

PROJETO DE PESQUISA

FIOS DE POLIDIOXANONA NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL: UM ESTUDO TIPO PROVA DE CONCEITO

Autores: Paula Basso Lima

Orientador: Hélio Amante Miot

Botucatu, 2021

Resumo

FUNDAMENTOS: Melasma é uma hipermelanose epidérmica crônica que afeta áreas expostas, especialmente de mulheres, durante a idade fértil. O tratamento de primeira linha envolve a fotoproteção e uso de despigmentantes tópicos. Contudo, outras terapêuticas têm sido estudadas como complementares. O microagulhamento tem se posicionado como um procedimento eficaz e seguro, contudo, outros métodos que também agem no estímulo de fibroblastos também podem ter benefício no tratamento do melasma.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia da aplicação subcutânea de fios de polidioxanona associada a fotoproteção no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 180 dias.

MÉTODOS: Ensaio clínico de intervenção aberto, tipo prova conceito, paralelo, avaliador-cego, envolvendo seis mulheres portadoras de melasma facial. Além do filtro solar com cor, todas as participantes serão submetidas a uma aplicação de fios de polidioxanona subcutânea na região zigomática acometida pelo melasma, bilateralmente, sendo cinco fios em cada lado, aplicados em paralelo com distanciamento de 1 cm entre eles, segundo protocolo usual em bioestimulação. As participantes serão avaliadas no T0, T60, T120 e T180, e o principal desfecho será a escala de gravidade do melasma mMASI, comparadas as duas áreas tratadas com área de controle. Serão avaliadas ainda a escala de qualidade de vida MELASQoL, colorimetria facial e efeitos adversos. Os desfechos serão analisados, segundo intenção de tratamento (ITT) e os dropouts serão imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF).

RESULTADOS ESPERADOS: Espera-se que ocorra uma redução da atividade clínica do melasma, com boa tolerabilidade, nas áreas tratadas.

1. INTRODUÇÃO

Melasma é uma hipermelanose epidérmica adquirida, caracterizada por máculas de limites irregulares, simétricas, com distribuição preferencial por áreas fotoexpostas, sendo a face a localização mais prevalente (figura 1).⁽¹⁾



Figura 1 - Melasma facial extenso. Máculas acastanhadas de limites bem definidos localizadas a nas regiões zigomáticas, bucais, labial superior, frontal e superciliar (fonte: arquivo do pesquisador).

Cerca de 90% dos pacientes com melasma são do sexo feminino.⁽²⁾ Geralmente, as lesões têm início durante o menacme - entre a segunda e quarta décadas de vida, o que sugere uma possível influência hormonal em seu desenvolvimento.^(3,4) Mulheres com fototipo III a V de Fitzpatrick são as mais acometidas.

O desencadeamento do melasma é influenciado por fatores hormonais, ambientais e susceptibilidade genética.⁽⁵⁾ A exposição solar é o principal fator de risco,

sendo que a radiação ultravioleta (RUV) - tanto UV tipo A quanto tipo B - é capaz de aumentar a atividade melanogênica e a transferência de melanossomas (inclusive com maior proporção de eumelanina), o que ocorre com mais intensidade nas áreas com melasma do que na pele sã perilesional, simulando um fototipo maior na lesão do que na pele sã ao redor.^(3,5) Outra evidência do papel da exposição solar é a piora importante das lesões durante o verão.

Outros fatores envolvidos no desencadeamento da doença são: presença de antecedente familiar positivo, uso de contraceptivo oral, gestação, terapia hormonal, estresse, uso de drogas anticonvulsivantes ou fotossensibilizantes.^(6,7)

A melanogênese do melasma ainda não é completamente conhecida, entretanto, sabe-se que difere de outras desordens pigmentares, como os lentigos, processo de bronzeamento e efélides.⁽⁸⁾ Na pele com melasma, em comparação com a pele adjacente sã, há aumento da melanina em todas as camadas da epiderme e melanossomas mais proeminentes.⁽⁹⁾ O número de melanócitos não está aumentado. Eles estão, na realidade, hipertrofiados e exibem um maior número de dendritos e organelas citoplasmáticas, que indicam maior atividade metabólica. Na zona da membrana basal, há maior número de falhas à sua integridade e aumento no número de melanócitos da epiderme que se projetam em direção à derme (melanócitos em pêndulo).⁽¹⁰⁾ Já na derme, a elastose solar é mais proeminente, associada a aumento na quantidade de estruturas vasculares.⁽¹¹⁾

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico e, em geral, não representa um desafio. A dermatoscopia pode ser uma ferramenta de auxílio, tanto para diagnóstico quanto para avaliar a resposta terapêutica. As lesões apresentam, à dermatoscopia, padrão reticular de pigmentação com diferentes tons acastanhados que poupam as aberturas foliculares.⁽¹²⁾

O score MASI "*Melasma Area and Severity Index*" foi descrito em 1994 por Kimbrough-Green e colaboradores. Esta escala é utilizada para avaliação da gravidade e da resposta terapêutica em pacientes com melasma facial.^(13,14) Através da inspeção visual, a face é dividida em quatro regiões (frontal, malar direita e esquerda, mento) e são avaliadas as áreas de acometimento, grau de pigmentação e homogeneidade.

