso molecular inferior a 500 Da. Além disso, o PRP é hidrofílico, enquanto que o estrato córneo que é hidrofóbico e rico em lípidos. Para ultrapassar a barreira cutânea, essas moléculas exigirão manipulação ou modificações de suas propriedades físico-químicas (BOS e MEINARDI, 2000).

As microagulhas comumente usadas para procedimentos dermatológicos são simples, sem revestimento e com uma profundidade de 1,5 mm. Na prática, essas microagulhas penetram em uma profundidade de 0,5 mm. Vários estudos demonstraram que, para o PRP ser eficaz, a terapia deve ser administrada ao nível do budo folicular, que fica a um nível de profundidade de 1 a 1,8 mm abaixo da superfície da pele, bem abaixo do que o microagulhamento pode penetrar (JIMENEZ, IZETA e POBLET, 2011).

O *drug delivery* com microagulhas, apesar de ser considerado procedimento seguro e eficaz, exige manipulação dos ativos a serem empregados para que a penetração na profundidade correta da pele seja alcançada. Mais estudos são necessários para assegurar as propriedades físico-químicas das substâncias empregadas e a penetração, de acordo com o comprimento das microagulhas.

3.5.3 Outros tratamentos para cicatrizes de acne

O tratamento para cicatrizes de acne pode ser realizado por vários métodos como lasers, *peelings* químicos, subcisão, microagulhamento, radiofrequência, preenchedores, plasma rico em plaquetas, entre outros. Há protocolos que combinam estas modalidades e em sua maioria há necessidade de repetição destas técnicas, para se obter melhores resultados (KADUNC e ALMEIDA, 2003; FRABBROCINI et al., 2009; GOODMAN, 2011; SHI, LIN, LIN et al., 2013; SHIN KANG, JEONG et al., 2014; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; CASABONA, 2018; MOFTAH et al., 2018; SOLIMAN et al., 2018; VARMA et al., 2018; MINH et al., 2019).

O tratamento deve ser individualizado levando em considerações fatores inerentes aos indivíduos como tipo de cicatriz, fototipo, experiência do médico dermatologista, período disponível para tratamento, desejos do paciente, custo, entre outros (KADUNC e ALMEIDA, 2003; FRABBROCINI et al., 2009; GOODMAN, 2011; SHI, LIN, LIN et al., 2013; SHIN KANG, JEONG et al., 2014; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; CASABONA, 2018; EL-DOMYATI et al., 2018; MOFTAH et al., 2018; SOLIMAN et al., 2018; VARMA et al., 2018; MINH et al., 2019).

O tratamento para cicatrizes de acne pode ser dividido em métodos não cirúrgicos e cirúrgicos. Não cirúrgicos: uso de preenchedores subcutâneos ou dérmicos, como o preenchimento autólogo de gordura, colágeno, ácido hialurônico e microesferas de polimetilmetacrilato. Nessa modalidade também se encontram os *peelings* químicos e microdermoabrasão. As modalidades cirúrgicas incluem excisão elíptica primária, excisão por *punch*, *punch elevation*, *punch autografting*, *dermal grafting*, *dermal planing*, subcisão, dermoabrasão e laser *resurfacing* (Quadro 3) (JACOB, DOVER e KAMINER, 2001; FIFE, 2011).

Quadro 3 - Procedimentos recomendados para tratamento de cicatrizes de acne.

Procedimento de <i>resurfacing</i>	
<i>Peelings</i> químicos Dermoabrasão	toda a face técnica CROSS
Laser <i>resurfacing</i>	ablativo/não ablativo Fracionado
<i>Lifting</i>	
Subcisão Preenchedores Elevação por <i>punch</i>	diretamente nas cicatrizes Volumizadores transferência autóloga de gordura
Técnica excisional	
Excisão por <i>punch</i> Excisão elíptica <i>Punch grafting</i>	
Outros	
Microagulhamento	
<i>Lifting</i> facial Técnicas combinadas	

Fonte: Fife (2011).

A subcisão é uma opção de tratamento com agulhas para o tratamento de cicatrizes atróficas. As agulhas atingem o subcutâneo para liberar a derme papilar das conexões de ligação dos tecidos mais profundos, que resultam no *lifting* da cicatriz (FAGHIHI et al., 2017).

O tratamento de cicatrizes deprimidas atróficas com preenchedores dérmicos de ácido hialurônico apresenta bons resultados e mínimos riscos. Hussian e colaboradores (2017) relataram caso de preenchimento de cicatriz pós-traumática com dois tipos de ácido hialurônico de diferentes tamanhos de partícula e grau de *crosslinking*. Para a sustentação mais profunda da pele, foi utilizado o Juvederm Voluma

XC (Allergan[®]), um preenchedor de ácido hialurônico biodegradável na concentração de 20 mg/mL contendo lidocaína a 0,3% com durabilidade de 24 meses. E o preenchimento da superfície da pele foi realizado com Juvederm Ultra XC (Allergan[®]). Segundo os autores, os resultados foram satisfatórios (HUSSAIN et al., 2017).

Bioestimuladores sintéticos como hidroxiapatita de cálcio e o ácido poli-L-lático melhoram a aparência das cicatrizes de acne, além de estimular a produção de colágeno da área tratada (CASABONA, 2018; FIFE, 2011).

Outras modalidades de preenchedores como os classificados em autólogos (colágeno e lipoenxertia), podem melhorar a aparência das cicatrizes por determinado tempo (GOODMAN, 2011; SOLIMAN et al., 2018).

O uso de ultrassonografia (USG) microfocada é uma tecnologia baseada em energia, que cria diferentes pontos de coagulação na derme e no tecido celular subcutâneo. O calor gerado alcança temperaturas entre 60-70 °C em pontos focais, que criam uma zona de microcoagulação menor que 1 mm³, enquanto poupa as camadas superiores como derme papilar e epiderme. O aquecimento do tecido estimula formação de um novo colágeno e remodelamento tecidual, causando em efeito de *lifting*. Transdutores de diferentes frequências permitem o aquecimento tecidual com uma profundidade entre 3-4,5 mm que corresponde a derme média, profunda e subcutâneo (CASABONA, 2018).

Casabona (2018) avaliou homens e mulheres entre 35-55 anos com cicatrizes de acne grau 3 ou 4. Foi realizado o USG microfocado em face com dois transdutores com profundidades de 3,0 mm e 1,5 mm e imediatamente após foi realizada a injeção de hidroxiapatita de cálcio. Os pacientes foram avaliados pela escala de Goodman e Baron (2006) e por questionário autopercepção. Houve uma melhora significativa entre o início do tratamento e 90 dias após, com uma diminuição na escala de gravidade de 7,6 para 3,8 pontos.

A radiofrequência microagulhada (RFM) fornece radiofrequência bipolar entre 3 e 300 GHz, age diretamente na derme e com uma variedade de microagulhas, causa dano mínimo na epiderme. Promove benefícios como melhora de rugas, melasma e cicatrizes de acne com rápido tempo de recuperação. Através das microagulhas, é possível entregar uma quantidade exata de energia de radiofrequência. O calor produzido pelo dispositivo se origina do movimento de elétrons e da condutividade do tecido alvo, causando dano ao funcionamento das glândulas sebáceas. As microagulhas em si, também induzem a secreção de fatores de crescimento e a migração de células

adjacentes. Estes procedimentos associados induzem remodelação de colágeno (RAMAUT et al., 2017; KWON et al., 2018; FAGHIHI et al., 2017).

Faghihi e colaboradores (2017) avaliaram 25 pacientes de 24-40 anos de idade com cicatriz atrófica de acne moderada à severa, em estudo *splitface*, comparando radiofrequência microagulhada isolada e associada à subcisão. Dos resultados encontrados, houve uma resposta boa em 52% dos pacientes alocados no grupo de tratamento com as duas estratégias, quando comparado a 32% do grupo com a radiofrequência microagulhada como tratamento único. Os autores concluem que a combinação de subcisão e RFM é um método seguro e eficaz para o tratamento de diversos tipos de cicatrizes de acne.

Kwon e colaboradores (2018) estudaram 25 pacientes com acne leve a moderada e compararam em estudo *split face* os tratamentos com laser diodo e radiofrequência microagulhada, sendo que os resultados referentes à acne ativa, cicatrizes de acne e textura foram melhores no lado da face que recebeu radiofrequência microagulhada.

Os métodos ablativos como, lasers, *peelings* químicos e dermoabrasão (que consiste na remoção mecânica dos tecidos mais superficiais da pele), são aqueles que causam destruição da epiderme, estimulam uma resposta inflamatória que culmina na produção por fibroblastos de feixes grossos de colágeno cicatricial. Com isso forma-se uma orientação paralela desses feixes em vez da disposição em rede de colágeno encontrado na pele normal, o que acarreta em tempo prolongado de cicatrização, fibrose da derme papilar, cicatrização excessiva, aumento da fotossensibilidade e pigmentação irregular (JACOB, DOVER e KAMINER, 2001; AUST et al., 2008; RAMAUT et al., 2017; SPRING, KRAKOWSKI; ALAM et al., 2017).

Os *peelings* superficiais são usados para o tratamento da acne comedoniana e papulopustular, são recomendados os *peelings* de ácido salicílico 20-30%, ácido glicólico 70%, ácido pirúvico 40-60%, ácido mandélico 0-25%, solução de Jessner e ácido tricloroacético (ATA) 10%. Para cicatrizes maculares, os melhores resultados são obtidos com AS 30%, AG 20-70%, solução de Jessner e ATA 10-25% (*peelings* superficiais); ácido pirúvico 40-60%, ATA 25-50% (*peelings* de profundidade média); e *peelings* combinados, como AS 25% + ATA 25-30%, solução de Jessner e ATA 35%. A escolha do *peeling* apropriado deve ser feita com base no tipo de pele do paciente, atividade da acne e tipo de cicatrizes de acne (KONTOCHRISTOPOULOS e

PLATSIDAKI, 2017; SPRING, KRAKOWSKI; ALAM et al., 2017; SOLIMAN et al., 2018).

Peelings químicos médios e profundos são exemplos de tratamentos que estimulam a produção de colágeno levando a atenuação de rugas, melhora da textura da pele, fotodano, rejuvenescimento, lesões actínicas, ceratoses, acne, e cicatrizes de acne. Possuem longa recuperação e têm efeitos adversos, como pigmentação pós-inflamatória, fotossensibilidade, eritema persistente e discromias (LIMA e LIMA, 2013; AL QARQAZ, AL-YOUSEF 2018; EL-DMOYATI et al., 2018).

A técnica CROSS envolve a aplicação de ATA em altas concentrações, em áreas focais de cicatrizes de acne atrófica. É necessário um número de 5-6 sessões do procedimento para se alcançar resultados satisfatórios. Este procedimento é bem tolerado em todos os tipos de pele, incluindo pacientes com fototipos mais altos (FIFE 2011; PAVLIDIS e KATSAMBAS 2017).

Rana e colaboradores (2017) avaliaram a comparação de duas estratégias para tratamento de cicatrizes de acne, o microagulhamento associado ao *peeling* de ácido glicólico a 70%, e o microagulhamento como estratégia única. O composto a 70% pode penetrar na derme papilar superior e causar modulação de fibroblastos, resultando em aumento da síntese de tecido conectivo. Na epiderme, reduz o conteúdo de melanina e melhora da hiperpigmentação. No entanto, mais sessões (5-8) podem trazer benefício adicional.

Em 2016, Kurokawa e colaboradores avaliaram 31 pacientes com cicatriz de acne moderada a grave sob tratamento com *peeling* químico contendo ácido glicólico a 20%, aplicado em quatro sessões, com um a dois meses de intervalo. Dentre os benefícios do ácido glicólico, foram destacadas a descamação superficial da camada córnea, a regeneração epidérmica, a remoção de *plugs* foliculares, a redução de síntese de melanina, a aceleração da síntese de colágeno pelos fibroblastos e a inibição da colonização pelo *P. acnes*.

Um outro estudo indiano comparou o microagulhamento isolado e microagulhamento associado a *peeling* de ácido glicólico a 35%, com melhora de 31% e 63% respectivamente. Os resultados foram analisados de acordo com a escala de avaliação clínica de cicatriz de acne, tradução do francês: Echelle d'Evaluation clinique des Cicatrices d'acne (SHARAD, 2011).

Garg e Baveja (2014) combinaram microagulhamento, subcisão e ATA 15% em 50 pacientes. Os pacientes foram avaliados pela escala qualitativa de Goodman e

Baron (2006) antes e após os procedimentos e todos tiveram melhora significativa com redução da gravidade de classificação com os tratamentos propostos.

No que diz respeito à combinação de *peelings* químicos com outros procedimentos, em revisão de literatura realizada por Iriarte e colaboradores (2017), nos sete estudos que realizaram microagulhamento para cicatrizes de acne atróficas e hipertróficas, em combinação com técnicas como ATA 15% e ácido glicólico a 35%, foram identificados diminuição das cicatrizes com avaliação pela escala de Goodman e Baron (2006) e aumento da produção de colágeno com resultados estatisticamente significativos.

O tratamento com laser é um tratamento considerado simples e eficaz e também é indicado para acne e cicatrizes. Atualmente dispomos de diferentes tipos de lasers, incluindo não-ablativos e ablativos. O mecanismo envolve estímulo dos fibroblastos, colágeno e elastina, para reparo da derme (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017; SOLIMAN et al., 2018).

Os lasers ablativos como o de CO₂ e *erbium-yttrium-aluminum garnet* laser (Er: YAG), são mais comumente usados para o tratamento de cicatrizes de acne (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017). Embora considerado tratamento eficaz, é geralmente associado aos danos significativos da epiderme e membrana basal, que podem causar alterações pigmentares (FAGHIHI et al., 2017).

O laser Er: YAG é um laser ablativo que emite luz com comprimento de onda de 2940 nm e reduz os danos às estruturas vizinhas (PAVLIDIS e KATSAMBAS 2017).

O laser ablativo de CO₂ de 10.600 nm tem como cromóforo a água. Este promove melhora clínica e sustentada com uma única sessão de tratamento (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017). Baseia-se na fototermólise fracionária, que cria zonas microscópicas de lesão térmica e poupa zonas de pele não lesionadas, o que ajuda na reepitelização, contração de tecido, e formação de colágeno. Promove melhora do aspecto de rugas e cicatrizes de acne; no entanto, seu uso é limitado devido à recuperação prolongada após o procedimento (AAL et al., 2017).

O desenvolvimento de métodos não ablativos para tratamento de cicatrizes de acne promove neocolagênese dérmica, preservando o estrato córneo e a função de barreira epidérmica. O uso de energia na modalidade não-ablativa (por exemplo, os lasers não ablativos fracionários e luz intensa pulsada) para este propósito, mesmo que

com dano mínimo, ainda envolve lesão térmica e necrose da pele (RAMAUT et al., 2017).

Eles diminuem o risco de efeitos colaterais e tem mais rápida recuperação quando comparado ao laser ablativo. Entre os lasers não-ablativos mais usados, estão o *neodymium-doped yttrium aluminum garnet* (Nd:YAG) 1320 e 1064 nm, e lasers de diodo de 1450 nm (PAVLIDIS e KATSAMBAS 2017).

O laser Nd: YAG de 1.320 nm penetra na pele sem danificar a camada epidérmica. O laser Nd: YAG de 1064 nm penetra mais profundamente na derme e exibe uma maior extensão de absorção por oxihemoglobina e melanina. Existem vários tipos de lasers Nd: YAG de 1064 nm, incluindo os de pulsos curtos, os de pulsos longos e *Q-switch*. Em geral, os resultados clínicos para cicatrizes atróficas variam entre 20% e 30% de melhora média, entretanto, a recuperação e os efeitos colaterais são favoráveis comparados com os ablativos (PAVLIDIS e KATSAMBAS, 2017).

O tratamento com laser diodo com comprimento de onda de 1450 nm tem a água como o principal cromóforo. O mecanismo de ação se dá através do aquecimento da glândula sebácea e de estruturas associadas, levando subsequentemente ao comprometimento da atividade destas glândulas e da atividade inflamatória. Há melhora consequentemente da seborreia e da inflamação. Dentre as limitações listadas, a dor é a principal relatada (KWON et al., 2018).

O laser *erbium glass* com 1550 nm de comprimento de onda usa a água como cromóforo, produz fototermólise fracionada com coagulação da epiderme, preservação do estrato córneo, e permite uma recuperação mais rápida que os ablativos (ANTONIO, ANTONIO e TRÍDICO, 2017).

Saluja e colaboradores (2017) avaliaram 10 pacientes tratados com laser fracionado não ablativo para o tratamento de cicatrizes de acne. Os autores utilizaram como instrumentos de avaliação fotografias, e aplicação de escalas por dois dermatologistas (Escala de 2 pontos: 0=apropriado, 1=não apropriado), assim como a avaliação de parâmetros incluindo eritema, edema, formação de bolhas, crostas, novas cicatrizes ou queloides; e hiperpigmentação, classificados em uma escala de 4 pontos (0=ausente, 1=leve, 2=moderado e =grave). Ao final de 4 meses de acompanhamento, as cicatrizes de acne obtiveram melhora, sendo quatro pacientes com melhora de 1-25%, cinco pacientes com melhora de 26-50%, e um de 51-75%. Nenhum paciente teve piora das lesões e o procedimento foi bem tolerado.

Outra modalidade para o tratamento de cicatrizes de acne é o uso de PRP, um concentrado autólogo de plaquetas que é obtido através de punção venosa periférica. O concentrado é centrifugado em três camadas: plasma pobre em plaquetas, PRP e eritrócitos. O plasma rico em plaquetas contém fatores de crescimento, como PDGF, TGF-beta, VEGF, FGF, KGF e EGF, bem como moléculas de adesão celular. Acredita-se que, com sua aplicação, ocorra estímulo à síntese protéica, remodelação de colágeno e cicatrização de feridas (SOLIMAN et al., 2018).

Em relação a sua aplicação após procedimentos de *resurfacing*, o PRP diminuiu significativamente o eritema pós-tratamento, reduz a gravidade do eritema, bem como encurta sua duração (AAL et al., 2017).

Dos dados de literatura encontrados, um grupo italiano que realizou um estudo *split face* com microagulhamento e usou PRP em 12 pacientes, obtiveram redução nos escores de gravidade de cicatrizes de acne, porém sem significância estatística (FABBROCINI et al., 2011)

Estudo realizado por El-Domyati e colaboradores (2018) avaliou a combinação de microagulhamento com ATA 15% ou PRP para rejuvenescimento, em 24 pacientes com biopsia de pele e histometria. Este estudo exibiu resultados mais promissores com a combinação de microagulhamento e PRP, quando comparado com microagulhamento isolado ou combinado com ATA (EL-DOMYATI et al., 2018).

Shoenberg e colaboradores (2019) também avaliaram a combinação de microagulhamento e PRP. Este efeito sinérgico ofereceu uma abordagem única de tratamento. Vale ressaltar que não há protocolo padronizado para obter PRP, assim como da concentração padronizada usada.

Um estudo egípcio comparou 45 pacientes randomizados em três grupos (microagulhamento combinado com PRP, aplicação focal de ATA 100%, e injeção intralesional de PRP). Os autores observaram melhora significativa com nos três grupos de tratamento (NOFAL, HELMY, NOFAL et al., 2014).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em publicação de 22/07/2014: “Segundo Parecer nº 20/2011 do Conselho Federal de Medicina, datado de 12 de julho de 2011, o uso do PRP é considerado experimental, sem comprovado grau de utilidade e definitivo uso dentro da prática terapêutica com evidências científicas robustas”.

Outra modalidade para o tratamento de cicatrizes de acne é a carboxiterapia ou terapia com CO₂, que se refere ao tratamento cutâneo e subcutâneo com a administração

de gás CO₂. No tecido, o CO₂ reage com moléculas de água resultando em ácido carbônico molecular, que reduz o pH tecidual. Quanto menor o pH, mais fraca a ligação entre a hemoglobina e o oxigênio, levando à sua liberação, e vasodilatação da microcirculação, acompanhada de aumento do fluxo sanguíneo periférico. Esta seria a explicação para remodelação de colágeno promovida por este procedimento, que atua promovendo a lipólise, melhora das rugas, das cicatrizes de queimaduras e cirúrgicas, das estrias e celulite (MOFTAH et al., 2018).

Moftah e colaboradores (2018) compararam os tratamentos para cicatrizes de acne: carboxiterapia e microagulhamento, e com a realização de biópsias de pele antes e após os tratamentos, assim como a histometria para avaliar espessura epidérmica. Dos resultados encontrados, houve diminuição significativa das cicatrizes de acne (*icepick, rolling e boxcar*) após microagulhamento, mas sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Em conclusão, tanto a carboxiterapia quanto o microagulhamento foram consideradas modalidades de tratamento simples, toleráveis, seguras e não invasivas para o tratamento de cicatrizes pós-acne. A análise histopatológica foi semelhante em ambos os tratamentos.