As regiões frontal, malar direita, malar esquerda e mento representam, respectivamente, 30%, 30%, 30% e 10% da área da face. Grau de pigmentação e homogeneidade são avaliados em uma escala de 0 a 4 (0, ausente; 1, leve; 2, moderado; 3, importante; 4, máximo).⁽¹⁵⁾

O MASI foi submetido a um processo de validação, tendo sido eliminado o critério de homogeneidade - MASI modificado (mMASI).^(16,17) Para o cálculo de mMASI, utilizam-se apenas a avaliação de pigmentação e a área de envolvimento das quatro regiões da face. O mMASI é confiável, válido, responsivo a mudanças na gravidade do melasma e mais fácil de calcular.⁽¹⁸⁾ O escore total do mMASI varia de 0 a 24 (figura 2).

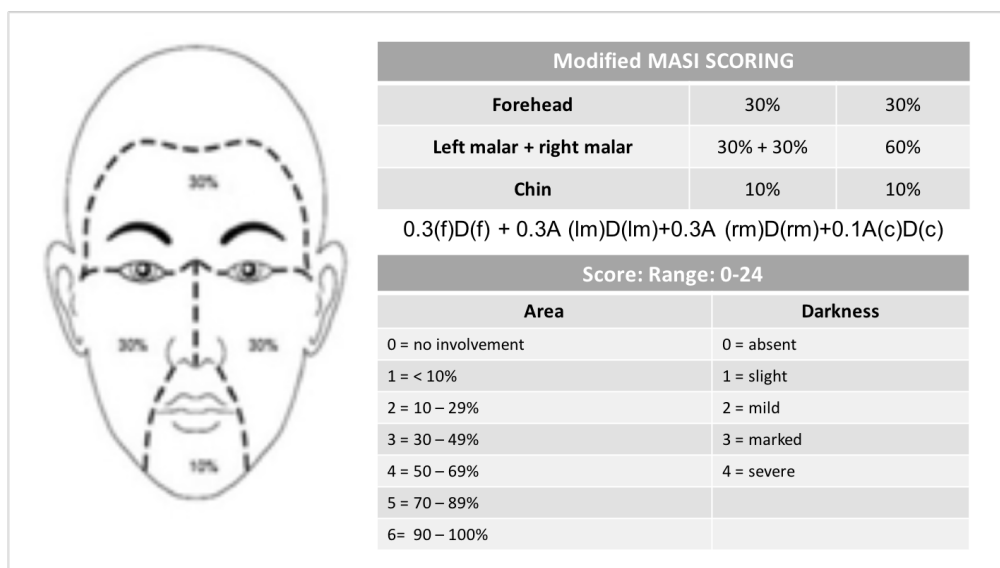


Figura 2. Cálculo do mMASI e representação das áreas faciais.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

O acometimento de áreas visíveis, em mulheres em idade reprodutiva, associado às recidivas frequentes e dificuldade em tratamento gera significativo impacto na qualidade de vida das pacientes.^(3,5,19,20) O MELASQoL (*Melasma Quality of Life Scale*) foi um instrumento desenvolvido por Balkrishnan e colaboradores no ano de 2003 especialmente para avaliação dos pacientes com melasma.⁽²¹⁾ Este índice é composto por questões específicas ao melasma e tem ênfase nos aspectos emocionais e psicossociais do paciente.⁽²²⁾ Tal índice consiste em 10 itens, pontuados de um a sete, sendo que scores mais altos indicam menor qualidade de vida.

No melasma, a gravidade clínica das lesões dermatológicas (avaliada pelo MASI ou mMASI) não apresenta alta correlação com as medidas psicométricas de sofrimento psíquico (como o MELASQoL), o que reitera o caráter subjetivo da percepção da doença.^(22,23)

Apesar de as lesões serem assintomáticas, o acometimento de áreas visíveis, em mulheres em idade reprodutiva e economicamente ativa, associado às recidivas frequentes e dificuldade em tratamento gera significativo impacto na qualidade de vida das pacientes.^(3,23)

Até o momento, não existe tratamento curativo para o melasma. A primeira linha de tratamento consiste na combinação entre fotoproteção de amplo espectro e compostos clareadores, como os inibidores da tirosinase.

O uso de fotoprotetores é fundamental durante o tratamento com despigmentantes e pós-tratamento para prevenir recidiva.^(24,25) Os filtros solares indicados são aqueles com fator de proteção solar maior de 30, com amplo espectro de proteção UVA e UVB e com bloqueio físico (como óxido de zinco).^(24,25) Se possível, deve-se dar preferência aos fotoprotetores com cor porque garantem cobertura mais homogênea e apresentam íons de ferro.⁽²⁵⁾

Estudos recentes evidenciaram que a combinação de agentes tópicos é superior à monoterapia em eficácia.^(26,27) A tripla combinação é uma mistura composta por hidroquinona 4%, retinoide (tretinoína 0,05%) e corticosteroide fluorado (fluocinolona 0,01%) e é considerada o tratamento despigmentante mais efetivo e seguro para o melasma.⁽²⁸⁾

Já a segunda linha de tratamento envolve aplicação de *peelings* químicos. Lasers e terapias com luz são indicados em pacientes refratários aos tratamentos tópicos, mas há grande risco de agravamento das lesões.⁽²⁹⁾

Dentre os procedimentos que podem ser associados, o microagulhamento (protocolo de injúria moderada) é o que apresenta maiores evidências de benefício, justamente por induzir melhora clínica (redução do mMASI) e histológica (diminuição da melanina epidérmica, redução no número de áreas fragmentadas na ZMB e aumento do colágeno na derme superior).^(32,33)

Fernandes, em 2005, alcunhou de Indução Percutânea de Colágeno (IPC) a técnica que, através da aplicação sobre a pele de um sistema de agulhas de aço inoxidável, alinhadas e estéreis presas a um rolo de polietileno, promove múltiplas micropuncturas na epiderme e derme e que, em via final, estimula a síntese de colágeno.(29,30)

Em decorrência do microagulhamento, as plaquetas e neutrófilos liberam fatores de crescimento - como TGF (fator de crescimento tecidual), fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento do tecido conjuntivo – que atuam aumentando a síntese de matriz intercelular.(31) Na fase de cicatrização, monócitos também sintetizam fatores de crescimento que aumentam a síntese de colágeno III, elastina e glicosaminoglicano. Também ocorre angiogênese, epitelização e proliferação de fibroblastos.(30,31) Por fim, cerca de 5 dias após o procedimento, há formação de uma matriz de fibronectina com alinhamento dos fibroblastos, o que determina a deposição de colágeno.(31)

Sete dias após microagulhamento com protocolo de injúria moderada, já ocorre uma redução significativa na densidade de melanina epidérmica, nos melanócitos em pêndulo e nos danos da zona da membrana basal, além de maior deposição subepidérmica de substâncias extracelulares – como glicosaminoglicanas e fibrina – e proliferação de fibroblastos.(34)

Tal técnica foi utilizada, inicialmente, para tratamento de cicatrizes (especialmente de acne) e rejuvenescimento.

Em 2015, Lima publicou o resultado de uma série de 22 pacientes, com melasma facial recidivante - irresponsivo ao tratamento tópico com clareadores e filtro solar, que foram tratados com a técnica de microagulhamento.(32) Foi firmado um protocolo sobre o uso isolado do microagulhamento, sem a utilização de outros ativos clareadores durante o procedimento. Após anestesia tópica (lidocaína 4%) por 30 minutos, os pacientes foram submetidos a microagulhamento com instrumento de agulhas de 1,5mm, valendo-se de movimentos de vai-e-vem, 10 vezes em 4 direções, com *end point* ao atingir eritema difuso e sangramento pontuado discreto (32) Após 24 horas, os pacientes iniciaram uso de despigmentante (ácido retinoico 0,05% + hidroquinona 4% + fluocinolona acetônida 1%) e filtro solar industrializado com cor FPS 60. Tal procedimento foi repetido 30 dias após o primeiro tratamento.(32)

Todos os pacientes do estudo referiram satisfação com os resultados e o autor considerou os resultados de bom a muito bom. Em um seguimento aberto de 24 meses, onze dos pacientes mantiveram clareamento observado aos dois meses pós-procedimento.(32)

Nos últimos anos o interesse em técnicas de rejuvenescimento facial minimamente invasivas tem aumentado e estudos têm sido desenvolvidos para melhor posicionamento destes. Entre eles os procedimentos pra estímulo da neocolagênese, como a aplicação subcutânea de ácido L-polilático, hidroxiapatita de cálcio e fios de polidioxanona tem ganhado espaço.

O mecanismo de ação desses bioestimuladores de colágeno são, assim como o microagulhamento, relacionados de diferentes formas com o estímulo de fibroblastos. Correlacionando a diminuição da melanina epidérmica no melasma facial após o microagulhamento com a ação dos demais estimuladores da neocolagênese, levanta-se a hipótese de que os mesmos também podem ter resultados promissores no tratamento do melasma.

Os fios de polidioxanona (PDO) são os fios absorvíveis mais utilizados em procedimentos para rejuvenescimento e melhora da textura da pele. (35 – 38) Sua aplicação é segura, contudo complicações como dor, edema, eritema, hematomas, assimetrias, formação de granulomas, migração de fios e irregularidades são possíveis. (39, 40).

Originalmente os fios de PDO foram desenvolvidos para uso em cirurgia cardíaca(41). Contudo, em 2011 os mesmos começaram a serem usados para fins estéticos na Coreia.