Em virtude da impossibilidade da remoção completa das cicatrizes de acne, diversas são as modalidades de tratamento e suas associações. As diferentes possibilidades de tratamentos devem ser explicadas ao paciente, juntamente com os possíveis efeitos adversos e complicações. Possíveis riscos e benefícios precisam ser abordados para cada procedimento discutido (KADUNC e ALMEIDA, 2003; FRABBROCINI et al., 2009; GOODMAN, 2011; SHI, LIN, LIN et al., 2013; SHIN KANG, JEONG et al., 2014; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; CASABONA, 2018; MOFTAH et al., 2018; SOLIMAN et al., 2018; VARMA et al., 2018; MINH et al., 2019).

3.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QoL) pode ser definida como a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, levando em conta seus objetivos, expectativas e preocupações (TAN et al., 2017). De acordo com Grando (2015), é importante mensurar a QoL em Dermatologia, devido ao impacto no estado emocional, nas relações sociais e atividades de vida diária, que as doenças dermatológicas podem causar.

A presença de acne e suas cicatrizes impactam a qualidade de vida dos seus portadores, pode ocasionar a estresse emocional e estigmas físicos. Apesar de ser uma condição benigna, consequências psicossociais podem ser devastadoras para alguns indivíduos, gerando inclusive ideação suicida, depressão, ansiedade, constrangimento, entre outros sintomas. Considerando o fato de a acne acarretar tais efeitos, tratamentos precoces e efetivos devem ser instituídos (MALLON et al., 1999; GRANDO, 2015; ASAI, BAIBERGENOVA, DUTIL, et al., 2016; AWAD, MORSY, SAYED et al., 2017; SALUJA, WALKER, SUMMERS et al., 2017; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; CASABONA, 2018).

Na adolescência, o paciente apresenta o maior pico de incidência de acne, momento em que lida com mudança na imagem corporal, sexualidade e socialização. Este impacto deve ser avaliado, devido à influência negativa que a doença pode apresentar. Acredita-se que haja uma relação linear entre a gravidade clínica da acne e o seu impacto na qualidade de vida. Diante disto, vê-se a necessidade da avaliação deste impacto, com instrumento específico, de fácil administração e interpretação (FEHNEL et al., 2002; VARMA et al., 2018).

Para mensurar o impacto dos efeitos psicossociais da acne e cicatrizes na vida dos pacientes, devem ser empregados instrumentos adequados para uso em ensaios clínicos. Tais ferramentas devem ser validadas, reprodutíveis, e apresentar correlação entre impacto na qualidade de vida e gravidade da acne, de acordo com as respostas obtidas nos questionários. Ainda, é importante que possuam sensibilidade para detectar alterações após a terapêutica empregada no tratamento da acne e suas complicações, tais como as cicatrizes (MARTIN et al., 2001).

O *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), instrumento autoadministrado aplicado para avaliar qualidade de vida em doenças dermatológicas em geral, foi originalmente desenvolvido e publicado pela clínica de Dermatologia do Hospital Universitário do País de Gales. Desde 1992, tem sido utilizado para a avaliação de

diversas doenças (acne, eczema, psoríase) para estimar mudanças na qualidade de vida antes e após a intervenção terapêutica (HAHN et al., 2001; LOO et al., 2003). É um instrumento validado para pacientes com idade maior ou igual a 16 anos, autoadministrado, contendo 10 questões, as quais avaliam a percepção do paciente sobre o impacto provocado pelas doenças de pele durante a última semana. Demanda aproximadamente 3-5 minutos para sua aplicação, avalia seis categorias: 1) sintomas e sentimentos, 2) atividades diárias, 3) lazer, 4) trabalho/estudo, 5) relações pessoais e 6) tratamento. A pontuação obtida varia de 0 a 30, e quanto maior a pontuação, maior a incapacidade observada (FINLAY e KHAN, 1994; KLASSEN et al., 2000; ZACHARIAE et al., 2000; LEWIS e FINLAY, 2004; WEBER et al., 2006; GRANDO, 2015).

Klassen e colaboradores (2000) apontaram como vantagem do DLQI a avaliação de áreas importantes que afetam a qualidade de vida não avaliadas por outros instrumentos genéricos com a mesma função; como constrangimento geral, atividades esportivas e relações sexuais; atividades substancialmente prejudicadas em pessoas com acne.

Han e colaboradores (2001) empregaram o DLQI como ferramenta de avaliação de gravidade em doenças dermatológicas, devido a sua facilidade de administração e de uso. Aplicaram-no em conjunto com o *Dermatology Index of Disease Severity* (DIDS) - instrumento para estadiamento da gravidade de doenças inflamatórias da pele, e constataram que as respostas obtidas através do DLQI não diferiram significativamente entre homens e mulheres, e que os pacientes pareciam ser capazes de preencher o questionário sem dificuldades. Ainda, a pontuação obtida por ambos os instrumentos foi semelhante.

Loo e colaboradores (2003) compararam as respostas assinaladas entre os questionários DLQI nas versões ilustrada e textual e concluíram que a primeira pode ser útil para melhorar a compreensão e aumentar aceitabilidade das questões. Além disso, pode ser visto como uma contribuição confiável e comparável às traduções de diversas linguagens, com o objetivo de transpor as barreiras culturais e dificuldades na tradução fiel do questionário.

Maloon e colaboradores (1999) demonstraram que a acne provoca incapacidade social e psicológica, grave o suficiente para ser detectada usando instrumentos genéricos de avaliação. Além disso, em seu estudo, a maioria dos pacientes negou a doença, apesar de terem respostas com impacto na qualidade de vida

semelhantes aos pacientes com doenças crônicas. Os autores empregaram os instrumentos DLQI, *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) visando correlacionar o impacto da QoL com o grau de acne obtido na avaliação clínica. Porém, notaram fraca correlação entre instrumentos genéricos e específicos empregados.

Para avaliar qualidade de vida em pacientes de 4-16 anos de idade, existe o Questionário de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI). As pontuações obtidas variam de (0-1) sem impacto na qualidade de vida, (2-5) pouco efeito, (6-10) moderado efeito, (11-20) muito efeito e (21-30) muitíssimo efeito na qualidade de vida, com pontuações em escores respectivamente de 1-5 (FINLAY e KHAN, 1994; ZACHARIAE et al., 2000; LEWIS e FINLAY, 2004; GRANDO, 2015; WEBER et al., 2006).

Os questionários *Skindex* e *Dermatology-Specific Quality of Life* (DSQL) também avaliam qualidade de vida em Dermatologia. O primeiro é autoaplicável, demora em média 15 minutos para ser respondido, é composto por 61 itens, com escores de 0-100, e apresenta também versão simplificada; o *Skindex-29*, o qual pode ser respondido em apenas 5 minutos. O segundo, denominado índice de QoL, específico para Dermatologia, é conhecido por ser de fácil compreensão, possuir 52 itens gerais e 43 específicos, sendo 9 relacionados ao bem-estar emocional (CHREN et al., 1996; MARTIN et al., 2001; WEBER et al., 2006). Em 1998, Anderson e Rajagopalan demonstraram que o DSQL é uma ferramenta prática, válida, confiável, sensível às pequenas e moderadas melhorias propiciadas pelo tratamento da acne e, portanto, psicometricamente sólida para uso em ensaios clínicos em Dermatologia.

Outros instrumentos específicos foram desenvolvidos ao longo do tempo para avaliar o impacto da acne na qualidade de vida, como o *Assesment of the Psychological and Social Effects of Acne* (APSEA), *Acne Disability Index* (ADI), *Cardiff Acne Disability Index* (CADI), *Acne-Quality of Life Scale* (AQoL), *Acne-Quality of Life* (Acne-QoL) (MOTLEY e FINLAY, 1989; MOTLEY e FINLAY, 1992; OAKLEY, 1996; MARTIN et al., 2001; FEHNEL et al., 2002; WEBER et al., 2006).

O APSEA avalia efeitos sociais e psicológicos, composto de 15 questões, e algumas delas, respondidas com escalas visuais, o que facilita o entendimento (FEHNEL et al., 2002; WEBER et al., 2006).

O índice de incapacidade para acne (ADI) é composto de 48 questões que correlacionam os impactos sociais e psicológicos na vida do paciente com a gravidade da acne. Avalia aspectos como: agressão, frustração, aparência, embaraço, hábitos de

nadar, sexo oposto, relações sociais, passeios/jantares, e prática de esportes. Há uma versão abreviada, considerada mais adequada à prática clínica, e pode ser utilizada para comparações antes e após tratamentos (MOTLEY e FINLAY, 1989; MORLEY e FINLAY, 1992; OAKLEY, 1996; MARTIN et al., 2001; FEHNEL et al., 2002; WEBER et al., 2006).

O Acne-QoL foi desenvolvido para mensurar o impacto da acne facial em quatro dimensões na qualidade de vida do paciente. Compreende 19 questões, as quais se referem à acne facial e a percepção própria pelo paciente, aspectos sociais, emocionais e sintomas de acne. Tem aplicabilidade, validade e correlaciona-se mais com a gravidade relatada pelo paciente do que pelo médico (FEHNEL et al., 2002; WEBER et al., 2006; MARTIN et al., 2001). Ainda, os autores relataram que os questionários CADI e o DLQI têm seus escores de avaliação de qualidade de vida correlacionados também com a gravidade da acne na face e tronco. O que pode ser uma limitação encontrada no AcneQoL, que avalia apenas a acne facial. De acordo com GRANDO (2015), os instrumentos de maior confiabilidade para a avaliação de melhora (antes e depois) de tratamentos em ensaios clínicos são o Acne-QoL e o CADI, sendo o segundo considerado o melhor instrumento utilizado para a prática clínica.

Instrumento validado para língua portuguesa, o CADI é um questionário que mensura a incapacidade induzida pela acne e contempla cinco perguntas relativas ao último mês. É autoaplicável, desenvolvido para adultos jovens e adolescentes, aborda consequências psicológicas, sociais e auto percepção. Cada questão tem quatro respostas possíveis, com no máximo três pontos cada, e a pontuação varia de zero a 15 pontos. Seus escores variam de a) 0-5: impacto leve na qualidade de vida, b) 6-10: moderado, c) 11-15: grave. É um questionário de fácil aplicação e interpretação e com elevada sensibilidade. As questões 1 e 2 se referem a aspectos sociais, a questão 3 é direcionada a acne no tronco, a questão 4 aos aspectos psicológicos e a 5 à auto percepção. É uma ferramenta capaz de identificar pacientes com baixa autoestima e, ainda, avalia o efeito do tratamento (WEBER et al., 2006; GRANDO, 2015).

O estresse oxidativo e a peroxidação lipídica têm papel importante na patogênese da acne, além de afetar a produção fisiológica de fatores neurotróficos cerebrais. Devido a esta interação, a acne e suas complicações podem estar associadas à ansiedade e à depressão, o que se correlaciona com as médias de pontuações elevadas no questionário CADI, para os pacientes com acne moderada a grave (AWAD et al., 2018).

Desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1994, o *World Organization Quality of Life Assessment* (WHOQOL-100) é composto por 100 questões que avaliam a qualidade de vida em 4 aspectos: físicos, psicológicos, relações sociais e o meio ambiente. É um instrumento abrangente que demanda longo tempo para sua execução. Para reduzir o tempo de aplicação e tornar este questionário mais simples, foi desenvolvido o *WHOQOL-Brief*, que contém 26 questões e abrange as mesmas categorias de avaliação (THE WHOQOL GROUP, 1995; THE WHOQOL GROUP, 1998; FLECK et al., 1999; WEBER et al., 2006).

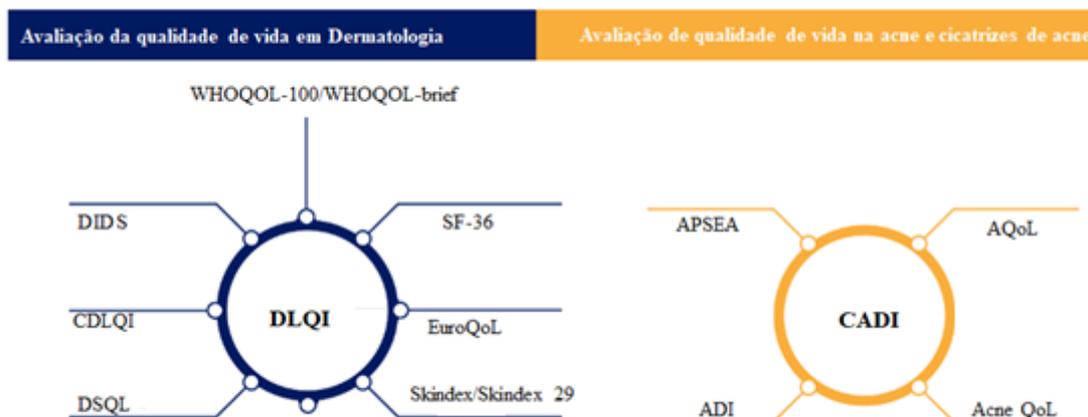
São descritos também outros questionários, como o SF-36, questionário genérico de avaliação de QoL. Considerado curto e completo, ele avalia 8 domínios por meio de 36 questões sobre a capacidade funcional, física, dor, estado geral de saúde, saúde mental, aspectos emocionais, sociais e vitalidade (WEBER et al., 2006; ZHANG et al., 2012).

O *Sickness Impact Profile*, denominado perfil de impacto da doença (SIP) avalia o estado de saúde de determinada população, aplicado com o objetivo de melhorar os coeficientes de morbi-mortalidade e de redução do impacto das doenças nas atividades diárias. Composto por 136 afirmações, ele é reproduzível e tem sido empregado para avaliar o impacto da acne, da psoríase e da dermatite atópica na vida dos pacientes (KLASSEN et al., 2000; WEBER et al., 2006).

Também para avaliação do *status* de saúde e da qualidade de vida, é citado o uso instrumento genérico EuroQol (EQ-5D). Ele é validado e composto por 5 itens relacionados à mobilidade, ao autocuidado, às atividades de vida diária, à dor ou ao desconforto, ansiedade e depressão. É composto de uma escala visual análoga, que vai de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável). Esta pontuação fornece uma autoavaliação do *status* de saúde atual (DEVLIN e BROOKS, 2017). Apesar das informações coletadas por meio de instrumentos genéricos serem úteis, a associação com informações oriundas de instrumentos mais específicos pode ser um recurso complementar (KLASSEN et al., 2000).

Como demonstrado, existem vários questionários validados para comparação de resultados obtidos após os tratamentos em Dermatologia, sejam eles, instrumentos genéricos ou específicos para a doença estudada (Figura 15). A seleção do questionário ideal para cada estudo, no entanto, dependerá do tipo de doença avaliada, do perfil de paciente selecionado e do tipo de estudo realizado.

Figura 15 - Questionários de avaliação de qualidade de vida.



Fonte: A autora (2020).

Adaptado de Motley e Finlay (1989); Motley e Finlay (1992); Finlay e Khan (1994); Chren et al. (1996); Oakley, (1996); Fleck et al. (1999); Klassen et al. (2000); Zachariae et al. (2000); Martin et al. (2001); Fehnel et al. (2002); Lewis e Finlay (2004); Weber et al. (2006); Zhang et al. (2012) e Grando (2015).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego, de natureza experimental e modelo de pesquisa quantitativa, realizado em hospital universitário e em pacientes apresentando cicatriz de acne e sem tratamento pelo período mínimo de 180 dias antes da intervenção proposta.

A randomização foi realizada por meio do *software* Excel, alocando os pacientes de forma aleatória e igualitária (n=15) em grupo 1 (intervenção = duas sessões de microagulhamento) ou em grupo 2 (intervenção = duas sessões de microagulhamento associadas ao *drug delivery* de EGF), com posterior perda de seguimento de 2 pacientes, um de cada grupo.

O delineamento do estudo foi inteiramente ao acaso com respostas repetidas no tempo. As respostas analisadas foram os parâmetros identificados no dispositivo tecnológico (VISIA®) para análise multiespectral, e as respostas obtidas através dos questionários CADI e DLQI, assim como os valores obtidos na escala de classificação de acne de Goodman e Baron (2006). Os grupos analisados ao longo do tempo foram formados através de uma combinação entre tratamentos (1 e 2) e sexo (feminino e masculino), constituindo-se em quatro grupos.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes foram informados dos objetivos, da metodologia e da duração do estudo, dos benefícios possivelmente esperados e das restrições relacionadas ao estudo. Após esclarecimentos oral e por escrito, o (a) paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), caso concordasse em participar voluntariamente. Antes do tratamento, cada paciente passou por um exame clínico com médica Dermatologista para avaliação do estado geral de saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF sob o número de protocolo 2.702.622 (Anexo A). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013.

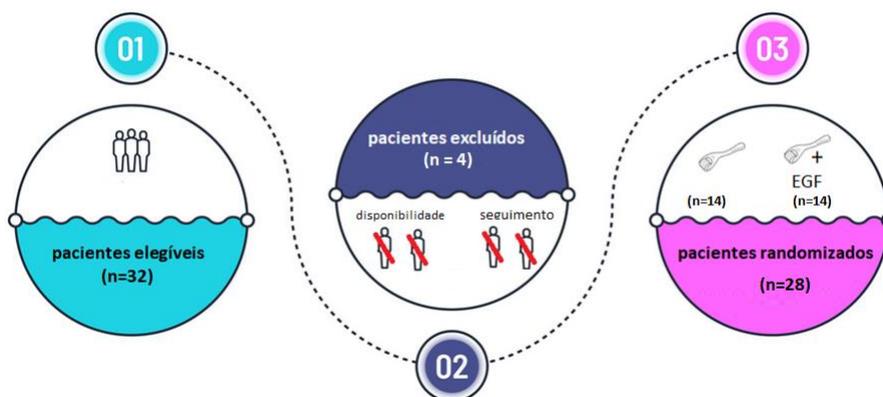
4.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Dentre os indivíduos que procuraram atendimento no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário/Centro de Atendimento à Saúde (HU/CAS) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), inicialmente foram considerados elegíveis (n=30) pacientes com diagnóstico clínico de presença de cicatrizes de acne, de ambos os sexos, com idade entre 18-45 anos, fototipo II-V de Fitzpatrick, considerados saudáveis após exame clínico e que não fizessem uso de nenhum tipo de tratamento dermatológico ou estético nos últimos 6 meses em face, de forma tópica e/ou injetável, e também oral.

Foram considerados critérios de exclusão para a participação do projeto, os pacientes que estivessem em período de gravidez/lactação, que apresentassem fotossensibilidade, imunossupressão, infecção ativa (como herpes simples, impetigo, tinea entre outras), tipos graves de acne (acne conglobata e fulminante), predisposição a formação de queloides, presença de malignidades cutâneas, alergia autodeclarada ao EGF ou ao anestésico. Foram excluídos também os pacientes que não tinham disponibilidade para participar do período do estudo; pacientes em uso de antiplaquetários ou anticoagulantes de uso contínuo, que pudessem interferir no reparo da pele após o procedimento; ou outra condição que o médico julgasse incapacitante para a participação no projeto (KADUNC e ALMEIDA, 2003; KALIL, CAMPOS, CHSAVES et al., 2015; RAMAUT et al., 2017; RANA, MENDIRATA e CHANDER, 2017; VARMA et al., 2018; MINH et al., 2019).

Dentre os pacientes elegíveis, dois foram excluídos do estudo por não apresentarem disponibilidade para participar de todas as etapas necessárias da pesquisa. Portanto, a amostra foi inicialmente composta por 30 pacientes. E após este período de seleção, dois pacientes representaram perdas de seguimento por não completarem todas as etapas propostas., totalizando 28 pacientes. Na Figura 16, tem-se a representação esquemática da seleção dos pacientes.

Figura 16 - Representação esquemática do processo de seleção dos pacientes.



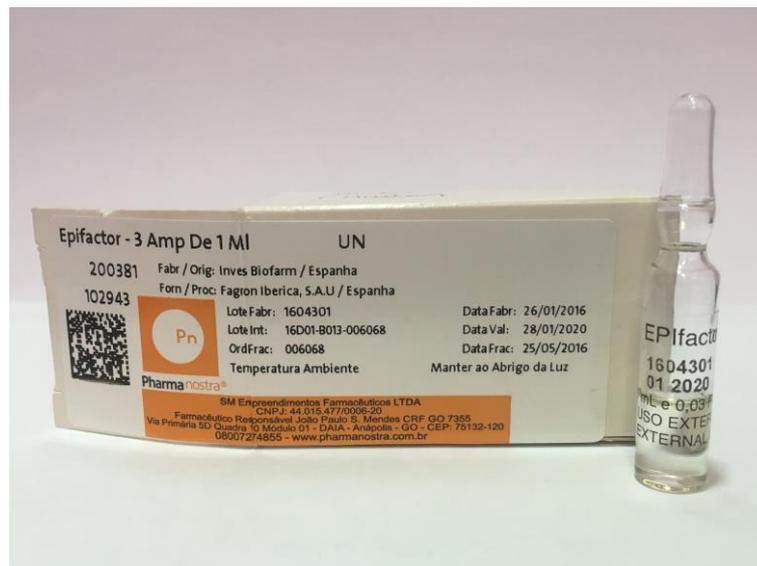
Fonte: A autora (2020).