Já foi demonstrado histologicamente em suínos que o fio de PDO no tecido implantado forma uma cápsula fibrosa ao seu redor. As reações teciduais foram mais fortes 1 mês após a aplicação, apresentando infiltrado inflamatório e de fibroblastos. Na avaliação molecular, os níveis de TGF- β 1 e colágeno Tipo 1 estavam significativamente aumentados, em comparação com a pele normal, ao longo do período estudado de 7 meses. Contudo, após 6 meses os fios já não estavam mais presentes no tecido, sabe-se que o mecanismo de degradação dos mesmos é por hidrólise. (42)

Outro estudo em suínos avaliou as alterações teciduais um mês após a implantação do fio no tecido celular subcutâneo, sendo visualizado fibroblastos e

miofibroblastos ao redor do implante assim como um tecido conjuntivo frouxo que se funde as septos fibrosos fortalecendo essas estruturas. Houve também um aumento do aporte vascular para o tecido. Após 12 semanas as fibras colágenas se tornaram mais densas e se formaram pontes fibrosas se estendendo para a derme e para a fáscia, o que se manteve presente após 24 semanas. (43)

Em humanos, foram avaliadas biópsias de pele de 5 pacientes tratados com fios de PDO para bioestímulo de colágeno. Foi realizada microscopia óptica de fragmentos de pele pré-tratamento, 6 meses, 1 ano e 18 meses após o tratamento. O método mostrou aumento inespecífico do número de fibras colágenas sem aumento significativo do colágeno tipo III; as fibras elásticas, entretanto, mostraram mudanças morfológicas transitórias. O maior efeito ocorreu especialmente 6 meses após o tratamento; aos 18 meses regrediu completamente com regressão para o estado inicial. (44)

É comercializado um dispositivo de estrutura oca em forma de cânula ou agulha com filamentos de PDO no interior que permitem a implantação no tecido celular subcutâneo. São divididos em monofilamentares ou multifilamentares. Entre os monofilamentares estão os fios lisos e os em forma de parafuso, já os multifilamentares são os fios que contém 10 fios lisos saindo de uma única cânula ou fios trançados em formato de stent com oco central. Este último induz a migração de fibroblastos para dentro do implante gerando um cordão fibroso que substitui o fio a longo prazo

Os espiculados, além do efeito de bioestímulo de colágeno, prometem um efeito de ancoragem e tração. Durante a aplicação dos fios espiculados, eles se prendem aos septos fibrosos do tecido celular subcutâneo e podem ser tracionados reposicionando tecidos e coxins gordurosos. (45)

Neste estudo aplicaremos fios de PDO lisos, na região da pele acometida pelo melasma, utilizando protocolo de estímulo de colágeno, muito utilizado atualmente. Não há estudos que testem o efeito de bioestimuladores no geral no tratamento melasma.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a eficácia da aplicação subcutânea de fios de polidioxanona no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 180 dias;

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Será conduzido um ensaio clínico envolvendo seis mulheres com mais de 45 anos de fototipo II a V, atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O projeto será conduzido entre os meses de abril/2021 a outubro/2021.

As participantes da pesquisa serão mulheres com melasma facial comprovado clinicamente por dermatologista titulado durante a consulta médica e que estiverem sem tratamento para o melasma há pelo menos 45 dias, exceto pelo uso de filtro solar. Além disso devem ter obrigatoriamente manchas na região zigomática bilateralmente e em outra área da face, para controle da intervenção.

A amostragem será realizada por conveniência, utilizando pacientes consecutivos, concordantes, durante suas consultas médicas na instituição.

A todas as participantes convidadas será apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1). Este deve sempre considerar o respeito devido à dignidade humana. O esclarecimento das participantes será feito em linguagem acessível e incluirá necessariamente: a justificativa, os objetivos e os procedimentos utilizados na pesquisa; os benefícios esperados; a garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa (sobre qualquer aspecto do processo); a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo para a paciente; a garantia do sigilo e da privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos.

As participantes do estudo terão sua identidade preservada e individualidade respeitada quanto à decisão de participação ou não do projeto.

A disponibilidade amostral se baseia no cadastro prévio de mais de 300 pacientes femininas com melasma facial no ambulatório de dermatologia geral.

O projeto será submetido ao comitê de ética e pesquisa e somente será conduzido após sua aprovação e adequação.

A divulgação dos resultados ao final dos trabalhos deve atingir toda a comunidade científica, a comissão de ética e pesquisa e, de forma aberta, as instituições onde o trabalho se desenvolveu e os participantes, se esses desejarem.

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesses relacionados aos resultados desse trabalho. O custeio do trabalho será realizado com verba dos pesquisadores.

Como os atendimentos serão realizados após o atendimento de rotina, o HC-Unesp, indiretamente, oferecerão contrapartida de instalação física e condições gerais para a execução da pesquisa nas suas dependências.

Não haverá qualquer tipo de reembolso, ou vantagem oferecida aos pacientes pela participação no estudo; assim como não haverá qualquer ônus aos que se negarem a participar.

Critérios de inclusão: mulheres acima de 45 anos com melasma facial obrigatoriamente acometendo região zigomática bilateralmente e outra área da face (controle) e fototipos II a V (Fitzpatrick). As participantes deverão evitar exposição solar durante o período do estudo.

Critérios de exclusão: Mulheres grávidas e lactantes; indivíduos que estejam utilizando outras substâncias clareadoras e aquelas que se recusarem a ser fotografadas; mulheres que trabalham fotoexpostas; portadoras de doenças autoimunes; mulheres na menopausa;

Critérios de descontinuação: Retirada do consentimento; utilização de outros métodos de tratamento do melasma diferentes do proposto; evento adverso; gravidez durante o seguimento.

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico de intervenção aberto, tipo prova conceito, paralelo e avaliador-cego.

Todas as participantes, receberão filtro solar facial com cor com orientação para reaplicação a cada 3 horas (UV oil defense FPS 80 com cor - FPS 60 - Skinceuticals) – vide anexo 2.

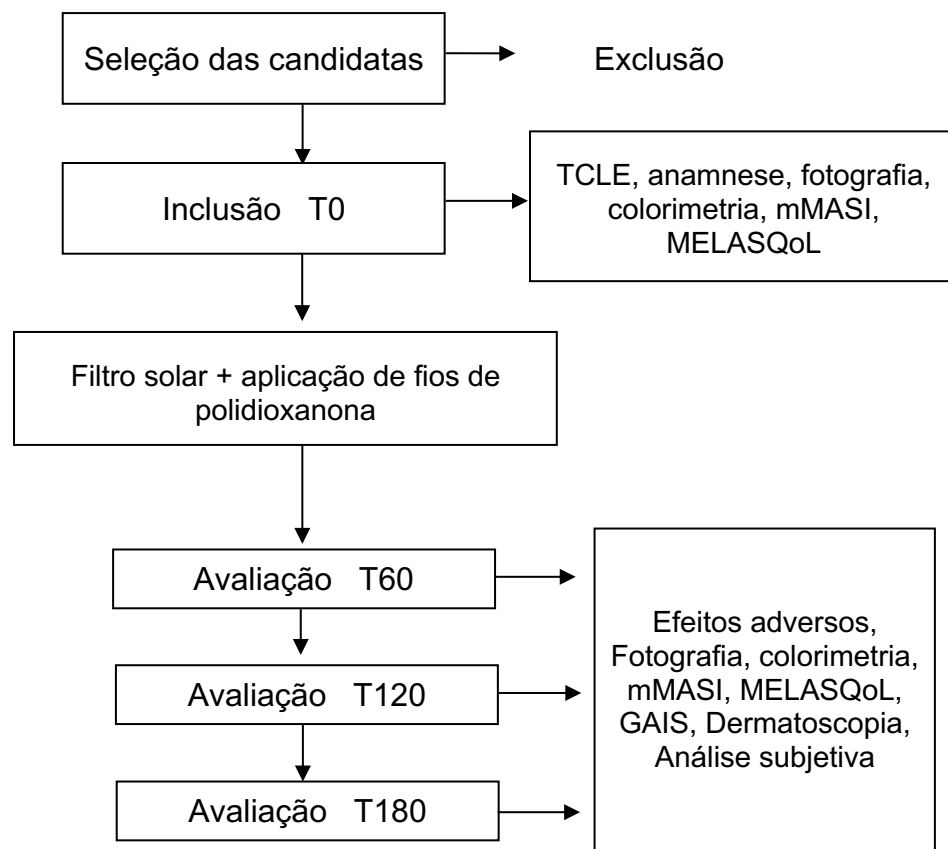


Figura 3. Fluxograma do ensaio clínico.

As variáveis avaliadas segundo as visitas serão:

- fotografia padronizada da face -T0, T60, T120 e T180 e análise do GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) – Avaliação por profissional dermatologista experiente
- avaliação do mMASI; (Escore de gravidade do melasma modificado) -T0, T60, T120 e T180 – Avaliação por profissional dermatologista experiente
- avaliação do MELASQoL-BP (anexo 3) - Escore de qualidade de vida em melasma -T0, T30, T90 e T180.

- Colorimetria – pele afetada e perilesional nos tempos T0, T30, T90 e T180 (anexo 4). Será utilizado o colorímetro portátil (HP-2132, número de série 110493, ChinSPEC, China) que realiza medições em sistema de cor em 3 dimensões: L * (luminosidade), a * (eritema) e b (pigmentação). A colorimetria será avaliada tanto da pele com melasma quanto da pele adjacente sã (distância máxima de 2 cm do limite da lesão). Tanto na área tratada com PDO, como na área de controle, sem tratamento.
- Fotografia dermatoscópica – Fotofinder na pele afetada nos tempos T0, T30, T90 e T180.
- Descritivo de efeitos adversos e aderência ao tratamento – T30, T90 e T180 (anexo 5);
- Avaliação subjetiva, do participante e avaliador, da melhora clínica – T30, T90 e T180.
- Na avaliação inicial, será realizada anamnese detalhada (Anexo 6)

3.2. INTERVENÇÃO

Todas as pacientes serão submetidas a uma aplicação de fios de polidioxanona subcutânea na região zigomática acometida pelo melasma, bilateralmente, sendo 10 fios lisos em agulha de 26Gx60mm de comprimento em cada lado, aplicados em paralelo com distanciamento de 0,5 cm entre eles. Conforme protocolo empregado regularmente no tratamento da bioestimulação do colágeno. Todas as pacientes devem ter manchas de melasma na região zigomática e também em outro local da face, para controle.

Todos as participantes devem utilizar filtro solar com cor durante o seguimento. A duração do estudo será de 180 dias.

Na primeira visita, será realizada a aplicação de fios de polidioxanona subcutânea na região zigomática acometida pelo melasma, bilateralmente, cuja padronização será:

1. Preparo anestésico: aplicação na área tratada de anestésico tópico – Lidocaína 4% creme dermatológico (Dermomax®). O produto deverá ser massageado

na pele sem higienização prévia - para potencializar o efeito da lidocaína – e, em seguida, deixar uma camada espessa do produto agindo por 1 hora.