4.4 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO

O procedimento dermatológico foi gratuito e a intervenção foi realizada em ambiente hospitalar (HU-CAS/UFJF) no mesmo dia em que o paciente compareceu ao hospital para consulta rotineira, sem custo adicional de transporte.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 14 indivíduos cada, em que foram realizadas duas sessões de microagulhamento, a saber: (i) aplicação de 1 mL de fator de crescimento epidérmico (EPIfactor® em 30 g de veículo – 4000 ng/g, Infinity Pharma/Fagron Iberica, S.A.U, Espanha) (Figura 17) (tempo 1 e tempo 2) após as sessões de microagulhamento; (ii) aplicação de 1 mL solução de placebo (solução fisiológica estéril).

Figura 17 - Fator de crescimento epidérmico utilizado no projeto (EPIfactor®).



Fonte: A autora (2020).

O dispositivo manual descartável utilizado foi o *dermaroller* (DrRoller MTS Roller, MiRoll, Coreia), contendo cilindro móvel, com 8 fileiras de agulhas de 2 mm de aço inox, totalizando 192 agulhas.

Com o objetivo de minimizar o desconforto a superfície cutânea facial foi higienizada com etanol 70% e, a seguir, foi realizado o bloqueio anestésico empregando-se lidocaína 2% e lidocaína 4% em creme (tópica).

Não foi realizado preparo prévio da pele com derivados de retinóides ou despigmentantes para que não houvesse viés de confusão no estudo, o que também representou critério de exclusão do estudo, caso os pacientes estivessem em uso dos mesmos.

Cada região foi perfurada 8-10 vezes, em diferentes direções (vertical, para cima e para baixo, horizontal, direita e esquerda, e ambos os sentidos diagonais). O objetivo da intervenção foi causar petéquias uniformes em toda a face capaz de estimular a liberação de fatores de crescimento, com *endpoint* a ser identificado na pele de púrpuras. Ao final do procedimento, foi aplicada solução fisiológica (cloreto de sódio 0,9%) estéril na pele.

Como cuidados pós-procedimento, foi orientado o uso de filtro solar de FPS 30 e fator de proteção ultravioleta A (FPUVA 10) após 24 horas do procedimento, e uso de

hidratante, os quais foram fornecidos gratuitamente aos pacientes pelos pesquisadores, e os produtos foram da mesma marca.

Embora a técnica de microagulhamento estimule formação de colágeno na derme, também pode causar dano mínimo à epiderme e aos vasos dérmicos, o que justifica o eritema e discreto edema nas áreas tratadas no pós-procedimento imediato. O eritema durou em média 24 horas na maioria dos pacientes. A alteração epidérmica foi controlada, exceto em dois casos de hiperpigmentação, que foram resolvidos com clareadores tópicos de uso domiciliar. Não houve nenhum efeito colateral grave atribuído ao procedimento em qualquer um dos pacientes.

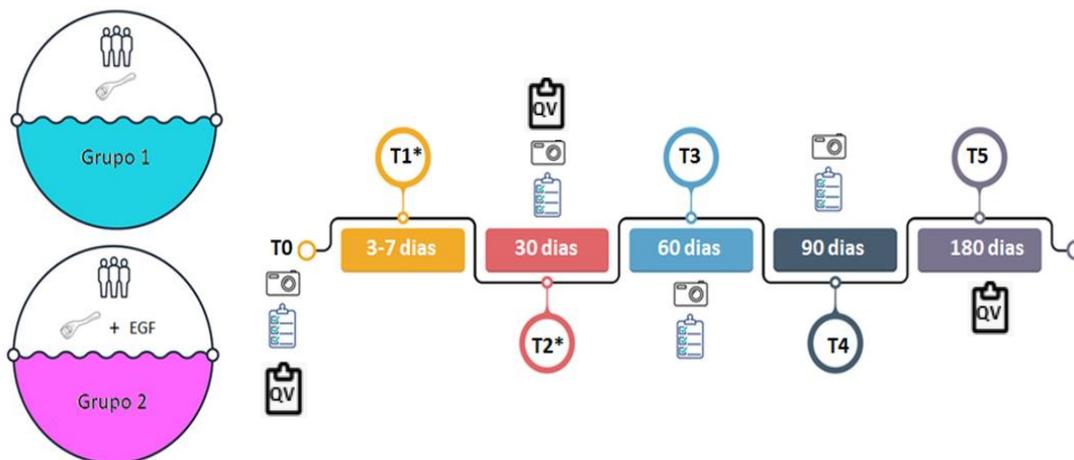
Oito pacientes apresentaram pústulas após o procedimento e foram tratados com azitromicina oral 500 mg/dia, por 3-5 dias a depender da resposta individual, e os medicamentos foram fornecidos aos pacientes.

4.5 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Foram realizadas a avaliação clínica, a quantificação das cicatrizes de acne com a aplicação da escala global de avaliação de cicatrizes de acne (Escala Global de Goodman e Baron, 2006), o registro fotográfico da face para análise multiespectral das condições da pele (cicatrizes, textura, manchas, poros, evidência de bactérias nos poros, e rugas), a aplicação de questionário de avaliação subjetiva (DLQI), questionário de avaliação de acne voltado à prática clínica (CADI), adaptado para cicatrizes de acne. Todos estes instrumentos foram executados para cada paciente sempre pelo mesmo investigador. Foi assegurado o respeito, o sigilo e a confidencialidade das informações dos pacientes.

O esquema das estratégias executadas no estudo está resumido na Figura 18.

Figura 18 - Representação esquemática do desenho do estudo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: No Tempo zero (T0) foram realizadas as seguintes etapas, avaliação clínica e classificação das cicatrizes de acne pela escala de Goodman e Baron (2006), análise multiespectral da pele, e avaliação da qualidade de vida (QOL) pelos questionários DLQI e CADI. No tempo 1, que corresponde a 3-7 dias após o T0 foi realizada a primeira sessão de microagulhamento (destacado pelo asterisco *) isolado (grupo 1) ou associado ao EGF (grupo 2). No T2 (30 dias após T1), foi realizada a segunda sessão de microagulhamento, avaliação por imagem multiespectral, avaliação clínica e avaliação da qualidade de vida. No T3 (60 dias após T1) e no T4 (90 dias após T1), análise multiespectral e avaliação clínica. No T5 (180 dias após T1) foi avaliada qualidade de vida.

4.5.1 Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados clinicamente pela autora deste trabalho (médica Dermatologista) por meio da escala validada para cicatrizes de acne de Goodman e Baron (2006) (Anexo B), a qual classifica as cicatrizes de acne em macular, leve, moderada ou grave, nos tempos T0, T2(30 dias), T3(60 dias) e T4 (90 dias).

4.5.2 Análise multiespectral das condições da pele da face

Nas visitas *baseline* (T0) e (T2), (T3) e (T4) de seguimento, a face dos pacientes foi fotografada, utilizando-se um sistema de análise de imagem digital (Visia®, *Canfield Imaging System* - Fairfield, Estados Unidos da América). As fotografias foram tiradas em incidência frontal, 45° à direita e 45° à esquerda. Como se sabe, a falta de critérios objetivos de captação da resposta a vários tratamentos dermatológicos é um grande desafio na prática clínica. Isso limita, muitas vezes, o registro verdadeiro do padrão clínico avaliado, secundário a uma determinada terapêutica (COSTA, 2007). O Visia® é um dispositivo de captação de imagens utilizado em metodologias de estudos sobre temas relacionados à dermatologia cosmiátrica, pois permite um mapeamento minucioso da pele (POOTONGKAM, 2009; YU, 2007; KULICK, 2007).

4.5.3 Avaliação da qualidade de vida em Dermatologia

O questionário de qualidade de vida em Dermatologia (DLQI) e o questionário adaptado para cicatriz de acne (CADI) foram aplicados no T0 (*baseline*) antes de ser realizada a primeira sessão de microagulhamento, T2 (30) dias, quando foi realizada a segunda sessão e aplicado questionário; e T5 (180 dias) visando avaliar percepção própria, aspectos social e emocional, além de sintomas associados.

4.5.3.1 DLQI

Aplicação do questionário genérico para avaliação de qualidade de vida em Dermatologia, o DLQI, é um instrumento validado para uso no Brasil, que consiste em

dez itens divididos em seis categorias: sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações interpessoais e tratamento. As respostas geram escores entre zero e três e o cálculo final é um somatório simples desses escores, com os índices maiores indicando pior qualidade de vida relacionada à doença (Anexo C).

4.5.3.2 CADI

Aplicação de questionário validado para avaliação de autopercepção, o CADI, que foi adaptado para avaliação de cicatrizes de acne, com respostas referentes ao último mês, composto de 5 questões (Anexo D). Usado para avaliar incapacidade, é autoaplicável, desenvolvido para adultos jovens e adolescentes, aborda consequências psicológicas, sociais e autopercepção.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação estatística (teste T Student, teste SNK, análise de variância) foi realizada com o auxílio do software estatístico SisVar (UFLA, 1996).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para a realização deste estudo, dos 32 pacientes elegíveis que frequentavam o ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, foram selecionados 30 pacientes. No entanto, devido às duas perdas de seguimentos, 28 pacientes com cicatrizes de acne completaram o estudo, os quais foram alocados em dois grupos: 1) microagulhamento como estratégia única de tratamento (n=14) e 2) microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF (n=14).

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto às características demográficas (idade, sexo e fototipo) dos pacientes entre os dois grupos de tratamento.

A idade média dos participantes do estudo foi de $27,9 \pm 4,9$ anos e, quando calculada para os grupos, a idade média foi de $28,3 \pm 5,2$ anos para os do grupo 1 e $27,4 \pm 4,8$ anos para os do grupo 2.

Quanto ao sexo, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (60,7%, 17 mulheres:11 homens), sendo o grupo 1 composto por 8 mulheres (57,14%) e 6 homens (42,85%), enquanto o grupo 2 era composto por 9 mulheres (64,28%) e 5 homens (35,71%). Os grupos 1 e 2 mostraram-se homogêneos quanto ao sexo ($p > 0,05$).

Para diminuir o coeficiente de variação, a amostra foi estratificada em 4 grupos de comparação (tratamento 1 sexo feminino, tratamento 1 sexo masculino, tratamento 2 sexo feminino, tratamento 2 sexo masculino), para a maioria das respostas analisadas.

No que tange à classificação dos pacientes quanto ao fototipo, predominou o fototipo III, 64,2% e 57,1%, nos grupos 1 e 2, respectivamente. Assim, foi selecionado o fototipo III para as comparações dos tratamentos quanto à análise multiespectral das condições da pele da face.

No que diz respeito ao padrão clínico de classificação das cicatrizes de acne, todos os pacientes possuíam uma combinação de subtipos de cicatrizes atróficas no período estudado: *icepick*, *boxcar* e *rolling*.

A caracterização demográfica da população deste estudo encontra-se resumida na Tabela 4.

Tabela 4 - Características demográficas da população estudada em função das estratégias de tratamento empregadas para as cicatrizes de acne.

	Tratamentos		Total (%)
	Microagulhamento (%)	Microagulhamento + EGF (%)	
Idade (média) ±DP	28,3±5,2	27,4 ± 4,8	27,9 ± 4,9
Sexo			
Feminino	57,14	61,2	60,7
Masculino	42,8	35,7	39,2
Fototipo de Fitzpatrick			
II	14,2	7,14	10,7
III	64,2	57,1	60,7
IV	21,4	35,7	28,5
Total de participantes	14	14	28

Fonte: A autora (2020).

Legenda: EGF = fator de crescimento epidérmico; DP = desvio-padrão

5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA (ESCALA GLOBAL DE ACNE)

A classificação da gravidade das cicatrizes de acne por Goodman e Baron (2006) pontua quatro escores que classifica as mesmas em: grau 1 (cicatriz macular); grau 2 (leve), grau 3 (moderado) e grau 4 (grave).

Antes de ser executada qualquer estratégia de tratamento (tempo 0 ou *baseline*), 2 (7,1%) pacientes foram classificados como grau 2 (leve), e 26 (92,8%) em grau 3 (moderado) considerando a população estudada. Quando estratificados por estratégias de tratamento, 2 (14,2%) pacientes foram classificados como grau 2 e 12 (85,7%) pacientes como grau 3 no grupo 1. Para o grupo 2, 14 (100%) dos pacientes foram classificados como grau 3 (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação da gravidade das cicatrizes de acne por Goodman e Baron (2006) entre os grupos de tratamento.

Avaliação Clínica			
	Microagulhamento		Microagulhamento + EGF
<i>Baseline</i> (T0)	Grau 2: 14,2% (2/14) Grau 3: 85,7% (12/14)	<i>Baseline</i> (T0)	Grau 2: 0 Grau 3: 100% (14/14)
T4 (90 dias)	Grau 2: 42,8% (6/14) Grau 3: 57,1% (8/14)	T4 (90 dias)	Grau 2: 28,5% (4/14) Grau 3: 71,4% (10/14)

Fonte: A autora (2020).

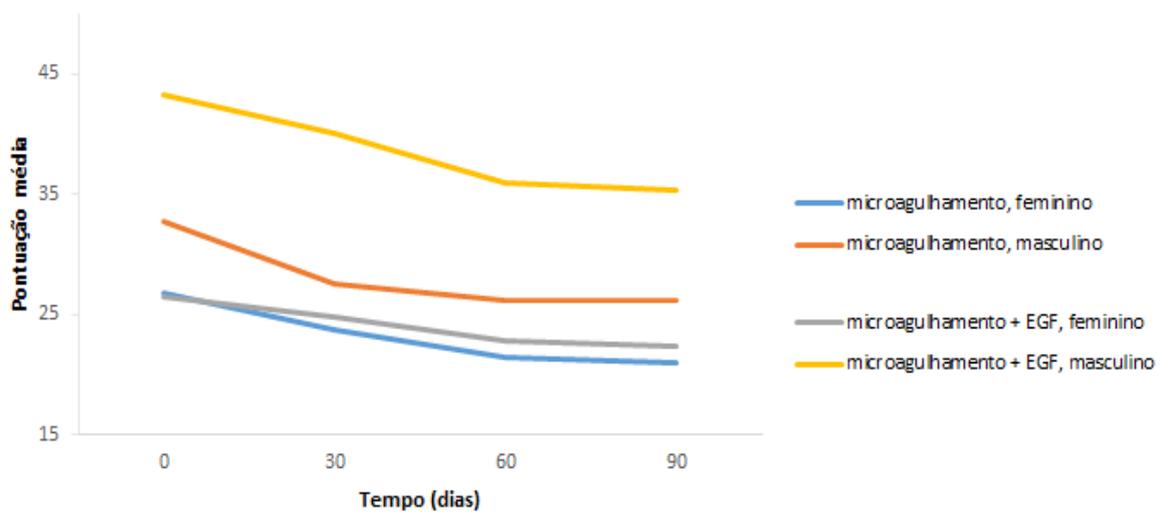
Legenda: EGF = fator de crescimento epidérmico

Ao final do tratamento (90 dias - T4), 10 (35,71%) pacientes foram classificados como leves e 18 (64,28%) pacientes como moderados, considerando a população estudada.

Quando estratificados por estratégias de tratamento, ao final do acompanhamento, 6 (42,85%) pacientes classificados como grau 2, e 8 (57,14%) pacientes como grau 3 para o grupo 1.

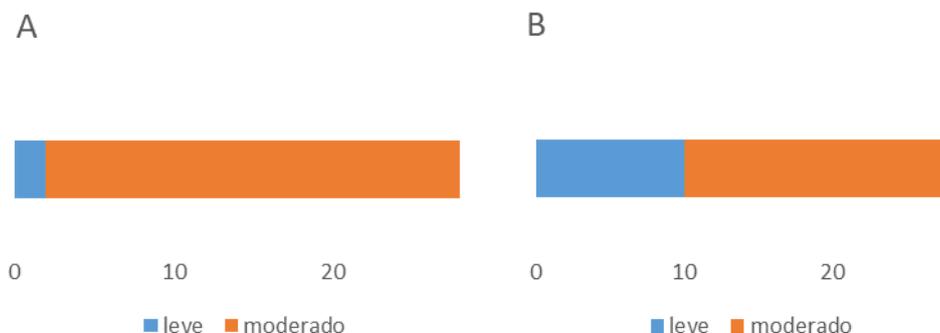
Para o grupo 2: 4 (28,57%) como grau 2 e 10 (71,42%) como grau 3. Assim sendo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os escores iniciais e finais para ambas as estratégias empregadas ($p=0,25$ para o grupo 1 e $p=0,12$ para o grupo 2) (Gráficos 1 a 3).

Gráfico 1- Pontuação média para a escala global de acne obtida ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

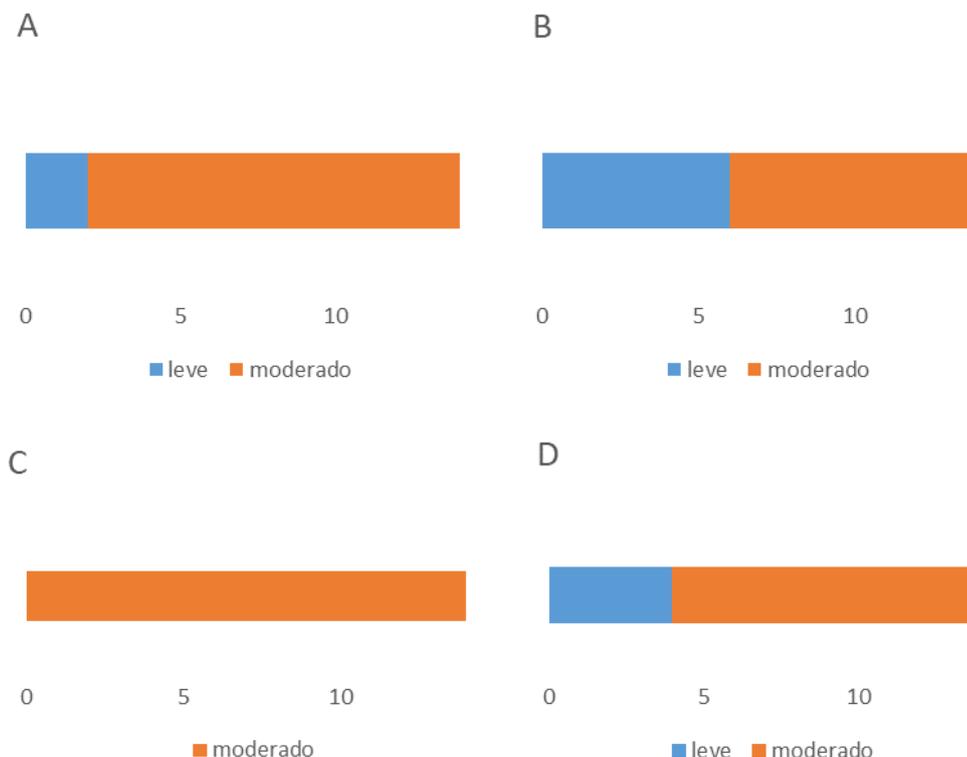
Gráfico 2 - Distribuição da amostra do estudo, conforme classificação obtida pela Escala Global de acne (Goodman e Baron, 2006) no tempo 0 e T4 (90 dias) para ambos os tratamentos.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Representação gráfica dos 28 pacientes que participaram do estudo, conforme classificação da escala global de acne, nos tempo 0/*baseline* e tempo 90 dias (T4), A= T0 e B=T4 dias.

Gráfico 3 - Distribuição da amostra do estudo (n=14/tratamento), conforme classificação obtida pela Escala Global de acne (Goodman e Baron, 2006) ao longo do tempo para os tratamentos propostos.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: A = *baseline* tratamento 1, tempo 4 - 90 dias (B). Tratamento 2 tempo 0 (C) e tratamento 2 tempo 4 - 90 dias (D), conforme classificação da escala global de acne.

Todos os pacientes apresentaram, imediatamente após o procedimento, eritema uniforme com a presença de pontos petequiais, sendo este, o *end point* desejado, seguido de descamação e remissão completa destes sintomas ao longo de uma semana.

Durante as visitas clínicas, todos os pacientes foram arguidos quanto à ocorrência de efeitos adversos. Destes, 8 (28,5%) casos evoluíram com pústulas após o procedimento, todos eles alocados no grupo de tratamento 1 (microagulhamento isolado); os quais foram tratados com azitromicina (500 mg) por via oral, durante o período de 3-5 dias, a depender da resposta terapêutica individual. Adicionalmente dois pacientes (7,14%, n=1/grupo) evoluíram com hiperpigmentação pós-inflamatória, sendo tratados com clareadores em creme após o término da participação do estudo, dado discordante de Al Qarqaz e Al-Yousef (2018) que em seu estudo com 39 pacientes de fototipo III-VI, não tiveram tal evento adverso, porém citam que é uma complicação possível e decorrente do procedimento.

5.3 ANÁLISE MULTIESPECTRAL

As imagens multiespectrais das condições da pele da face foram analisadas pelo *software* embarcado no dispositivo empregado (Visia® - *Canfield Imaging System*, Estados Unidos da América), e foram geradas automaticamente pontuações referentes aos seguintes parâmetros: textura, presença de porfirinas, rugas, dilatação de poros e manchas. Cada paciente foi fotografado (a) de três ângulos: frontal, direita e esquerda e as imagens registradas nos tempos 0 (*baseline*), 2 (30 dias), 3 (60 dias) e 4 (90 dias).

O método de amostragem estratificada simples com estratificação definida para 4 grupos, visando a atender aos domínios de análise estabelecidos para o estudo [estratégias de tratamento: 1 (microagulhamento) e 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF), além de sexo (masculino e feminino)], foi empregada como estratégia para reduzir o coeficiente de variação e, assim, permitir as comparações intra e intergrupos ao longo do tempo. Adicionalmente, para evitar a falta de homogeneidade na cobertura do espaço amostral, somente o fototipo mais prevalente (III) foi considerado nesta estratificação. Assim sendo, cada indivíduo passou a ser controle dele mesmo ao longo do tempo.

Para a análise estatística foi realizada transformação dos valores das médias e os testes Teste T (para comparação dos grupos entre os tratamentos propostos) e Teste SNK (para comparação dos tratamentos ao longo dos tempos do estudo).

Para porfirinas na pele, o que pode traduzir colonização bacteriana pelo *P. acnes*, segue na Tabela e Gráfico abaixo (Tabela 6 e Gráfico 4) as médias dos valores identificados para os tratamentos 1 (microagulhamento) e tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF) separados por sexo (feminino e masculino) ao longo do tempo (0-90 dias), nos pacientes de fototipo III, medida nas laterais (direita e esquerda) da face.

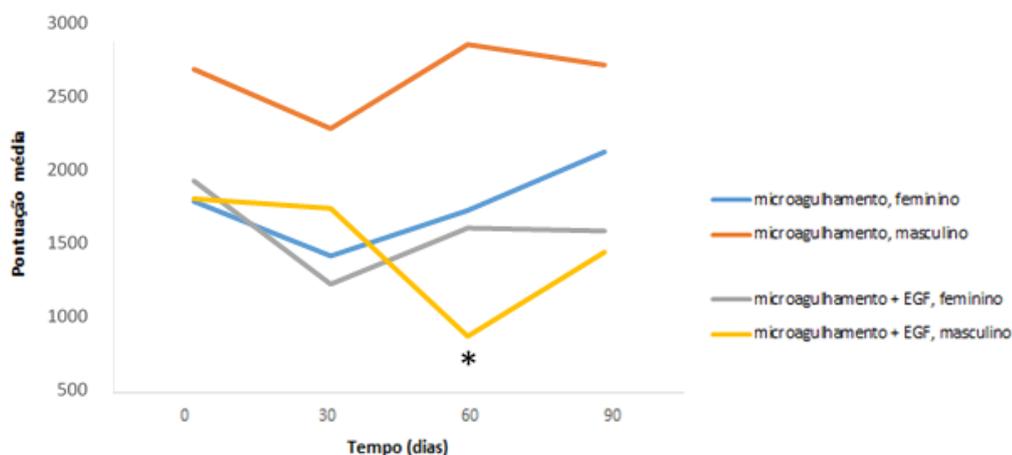
Tabela 6 - Pontuação média para a presença de porfirinas obtida por análise multiespectral da pele da face (laterais: direita e esquerda) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.

Tempo (dias) Porfirina (pontuação média)	0	30	60	90
Tratamento 1 Sexo masculino	2537,6 Aa	2133,8 Aa	2706,6 B*a	2567 Aa
Tratamento 1 Sexo feminino	1637,75 Aa	1265,5 Aa	1575 AB*a*	1975,5 Aab*
Tratamento 2 Sexo masculino	1656 Ab	1590 Ab	718,6 Aa*	1291 Ab
Tratamento 2 Sexo feminino	1777,6 Ab	1072,8 Aa	1455,8 AB*ab*	1436,2 Aab

Fonte: A autora (2020).

Legenda: Letras maiúsculas (A, B) comparam tratamentos (1 e 2) dentro de um mesmo tempo, e letras minúsculas (a, b) comparam os tempos dentro de um mesmo tratamento (1 ou 2). Análise com transformação radicial. Testes realizados para comparação das médias: Teste T e SNK. As marcações com o símbolo (*) se referem às médias diferentes ($p < 0,05$).

Gráfico 4 - Pontuação média para avaliação das porfirinas na área lateral da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.

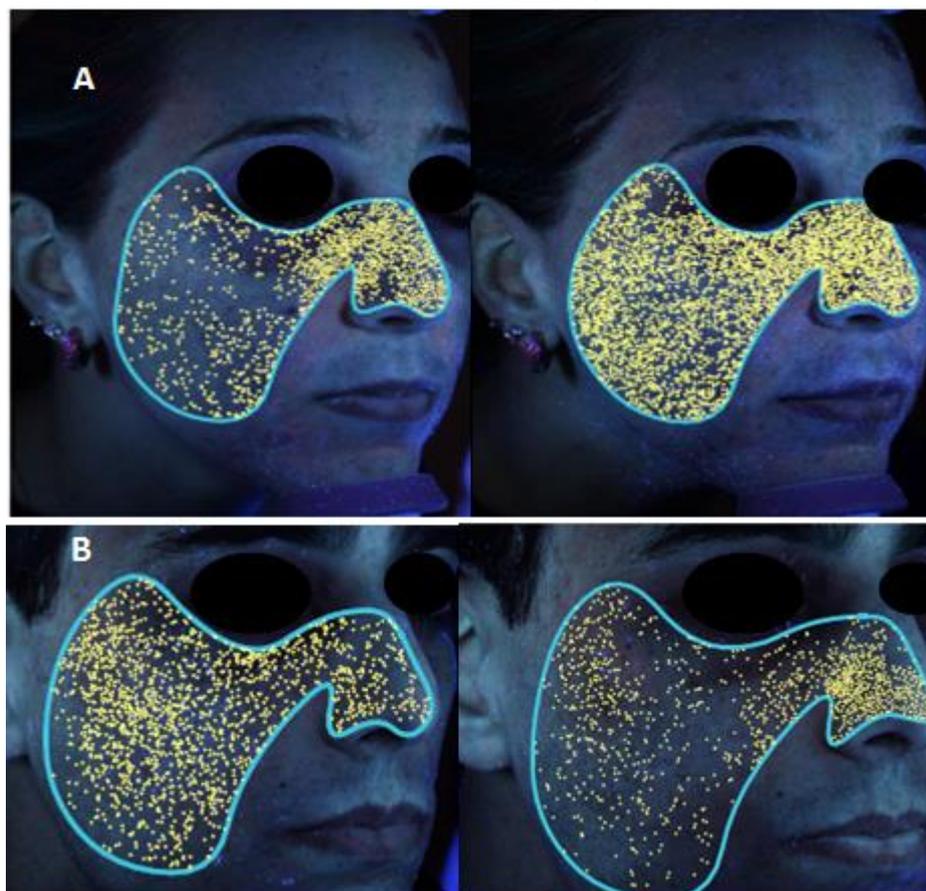


Fonte: A autora (2020).

Legenda: F= feminino, M= masculino. Símbolo (*) representa o ponto em que as médias foram diferentes para o tratamento 2, sexo masculino ao longo do tempo.

A comparação das médias da análise multiespectral das condições da pele para a característica porfirinas, teve valores estatisticamente significativos quando comparadas para um mesmo tratamento ao longo do tempo ($p=0,0296$), mas se mostraram similares entre os tratamentos ao longo do tempo ($p=0,227$). As médias de porfirina para o grupo de tratamento 1 tanto para o sexo masculino como feminino não tiveram mudanças significativas ao longo do tempo, mas para o grupo de tratamento 2 tenderam a uma diminuição no tempo 60 (sexo masculino) e no tempo 30 (sexo feminino). No tempo 60, a média de porfirina de ambos os grupos de tratamento para o sexo masculino foi significativamente diferente, sendo a média para o grupo 1 maior que para o grupo 2, o que pode significar que o uso do EGF no tratamento 2 foi importante para controlar a proliferação do *P. acnes* e assim, reduzir a quantidade total de porfirinas na face (Figuras 19 A e B).

Figura 19 - Imagem com a demonstração da presença de porfirinas nos grupos de tratamento.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: A= grupo 1, B= grupo 2.

Para porfirinas na região frontal da pele, segue na Tabela e Gráfico abaixo (Tabela 7 e Gráfico 5) as médias dos valores identificados para os tratamentos 1 e 2, separados por sexo, ao longo do tempo, nos pacientes de fototipo III. As médias de porfirinas na região frontal da face foram influenciadas significativamente ao longo do tempo ($p=0,04$). Houve uma tendência de aumento desta média ao longo do tempo no grupo de tratamento 1 no sexo masculino e uma tendência significativa de redução no grupo do tratamento 2 para mesmo sexo aos 60 dias. Aos 60 e 90 dias foi possível detectar uma diferença significativa na média de porfirina entre os grupos de tratamentos, para o sexo masculino, sendo que em ambos os tempos o grupo de tratamento 2 apresentou menores médias de porfirina que o grupo de tratamento 1.

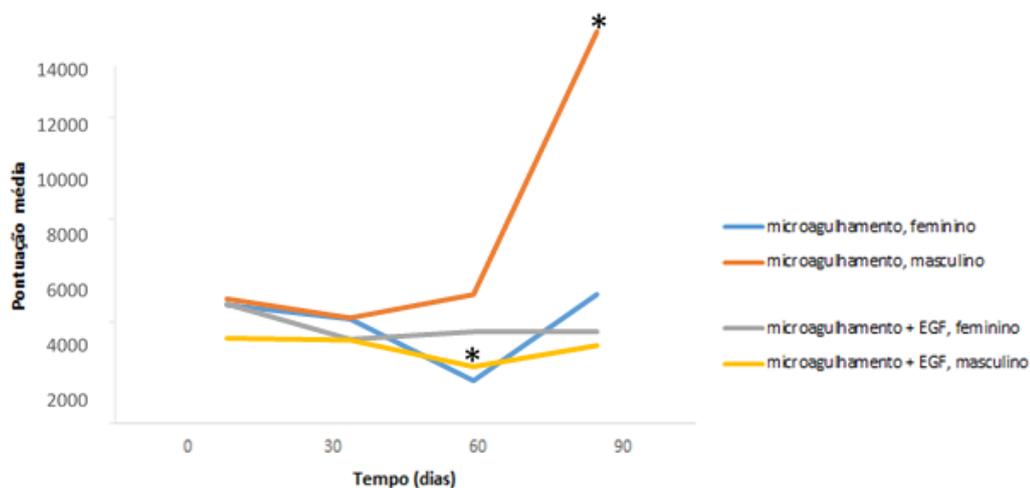
Tabela 7 - Pontuação média para a presença de porfirinas obtida por análise multiespectral da pele da face (região frontal) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.

Tempo (dias) \ Porfirina (pontuação média)	0	30	60	90
Tratamento 1 Sexo masculino	3239,6 A ab	2549,6 Aa	3396 B*ab	12948,2 B*b*
Tratamento 1 Sexo feminino	3025,5 Aa	2508,2 Aa	272,2 B*a*	3404 AB*a*
Tratamento 2 Sexo masculino	1815 Ab	1740 Ab	718,6 Aa*	1548,3 Ab
Tratamento 2 Sexo feminino	3048,2 Aa	1773,8 Aa	2051,2 AB*a	2046,8 AB*b*

Fonte: A autora (2020).

Legenda: Letras maiúsculas (A, B) comparam tratamentos (1 e 2) dentro de um mesmo tempo e letras minúsculas (a, b) compararam os tempos dentro de um mesmo tratamento (1 ou 2). Análise com transformação para logaritmo neperiano, e realização de Teste T para todas as comparações. Símbolo (*) representa o ponto em que as médias foram diferentes para o para tempo *versus* tratamento e para tratamento ao longo do tempo ($p < 0,05$).

Gráfico 5 - Pontuação média para avaliação das porfirinas na área frontal da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Legenda: F= feminino, M= masculino. Símbolo (*) representa o ponto em que as médias foram diferentes para o tratamento 1, sexo masculino (em vermelho) e tratamento 2 sexo masculino (em amarelo) ao longo do tempo.

Para a comparação das médias das rugas na região frontal, segue na Tabela abaixo (Tabela 8) as médias dos valores identificados para os tratamentos 1 (microagulhamento) e tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF) separados por sexo (feminino e masculino) ao longo do tempo (0-90 dias), nos pacientes de fototipo III.

Dos resultados encontrados, houve interação entre tratamento e tempo ($p=0,0014$) sobre a média de rugas. No grupo do tratamento 1 no sexo masculino teve uma tendência de aumento de rugas de 60 dias em diante, enquanto no grupo do tratamento 2 para mesmo sexo não houve variações significativas nas médias ao longo do tempo. Por outro lado, o grupo do tratamento 1, no sexo feminino, mostrou uma tendência de redução de rugas aos 60 dias, mas que retornou para média semelhante ao início aos 90 dias, enquanto no grupo do tratamento 2 no sexo feminino, não houve variações significativas nestas médias ao longo do tempo (Gráfico 6). Com o microagulhamento espera-se redução de rugas na área de execução do procedimento, uma vez que o estímulo da produção do colágeno organizado em rede favorece melhora das rugas e textura da pele.

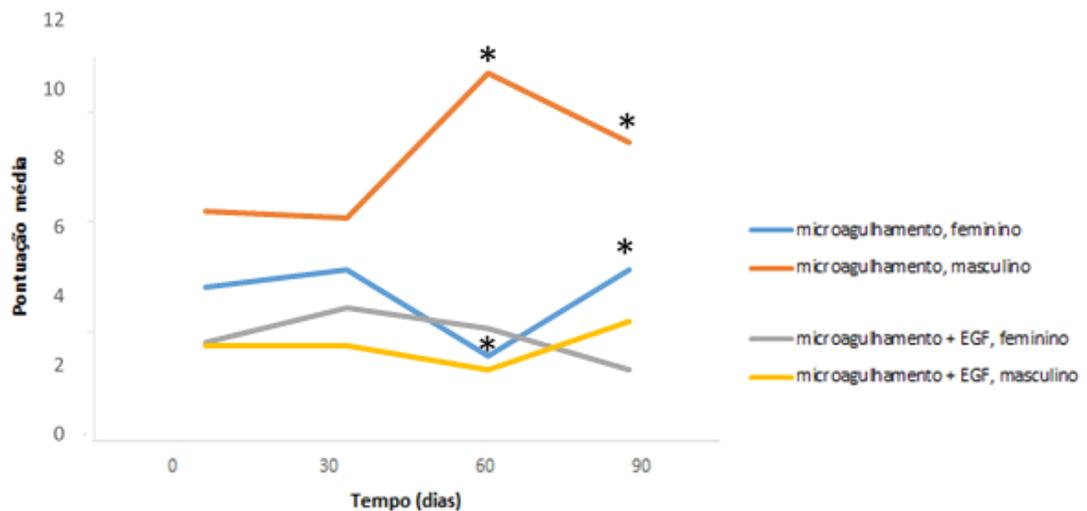
Tabela 8 - Pontuação média para a presença de rugas obtida por análise multiespectral da pele da face (região frontal) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.

Tempo (dias) Porfirina (pontuação média)	0	30	60	90
Tratamento 1 Sexo masculino	6,2 Aa	6,0 Aa	10,2 Ab*	8,2 A ab*
Tratamento 1 Sexo feminino	4,0 Ab	4,5 Ab	2,0 Aa*	4,5 A ab*
Tratamento 2 Sexo masculino	2,3 Aa	2,3 Aa	1,6 Aa	3,0 Aa
Tratamento 2 Sexo feminino	2,4 Aa	3,4 Aa	2,8 Aa	1,6 Aa

Fonte: A autora (2020).

Legenda: Letras maiúsculas (A, B) comparam tratamentos (1 e 2) dentro de um mesmo tempo e letras minúsculas (a, b) compararam os tempos dentro de um mesmo tratamento (1 ou 2). Análise com transformação para Transformação radicial, e realização de Teste T para todas as comparações. Símbolo (*) representa o ponto em que as médias foram diferentes para o para tempo *versus* tratamento e para tratamento ao longo do tempo ($p<0,05$).

Gráfico 6 - Pontuação média para avaliação das rugas na área frontal da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: F= feminino, M= masculino. Símbolo (*) representa o ponto em que as médias foram diferentes para o tratamento 1, sexo masculino (em vermelho) e tratamento 1 sexo feminino (em azul) ao longo do tempo.

Para a comparação das médias das áreas vermelhas na região lateral, segue na Tabela e Gráfico abaixo (Tabela 9 e Gráfico 7) as médias dos valores identificados para os tratamentos 1 e 2, separados por sexo (feminino e masculino) ao longo do tempo (0-90 dias), nos pacientes de fototipo III. Houve aumento de áreas vermelhas no tratamento 2 e redução das mesmas no tratamento 1 ($p=0,01$).

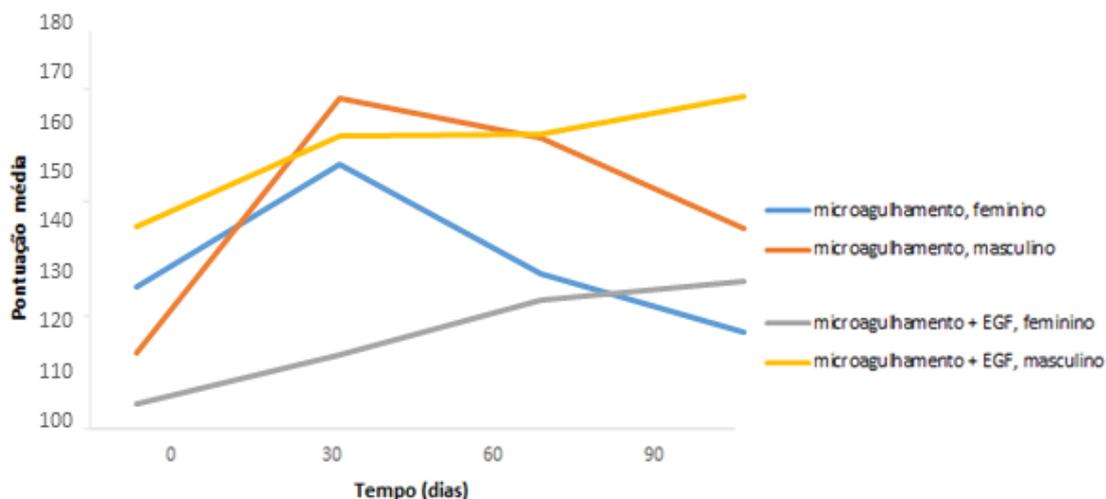
Tabela 9 - Pontuação média para a presença de áreas vermelhas obtida por análise multiespectral da pele da face (região lateral) ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.

Tempo (dias) Área vermelha (pontuação média)	0	30	60	90
Tratamento 1 Sexo masculino	116,1 Aa	167,3 Ab	159,1 A ab	141,2 A ab
Tratamento 1 Sexo feminino	129,5 Aa	153,87 Aa	2132,1 Aa	120,1 A a
Tratamento 2 Sexo masculino	141,3 Aa	2159,5 Aa	160,0 Aa	167,6 Aa
Tratamento 2 Sexo feminino	105,9 Aa	115,8 Aa	126,7 Aa	130,5 Aa

Fonte: A autora (2020).

Legenda: Letras maiúsculas (A, B) comparam tratamentos (1 e 2) dentro de um mesmo tempo e letras minúsculas (a, b) compararam os tempos dentro de um mesmo tratamento (1 ou 2). Análise com transformação para Transformação radicial, e realização de Teste T para todas as comparações ($p > 0,05$).

Gráfico 7 - Pontuação média para avaliação das áreas vermelhas na área lateral da face longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: F= feminino, M= masculino.

Para as variáveis rugas na região lateral da face, área vermelha na região frontal, textura, poros, manchas gerais, manchas marrons, e manchas UV em toda a face, a comparação das médias entre os tempos e tratamentos realizados não tiveram significância estatística conforme descrito na tabela abaixo (Tabela 10).

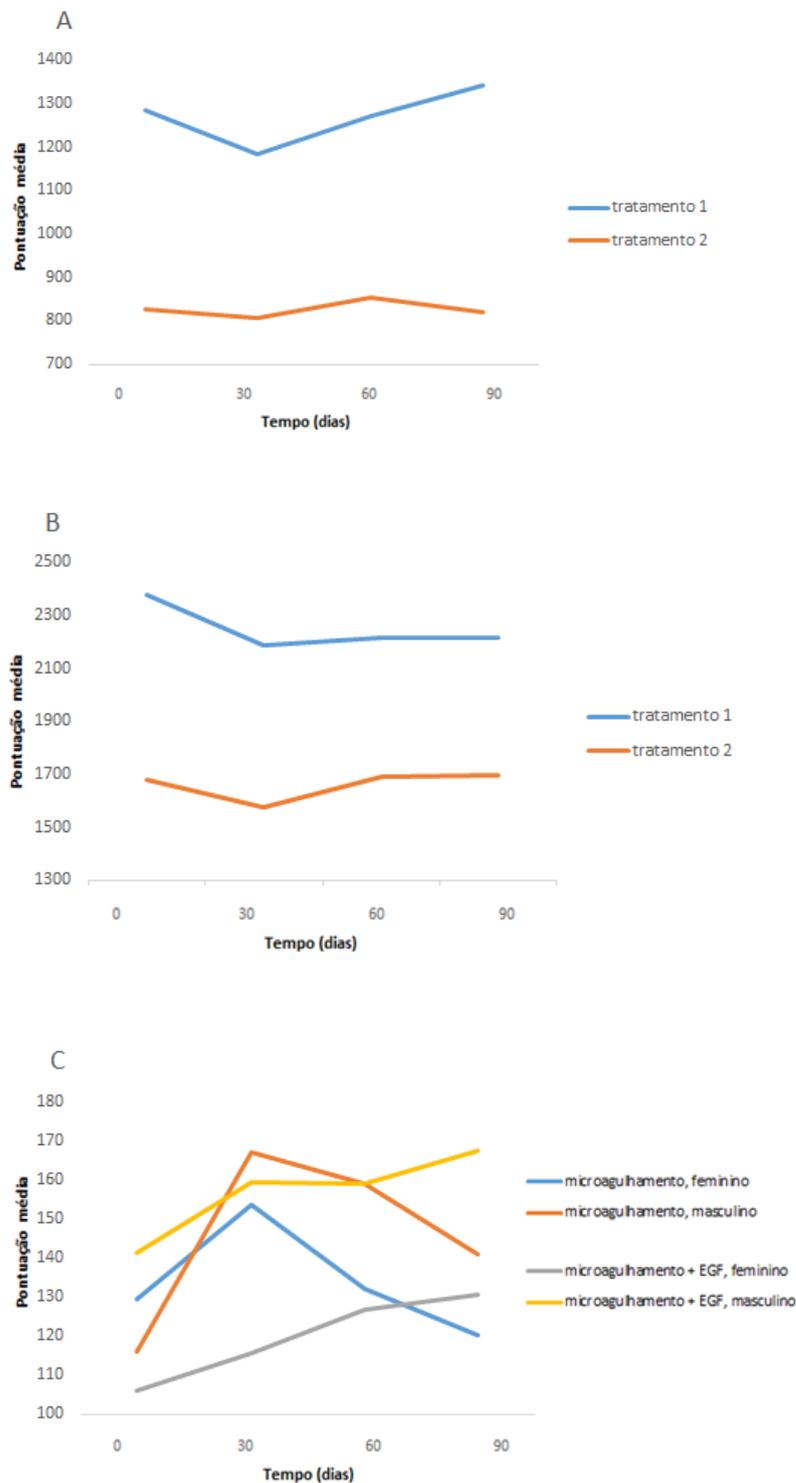
Tabela 10 - Análise estatística dos parâmetros obtidos por meio da análise multiespectral das condições da pele da face em função do tempo e dos tratamentos realizados.

Análise Multiespectral das condições da pele			
Parâmetro avaliado	Região da face	P valor para tempo	P valor para tempo x tratamento
Textura	Lateral	0,99	0,99
	Frontal	0,95	0,97
Poros	Lateral	0,99	0,99
	Frontal	0,98	0,98
Rugas	Lateral	0,92	0,63
Área vermelha	Frontal	0,97	0,57
Mancha marrom	Frontal	0,77	0,59
	Lateral	0,99	1,00
Manchas gerais	Frontal	0,96	0,96
	Lateral	0,98	0,97
Manchas UV	Frontal	0,90	0,10
	Lateral	0,67	0,76

Fonte: A autora (2020).
Legenda: UV - Ultravioleta

No que diz respeito à textura na região frontal, a análise geral sem estratificação por sexo e fototipo demonstrou uma tendência de melhora da qualidade da pele ($p=0,059$ - borderline) para o efeito de tratamento. Já para a textura na área lateral ($p=0,99$) para efeito de tempo e tempo *versus* tratamento, embora o valor inicial de p não tenha sido borderline como na área frontal, quando realizada a estratificação por sexo e fototipo, foi percebida uma tendência de aumento dos valores das médias da textura, o que traduz clinicamente uma melhora da pele (Gráfico 8 A-C). Nas figuras 20 e 21 é possível notar a melhora da textura na pele nos grupos de tratamento 1 e 2 respectivamente.

Gráfico 8 - Pontuação relativa à textura avaliada na face dos pacientes ao longo do tempo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Resultados expressos como média. (A) região frontal, (B) laterais (direita e esquerda), (C) resultados laterais estratificados por tratamento, sexo e fototipo. F= feminino, M= masculino.

Figura 20 - Imagem comparativa das condições da pele de paciente do grupo de tratamento 1, no início e final do seguimento.



Fonte: A autora (2020).

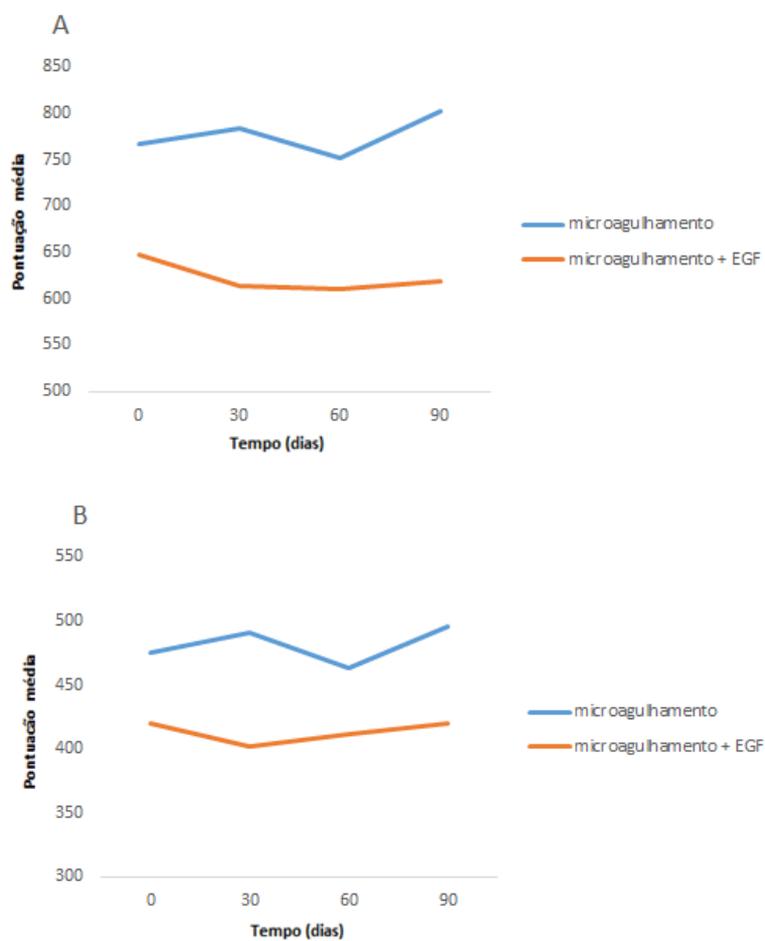
Figura 21 - Imagem comparativa da qualidade da pele de paciente do grupo de tratamento 2, no início e final do seguimento.



Fonte: A autora (2020).

Segue representação gráfica da presença de poros nas regiões lateral e frontal da face (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Pontuação média para a presença de poros obtida por análise multiespectral da pele da face ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.

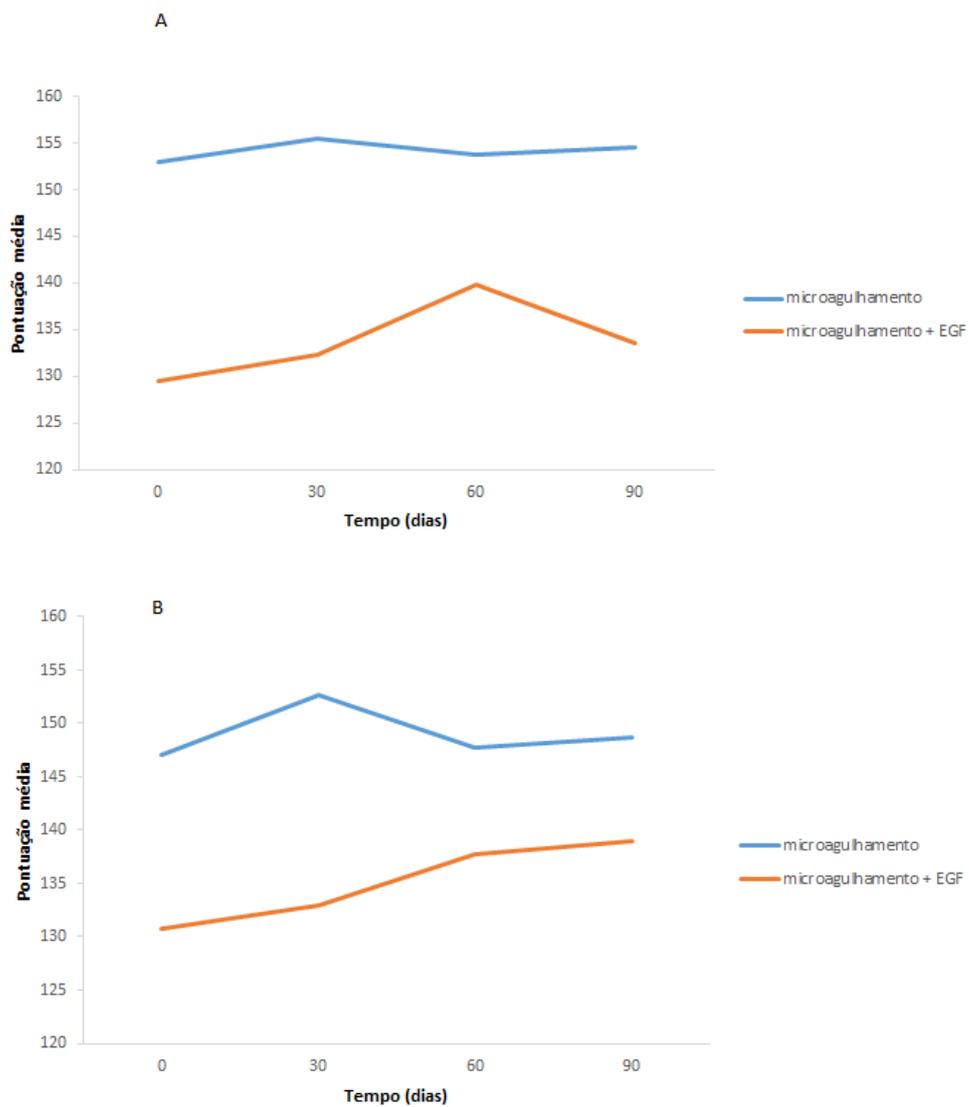


Fonte: A autora (2020).

Legenda: Resultados expressos como média. (A) Presença de poros região lateral, (B) presença de poros região frontal.

Segue representação gráfica para as manchas na amostra (n=28) nas regiões frontal e lateral da face.

Gráfico 10 - Pontuação média para a presença de manchas obtida por análise multiespectral da pele da face ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Representação gráfica das manchas nas áreas frontal (A) e lateral (B) da face.

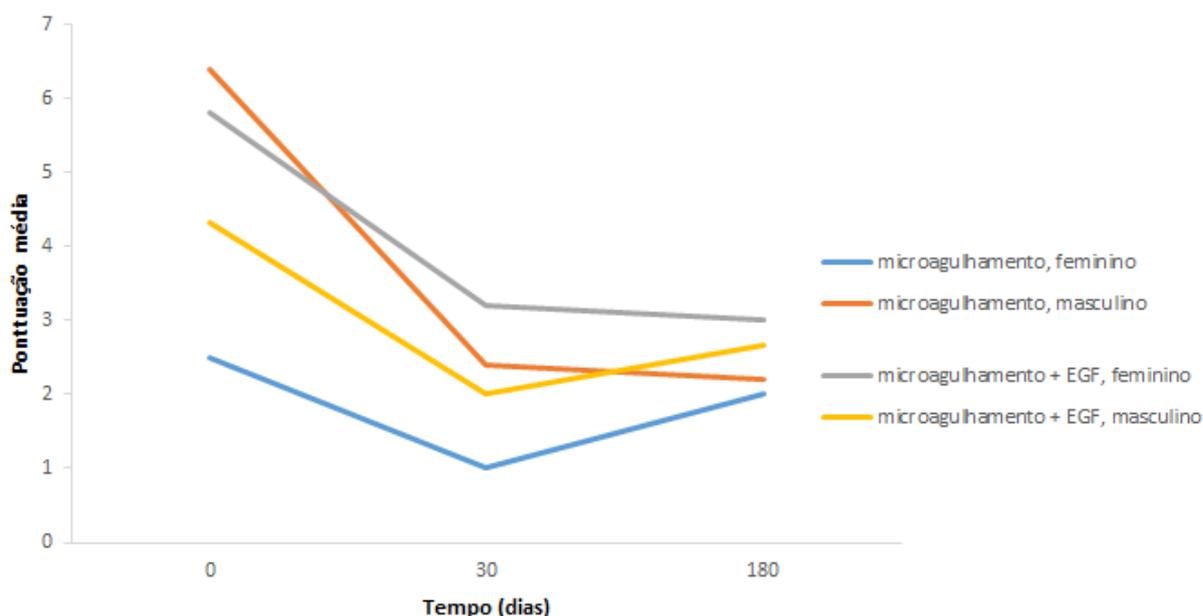
5.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

5.4.1 DLQI

O DLQI é um questionário que avalia as doenças dermatológicas em geral e gradua estas de acordo com a seguinte pontuação: 1 (0-1 pontos) a doença dermatológica não interfere na qualidade de vida do paciente; 2 (2-5 pontos) a doença dermatológica interfere pouco na qualidade de vida; 3 (6-10 pontos) esta interferência é moderada, 4 (11-20) há muita interferência na qualidade de vida; e 5 (21-30) há muitíssima interferência na qualidade de vida dos acometidos.

Dos resultados encontrados, não houve diferenças significativas dos escores comparando o início com o final do tratamento de ambos os tratamentos empregados ($p=0,25$ para grupo de tratamento 1 e $p=0,12$ para grupo de tratamento 2) (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Pontuação média obtida no questionário de avaliação da qualidade de vida (DLQI) ao longo do tempo pelos participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

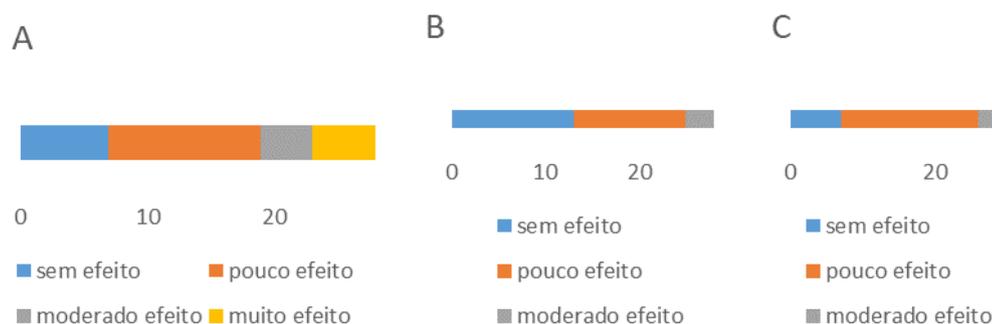
Antes da intervenção ser realizada (tempo 0/baseline) dos 28 pacientes que fizeram parte do estudo, 7 (25%) se enquadravam no escore 1, que significa que não há efeito da doença dermatológica na qualidade de vida do paciente, 12 (42,85%) pacientes se enquadravam no escore 2, que significa que há pouco efeito da doença dermatológica

na qualidade de vida do paciente, 4 (14,28%) pacientes se enquadravam no score 3, em que há muito efeito da doença dermatológica na qualidade de vida do paciente, e 5 (17,85%) pacientes se enquadravam no score 4, que significa que há muito efeito da doença dermatológica na qualidade de vida do paciente, e nenhum destes foram classificados no escore 5, em que haveria muitíssimo efeito na qualidade de vida (n=28) (Gráfico 10). A partir da estratificação dos grupos por tratamentos 1 e 2, no tratamento 1 (microagulhamento) 3 (21,42%) pacientes foram classificados em grau 1, 8 (57,14%) em grau 2, 1 (7,14%) em grau 3 e 2 (14,28%) em grau 4 (n=14); e para o tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF), 4 (28,57%) grau 1, 4 (28,57%) grau 2, 3 (21,42%) grau 3, 3 (21,42%) grau 4 (n=14), conforme observado em gráfico a seguir (Gráficos 12 e 13).

Aos 30 dias, 13 (46,42%) pacientes se enquadravam no escore 1, 12 (42,85%) pacientes se enquadravam no escore 2, 3 (10,71%) pacientes se enquadravam no score 3, e nenhum destes foram classificados nos escores 4 e 5 (n=28). A partir da estratificação dos grupos por tratamentos 1 e 2, no tratamento 1 (microagulhamento) 9 (64,28%) pacientes foram classificados em grau 1, 3 (21,42%) em grau 2, 2 (14,28%) em grau 3 (n=14); e para o tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF), 4 (28,57%) grau 1, 9 (64,28%) grau 2, 1 (7,14%) grau 3 (n=14), conforme observado em gráfico (Gráfico 12 e 13).

E com 180 dias, 7 (25%) pacientes se enquadravam no escore 1, 19 (67,85%) pacientes se enquadravam no escore 2, 3 (10,71%) pacientes se enquadravam no score 3, e nenhum destes foram classificados nos escores 4 e 5 (n=28). A partir da estratificação dos grupos por tratamentos 1 e 2, no tratamento 1 (microagulhamento) 5 (35,71%) pacientes foram classificados em grau 1, 7 (50%) em grau 2, 2 (14,28%) em grau 3 (n=14); e para o tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF), 2 (14,28%) grau 1, 12 (85,71%) grau 2 (n=14), conforme observado em gráfico abaixo (Gráficos 12 e 13).

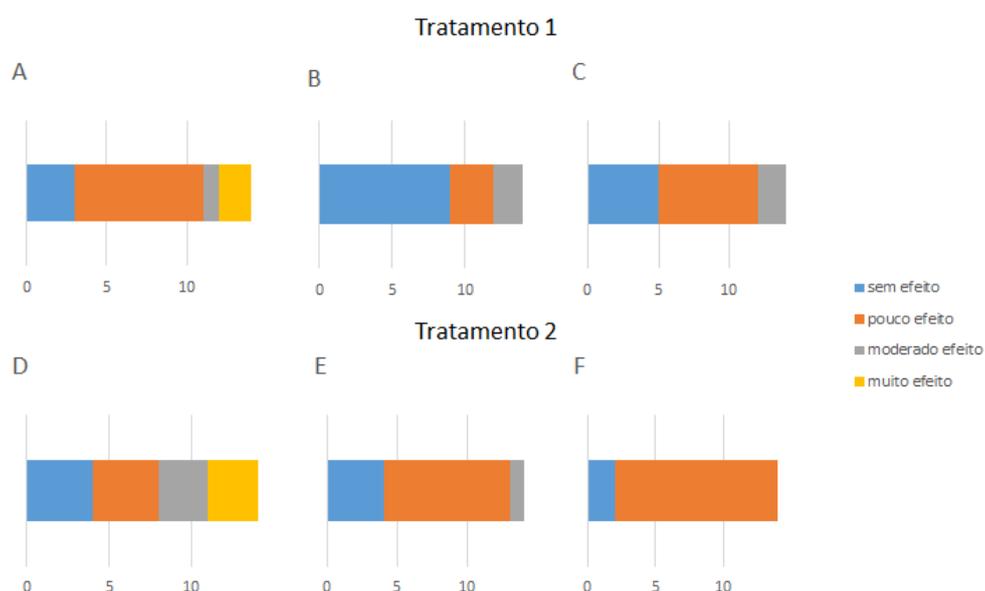
Gráfico 12 - Distribuição da amostra do estudo (n=28), conforme classificação obtida pela avaliação da auto percepção pelo questionário DLQI, ao longo do tempo.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: DLQI = Índice de qualidade de vida em dermatologia; A= *baseline*, B= 30 dias e C = 180 dias.

Gráfico 13 - Distribuição da amostra do estudo, conforme classificação obtida pela avaliação da auto percepção pelo questionário DLQI, ao longo do tempo, para ambos os tratamentos.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Tratamento 1 = microagulhamento, tratamento 2 = microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF. A= *baseline*, B= 30 dias e C = 180 dias.

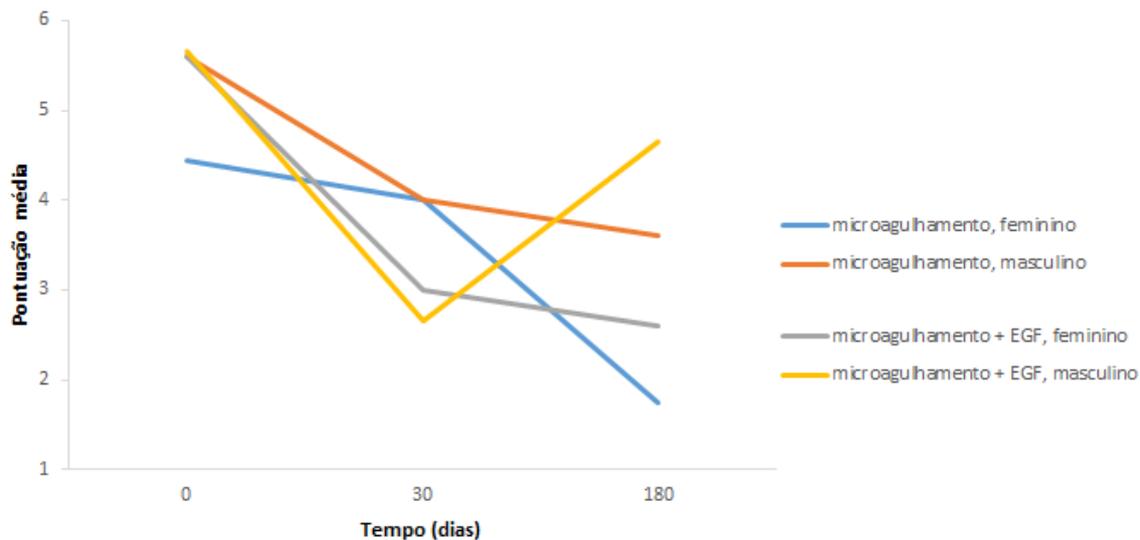
5.4.2 CADI

A pontuação obtida no questionário CADI gradua a acne em leve (1) quanto à soma dos pontos obtida no questionário varia de 0-5, moderada (2), quando a soma

varia de 6-10, e grave (3), quando esta soma varia de 11-15 pontos.

Não houve diferenças (*borderline* $p=0,062$) nos escores obtidos pelo questionário CADI adaptado no tratamento 1 (microagulhamento) e tratamento 2 ($p=0,12$) (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF) (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Pontuação média obtida no questionário de avaliação da qualidade de vida (CADI) ao longo do tempo pelos participantes submetidos aos tratamentos propostos e estratificados por sexo.



Fonte: A autora (2020).

Antes de a intervenção ser realizada (tempo 0/baseline), dos 28 pacientes que fizeram parte do estudo, 15 (53,57%) foram classificados como leves, 12 (42,85%) como moderados e 1 (3,57%) grave, sendo para o tratamento 1 (microagulhamento isolado) 8 (57,14%) pacientes classificados como leves, 5 (35,71%) como moderados e 1 (7,14%) grave, e para o tratamento 2 (microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF) 7 (50%) pacientes eram leves, 7 (50%) moderados e nenhum paciente foi classificado como grave.

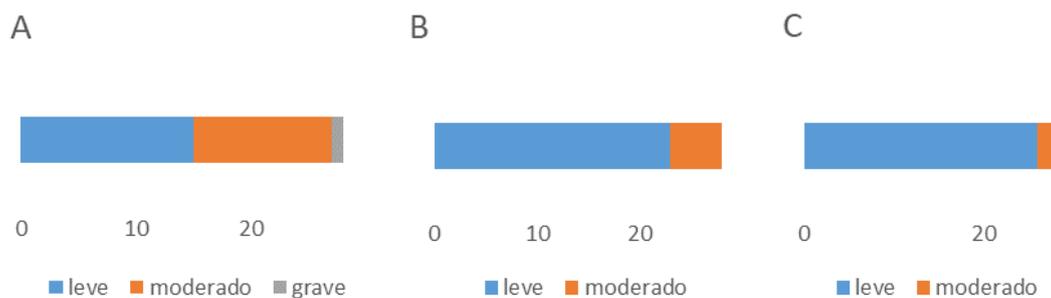
No segundo tempo de avaliação (30 dias) 23 (82,14%) pacientes foram classificados como leves, 5 (17,85%) como moderados e nenhum como grave, sendo para o tratamento 1, 11 (78,57%) pacientes classificados como leves, 3 (21,42%) como moderados, e para o tratamento 2, 12 (85,71%) pacientes eram leves, 2 (14,28%) moderados e nenhum paciente foi classificado como grave.

No último período de avaliação (tempo 180 dias) dos 28 pacientes que terminaram o estudo, 26 (92,85%) pacientes foram classificados como leves e 2 (7,14%) como moderados, sendo para ambos os tratamentos (grupos 1 e 2), 13 (92,85%)

pacientes classificados como leves, 1 (7,14%) como moderado.

Segue a representação dos escores de gravidade para a amostra total do estudo e estratificados por tratamento nos tempos de seguimento em gráficos abaixo (Gráficos 15 a 17).

Gráfico 15 - Distribuição da amostra do estudo (n=28), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, nos tempos 0, 30 e 180 dias, para ambos os tratamentos.

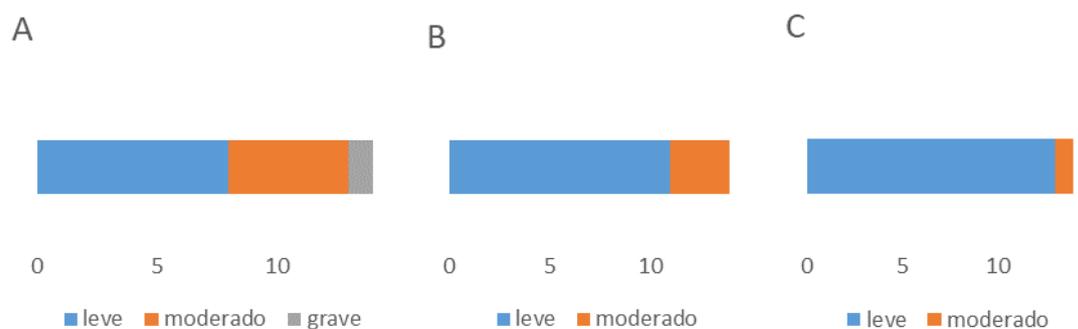


Fonte: A autora (2020).

Legenda: CADI = Índice de incapacidade da acne de Cardiff.

A= *baseline*, B= 30 dias e C = 180 dias.

Gráfico 16 - Distribuição da amostra do estudo (n=14), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, ao longo do tempo para o tratamento 1.

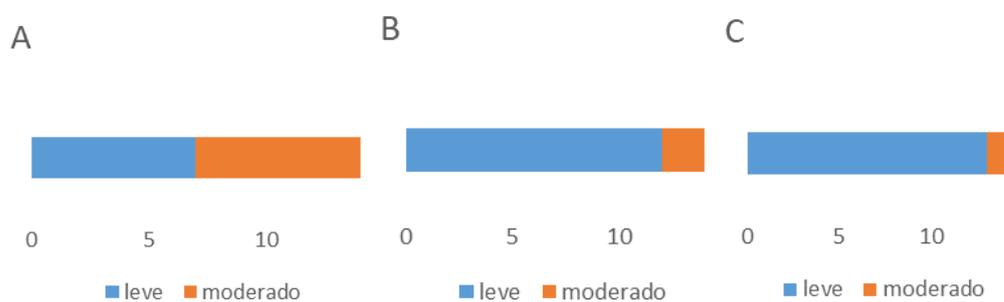


Fonte: A autora (2020).

Legenda: CADI = Índice de incapacidade da acne de Cardiff.

A= *baseline*, B= 30 dias e C = 180 dias.

Gráfico 17 - Distribuição da amostra do estudo (n=14), conforme classificação obtida pela avaliação da autopercepção pelo questionário CADI, ao longo do tempo, para o tratamento 2.



Fonte: A autora (2020).

Legenda: Legenda: CADI = Índice de incapacidade da acne de Cardiff.

A= *baseline*, B= 30 dias e C = 180 dias.

6 DISCUSSÃO

O manejo de cicatriz da acne tem sido uma tarefa desafiadora e foco de interesse para os Dermatologistas. O microagulhamento da pele é uma modalidade para remodelação das cicatrizes de acne que aumenta e melhora a qualidade das proteínas da matriz extracelular dérmica, com dano mínimo à epiderme, poucos efeitos colaterais e menor tempo de recuperação após o procedimento, quando comparado aos outros procedimentos com a mesma finalidade (EL-DOMYATI, BARAKAT, AWAD et al., 2015; HARRIS, NAIDOO, MURRELL 2015; LUZ, SIQUEIRA, PEREIRA 2017; IRIARTE, AWOSIKA, RENGIFO-PARDO et al., 2017; ALSTER e GRAHAM, 2017; MINH et al., 2019).

No que diz respeito à seleção dos pacientes, na literatura há diversos ensaios clínicos com o tratamento de microagulhamento para cicatrizes de acne, com pacientes jovens de ambos os sexos. Al Qarqaz e Al-Yousef (2018) selecionaram 48 pacientes (36 mulheres e 12 homens) para avaliação de pigmentação da pele após microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne com média de idade de 26,8 anos com fototipo III-V. Tiveram perda de seguimento de 9 pacientes sendo eles 4 homens e 5 mulheres ao longo de sua pesquisa. Busch e colaboradores (2018), em seu estudo de microagulhamento para tratamento de cicatrizes hipertróficas, selecionaram 20 pacientes com média de idade de 34,63 anos de ambos os sexos. El-Domyati e colaboradores (2015) selecionaram 10 pacientes (3 homens e 7 mulheres) com fototipo de III-V para tratamento de microagulhamento e sua ação no rejuvenescimento cutâneo com média de idade de 49,2 anos. Concordante com os estudos acima, selecionamos 30 pacientes com cicatrizes de acne, com média de idade de $27,9 \pm 4,9$ anos, de fototipos II-V, de ambos os sexos, e após as perdas de seguimento, 17 mulheres e 11 homens terminaram o estudo. É possível notar que a maioria dos pacientes são jovens do sexo feminino, uma vez que nossa seleção se deu através da procura de voluntários no ambulatório de dermatologia de Hospital Universitário, isto se pode explicar pelo fato de que as mulheres são mais preocupadas com a aparência estética de sua pele.

Mudanças estruturais, como o aumento do número de pessoas do sexo feminino trabalhando, competição e discriminação no local de trabalho, estimulam as mulheres a ficarem mais vaidosas e com maior medo de envelhecer, levando-as ao consumo de produtos e serviços para aumentar sua competitividade no mercado de trabalho e nas relações sociais (EDMONDS, 2002). De fato, indivíduos avaliam sua aparência,

baseando-se no que a sociedade considera atraente, significativo e valioso. Logo, as sensações de um indivíduo na avaliação de si mesmo (e, conseqüentemente, sua autoestima) podem ser afetadas pelo modo como uma pessoa acredita que a sociedade valoriza seu corpo (RICCIARDELLI e CLOW, 2009).

Kalil, Frainer e colaboradores (2015) selecionaram 10 pacientes com idade entre 20-40 anos, de ambos os sexos, com cicatrizes atróficas de acne de grau moderado à grave em face, que se submeteram a três sessões de microagulhamento com intervalo de um a dois meses. A avaliação destes pacientes foi realizada com o auxílio de análises anatomopatológicas e de fotografias digitais. Houve aplicação de *drug delivery* de fatores de crescimento (EGF, IGF, TGF beta3) por meio de uso de máscaras. Os autores não encontraram melhora das cicatrizes do tipo *ice picks*, mas perceberam melhora global da textura da pele e discreta das cicatrizes de acne. Em nosso estudo, a melhora global da textura da pele também foi observada, principalmente naqueles pacientes em que houve o *drug delivery* de EGF após o microagulhamento. Adicionalmente, as cicatrizes do tipo *ice pick* tiveram melhora discreta, com superficialização de suas profundidades.

Al Qarqaz e colaboradores (2018) avaliaram 48 pacientes com fototipos de Fitzpatrick entre III-VI tratados com microagulhamento sob anestesia tópica e perceberam melhora significativamente estatística ao comparar os escores de antes e depois dos tratamentos obtidos pelas escalas Goodman e Baron e *postacne hyperpigmentation index* (PAHPI) sendo $p < 0,05$. Assim como os referidos autores, neste estudo foram empregados diferentes métodos para avaliação da eficácia do procedimento: escala de Goodman e Baron para avaliação clínica, uso de fotografias digitais e aplicação de questionários de auto percepção, os quais foram divididos em dois grupos distintos: genérico (DLQI) e específico (CADI) adaptado para a avaliação de cicatrizes de acne e mais utilizado na prática clínica. Os genéricos avaliam a qualidade de vida fora do contexto clínico e sua vantagem consiste no fato de se poder comparar a qualidade de vida entre as doenças (HALIOUA, BEUMONT e LUNEL, 2000). Os questionários específicos, por sua vez, são utilizados para uma doença em especial, e por considerar manifestações exclusivas de uma determinada condição clínica, são mais sensíveis quando comparados aos genéricos. No nosso estudo, também foi demonstrada redução da pontuação na escala global de cicatrizes de acne, porém sem diferenças estatisticamente significativas entre os escores obtidos no início e final do tratamento.

Al Qarqaz e colaboradores (2018) permitiram o uso de creme hidratante e de peróxido de benzoíla em gel para aqueles pacientes com lesões ativas de acne. Em nosso estudo, foi possível observar que a maioria dos pacientes apresentou algum grau de acne ativa, além das cicatrizes de acne. No entanto, não foi permitido, durante o tempo de seguimento do estudo, o uso de ácido retinóico e seus derivados, peróxido de benzoíla, ou qualquer medicamento tópico ou oral, que não fosse indicado pelo pesquisador, para evitar a influência de fatores externos na avaliação dos pacientes. Alguns pacientes evoluíram com pústulas após o procedimento, sendo necessário o tratamento com azitromicina (500 mg) administrada diariamente por via oral, por 3-5 dias. Todos tiveram regressão do quadro. Possivelmente, lesões quiescentes de acne presentes e não tratadas, se exacerbam formando as pústulas (AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018).

Kim e colaboradores (2018) avaliaram a ação do EGF recombinante na inibição do *P. acnes* e de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 alfa, IL-8, TNF-alfa. Como resultados encontrados, o rhEGF teve ação na inibição da expressão de IL-1 alfa, IL-8 e TNF-alfa, o que sugere que EGF pode ser usado no tratamento na acne ativa, reduzindo inflamação. Foi demonstrado que a sinalização de EGF e de seu receptor (EGFR) exercem papel importante na regulação não só da inflamação, mas também da resposta imune inata, através da supressão da atividade da via NF-KB, do receptor TLR2 e das citocinas pró-inflamatórias citadas liberadas pelo estímulo do *P. acnes*.

É descrito que o EGF age na diminuição da produção sebácea, tem efeito anti-inflamatório, reduz os *plugs* foliculares e a hiperqueratose folicular. Além de ação na acne ativa, como o EGF representa a classe dos fatores de crescimento, ele age também no estímulo à produção de constituintes da matriz dérmica, estimulando a produção de colágeno organizado, fazendo *downregulation* de TGF-beta1, o qual tem ação pró-fibrótica. Com sua aplicação em *drug delivery*, espera-se não só melhora das cicatrizes de acne, mas também melhora naqueles pacientes que tenham acne ativa associada (KIM, YEO, LI et al., 2014; DRAELOS, 2016; GREEN, BASKETTER, COUCHMAN et al., 1983; LIAN e LI, 2016). Com base nestes dados, justifica-se a escolha da aplicação do EGF em *drug delivery* após o microagulhamento pelo seu efeito direto na patogênese da acne, ação na remodelação do colágeno, assim como sua ação anti-inflamatória, o que pode ser benéfico para o reparo mais eficiente da injúria causada pelo procedimento.

El-Domyati e colaboradores (2015) avaliaram os resultados decorrentes do emprego do microagulhamento no rejuvenescimento cutâneo e no remodelamento de

cicatrices em 10 pacientes com fototipo III a IV, submetidos a seis sessões de microagulhamento com intervalo de duas semanas entre as sessões. Foram realizadas biópsias de pele antes e depois (1 e 3 meses) do procedimento. A avaliação da espessura da epiderme, a quantificação de colágenos tipos I, III e IV, a formação de novo colágeno, elastina e tropoelastina; foram comparadas nas amostras obtidas através das biópsias de pele. Na avaliação clínica dos pacientes, os resultados mostraram melhora na aparência das rugas, e a textura da pele aumentou de 20 a 25%, o que foi classificado como melhora leve, após duas sessões de microagulhamento. A satisfação do paciente foi relatada como moderada (35-45%) em um mês de tratamento e 80-90% (muito bom) após três meses de tratamento. Concordante ao estudo acima, o grupo de tratamento que recebeu *drug delivery* de EGF teve aumento da pontuação referente à textura na análise multiespectral das condições da pele após as duas sessões de microagulhamento. Entretanto, é preciso destacar as diferenças entre os estudos: nossa amostra foi superior (n=28 participantes), o número total de sessões de microagulhamento foi menor (duas), bem como o intervalo entre elas foi maior (quatro semanas). Ao final do *follow up*, a observação clínica sugere que para melhores resultados, mais sessões de microagulhamento seriam necessárias.

Apesar de não termos realizado biópsias de pele antes e após o tratamento, diversos estudos que avaliaram microagulhamento e realizaram análise histopatológica obtiveram como resultados o aumento da produção de colágeno de forma organizada, fato importante para o remodelamento de cicatrizes (KALIL, FRAINER, DEXHEIMER et al., 2015; EL-DOMYATI et al., 2018; DHURAT et al., 2019).

Estudo realizado por Awad e colaboradores (2017) avaliou os níveis de estresse oxidativo medido pelo *malonildialdeído* (MDA), produto final da peroxidação lipídica, a qual está implicada na patogênese na acne, a qualidade de vida (CADI) e classificação clínica, bem como a ansiedade e depressão (*The Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS). As taxas de ansiedade foram maiores do que as taxas de depressão nos pacientes com acne, porém não foram encontradas diferenças significativas entre marcadores de estresse oxidativo e nem correlação com a gravidade da acne. Com a avaliação subjetiva e aplicação de questionários de auto percepção, é possível identificar aqueles pacientes que tem suas atividades de vida diárias afetadas pela presença de acne e cicatrizes de acne. Em nosso estudo, o CADI e o DLQI, foram os questionários utilizados para percepção própria do paciente sobre sua doença dermatológica. Através desse tipo de avaliação, aspectos como sintomas e sentimentos,

atividades diárias, lazer, trabalho/estudo, relações pessoais podem ser avaliados. Estes questionários nos ajudam a identificar fatores de risco para ansiedade e depressão, a oferecer ajuda e a encaminhar pacientes para acompanhamento, uma vez que é descrito que a acne e as suas complicações estão associadas, inclusive, à ideação suicida (AWAD, MORSY, SAYED et al., 2017; SALUJA, WALKER, SUMMERS et al., 2017; AL QARQAZ, AL-YOUSEF, 2018; CASABONA, 2018).

Uma revisão de literatura realizada em consulta ao PubMed, Medline e Embase, por Harris e colaboradores (2015), para pesquisa de microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne, avaliou eficácia do procedimento isolado, combinado a outras terapias, alterações histológicas, efeitos adversos como infecção, efeitos inerentes ao procedimento e pigmentação pós-inflamatória. A eficácia do procedimento foi avaliada pela escala global de acne, e avaliações subjetivas com escalas de comparação e graus de melhora, assim como a satisfação do paciente. Quando o procedimento foi avaliado de forma isolada, todos os estudos demonstraram melhora com o tratamento, com redução na gravidade das cicatrizes, com base na escala de Goodman e Baron, sendo que um deles teve redução de 11,73 pontos para 6,5. Em nosso estudo, houve redução das médias obtidas com este mesmo instrumento de avaliação em todos os grupos de tratamento (tratamento 1 e 2) para ambos os sexos. Porém, esta diferença entre o início (*baseline*, T0) em que 7,1% dos pacientes foram classificados como grau 2 (leve), e 92,8% em grau 3 (moderado), e o final do acompanhamento (90 dias, T4) em que 35,7% dos pacientes foram classificados como grau 2 (leve) e 64,2% como grau 3 (moderado), não foi significativamente estatística. No entanto, cabe ressaltar que a redução em 28,6% dos casos classificados como grau 3 em ambos os grupos pode traduzir melhora clínica.

Para avaliação das cicatrizes de acne, Moftah e colaboradores (2018) também utilizaram a escala de Goodman e Baron, ao comparar os resultados dos procedimentos microagulhamento e carboxiterapia. A comparação foi feita no início do estudo e dois meses após a última sessão, sendo ambos os lados da face fotografados. Se a mudança na gravidade após o tratamento foi uma redução de dois ou mais graus, a resposta foi rotulada como excelente, enquanto a redução de um grau foi considerada como boa resposta. Após o microagulhamento, foram obtidos os seguintes resultados: resposta excelente em 18 (56,25%) dos casos, resposta boa em 12 (37,5%) casos, e má resposta em 2 (6,25%) casos. Assim como no estudo acima, dois meses após a última sessão de microagulhamento, em nosso estudo, houve mudança de um grau (grau 3 para grau 2 – moderado para leve), dos 26 (92,8%) casos classificados como grau 3 no início do

tratamento, apenas 18 (64,28%) pacientes terminaram o estudo classificados como grau 3, o que pode traduzir, boa resposta ao tratamento.

Estudo que realizou revisão em tratamento com microagulhamento para cicatrizes de acne, para alterações de características histológicas antes e após os procedimentos observou aumento na elastina em comparação com a profundidade da agulha, aumento de colágeno, espessura da derme, porém sem alteração na espessura da epiderme. Quanto a média do número de tratamentos necessários para obter melhora foi de 3, e o tempo entre as sessões de microagulhamento foi em média 4 semanas variando 2-8 semanas, o comprimento da agulha utilizada para tal em sua maioria 1,5 mm, variando em 1-3mm (HARRIS et al., 2015). Em nosso estudo, foram realizadas 2 sessões de microagulhamento, com intervalo de 4 semanas entre as sessões e dispositivo para procedimento com comprimento de agulha de 2 mm. O desenho do estudo foi baseado nas principais evidências observadas em publicações anteriores com o mesmo propósito.

Em uma revisão bibliográfica realizada por Spring e colaboradores (2017), no período compreendido entre 1982 a 2017, na tentativa de estabelecer o nível de evidência para o período seguro entre o uso de isotretinoína administrada por via oral para o tratamento de acne vulgar e a realização de procedimentos como dermoabrasão, *peelings* químicos, laser, entre outros; avaliaram 32 publicações contendo 1485 procedimentos associados ao tratamento com isotretinoína, e concluíram que o período médio de 6 meses após o uso desta medicação pode ser seguro para a realização de procedimentos invasivos. Em consonância com a recomendação acima, neste estudo, o microagulhamento só foi realizado nos pacientes após o período mínimo de 6 meses a contar do término do tratamento não só com a isotretinoína (oral), mas também foi respeitado para retinóides tópicos, *peeling* químicos, dentre outros tratamentos disponíveis para acne e suas cicatrizes.

Nikolaou e colaboradores (2012) realizaram tratamento de acne (induzida pelo uso de inibidores de EGF em pacientes em tratamento de neoplasias) com azitromicina (via oral) na dose de 500 mg/dia, em esquema de pulsos realizados em 3 dias consecutivos, uma vez na semana, por pelo menos 2 semanas. Justifica-se o uso de azitromicina em preferência ao uso de tetraciclina, devido aos efeitos colaterais desta, como fotossensibilidade, reações de hipersensibilidade, cefaleia e diarreia. A azitromicina é um macrolídeo hemissintético que não é metabolizado pelas enzimas CYP3A4 que integram o CYP450; portanto sem interações medicamentosas com

aqueles que são metabolizados por esta via; é eliminada por excreção biliar, estável em pH gástrico baixo, e é considerada efetiva no tratamento da acne e rosácea, além de identificar superioridade ao uso de eritromicina e doxicilina. Concordante ao autor acima, nenhum efeito colateral significativo à medicação foi observado. Por estes motivos apontados pelo autor supracitado, a azitromicina foi o fármaco de escolha (dose 500 mg, via oral, 3-5 dias) para o tratamento de pacientes que evoluíram com pústulas após o microagulhamento, fato que pode ser atribuído à presença de acne ativa além das cicatrizes de acne durante o estudo, assim como a colonização da pele pelo *P. acnes*. Além disso, este fármaco apresenta posologia mais confortável (um comprimido ao dia), melhor tolerância gastrointestinal, baixo custo e com resultados semelhantes aos das tetraciclina.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que:

- A terapia com microagulhamento foi eficaz e segura para o tratamento de cicatrizes de acne, com mínimos efeitos colaterais e curto tempo de recuperação.

- A resposta clínica, expressa por meio da variação da escala global para classificação das cicatrizes de acne, demonstrou que todos os pacientes obtiveram melhora em graus variados.

- O EGF, usado em *drug delivery*, demonstrou ser um insumo farmacêutico ativo promissor como adjuvante no tratamento das cicatrizes de acne.

- A maioria dos pacientes apresentou melhora da qualidade de vida, expressa pela redução dos valores obtidos nos questionários DLQI e CADI adaptado, quando comparado aos valores iniciais.

- O microagulhamento é um procedimento de baixo custo, bem tolerado e minimamente invasivo. Melhora não só as cicatrizes de acne, mas também tem efeitos benéficos sobre a textura da pele.

- Não houve diferenças estatísticas quando comparados os grupos de tratamentos (microagulhamento e microagulhamento associado ao *drug delivery* de EGF) quanto à maioria dos parâmetros mensurados com o auxílio da análise multiespectral da pele. No entanto, o período de recuperação e de epitelização após o procedimento foi mais curto com a aplicação de EGF, resultando em benefício adicional ao paciente, bem como houve melhora da textura da pele neste grupo de pacientes.

- Recomendamos a implementação no ambulatório de Dermatologia a aplicação dos questionários de autopercepção da qualidade de vida e escalas validadas de classificação de cicatrizes de acne para a comparação dos resultados obtidos nos tratamentos propostos.

REFERÊNCIAS

AAL, A. M., A.; IBRAHIM, I., M.; SAMI, N., A.; MOHAMMED, I.; KAREEM, A. Evaluation of autologous platelet-rich plasma plus ablative carbon dioxide fractional laser in the treatment of acne scars. **Journal Of Cosmetic And Laser Therapy**, v. 20, n. 32, p. 106-113, 2017.

AGERO, A.L.C.; DUSZA, S.W.; BENVENUTO-ANDRADE, C.; BUSAM, K. J.; MYSKOWSKI, P.; HALPERN, A.C. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 86, n. 3, p. 657-670, 2006.

AL-QALLAF, B; DAS. D., B. Optimizing Microneedle Arrays to Increase Skin Permeability for Transdermal Drug Delivery. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 83–94, 2009.

AL QARQAZ, F.; AL-YOUSEF, A. Skin microneedling for acne scars associated with pigmentation in patients with dark skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 390-395, 2018.

ANDERSON, R., T.; RAJAGOPALAN, P. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 37, n. 1, p. 41-50, 1997.

ANDERSON R.; RAJAGOPALAN, R. Responsiveness of the Dermatology-specific Quality of Life (DSQL) instrument to treatment for acne vulgaris in a placebo-controlled clinical trial. **Quality of Life Research**, v. 7, n. 8., p. 723-734, 1998.

ANTONIO, J.R.; ANTONIO, C.R.; TRÍDICO, L.A. Tratamento da alopecia androgenética: associação de laser Erbium Glass 1550nm e infiltração de ativos. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 19-23, 2017.

ASAI, Y.; BAIBERGENOVA, A.; DUTIL, M.; HUMPHREY, S.; HULL, P.; LYNDE, C.; POULIN, Y.; SHEAR, N.H.; TAN, J.; TOOLE, J.; ZIP, C. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. **Canadian Medical Association Journal**, v. 188, n. 2, p. 118-126, 2016.

ALSTER, T.S.; GRAHAM, P.M. Microneedling: A Review and Practical Guide. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 3, p. 397-404, 2017.

AUST, M., C.; FERNANDES, D.; KOLOKYTHAS, P.; KAPLAN, H., M.; VOGT, P., M. Percutaneous Collagen Induction Therapy: An Alternative Treatment for Scars, Wrinkles, and Skin Laxity. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n. 4, p. 1421-1429, 2008.

AWAD, S.M.; MORSY, H.; SAYED, A.A.; MOHAMED, N.A.; EZZAT, G.M.; NOAMAN, M.M. Oxidative stress and psychiatric morbidity in patients with facial acne. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v.17, n. 2, p. 203–208, 2017.

AKIMOTO, N.; SATO, T.; SAKIGUCHI, T.; KITAMURA, K.; KOHNOB, Y.; ITO, A. Cell Proliferation and Lipid Formation in Hamster Sebaceous Gland Cells. **Dermatology**, v.204, n. 2, p. 118–123, 2002.

BOS, J.D.; MEINARDI, M.M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. **Experimental Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 165-9, 2000.

BROWN, G.L.; CURTSINGER, L.; BRIGHTWELL, J.R.; ACKERMAN, D.M.; TOBIN, G.R.; POLK, H.C.; GEORGE-NASCIMENTO, C.; VALENZUELA, P.; SCHULTZ, G.S. Enhancement Of Epidermal Regeneration By Biosynthetic Epidermal Growth Factor. **Journal of Experimental Medicine**, v.163, n. 5, p. 1319-1324, 1986.

BUSCH, K., H.; ALIU, A.; WALEZKO, N.; AUST, M. Medical Needling: Effect on Skin Erythema of Hypertrophic Burn Scars. **Cureus**, v.10, n.9, p. 3260, 2018.

CACHAFEIRO, T., H.; ESCOBAR, G., F.; MALDONADO, G.; CESTARI, T. F. Translation into Brazilian Portuguese and validation of the "Quantitative Global Scarring Grading System for Post-acne Scarring". **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 851-3, 2014.

CAHILL, E.M.; O'CEARBHAILL, E., D. Toward Biofunctional Microneedles for Stimulus Responsive Drug Delivery. **Bioconjugate Chemistry**, v. 26, n. 7, p. 1289–1296, 2015.

CAMIRAND, A.; DOUCET, J. Needle Dermabrasion. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 21, n. 1, p. 48–51, 1997.

CASABONA, G. Combined use of microfocused ultrasound and a calcium hydroxylapatite dermal filler for treating atrophic acne scars: A pilot study. **Journal of cosmetic and laser therapy**, v. 20, n. 5, p. 301-306, 2018.

CASACO A.; LEDO, N.; GONZALEZ A.; MERINO N.; R. PÉREZ. Topical Anti-Inflammatory Activity of Human Recombinant Epidermal Growth Factor. **Skin Pharmacology and Apply Skin Physiology**, v. 12, n. 1, p. 79–84, 1999.

CASTANON, M.C. M. N. **Expressão das Citoceratinas Epidérmicas em Dermatoses Infecto-Parasitárias**. 1997. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1997.

CHAE, D.; HAN, S.; SON, M.; KIM, S. Stromal vascular fraction shows robust wound healing through high chemotactic and epithelialization property. **Cytotherapy**, v.19, n. 4, p. 543-554, 2017.

CHREN, M.; LASEK, R. J.; QUINN, L. M.; MOSTOW, E. N.; ZYZANSKI, S. J. Skindex, a Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease: Reliability, Validity, and Responsiveness. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 107, n. 5, p. 707-713, 1996.

CHREN, M.; LASEK, R. J.; FLOCKE, S. A.; ZYZANSKI, S. Improved Discriminative and Evaluative Capability of a Refined Version of Skindex, a Quality-of-Life Instrument for Patients With Skin Diseases. **Archives of Dermatology**, v. 133, n. 11, p. 1433-1440, 1997.

CHEUNG K.; DAS D. B. Microneedles for drug delivery: trends and progress. **Drug Delivery**, v. 23, n. 7, p. 2338-2354, 2014.

CLARK, A.K.; SARI, E.S.; SIVAMANI, R.K. Acne Scars: How Do We Grade Then? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 139–144, 2018.

COLWELL, A.S.; PHAN, T.T.; KONG, W.; LONGAKER, M.T.; LORENZ, H.P. Hypertrophic Scar Fibroblasts Have Increased Connective Tissue Growth Factor Expression after Transforming Growth Factor-Beta Stimulation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 116, n. 5, p. 1387-1390, 2005.

COSTA, A.; ALCHORNE, M.M.A.; MICHALANY, N.S.; LIMA, H.C. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.82, n. 2, p. 129-34, 2007.

DEVLIN, N.; BROOKS, R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 15, n. 2, p. 127–137, 2017.

DHURAT, R.; SHARMA, A.; GOREN, A.; DARUWALLA, S.; SITUM, M.; KOVACEVIC, M.; Mission Impossible: Dermal Delivery of Growth Factors Via Microneedling. **Dermatologic Therapy**, v. 32, n. 3, p. 12897, 2019.

DRAELOS, Z.D. The Effect of a Combination of Recombinant EGF Cosmetic Serum and a Crosslinked Hyaluronic Acid Serum as Compared to a Fibroblast-Conditioned Media Serum on the Appearance of Aging Skin. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 6, n.15, p. 738-41, 2016.

DRÉNO, B., BISSONNETTE, R., GAGNÉ-HENLEY, A., BENJAMIN, B.B., LYNDE, C., KERROUCHE, N., TAN, J. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. **American Journal of Clinical Dermatology**, v.19, n. 2, p. 275–286, 2018.

ELGHBLAWI, E. Medical Micro-Needling. **Trichology and Cosmetology Open Journal**, v. 1, n. 1, p. 21-24, 2017.

EDMONDS, A. No universo da beleza: notas de campo sobre cirurgia plástica no Rio de Janeiro. **In: GOLDENBERG, Mirian**. Nu & vestido: dez antropólogos revelam a cultura do corpo carioca. Rio de Janeiro: Record, 2002. p. 189-261.

EL-DOMYATI, M.; ABDEL-WAHAB, H.; HOSSAM, A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 11, p. 1324-1334, 2018.

EL-DOMYATI, M.; BARAKAT, M.; AWAD, S.; MEDHAT, W.; EL-FAKAHANY, H.; FARAG, H. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 12, p. 1361–1369, 2015.

ESQUIROL-CAUSSA, J.; HERRERO-VILA, E. Human Recombinant Epidermal Growth Factor in skin lesions: 77 cases in EPItelizando Project. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 1, p. 96-101, 2018.

FABBROCINI, G.; FARDELLA, N.; MONFRECOLA, A.; PROIETTI, I.; INNOCENZI, D. Acne scarring treatment using skin needling. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 34, n. 8, p. 874–879, 2009.

FABBROCINI, G., DE VITA, V., PASTORE, F., PANARIELLO, L., FARDELLA, N., SEPULVERES, R., D'AGOSTINO, E., CAMELI, N., TOSTI, A. Combined use of skin needling and platelet-rich plasma in acne scarring treatment. **Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 4, p. 177-183, 2011.

FAGHIHI, G.; POOSTIYAN, N.; ASILIAN, A.; ABTAHI-NAEINI, B.; SHAHBAZI, M.; IRAJI, F.; NAEINI, F. F.; NILFOROUSHZADEH, M. A. Efficacy of fractionated microneedle radiofrequency with and without adding subcision for the treatment of atrophic facial acne scars: A randomized split-face clinical study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 223–229, 2017.

FERNANDES D. Percutaneous collagen induction: an alternative to laser resurfacing. **Aesthetic Surgery Journal**, v.22, n.3, p. 307-9, 2002.

FERNANDES, D. Minimally Invasive Percutaneous Collagen Induction. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 51 – 63, 2005.

FERNANDES, D.; SIGNORINI, M. Combating photoaging with percutaneous collagen induction. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 2, p. 192–199, 2008.

FEHNEL, S. E.; MCLEOD, L. D.; BRANDMAN, J.; ARBIT, D. I.; MCLAUGHLIN-MILEY, C. J.; COOMBS, J. H.; MARTIN, A. R.; GIRMAN, C. J. Responsiveness of the Acne-Specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL) to treatment for acne vulgaris in placebo-controlled clinical trials. **Quality of Life Research**, v. 11, n. 8, p. 809–816, 2002.

FLECK, M. P. A.; LEAL, O. F.; LOUZADA, S.; XAVIER, M.; CHACHAMOVICH, E.; VIEIRA, G.; SANTOS, L.; PINZON, V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100) Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p. 19-28, 1999.

FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 210-216, 1994.

FIFE, D. Practical Evaluation and Management of Atrophic Acne Scars Tips for the General Dermatologist. **Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 4, n. 8, p. 50–57, 2001.

FREIRE, E.S. **Microagulhamento e reposição oral de colágeno como estratégias de rejuvenescimento cutâneo**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, p. 1-143, 2019.

GARG, S.; BAVEJA. Combination Therapy in the Management of Atrophic Acne Scars. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v.7, n. 1, p. 18-24, 2014.

GOODMAN, G. J.; BARON, J. A. Postacne scarring--a quantitative global scarring grading system. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v.5, n.1, p. 48-52, 2006.

GOODMAN, G. J. Treatment of acne scarring. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 10, p. 1179–1194, 2011.

GRANDO, L.R. **Tradução, adaptação cultural e validação para o português falado no Brasil do Instrumento Cardiff acne Disability Index (CADI)**. Dissertação de mestrado, Porto Alegre, Brasil, p. 1.59, 2015.

GREEN, M. R.; BASKETTER, D. A.; COUCHMAN, J. R.; REES, D. A. Distribution and Number of Epidermal Growth Factor Receptors in Skin is Related to Epithelial Cell Growth. **Developmental Biology**, v. 100, n. 2, p. 506-512, 1983.

HA, J. M.; LIM, C. A.; HAN, K.; HA, J. C.; LEE, H. E.; LEE, Y.; SEO, Y. J.; KIM, C. D.; LEE, J. H.; IM, M. The Effect of Micro-Spicule Containing Epidermal Growth Factor on Periocular Wrinkles. **Annals of Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 187-193, 2017.

HAHN, H. B.; MELFI, C. A.; CHUANG, T.; LEWIS, C. W.; GONIN, R. E.; MARK, P.; HANNA, M. P.; FARMER, E. R. Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 1, p. 44-48; 2001.

HALIOUA, B.; BEUMONT, M.; LUNEL, F. Quality of life in dermatology. **International Journal of Dermatology**, v. 39, n. 11: 801-6; 2000.

HARRIS, A. G.; NAIDOO, C.; MURRELL, D. F. Skin needling as a treatment for acne scarring: An up-to-date review of the literature. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 77-81, 2015.

HENRY, S.; MCALLISTER, D. V.; ALLEN, M. G.; PRAUSNITZ, M. R. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 8, p. 922-5, 1998.

HOU, A.; COHEN, B.; HAIMOVIC, A.; ELBULUK, N. Microneedling: A Comprehensive Review. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 321-339, 2017.

HOSUR, V.; BURZENSKI, L. M.; STEARNS T. M.; FARLEY, M. L.; SUNDBERG, J. P.; WILES, M. V.; SHULTZ, L. D. Early induction of NRF2 antioxidant pathway by RHBDF2 mediates rapid cutaneous wound healing. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 102, n. 2, p. 337-346, 2017.

HU, X., WANG, H., LIU, J., FANG, X., TAO, K., WANG, Y., LI, N., SHI, J., WANG, Y., JI, P., CAI, W., BAI, X., ZHU, X., HAN, J., HU, D. The role of ERK and JNK signaling in connective tissue growth factor induced extracellular matrix protein production and scar formation. **Archives of Dermatological Research**, v. 305, n. 5, p. 433-45, 2013.

HUSSAIN, S. N.; GOODMAN, G. J.; RAHMAN, E. Treatment of a traumatic atrophic depressed scar with hyaluronic acid fillers: a case report. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 10, p. 285-287, 2017.

IRIARTE, C.; AWOSIKA, O.; RENGIFO-PARDO, M.; EHRLICH, A. Review of applications of microneedling in dermatology. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 10, p. 289-298, 2017.

JACOB, C. I.; DOVER, J. S.; KAMINER, M. D. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 1, p. 09-17, 2001.

JIMENEZ, F.; IZETA, A.; POBLET, E. Morphometric analysis of the human scalp hair follicle: practical implications for the hair transplant surgeon and hair regeneration studies. **Dermatologic Surgery**, v. 37, n. 1, p. 58-64, 2011.

KADUNC, B. V.; ALMEIDA, A. R. T. Surgical Treatment of Facial Acne Scars Based on Morphologic Classification: A Brazilian Experience. **Dermatological Surgery**, v. 29, n. 12, p. 1200–1209, 2003.

KALIL, C. L. P. V.; FRAINER, R. H.; DEXHEIMER, L. S.; TONOLI, R. E.; BOFF, A. L. Tratamento das cicatrizes de acne com a técnica de microagulhamento e drug delivery. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 2, p. 144-8, 2015.

KALIL, C. L. P. V.; CAMPOS, V. B.; CHAVES, C. R. P.; PITASSI, L. H. U.; CIGNACHI, S. Comparative, randomized, double-blind study of microneedling associated with drug delivery for rejuvenating the skin of the anterior thorax region. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 211-216, 2015.

KALIL, C.; CAMPOS, V.; REINEHR, C. P. H.; CHAVES, C. R. P. Microagulhamento: série de casos associados drug delivery. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 96-9, 2017.

KIM, H.; KONG, W. H.; SEONG, K.; SUNG, D. K.; JEONG H.; KIM, J. K.; YANG, S. Y.; HAHN, S. K. Hyaluronate - Epidermal Growth Factor Conjugate for Skin Wound Healing and Regeneration. **BioMacromolecules**, p. 1-31, 2016.

KIM, H. K.; YEO, I. K.; LI, K.; KIM, B. J.; KIM, M. N.; HONG, C. K. Topical epidermal growth factor for the improvement of acne lesions: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, split-face trial. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 8, p. 1031-6, 2014.

KIM, J. M.; CHOO, J. E.; LEE, H. J.; KIM, K. N.; CHANG, S. E. Epidermal Growth Factor Attenuated the Expression of inflammatory Cytokines in Human Epidermal Keratinocyte Exposed to *Propionibacterium acnes*. **Annals of Dermatology**, v. 30, n. 1, p. 54-61, 2018.

KLASSEN, A. F.; NEWTON, J. N.; MALLON, E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: Comparing generic and disease-specific measures. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 2, p. 229-33, 2000.

KONTOCHRISTOPOULOS, G., PLATSIDAKI, E. Chemical peels in active acne and acne scars. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 179–182, 2017.

KULICK, M.I., GAJJAR, N.A. Analysis of histologic and clinical changes associated with Polaris WR treatment of facial wrinkles. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 27, n. 1, p. 32-46, 2007.

KUROKAWA, I., OISO, N., KAWADA, A. Adjuvant alternative treatment with chemical peeling and subsequent iontophoresis for postinflammatory hyperpigmentation, erosion with inflamed red papules and non-inflamed atrophic scars in acne vulgaris. **Journal of Dermatology**, v. 44, n. 4, p. 401-405, 2016.

KWON, H. H.; PARK, H. Y.; CHOI, S. C.; BAE, Y.; JUNG, J. Y.; PARK, G. H. Novel device-based acne treatments: comparison of a 1450-nm diode laser and microneedling

radiofrequency o mild-to-moderate acne vulgaris and seborrhoea in Korean patients through a 20-week prospective, randomized, split-face study. **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 4, p. 639–644, 2018.

LEWIS, V.; FINLAY, A. Y. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 9, n. 2, p. 169–180, 2004.

LIAN, N.; LI, T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 42–50, 2016.

LIEBL, H.; KLOTH, L. C. Skin Cell Proliferation Stimulated by Microneedles. **Journal of the American College of Clinical Wound Specialists**, v. 4, n. 1, p. 2–6, 2013.

LIMA, E. V. A.; LIMA, M. A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 2, p. 110-4, 2013.

LIMA, E. A. Radiofrequência pulsada com multiagulhas: uma proposta terapêutica em rugas, flacidez e pigmentação periorbital. **Surgical Cosmetic Dermatology**, n. 7, v. 3, p. 223-6, 2015.

LIMA, E. V. A. Indução percutânea de colágeno com agulhas em cicatrizes após acidentes automobilísticos: correção cosmética e funcional. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 2, p. 127-9, 2017.

LOO, W. J. V; DIBA, V.; CHAWLA, M.; FINLAY, A. Y. Epidemiology and Health Services Research Dermatology Life Quality Index: influence of an illustrated version. **British Journal of Dermatology**, v. 148, n. 2, p. 279–284, 2003.

LUZ, F. B.; SIQUEIRA, S. M.; PEREIRA, L. A. Drug delivery de anestésicos tópicos é uma técnica eficaz para diminuição da dor no microagulhamento: um estudo-piloto. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 4, p. 304-7, 2017.

LUPU, I.; VOICULESCU, V. M.; BACALBASA, N.; PRIE, B. E.; COJOCARU, I.; GIURCANEANU, C. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. **Journal of Medicine and Life**, v. 8, p. 57-61, 2015.

MALLON, E.; NEWTON, J. N.; KLASSEN, A., STEWART-BROWN, S. L.; RYAN, T. J.; FINLAY, A. Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. **British Journal of Dermatology**, v. 140, n. 4, p. 672–676, 1999.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 5, p. 525-452, 2003.

MARCHESE, C.; CHEDID, M.; DIRSCH, O. R.; CSAKY, K. G.; SANTANELLI, F.; LATINI, C. U.; LAROCHELLE, W. J.; TORRISI, M. R.; AARONSON, S. A. Modulation of Keratinocyte Growth Factor and its Receptor in Reepithelializing Human Skin. **Journal of Experimental Medicine**, v. 182, p. 1369-1376, 1995.

MARTIN, A. R.; LOOKINGBILL, D. B.; BOTEK, A.; LIGHT, J.; THIBOUTOT, T.; GIRMAN, C.; J. Health-related quality of life among patients with facial acne 2 assessment of a new acne-specific questionnaire. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 380-385, 2001.

MATIAS, J. R.; ORENTREICH, N. Stimulation of Hamster Sebaceous Glands by Epidermal Growth Factor. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 80, n. 5, p. 16-519, 1983.

MCKNIGHT, B., SEIDEL, R., MOY, R. Topical Human Epidermal Growth Factor in the Treatment of Senile Purpura and the Prevention of Dermatoporosis. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 14, n. 10, p. 1147-50, 2015.

MILEWSKI, M.; BROGDEN, N.K.; STINCHCOMB, A.L. Current Aspects of Formulation Efforts and Pore Lifetime Related to Microneedle Treatment of Skin. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 7, n. 5, p. 617–629, 2010.

MINH, P. P. T.; BICH, D. B.; HAI, V. N. T.; VAN, T. N.; CAM, V. T.; KHANG, T. H.; GANDOLFI, M.; SATOLLI, F.; FELICIANI, C.; TIRANT, M.; VOJVODIC, A.; LOTTI, T. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scar: Effectiveness and Safety in Vietnamese Patients. **Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 30, n. 7, p. 293-297, 2019.

MOTLEY, R. J.; FINLAY, A. Y. How much disability is caused by acne? **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 14, n. 3, p. 194-198, 1989.

MOTLEY, R. J.; FINLAY, A. Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 1-3, 1992.

MOFTAH, N. H.; KHAYYAT, M. A. M.; RAGAI, M. H.; ALAA, H. Carboxytherapy Versus Skin Microneedling in Treatment of Atrophic Postacne Scars: A Comparative Clinical, Histopathological, and Histometrical Study. **Dermatological Surgery**, n. 44, n. 10, p. 1332-1341, 2018.

NANNEY, L. B. Epidermal and Dermal Effects of Epidermal Growth Factor During Wound Repair. **The Society for Investigative Dermatology**, v. 94, n. 5, p. 624-629, 1990.

NIKOLAOU, V.; STRIMPAKOS, A. S.; STRATIGOS, A. S.; KATSAMBAS, A.; ANTONIOU, C.; SYRIGOS, C. N. Azithromycin Pulses for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor- Related Papulopustular Eruption: An Effective and Convenient Alternative to Tetracyclines. **Dermatology**, n. 224, n. 4, p. 315–319, 2012.

NOFAL, E., HELMY, A., NOFAL, A., ALAKAD, R., NASR, M. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. **Dermatologic Surgery**, v. 40, n. 8, p. 864-73, 2014.

OAKLEY, A. M. M. The Acne Disability Index: Usefulness confirmed. **Australasian Journal of Dermatology**, n. 37, n. 1, p. 57-39, 1996.

ORENTREICH, D.; ORENTREICH, N. Subcutaneous Incisionless (Subcision) Surgery for de correction of depressed scars and srinkles. **Dermatology Surgical**, v. 21, n. 6, p. 543-549, 1995.

PAVLIDIS, A. I.; KATSAMBAS, A. D. Therapeutic approaches to reducing atrophic acne scarring. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 190–194, 2017.

PINHO, A.M.S., PEREIRA, I.S.O., ODO, M.E.Y., EÇA, L.P.M. Estudo histológico comparativo e controlado de fibras colágenas da pele humana após terapia celular com fibroblastos. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 206-210, 2015.

POOTONGKAM, S.; ASAWANONDA, P. Purpura-free treatment of lentigines using a long-pulsed 595 nm pulsed dye laser with compression handpiece: a randomized, controlled study. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 8, n. 11, p. 18-24. 27, 2009.

PRAUSNITZ, M. R. Microneedles for transdermal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 5, p. 581-7, 2004.

PETIT, L.; ZUGAJ, D.; BETTOLI, V.; DRENO, B. S., TAN, S. K.; TORRES, V.; LAYTON, A. M.; MARTEL, P. Validation of 3D skin imaging for objective repeatable quantification of severity of atrophic acne scarring. **Skin Research and Technology**, v. 24, n. 4, p. 542-550, 2018.

RAMAUT, L.; HOEKSEMA, H.; PIRAYESH, A.; STILLAERT, F.; MONSTREY, S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 71, n. 1, p. 1-14, 2018.

RANA, S.; MENDIRATTA, V.; CHANDER, R. Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars - A randomized controlled trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 4, p. 886-890, 2017.

RICCIARDELLI, R; CLOW, K. Men, appearance, and cosmetic surgery: the role of self-esteem and comfort with the body. **Canadian Journal of Sociology**, v. 34, n. 1, p. 105-134, 2009.

SALUJA, S. S.; WALKER, M. L.; SUMMERS, E. M.; TRISTANI-FIROUZI, P.; SMART, D. R. Safety of Non-Ablative Fractional Laser for Acne Scars Within 1 Month After Treatment With Oral Isotretinoin: A Randomized Split-Face Controlled Trial. **Wiley Periodicals**, v. 40., n. 10, p.1-5, 2017.

SHARAD J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 10, n. 4, p. 317-23, 2011.

SHI, H.; LIN, C.; LIN, B.; WANG, Z.; ZHANG, H.; WU, F.; CHENG, Y.; XIANG, L.; GUO, D.; LUO, X.; ZHANG, G.; FU, X.; BELLUSCI, S.; LI, X.; XIAO, J. The Anti-Scar Effects of Basic Fibroblast Growth Factor on the Wound Repair In Vitro and In Vivo. **PLoS One**, v.8, n.4, p. 59966, 2013.

SCHMITT, L.; MARQUARDT, Y.; AMANN, P.; HEISE, R.; HUTH, L.; WAGNER-SCHIFFLER, S.; HUTH, S.; BARON, J. M. Comprehensive molecular characterization of microneedling therapy in a human threedimensional skin model. **PLoS One**, v. 20, n. 13, p. 1-11, 2018.

SHIN, J. U.; PARK, J. H.; CHO, B. C; LEE, J. H. Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Acneiform Eruption with Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor. **Dermatology**, v. 136, n. 225, p. 135–140, 2012.

SHIN, J. U.; KANG, S.; JEONG, J. J.; NAM, K.; CHUNG, W. Y.; LEE, J. H. Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyroidectomy patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 26, n. 2, p. 159-164, 2014.

SCHOENBERG, E.; O'CONNOR, M.; WANG, J. V.; YANG, S.; SAEDI, N. Microneedling and PRP for acne scars: A new tool in our arsenal. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 112–114, 2019.

SOLIMAN, Y. S.; HOROWITZ, R.; HASHIM, P. W.; NIA, J. K.; FARBERG, A. S. GOLDENBERG, G. **Update on Acne Scar Treatment. Cutis**, v. 102, n. 1, p. 21-25, 2018.

SONDHI, P.; YADAV, S. Facilitating Microneedling Over the CHEks. **Dermatological Surgery**, v. 44, p. 295–321, 2018.

SONG, R.; BIAN, H.; LAI, W.; CHEN, H.; ZHAO, K. Normal skin and hypertrophic scar fibroblasts differentially regulate collagen and fibronectin expression as well as mitochondrial membrane potential in response to basic fibroblast growth factor. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 5, p. 402-410, 2011.

SPRING L. K.; KRAKOWSKI, A. C.; ALAM, M. et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions A Systematic Review With Consensus Recommendations. **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 8, p. 802-809, 2017.

TAN, J.; THIBOUTOT, D.; GOLLNICK, H.; KANG, S.; LAYTON, A.; LEYDEN, J. J.; TORRES, V.; GUILLEMOT, J.; DRENO, B. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. **Journal European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 9, p. 1547–1554, 2017.

TAO, L.; LIU, J.; LI, Z.; DAI, X.; LI, S. Role of the JAK-STAT pathway in proliferation and differentiation of human hypertrophic scar fibroblasts induced by connective tissue growth factor. **Molecular Medicine Reports**, v. 3, n. 6, p. 941-5, 2010.

THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. **Psychological Medicine**, v. 28, n. 3, p. 551-558, 1998.

THE WHOQOL GROUP. The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the world health organization. **Social Science & Medicine**, v. 41, n.10, p. 1403-1409, 1995.

UMEMURA, A. Y.; FLÓRIO, F. A.; ORGAES, S.; CANICOBA, N. J. B.; DORSA, P. P.; GUARIZZO, J.; GONELLA, H.A. Resultados do tratamento das cicatrizes queiloideanas com cirurgia e imiquimode 5% creme: um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n.1, p.3-9, 2011.

VARMA, K.; BHARGAVA, S.; KUMAR, U. Microneedling for atrophic post-acne scars: is it effective? A prospective study of 36 cases at a tertiary care centre. **Hong Kong J. Journal of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 2, p. 52-57, 2018.

WAGHULEA, T., SINGHVIA, G., DUBEYA, S., K., PANDEYA, M., M., GUPTAB, G., SINGHB, M., DUAC, K. Microneedles: A smart approach and increasing potential for

transdermal drug delivery system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1249–1258, 2019.

WEBER, M. B.; MAZZOTTI, N. G.; PRATI, C.; CESTARI, T. F. Aferição da qualidade de vida global do paciente dermatológico. **Revista do Hospital das clínicas de Porto Alegre**, v. 26, n. 2, p. 35-44, 2006.

XUE, ZHI-QIANG, ZENG, GAO, QI, YAN-WEN, GAO, ZHAN-WEI. Implications of the epidermal growth factor on burn skin wound repair. An in vitro and in vivo study. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 10, n. 2, p. 2648-2653, 2017.

YANG, J. H.; YOON, J. Y.; MOON, J.; MIN, S.; KWON, H. H.; SUH, D. H. Expression of inflammatory and fibrogenetic markers in acne hypertrophic scar formation: focusing on role of TGF- β and IGF-1R. **Archives of Dermatological Research**, v. 310, n. 8, p. 665-673, 2018.

YU, C.S.; YEUNG, C.K.; SHEK, S.Y.; TSE, R.K.; KONO, T.; CHAN, H.H. Combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin tightening in Asians. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 39, n. 6, p. 471-5, 2007.

ZHANG, Y.; QU, B.; LUN, S.; GUO, Y.; LIU, J. The 36-Item Short Form Health Survey: Reliability and Validity in Chinese Medical Students. **International Journal of Medical Sciences**, n. 9, n. 7, p. 521-6, 2012.

ZACHARIAE, R.; ZACHARIAE, C.; IBSEN, H.; MORTENSEN, J. T.; WULF, H. C. Dermatology Life Quality Index: Data from Danish Inpatients and Outpatients. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 80, n. 4, p. 272-276, 2000.

Sítios eletrônicos

Agência nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, 2014.

http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntoId=17&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=0&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos

Consultado em: 24/10/2019

Biblioteca virtual de saúde, Ministério da Saúde, 2015

<http://bvsmis.saude.gov.br/dicas-em-saude/410-acne>

Consultado em: 09/09/2019.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/ ANUÊNCIA DE DADOS

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa **“Microagulhamento e EGF (fator de crescimento epidérmico) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne”**. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é avaliar a eficácia do uso do fator de crescimento epidérmico aplicado na pele após o microagulhamento para o tratamento das cicatrizes de acne. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a técnica de microagulhamento e o uso de fator de crescimento epidérmico associados como estratégias de melhora de cicatrizes de acne.

Caso você concorde em participar, adotaremos os seguintes procedimentos: 02 sessões de microagulhamento em que os pacientes serão divididos aleatoriamente, em dois grupos de 15 indivíduos, a saber: (grupo i) aplicação de 1 mL de fator de crescimento epidérmico após sessão 1 (tempo 1:3-7 dias) e 2 (tempo 2:30 dias) de microagulhamento (grupo ii) aplicação de soro fisiológico estéril após sessão 1 (tempo 3-7 dias) e 2 (tempo 30 dias) de microagulhamento. Todos os pacientes serão avaliados clinicamente pelo médico dermatologista; responderão um questionário sobre sua percepção de melhora e serão avaliados por imagem multiespectral (equipamento Vsia®) que identifica a condição da pele (cicatrizes, rugas, manchas, poros, evidência de bactérias nos poros, manchas causadas por exposição exagerada ao sol, textura). Será utilizado um dispositivo manual descartável contendo 8 fileiras de agulhas de 2 mm de aço inox para realizar o procedimento chamado microagulhamento. O procedimento será realizado em ambiente hospitalar (HU-CAS/UFJF) e será gratuito. A superfície da pele será higienizada com álcool 70% e posteriormente será realizada a aplicação de anestésico lidocaína 2% e/ou lidocaína 4% tópica, no rosto para reduzir o desconforto do procedimento. Cada região do rosto será perfurada 8 vezes, em diferentes direções (para cima e para baixo; direita e esquerda, e ambos os sentidos diagonais). Ao final do procedimento, a pele será limpa com solução fisiológica estéril. Para cuidados pós-procedimento, recomendamos o uso de fotoprotetor solar (mínimo 30) que será fornecido gratuitamente a você para uso durante a pesquisa. Esta pesquisa tem alguns riscos, que consistem em efeitos adversos como sensibilidade cutânea, vermelhidão, inchaço e sangramento superficial, todos resolvidos em até 72 horas. Dessa forma, classifica-se o estudo como risco médio. Os pacientes que não tenham alergia autodeclarada a algum componente da fórmula ou ao anestésico, ainda assim podem vir a apresentar sinais de alergia. Caso isso aconteça, o voluntário terá orientação médica pela equipe do projeto. A pesquisa poderá contribuir para melhora do aspecto das cicatrizes de acne da pele após realização de microagulhamento e aplicação de EGF.

Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Não haverá despesa adicional com deslocamentos, uma vez que os procedimentos a serem executados no projeto serão vinculadas as datas de suas consultas de rotina no ambulatório. Apesar disso, se você tiver algum dano por causadas atividades que fizemos com você nesta pesquisa, você tem direito a indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira

participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais, atendendo as legislações brasileiras (Resoluções Nº 510/16 e Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Mediante ao disposto no Artigo 9º da Resolução 510/16 CNS no que diz: *“São direitos dos participantes”: “V – decidir se sua identidade será divulgada e quais são, dentre as informações que forneceu, as que podem ser tratadas de forma pública;”*. Declaro que concordo em participar da pesquisa, que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas e que minha identidade e o material (dados/imagem multiespectral) poderão ser divulgados. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2018.

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Nome do Pesquisador Responsável: Nádia Rezende Barbosa Raposo

Campus Universitário da UFJF

Faculdade/Departamento/Instituto: Faculdade de Farmácia/Ciências Farmacêuticas

CEP: 36036-900, Fone: 32 21023809, E-mail: nadiacritt@gmail.com

ANEXO A - Aprovação do Estudo no Comitê de Ética Pesquisa com Seres Humanos da
UFJF.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Microagulhamento e EGF (fator de crescimento epidérmico) como estratégias para o tratamento de cicatrizes de acne

Pesquisador: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 83827918.7.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.702.622

ANEXO B – Escala Global de Acne

TRADUÇÃO PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO E VALIDAÇÃO DO SISTEMA QUANTITATIVO GLOBAL DE CLASSIFICAÇÃO DE CICATRIZES PARA CICATRIZ PÓS-ACNE

SISTEMA QUANTITATIVO GLOBAL DE CLASSIFICAÇÃO DE CICATRIZES PARA CICATRIZ PÓS-ACNE			
Grau (tipo)	Número de lesões	Número de lesões	Número de lesões
(A) Cicatrizes leves (1 ponto cada)	1 (1-10)	2 (11-20)	3 (>20)
Macular eritematosa ou pigmentada	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Atrófica leve, em forma de prato			
(B) Cicatrizes moderadas (2 pontos cada)	2 pontos	4 pontos	6 pontos
Atrófica moderada em forma de prato			
Cicatrizes deprimidas com base rasa e pequenas (< 5mm)			
Áreas atróficas rasas, porém extensas			
(C) Cicatrizes graves (3 pontos cada)	3 pontos	6 pontos	9 pontos
Deprimidas com base profunda normal e pequenas (< 5mm)			
Deprimidas com base profunda anormal e pequenas (< 5mm)			
Cicatrizes dérmicas lineares			
Áreas atróficas profundas e extensas			
(D) Hiperplásicas	2 pontos	4 pontos	6 pontos
Cicatrizes papulares			
(D) Hiperplásicas	Área < 5 cm ²	Área 5-20 cm ²	Área >20 cm ²
Quelóide	6 pontos	12 pontos	18 pontos
Cicatriz hipertrófica			

ANEXO C - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)**ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI)**

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA.

Marque com um **X** a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada()

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada()

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola? Sim() Não() Não relevante()

Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola? Muito() Um pouco() Nada()

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo? Muitíssimo() Muito() Um pouco() Nada() Não relevante()

ANEXO D – Questionário CADI

**VERSÃO TRADUZIDA PARA O PORTUGUÊS FALADO NO BRASIL DO INSTRUMENTO *CARDIFF ACNE DISABILITY INDEX* (CADI):
QUESTIONÁRIO CADI**

Nome: _____ Data: _____

Marque com **X** a melhor resposta para cada pergunta:*Onde se lê acne, leia-se cicatriz de acne (adaptação para este projeto).*

1. O seu problema de acne fez você se sentir agressivo, frustrado ou envergonhado no último mês?

3. MUITÍSSIMO 2. Muito 1. Um pouco 0. Nem um pouco

2. Você acha que ter acne interferiu na sua vida social cotidiana, na participação em eventos sociais ou nas relações com pessoas do sexo oposto no último mês?

3. Severamente, afetando todas as atividades.
2. Moderadamente, na maioria das atividades.
1. Ocasionalmente ou em apenas algumas atividades.
0. Nem um pouco.

3. Durante o último mês, você evitou frequentar vestiários ou utilizar roupa de banho devido à sua acne?

3. O tempo todo 2. Na maioria das vezes 1. Ocasionalmente 0. Nem um pouco

4. Como você descreveria seus sentimentos sobre a aparência da sua pele no último mês?

3. Muito deprimido e infeliz.
2. Geralmente preocupado.
1. Ocasionalmente preocupado.
0. Despreocupado.

5. Por favor, indique como você considera a gravidade da sua acne agora:

3. Nunca esteve tão ruim.
2. Um problema sério.
1. Um problema menor.
0. Não é um problema.