2. Após este período, será realizada retirada do anestésico e assepsia da face, através da utilização de clorexidine degermante.

3. Para o procedimento serão utilizados 10 fios lisos de polidioxanona (Medbeauty - liso em agulha de 26Gx60mm de comprimento) em cada área zigomática acometida pelo melasma, serão aplicados em plano subcutâneo superficial, em paralelo, com distância de 0,5 cm entre eles.

3.3. DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Os desfechos primários serão a redução do escore mMASI e do índice colorimétrico nas áreas tratadas e de controle. As participantes serão avaliadas quanto aos desfechos primários nos momentos: T0, T60, T120 e T180.

A avaliação do mMASI será realizada a partir das imagens fotografadas nos quatro momentos (T0, T60, T120 e T180), por profissional dermatologista experiente.

Os desfechos secundários serão avaliados através do MELASQoL, dermatoscopia, colorimetria e avaliação clínica pelas participantes e pelo pesquisador (GAIS), tanto no T0 quanto T60, T120 e T180.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os desfechos serão analisados de acordo com a população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT) e os *dropouts* serão imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF).

Os dados serão avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis serão representadas como médias e desvios-padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicado. Posteriormente, serão comparados por modelo linear generalizado de efeitos mistos para a comparação longitudinal das variáveis referentes às áreas tratadas e as não-tratadas.

Todas as análises serão realizadas no software IBM SPSS 25.0. Considerar-se-á significativo valor de $p \leq 0,05$, unicaudal.

A fundamentação amostral se baseia na expectativa de melhora do mMASI em uma superioridade de 25% nas áreas tratadas, em comparação com as não tratadas.

4. CUSTOS

O custo do presente projeto decorre da necessidade filtro solar e dos fios de polidioxanona utilizados na intervenção, que serão custeados com verba dos pesquisadores.

Como as avaliações e intervenções serão realizadas na FMB-Unesp, indiretamente, a instituição oferecerá contrapartida de instalação física e condições gerais para a execução da pesquisa nas suas dependências.

Não haverá qualquer tipo de vantagem ou remuneração oferecida às participantes pela participação no estudo; não haverá qualquer ônus às que se negarem a participar.

5. RESULTADOS ESPERADOS E LIMITAÇÕES DO PROJETO

Espera-se estabelecer a eficácia e segurança dos fios de polidioxanona no tratamento do melasma facial em mulheres.

As limitações deste projeto envolvem tratar-se de melasma apenas facial, apenas no sexo feminino e sendo tratadas em um único centro.

6. CRONOGRAMA DO PROJETO

Mês	Mar/21	Abr/21	Mai/21	Jun/21	Jul/21	Ago/21	Set/21	Out/21	Nov/21	Dez/21	Jan/22
Submissão do projeto ao CEP	X	X									
Adequação do projeto		X									
Seleção dos participantes e primeiro encontro com os mesmos (T0)		X	X								
Segundo encontro com os participantes – T60					X						
Terceiro encontro com os participantes – T120							X				
Quarto encontro com os participantes – T180									X		
Análise dos dados										X	
Revisão da bibliografia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Preparo e submissão dos resultados à Revista Científica										X	X

7. ORÇAMENTO

N	Item	Valor (R\$)
12	Blister com 10 fios de polidioxanona - liso em agulha de 26Gx60mm de comprimento (Medbeauty)	4200,00
18	Protetor solar UV oil defense FPS 80 com cor - Skinceuticals	1620,00
1	Anestésico tópico – Lidocaína 4% creme dermatológico (Dermomax®)	90,00
TOTAL		5910,00

Serão solicitadas doações de dois laboratórios: Skinceuticals e Medbeauty.

8. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES A SEREM DESENVOLVIDAS COM AS PARTICIPANTES

Atividades a serem desenvolvidas	Avaliação 1 (T0)	Avaliação 2 (T60)	Avaliação 3 (T120)	Avaliação 4 (T180)
Aplicação do TCLE	X			
Anamnese inicial	X			
mMASI	X	X	X	X
Colorimetria	X	X	X	X
Fotografia padronizada da face	X	X	X	X
MELASQoL-BP	X	X	X	X
GAIS		X	X	X
Randomização	X			
Aplicação de fios de PDO	X			
Prescrição do filtro solar	X	X	X	X
Anamnese com descrição de efeitos adversos e aderência ao tratamento		X	X	X
Avaliação subjetiva da melhora (participante e avaliador)		X	X	X

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):11–25.
2. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010;24(7):768–72.
3. Tamega A de A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013;27(2):151–6.
4. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):380–2.
5. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771–82.
6. Adalatkhah H, Sadeghi Bazargani H. The association between melasma and postinflammatory hyperpigmentation in acne patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(5):400–3.
7. Duarte I, Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2007;56(4):211–3.
8. D'Elia MPB, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LDB, Dos Santos SEB, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):17.
9. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Morphological and functional comparative study of melanocytes in melasma lesions. *An Bras Dermatol*. 2007;82(6):529–34.
10. Lee D j., Park K-C, Ortonne J p., Kang H y. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):684–6.
11. Kim EH, Kim YC, Lee E-S, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111–6
12. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):426–35.
13. Tay EY, Gan EY, Tan VWD, Lin Z, Liang Y, Lin F, et al. Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1535–40
14. Pandya A, Berneburg M, Ortonne J-P, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy*. *Br J Dermatol*. 2006;156 Suppl 1:21–8.
15. Silpa-Archa N, Kohli I, Al-Jamal M, Hamzavi I. Automated Melasma Area and Severity Index scoring. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1476

16. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78–83, 83.e1-2.
17. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol*. e 2016;152(9):1051–2.
18. Abou-Taleb DAE, Ibrahim AK, Youssef EMK, Moubasher AEA. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg*. 2017;43(2):210–7.
19. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2013;6(3):139–43.
20. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguín S. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):422–8.
21. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):572–7.
22. Harumi O, Leok Goh C. The Effect of Melasma on the quality of life in a sample of women living in Singapore. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2016;9(1):21–4.
23. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguín S. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):422–8.
24. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther*. 2014;4(2):165–86.
25. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6 Suppl 1):1–74.
26. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):305–18.
27. Kang WH, Chun SC, Lee S. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies. *J Dermatol*. 1998;25(9):587–96.
28. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):359–76.

29. Fernandes D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2005;17(1):51–63, vi.
30. Lima EV de A, Lima M de A, Takano D. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(2):1104.
31. Aust MC, Knobloch K, Reimers K, Redeker J, Ipaktchi R, Altintas MA, et al. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for burn scars. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2010;36(6):836–43.
32. Lima E de A. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):919–21.
33. Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP, Miot HA. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. *BMC Dermatol.* 2017;17(1):14.
34. Cassiano DP, Espósito ACC, Hassun KM, Lima EV de A, Bagatin E, Miot HA. Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: A pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(6):638–41.
35. Sulamanidze M, Sulamanidze G. APTOS suture lifting methods: 10 years of experience. *Clin Plast Surg.* 2009;36: 281–306.
36. Isse NG, Fodor PB. Elevating the midface with barbed polypropylene sutures. *Aesthet Surg J.* 2005;25:301–303.
37. Wu WT. Barbed sutures in facial rejuvenation. *Aesthet Surg J.* 2004;24:582–587.
38. Park TH, Seo SW, Whang KW. Facial rejuvenation with finebarbed threads: the simple Miz lift. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38:69–74.
39. Suh DH, Jang HW, Lee SJ, et al. Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2015;41:720–725.
40. Kang SH, Byun EJ, Kim HS. Vertical lifting: a new optimal thread lifting technique for Asians. *Dermatol Surg.* 2017;43: 1263–1270.
41. Molea G, Schonauer F, Bifulco G, D'Angelo D. Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (polydioxanone, Poliglecaprone 25, Glycomer 631). *Br J Plast Surg.* 2000;53:137-141.
42. Kim J, Zheng Z, Kim H, et al. Investigation on the cutaneous change induced by face-lifting monodirectional barbed polydioxanone thread. *Dermatol Surg.* 2017;43:74-80.
43. Yoon JH, Kim SS, Oh SM, Kim BC, Jung W. Tissue changes over time after polydioxanone thread insertion: An animal study with pigs. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(3):885-91.
44. Amuso D, Amore R, Luigo Iorio E, et al. Histologic evaluation of a biorevitalisation treatment with PDO wires. *Aesthet Med.* 2015;1: 111-117.
45. Kim H, Bae IH, Ko HJ, Choi JK, Park YH, Park WS. Novel Polydioxanone Multifilament Scaffold Device for Tissue Regeneration. *Dermatol Surg.* 2016;42(1):63-7.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado “**FIOS DE POLIDIOXANONA NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL: UM ESTUDO TIPO PROVA DE CONCEITO**”, que pretende avaliar a eficácia da aplicação subcutânea de fios de polidioxanona no tratamento do melasma facial em mulheres por um período de 180 dias em associação com filtro solar com cor. A senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por ter este tipo de mancha na face.

Os fio de polidioxanona são muito usados para estimular o colágeno da pele e também rejuvenescimento, com protocolos de aplicação e segurança já bem estabelecidos.

A pesquisa constará da realização de quatro consultas com intervalo de 60 dias entre elas. No primeiro dia, seu rosto será avaliado e fotografado, serão realizadas perguntas sobre sua qualidade de vida, será orientado o uso do filtro solar e aplicado na face 5 fios de polidioxanona em cada região zigomática.

São complicações possíveis do tratamento: vermelhidão, calor local, febre, nodulações, hematomas, irregularidades e assimetrias na face. Se a Sra. apresentar qualquer destes efeitos, entrar em contato, imediatamente com a equipe de pesquisa. Após 60, 120 e 180 dias do início do estudo, todas as participantes serão reavaliadas e fotografadas.

As fotos serão tiradas com finalidade científica ou de educação médica. Dessa maneira, podem ser publicadas em artigo científico de livre acesso na Internet ou livro texto. Além disso, podem ser apresentadas, isoladas ou acompanhadas por assuntos escritos, impressos, gráficos ou áudios, aos profissionais de saúde. Os seus dados pessoais serão totalmente preservados e as fotos anônimas, com tarja sobre os olhos.

Caso você queira participar da pesquisa, não haverá qualquer custo em relação aos tratamentos que serão utilizados e estará contribuindo para o melhor conhecimento do melasma e dos seus tratamentos. Ambos os tratamentos são aprovados pela agência de vigilância sanitária do Brasil (ANVISA) para o tratamento do melasma. Há, portanto, o benefício de melhora da qualidade da sua pele com o tratamento.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento nas Instituições ou preferência de agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo do seu nome em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, a Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com o tratamento e transporte.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609, das 8h às 16h.

Se desejar conhecer o resultado da pesquisa, ou o seu resultado em específico, deve entrar em contato com os pesquisadores, pelo telefone abaixo.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do paciente: _____ Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Hélio Amante Miot, Rua Magnólia, 400, Botucatu. Fone: (14) 3882-4922. E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br;

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001

Paula Basso Lima, Rua Sete de Setembro, 500 – sala 307 – Edifício Prime Business – Residencial Baldassari, Franca/SP – CEP 14401-278. Fone: (16) 99200-0041. E-mail: paulabassolima@hotmail.com.

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001.

10.2. ANEXO 2



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Nome: _____

USO TÓPICO

1- Protetor solar UV oil defense FPS 80 com cor (Skinceuticals)-----contínuo

Aplicar no rosto a cada 3 horas. (ao menos 4 vezes ao dia)

10.3. ANEXO 3

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E RADIOTERAPIA

Nome: _____

Questionário de qualidade de vida

Considerando a sua doença, **melasma**, e a **última semana** antes dessa consulta, como você se sente em relação:

1) A aparência da sua pele:

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

2) Frustração pela condição da sua pele:

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

3) Constrangimento pela condição da sua pele

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

4) Sentindo-se depressivo pela condição da sua pele

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

5) Os efeitos da condição da sua pele no relacionamento com outras pessoas (por exemplo: interações com a família, amigos, relacionamentos íntimos)

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

6) Os efeitos da condição da sua pele sobre o desejo de estar com as pessoas

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

7) A condição da sua pele dificulta a demonstração de afeto

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

8) As manchas na pele fazem você não se sentir atraente para os outros

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

9) As manchas na pele fazem você se sentir menos importante ou produtivo

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

10) As manchas na pele afetam o seu senso de liberdade

- () Nem um pouco incomodado
- () Não incomodado na maioria das vezes
- () Não incomodado algumas vezes
- () Neutro
- () Incomodado algumas vezes
- () Incomodado na maioria das vezes
- () Incomodado todo tempo

10.4. ANEXO 4 – COLORIMETRIA MANCHA TRATADA E MANCHA NÃO TRATADA

Nome da participante: _____

	área tratada			área não tratada		
	L*	A*	B*	L*	A*	B*
T0 melasma – medida 1						
T0 melasma – medida 2						
T0 melasma – medida 3						
T0 pele adjacente – medida 1						
T0 pele adjacente – medida 2						
T0 pele adjacente – medida 3						
T60 melasma – medida 1						
T60 melasma – medida 2						
T60 melasma – medida 3						
T60 pele adjacente – medida 1						
T60 pele adjacente – medida 2						
T60 pele adjacente – medida 3						
T120 melasma – medida 1						
T120 melasma – medida 2						
T120 melasma – medida 3						
T120 pele adjacente – medida 1						
T120 pele adjacente – medida 2						
T120 pele adjacente – medida 3						
T180 melasma – medida 1						
T180 melasma – medida 2						
T180 melasma – medida 3						
T180 pele adjacente – medida 1						
T180 pele adjacente – medida 2						
T180 pele adjacente – medida 3						



10.5. ANEXO 5 – AVALIAÇÃO NO T60, T120 E T180

AVALIAÇÃO T30/T90/T180

Nome: _____

Data ____/____/____

Efeitos colaterais:

Dor? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Eritema? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Calor local? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Hematoma? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Opinião da paciente:

Melhora do melasma zigomático? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Melhora da textura da pele? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Melhora da elasticidade da pele? ____ Se sim: () + () ++ () +++

Fez uso regular do filtro solar (4x durante o dia)? () Sim () Não

Se fez uso irregular, quantas vezes aplicou ao dia? _____

10.6. ANEXO 6 – ANAMNESE T0



Data: / /

Nome: _____

Telefone de contato: _____

Data de Nascimento: _____

Profissão/Ocupação: _____

Fototipo: _____

Exposição solar diária () Não () Sim –

Quanto? _____

Comorbidades: _____

Medicamentos em uso: _____

Uso de ACO: _____ Tempo uso: _____

Tabagista () Não () Sim: _____ Anos. Maço

G ____ P ____ A ____ C ____

Antecedente familiar de melasma () Não () Sim – Quem? _____

Idade do surgimento do melasma: _____

Primeiro local acometido: _____

Fator desencadeante: _____

Uso de bioestimuladores injetáveis previamente: () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Houve melhora do melasma? _____

Tratamentos já empregados

() Clareador de manutenção () Hidroquinona / Fórmula tripla

() Ácido tranexâmico () Antioxidantes (picnogenol, luteína...)

() Peeling () LIP () Laser () Microagulhamento

() Outros: _____

Obs: