

PROJETO DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO: Ensaio clínico *split-face*, randomizado, avaliador cego, comparativo: microagulhamento versus laser fracionado de CO2 para o tratamento de cicatrizes de acne.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL E ORIENTADORA DO DOUTORADO:

Profa. Dra. Edileia Bagatin*

RG: 7.658.950X

CPF: 020.703.828/77

CRM-SP: 37090

Telefone de contato: 11 99444-8848

Email: edileia_bagatin@yahoo.com.br

Endereço: Ambulatório do Departamento
de Dermatologia da UNIFESP,
localizado no 5 o andar do Hospital Universitário II,
na Rua Botucatu, 821, Vila Clementino – SP.

CO-PESQUISADORES:

Ana Luiza Mapurunga Gonçalves (aluna de doutorado)*

Fabíola Rosa Picosse (co-orientadora)*

Daniel Pinho Cassiano*

João Pedro Mendes Silva Lega**

Milvia Maria Simões e Silva Enokihara**

*Departamento de Dermatologia

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA:

Profª Drª JANE TOMIMORI

**Departamento de Patologia

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA:

Profª Drª Angela Flávia Logullo Waitzberg

RESUMO

Introdução: A prevalência global da acne é estimada em 9,4%, o que a torna a 8ª doença de pele mais comum, altamente prevalente em adolescentes, mas que acomete indivíduos de qualquer idade. Apesar de ser uma doença com várias opções de tratamento, cerca de 50% dos participantes apresentam cicatrizes durante e após o curso da doença. Os lasers e o microagulhamento são modalidades terapêuticas amplamente utilizadas na Dermatologia para o tratamento das cicatrizes de acne.

Objetivos: Comparar a eficácia e segurança do microagulhamento e laser de CO2 fracionado no tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face, através de parâmetros clínicos, incluindo escala de dor e qualidade de vida, ultrassonografia de alta resolução, profilometria, e análises histopatológica e imunohistoquímica em fragmentos de pele obtidos por biópsia, realizados no início e ao término do estudo.

Casuística e Métodos: Estudo clínico longitudinal, prospectivo, de intervenção terapêutica, randomizado, comparativo (*split-face* – dois lados da face), avaliador cego. Serão incluídos homens e mulheres com cicatrizes atróficas de acne na face, entre 18-55 anos, dos fototipos I a IV. Os dois lados da face serão tratados com três sessões mensais, um lado com microagulhamento e o contralateral com laser de CO2 ablativo fracionado (T1, T30 e T60), conforme previamente determinado por sorteio, de acordo com lista de randomização. Anestesia tópica, com creme de lidocaína 4% lipossomada (Dermomax®) será aplicada 45 minutos antes dos procedimentos. Três meses e uma semana após as 3 sessões programadas, será realizada uma sessão adicional invertendo os tratamentos entre as hemifaces, a fim de combiná-los para melhorar o resultado por uniformizar o aspecto geral da pele e evitar qualquer possível diferença visível entre os tratamentos. Serão realizadas quatro biópsias de pele com *punch* de 3 mm, nas cicatrizes do tipo *boxcar*, uma vez que a remoção cirúrgica de cicatrizes atróficas é técnica utilizada comumente no tratamento delas, trazendo benefício adicional aos participantes do estudo. Inicialmente serão realizadas 2 biópsias, uma de cada lado da face, antes dos procedimentos. Posteriormente, outras duas biópsias, em área próxima à primeira, após 3 meses da última sessão de tratamento. Os fragmentos de pele serão analisados por histopatologia e imuno-histoquímica para avaliação da possível neocolagênese, através de colorações específicas e biomarcadores para colágenos I e III. Os resultados clínicos serão avaliados, por avaliador cego comparando fotografias padronizadas capturadas antes e ao final dos tratamentos, por meio da Escala de Avaliação Clínica de Cicatrizes de Acne (*Echelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné* - ECCA), Escala de Melhora Estética Global (*Global Aesthetic Improvement Scale* - GAIS), avaliação subjetiva pelo participante (escala de Likert), escore de qualidade de vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index - DLQI), e medidas objetivas por meio do ultrassom de alta frequência (DermaScan®, Cortex Technology) e Profilometria (Visioscan®, Courage & Khazaka). A segurança será avaliada pela Escala Visual de Dor (EVA) que permite quantificar a percepção subjetiva do paciente em relação à dor e desconforto durante os procedimentos e pelo relato dos participantes da pesquisa e observação do investigador de outros eventos adversos.

Resultados esperados: Não existem, até o momento, estudos comparativos entre microagulhamento e laser de CO2 fracionado no tratamento das cicatrizes atróficas de acne na face. Baseado na

literatura consultada, a justificativa deste estudo é comparar vantagens e desvantagens de cada método, riscos, eficácia clínica e achados histopatológicos e imunohistoquímicos. Nossa hipótese, considerando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de cicatrizes atróficas de acne na face e os efeitos dérmicos conhecidos até o momento das duas técnicas (microagulhamento e laser CO2 fracionado), é de que os resultados possam ser semelhantes e, se houver diferença, a associação de ambas as técnicas numa única aplicação após três sessões do uso isolado de cada uma possa proporcionar aspecto uniforme na pele, melhorar os resultados, sem aumentar os riscos.

Palavras-chaves:

Cicatriz atrófica, Acne, Laser Fracionado de CO2, Microagulhamento

SUMMARY

Background: The prevalence of acne is estimated at 9.4%, making it the 8th most common skin disease, commonly prevalent in adolescents, despite occurring in any age. In spite of many therapeutic options for acne, about 50% of patients experience scars during or after the course of the disease. Lasers and Microneedling are therapeutic modalities widely used in Dermatology for the treatment of acne scars.

Objectives: Compare the effectiveness and safety of microneedling and fractional CO2 laser for the treatment of atrophic acne scars on the face, through clinical parameters, including pain scale and quality of life, high resolution ultrasound, profilometry and histopathological and immunohistochemistry analysis in skin biopsies, carried out before and after the interventions.

Population and Methods: Longitudinal, prospective, interventional, randomized, comparative (split face), evaluator blinded clinical trial. Twenty patients, men and women, with facial atrophic acne scars on face, between 18 and 55 years old, phototypes I to IV, will be included. Both sides of the face will be treated with three monthly sessions (T1, T30 e T60), each side with a specific procedure, either microneedling or fractional CO2 laser, predetermined by draw, according to the randomization list. Topical anesthesia, containing 4% liposomal lidocaine (Dermomax®) will be applied 45 minutes before the procedures. Each participant will be submitted to an extra application reversing the treatment between sides of the face three months and a week after completing the 3 initial treatments to combine them aiming to improve the result by homogenizing the overall appearance and to avoid any visible differences. Four 3mm punch biopsies will be carried out on boxcar acne scars, as the surgical removal of atrophic acne scars is commonly used on their treatment, bringing additional benefit to the study participants. Two biopsies will be done before the procedures initially. After 3 months after the last treatment session another two 3mm punch biopsies will be performed on a site next to the initial biopsies. The skin fragments will be analyzed by histopathology and immunohistochemistry, for evaluation of a possible neocollagenesis, by using specific staining and biomarkers for collagen I and III. The overall improvement will be evaluated, by blinded evaluator, through comparison of standardized pictures captured before and after the procedures, by using the ECCA grading scale (*Echelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné*), Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), Subjective Assessment by the patient (Likert scale), and Quality of Life

Index in Dermatology (DLQI), as for objective measurements will be carried out by high-frequency ultrasound (DermaScan®) and Profilometry (Visioscan®). Safety will be evaluated by a visual pain scale (VAS) to quantify the patient's subjective perception of pain and discomfort during the procedures and the participant's report and investigator' observation of other side effects.

Expected Outcomes: To date there are no studies comparing microneedling and fractional CO2 laser for the treatment of atrophic acne scars on the face. Based on the literature consulted, the justification for this study is to compare advantages and disadvantages of each method, risks and clinical effectiveness in improving the appearance of scars, as well as histopathological and immunohistochemistry findings. Our hypothesis, considering the mechanisms involved in the development of atrophic acne scars on the face and the dermal effects known to date of the two techniques (microneedling and fractional CO2 laser), is that the results may be similar and, if there is a difference, the association of both procedures in unique application after 3 sessions of isolated use provides a uniform appearance on the skin, improve the results with no increase of risks.

keywords:

Atrophic Scars, Acne, Fractional CO2 Laser, Microneedling

SUMÁRIO

1. Introdução	5
2. Justificativa, Questão da Pesquisa e Hipótese	7
3. Objetivos	8
3.1 Primário	8
3.2 Secundários	8
4. Casuística e Método	9
4.1 Desenho	9
4.2. População do estudo	9
4.3 Cálculo do tamanho amostral	9
4.4 Critérios de Inclusão, não inclusão e exclusão	10
4.5 Riscos e benefícios	10
4.6. Intervenções	11
4.6.1. Laser de CO2 fracionado	12
4.6.2. Microagulhamento	12
4.7. Parâmetros de eficácia	13
4.7.1. Clinimétricos	13
4.7.1.1. Escala de gravidade	13
4.7.1.2. Escala de Melhora Estética Global pelo investigador e dois observadores independentes	14
4.7.1.3. Avaliação subjetiva (satisfação) do participante da pesquisa	14
4.7.1.4. Índice de qualidade de vida	15
4.7.1.5. Ultrassonografia	15
4.7.1.6. Profilometria	15
4.7.2. Análise histológica e imuno-histoquímica	15
4.8. Parâmetros de Segurança	17
4.9. Plano de Análise Estatística	17
5. Desfechos	17
5.1. Primário	17
5.2. Secundários	17
6. Cronograma	18
Anexo I	25
Anexo II	31
Anexo III	32
Anexo IV	33
Anexo V	33
Anexo VI	35
Anexo VII	38
Anexo VIII	40
Anexo IX	42
Anexo X	44
Anexo XI	46
Anexo XII	47
Anexo XIII	48

1. Introdução

A origem da palavra 'acne' permanece controversa até hoje. Do grego [acme] ou latim [acnae], foi identificada pela primeira vez nos manuscritos de Aetius Amidenus, médico do imperador Justiniano no século VI d.C, que chamou de 'ionthos' (ἰονθωξ,) ou 'acnae' as lesões na face que surgiam durante a puberdade.^{1,2}

Trata-se de doença inflamatória crônica e multifatorial da unidade pilossebácea caracterizada pelo polimorfismo das lesões: comedões, pápulas, pústulas, nódulos e, com frequência, cicatrizes.³

A prevalência global da acne é estimada em 9,4%, o que a torna a 8ª doença de pele mais comum, altamente prevalente em adolescentes, mas que pode ocorrer em qualquer idade.⁴ É a principal causa de visita ao dermatologista no Brasil.⁵ Está entre as maiores causas de morbidade em Dermatologia devido ao impacto negativo na qualidade de vida, particularmente por afetar a face.⁶ Há impacto psicológico considerável nos pacientes, que podem sofrer de ansiedade, depressão, baixa auto-estima, dificuldades no relacionamento social e distúrbios do sono.⁷ Estudo realizado na Europa constatou que cerca de 50% dos pacientes com acne se percebem extremamente afligidos pela doença, havendo prejuízo no trabalho e na vida pessoal, por estigmatização social, levando ao isolamento.⁷

Apesar de ser uma doença com muitas opções terapêuticas, cerca de 50% dos pacientes apresentam cicatrizes durante e após o curso da doença, sendo a sequela física mais importante.^{8,9} Costumam ser persistentes e de difícil tratamento, sendo consideradas por alguns autores um dos maiores desafios terapêuticos.¹⁰ Comprometem consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, mesmo na ausência de acne ativa, em especial na autoaceitação e no âmbito social.⁹

Os principais fatores de risco para cicatrizes de acne são: duração da doença, grau de inflamação, gravidade, recidivas frequentes, história familiar de acne grave e cicatrizes, sexo masculino, atraso no início ou tratamento inadequado da acne e hábito de manipular as lesões.^{8,11-13} Pápulas e máculas eritematosas são as principais lesões relacionadas à formação de cicatrizes, ambas evidenciando inflamação ativa.¹⁴

A fisiopatologia da cicatriz de acne está intimamente relacionada à má resolução do abscesso perifolicular. Normalmente, após a lesão inflamatória (pápula, pústula, nódulo ou cisto) destruir a parede folicular, há formação do abscesso, que ao se romper drena seu conteúdo na superfície da pele, onde a cicatrização adequada ocorre em cerca de uma semana. Quando este abscesso se rompe mais intensa e profundamente, ocorre encapsulação ou extensão até o tecido celular subcutâneo. Desse modo, a inflamação torna-se mais intensa, prolongada e indutora de uma resposta de reparo tecidual mais robusta. A diferença na profundidade e intensidade do processo de reparo leva a variabilidade de morfologias das cicatrizes durante o remodelamento dos fibroblastos.^{15,16} Além disso, pacientes com tendência a cicatrizes tem uma resposta imune inata específica que perpetua a inflamação, mesmo após o estímulo ter cessado.¹⁷

A bactéria Gram-positiva, aneróbica, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), contribui para o processo inflamatório, uma vez que padrões moleculares são reconhecidos pelo receptor Toll-Like-2, da imunidade inata, com ativação da via nuclear NF-κB, com produção de citocinas pró-inflamatórias e atração de neutrófilos por meio de substâncias quimiotáticas e da via AP1, relacionada à produção de metaloproteínases (MMPs), enzimas que degradam a matriz extracelular dérmica.¹⁸ Ocorre, também, a produção de anticorpos contra o *C. acnes*, que levam a liberação de proteases que enfraquecem a parede do folículo, propiciando a liberação do seu conteúdo na derme (lipídios,

queratina, bactérias e restos celulares), levando a reação de corpo estranho no processo de cicatrização.¹⁹ Existe, ainda, ativação das vias do complemento, recrutando mais neutrófilos, e amplificando a resposta inflamatória.

O padrão de resposta imunológica dos pacientes com cicatrizes de acne é distinto daqueles que não as desenvolvem. Há uma tendência pró-inflamatória, com expressão de inibidor tecidual de metaloproteinases 2 (TIMP-2) e proteína cJUN (fator de remodelação), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 10 (IL-10). O balanço das (MMPs) e seus inibidores (TIMPS) organizam a remodelação tecidual da matriz extracelular, por produção (hipertrofia) ou destruição (atrofia) aberrante de colágeno. Apresentam, também, menor número de células T CD4+ e maior quantidade de células de memória, reforçando a maior sensibilidade aos antígenos da acne.¹⁷

As cicatrizes de acne são polimórficas e podem ser classificadas não só conforme a perda (atróficas) ou aumento (hipertróficas) de colágeno, mas também devido a alterações de cor (eritematosas, hipo ou hiperpigmentadas). As cicatrizes de acne atróficas, por sua vez, podem ser classificadas em: *icepick*, *rolling* e *boxcar* (Figura 1).²⁰

O tipo *icepick* caracteriza-se por cicatrizes estreitas (menor que 2 mm de largura) e profundas, podendo apresentar fístulas abaixo da derme. Essas cicatrizes geralmente estão localizadas nas regiões malares. Cicatrizes *boxcar* são depressões arredondadas, ovais ou retangulares com bordas bem definidas, com paredes quase verticais. Seu diâmetro varia de 1,5 mm a 4 mm. Podem ser superficiais, (<0,5mm) ou profundas (>0,5mm). As cicatrizes do tipo *rolling* são resultado da tração da derme por bandas fibrosas, provocando depressões na pele. São mais rasas e largas (geralmente excedem 4mm de diâmetro). Suas bordas são ligeiramente inclinadas, integrando-se à pele de aparência normal.^{21, 22}



Figura 1: Imagem evidenciando cicatrizes atróficas do tipo *icepick*, *rolling* e *boxcar*. fonte: <https://acne-scar-treatment.com/>

As cicatrizes também podem ser qualificadas de acordo com sua distensibilidade, ou seja, capacidade de torna-se mais discreta à distensão manual delicada da pele próxima a lesão.²³ Cicatrizes profundas como *icepick* e *boxcar* são não-distensíveis. Cicatrizes onduladas (*rolling*), por

sua vez, são distensíveis.^{13, 15, 24} Tal característica determina à propensão de responder aos diferentes tipos de tratamento.²³

Atualmente, não existe padronização ou guias de conduta para tratamento das cicatrizes de acne. Em parte, isso pode ser atribuído à variedade de apresentações clínicas e ao resultado limitado que a utilização de um método isolado pode conferir. O tratamento, idealmente, deve ser individualizado para cada paciente, sendo importante a associação de métodos para maior benefício. As modalidades terapêuticas são diversas e buscam uniformizar a pele quanto à textura e cor. Entre os tratamentos disponíveis podem ser citados: lasers ablativos e não-ablativos, radiofrequência, radiofrequência microagulhada, dermoabrasão, microagulhamento, peeling químico médio e profundo. Preenchimento de cicatrizes atróficas com ácido hialurônico e bioestimuladores de colágeno, como ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio também podem ser utilizados. Finalmente, subcisão, elevação por *punch*, excisão por *punch* são opções de ordem cirúrgica. A excisão por *punch* é tratamento bastante efetivo para as cicatrizes atróficas do tipo icepick e *boxcar*, melhorando o seu aspecto final.^{25, 26}

Os lasers são uma modalidade terapêutica amplamente utilizada na Dermatologia. Para o tratamento das cicatrizes de acne, os fracionados ablativos são considerados como padrão-ouro. Possuem como alvo a água, e por sua grande afinidade, vaporizam a epiderme e entregam energia diretamente à derme, o que leva ao remodelamento dérmico e produção de colágeno novo.²⁶ A característica de ser fracionado se deve ao fato de entregar a energia em “colunas térmicas”, facilitando a cicatrização pela área intacta intercalada pelas zonas de vaporização.²⁷ O laser de CO₂, cujo comprimento de onda é de 10.600nm, é um exemplo de laser fracionado ablativo sendo considerado por alguns autores padrão-ouro no tratamento de cicatrizes atróficas da acne.^{22, 28, 29}

O microagulhamento, por sua vez, consiste na realização de micropuncturas na pele, através de dispositivo cilíndrico composto por microagulhas estéreis, estimulando a produção de colágeno novo pela resposta inflamatória à injúria. A técnica de microagulhamento para cicatriz de acne consiste em utilizar o dispositivo chamado *roller*, com agulha de 2,5 mm em múltiplas passadas até o *endpoint* desejado, ou seja, aparecimento de púrpura uniforme. Não há desepitelização, o que confere maior segurança ao procedimento, quanto ao risco de infecção. Como não há dano térmico, há menor risco de hiperpigmentação, sendo boa opção para pacientes de fototipos mais altos, ou seja, IV a IV, segundo a Classificação de Fitzpatrick, 1988.³⁰ Além disso, trata-se de método de baixo custo, quando comparado ao laser.³¹

Os eventos adversos mais comuns de ambos os procedimentos consistem em dor, edema, eritema, discromias, prurido, sangramento, crostas, exsudação e cicatrizes.³²⁻³⁵ Geralmente estão relacionados a má-técnica do microagulhamento e a má escolha dos parâmetros no laser. O tempo de recuperação do microagulhamento parece ser menor do que o laser de CO₂.^{26, 31}

Diversos parâmetros clinimétricos foram descritos para avaliação da gravidade da acne e eficácia dos tratamentos.^{13, 24, 36, 37}

2. Justificativa, Questão da Pesquisa e Hipótese

Não existem, até o momento, estudos comparativos entre microagulhamento e laser CO₂ fracionado no tratamento das cicatrizes atróficas de acne na face.

Baseado na literatura consultada, a **justificativa** deste estudo é comparar vantagens e desvantagens de cada método, riscos e eficácia clínica na melhora do aspecto das cicatrizes. Para tanto, devem ser utilizados parâmetros objetivos e subjetivos de eficácia, perfil de eventos adversos

e os efeitos histológicos e imunohistoquímicos na derme indicativos de neocolagênese. O tratamento de cicatrizes de acne é desafiador para os dermatologistas e o sucesso terapêutico é de grande importância para a qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, este estudo visa identificar o cuidado com o melhor custo-benefício.

A **questão da pesquisa** é: o tratamento das cicatrizes atróficas de acne na face pelo microagulhamento e laser CO2 fracionado é eficaz e seguro, com resultados semelhantes ou diferentes?

A **hipótese**, considerando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de cicatrizes atróficas de acne na face e os efeitos dérmicos conhecidos até o momento das duas técnicas (microagulhamento e laser CO2 fracionado), é de que os resultados sejam semelhantes e, se houver diferença, a associação de ambas as técnicas em uma única aplicação após três sessões do uso isolado de cada uma possa proporcionar aspecto uniforme na pele, melhorar os resultados, sem aumentar os riscos.

3. Objetivos

3.1 Primário

Comparar a eficácia do microagulhamento e laser ablativo de CO2 fracionado, no tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face, através da Escala de avaliação clínica de cicatrizes de acne (ECCA)

3.2 Secundários

Comparar a eficácia e segurança do microagulhamento e laser de CO2 fracionado, no tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face, utilizando os parâmetros:

3.2.1. Escala de Melhora Estética Global (*Global Aesthetic Improvement Scale* - GAIS)

3.2.2. Escalas de Goodman & Baron

3.2.3. Avaliação subjetiva pelo paciente da pesquisa

3.2.4. Ultrassonografia de alta resolução

3.2.5. Profilometria

3.2.6. Qualidade de vida (DLQI)

3.2.7. Histologia e imuno-histoquímica

3.2.8. Segurança pela Escala Visual Analógica de Dor, relato e observação de eventos adversos

4. Casuística e Método

4.1 Desenho

Estudo clínico longitudinal, prospectivo, de intervenção terapêutica, randomizado, comparativo (*split-face* – dois lados da face **do mesmo participante**), avaliador cego.

4.2. População do estudo

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – CEP/UNIFESP e assinatura dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Autorização para Fotografias (Anexos I e II), a pesquisa será conduzida no Ambulatório de Departamento de Dermatologia da UNIFESP, localizado no 5º andar do Hospital Universitário II, na Rua Botucatu, 821, Vila Clementino – SP.

Os participantes serão recrutados entre pacientes novos ou em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia, homens e mulheres, entre 18 e 55 anos, fototipos I a IV. Avisos serão afixados no Ambulatório e na intranet da UNIFESP, de acordo com texto de recrutamento (Anexo III).

A previsão de duração do estudo é de 4 anos, a partir da data de aprovação pelo CEP – HSP/UNIFESP.

4.3 Cálculo do tamanho amostral

A gravidade das cicatrizes atróficas de acne avaliada pela Escala de Avaliação Clínica das Cicatrizes de Acne (ECCA) foi eleita a variável de desfecho para o cálculo do tamanho amostral.

O cálculo do tamanho da amostra se baseou na estimativa basal de ECCA obtida no estudo de Bolanki, B et al: *Microneedling in Combination With 15% Trichloroacetic Acid Peel Versus 25% Pyruvic Acid Peel in the Treatment of Acne Scars*. Dermatol Surg. 2023 Feb 1; 49(2): 155-160.

De acordo com este trabalho, o ECCA médio inicial, de ambos tratamentos, foi igual a aproximadamente 150 (desvio padrão = 27). Adotando-se um alfa de 0,05 ($\alpha=5\%$) e beta de 0,20 ($\beta=20\%$, ou seja, um poder de 80%), o tamanho da amostra necessário para se detectar uma redução de 10% na gravidade das cicatrizes avaliadas pelo ECCA é de 17 indivíduos. Estimando-se uma possível perdas e/ou outras intercorrências ao longo do estudo, optou-se por aumentar o tamanho amostral em 20%, chegando-se, portanto, ao cálculo final de 20 participantes.

4.4 Critérios de Inclusão, não inclusão e exclusão

Inclusão: 20 homens e mulheres com cicatrizes atróficas de acne na face, sem lesões ativas inflamatórias de acne, entre 18-55 anos, fototipos I a IV.

Não inclusão: pacientes com acne em atividade, história de cicatriz hipertrófica ou quelóide, gestantes, lactantes, infecção sistêmica ativa, uso de anticoagulantes, uso de drogas imunossupressoras, doenças auto-imunes, dermatoses infecciosas ou inflamatórias na face, pacientes que realizaram procedimentos nos últimos 6 meses, pacientes com comorbidades que possam influenciar o processo de cicatrização.

Exclusão: pacientes que desejarem retirar seu consentimento por decisão pessoal ou a critério médico devido a ocorrência de eventos adversos ou necessidade de uso de alguma droga que possa prejudicar o processo de cicatrização.

4.5 Riscos e benefícios

Riscos: Desconforto e dor leves durante as intervenções, a depender do limiar de dor de cada participante; para minimizar serão empregadas anestesia tópica e infiltrativa. Os riscos mais comuns relacionados aos procedimentos são: eritema e hiperpigmentação pós-inflamatória, que são transitórios e de fácil manejo pelo dermatologista; infecções bacterianas ou virais após os procedimentos que são raras quando se utiliza técnica e cuidados de assepsia adequados que serão imediatamente tratadas com antibiótico ou antiviral oral, até resolução completa. **Caso sejam verificadas complicações imediatas ou tardias após a aplicação dos procedimentos, o participante deverá comparecer ao Ambulatório de dermatologia para receber assistência dos médicos pesquisadores que conhecem esses riscos e estão habilitados para seu tratamento e controle.** Existe risco de perda da confidencialidade, mas os pesquisadores se comprometem a evitar ao máximo essa possibilidade.

Benefícios: Ambas as técnicas de tratamento para cicatrizes atróficas de acne na face são consagradas na literatura. Assim, os participantes terão algum grau de melhora das cicatrizes, com baixo risco, ao participarem do ensaio clínico. As visitas e os procedimentos serão realizados com data e horário previamente agendados. O participante não terá custos ao participar do estudo. **A devolução dos resultados nesta pesquisa será realizada de forma transparente, garantindo que os participantes recebam informações claras sobre a evolução do tratamento e os resultados obtidos. Ao final do estudo, os participantes receberão um resumo dos resultados clínicos, incluindo a evolução das cicatrizes de acne conforme escalas específicas de avaliação (ECCA, GAIS, Likert, DLQI). Além disso, os resultados das biópsias, com a análise de neocolagênese, serão entregues em um relatório acessível e compreensível, explicando os achados histológicos e seu impacto no**

tratamento das cicatrizes. Após a conclusão do estudo, os participantes serão acompanhados no ambulatório de cosmiatria do departamento de dermatologia EPM/Unifesp.

Além disso, contribuirão para o avanço no conhecimento sobre tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face que causam importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

4.6. Intervenções

No início do tratamento (T0), serão observados os critérios de inclusão e não inclusão, oferecidas orientações detalhadas dos procedimentos e cuidados pós-procedimentos, oralmente e por escrito (Anexo IV) e solicitada a assinatura do TCLE e Termo de Autorização para Fotografias. Em seguida, será feita anamnese para a coleta de dados clínico-biográficos, incluindo o histórico de acne, exame clínico para caracterização dos tipos de cicatrizes e extensão da área facial comprometida, fotografias pré-procedimento e as duas biópsias de pele, seguidas de sutura, uma em cada hemiface, numa cicatriz atrófica do tipo *boxcar* que será removida, uma vez que a remoção cirúrgica de cicatrizes atróficas é uma técnica utilizada comumente no tratamento delas. Após uma semana, serão retirados os pontos e as intervenções serão iniciadas. Os dois lados da face serão tratados com três sessões mensais, um lado com microagulhamento e o contralateral com laser de CO2 ablativo fracionado (T1, T30 e T60), **conforme previamente determinado por sorteio, de acordo com lista de randomização (Anexo V).** Fotografias imediatamente antes dos procedimentos serão capturadas. Após um mês (T90) será realizada reavaliação, após a última sessão dos procedimentos, e repetidas as fotografias. Durante a visita de três meses após o final dos procedimentos (T150) serão realizadas outras duas biópsias, em cada lado da face, em área próxima à primeira. **No T157 serão retirados os pontos das biópsias e realizada a aplicação invertida dos procedimentos. Caso a diferença persista, sessões adicionais poderão ser realizadas conforme avaliada na última consulta no T187.**

O seguimento dos participantes da pesquisa será realizado em 8 consultas: T0, T1 (7 dias), T30 (30 dias), T60 (60 dias), T90 (90 dias), T150 (150 dias), T157 (157 dias) e T187 (187 dias), totalizando 6 meses e 15 dias de duração. A tolerabilidade ao tratamento será questionada logo após cada procedimento através da escala visual analógica de dor (Anexo XIII). Nas visitas T30 e T60 serão realizados reavaliações e questionamento sobre eventos adversos (dor, eritema, edema, exsudação, crostas, discromia, petéquias, hiperpigmentação pós-inflamatória, infecção), novas fotografias, segunda e terceira sessões de cada procedimento. No T90 será realizada reavaliação do participante 30 dias após a última sessão de tratamento, grau de satisfação do participante quanto a cada procedimento, questionamento sobre eventos adversos e serão repetidas as fotografias. No T150, serão avaliados a ocorrência de eventos adversos, grau de satisfação do participante quanto a cada

procedimento, realizada nova avaliação das cicatrizes com aplicação de escalas, questionários, medidas instrumentais não invasivas e as biópsias cutâneas. No T157 serão retirados os pontos das biópsias e realizada a aplicação invertida dos procedimentos. Todos os dados serão incluídos em ficha clínica (Anexo VI), ficha de reavaliação (Anexo VII) e registrados no prontuário eletrônico da Instituição (documento fonte). No T187 serão avaliados a ocorrência de eventos adversos, grau de satisfação do participante quanto a cada procedimento, realizada nova avaliação das cicatrizes com aplicação de escalas, questionários. Nesta consulta será realizada a análise da necessidade de sessões adicionais caso haja diferença visível entre as hemifaces, com a técnica ou associação que mostrou melhores resultados

4.6.1. Laser de CO2 fracionado

A hemiface randomizada para o tratamento com laser de CO2 será previamente anestesiada com creme de lidocaína 4% lipossomada (Dermomax®) por 45 minutos. Após esse intervalo todo creme anestésico será removido através da lavagem do rosto com sabonete neutro pelo próprio participante, seguido de antissepsia com clorexidina alcoólica pelo investigador.

Sobre a pele seca, será aplicado o laser de CO2 (Deka SmartXide DOT®) com parâmetros previamente estabelecidos, de acordo com o fototipo do participante, com a devida proteção ocular para o participante e o médico. Será utilizado modo de emissão DP (Deka Pulse, Registro Anvisa: 81246840014), tempo de permanência fixa de 1.000µs, potência de 20W a 25W e espaçamento (distância) de 600µm, sem sobreposição, em 1 passada. Um aparelho de resfriamento de pele por ar gelado (Freddo, Fabinject®, Registro Anvisa: 80213730015) será utilizado para alívio do desconforto durante e logo após o procedimento. Nenhum curativo será feito e o participante será orientado sobre higiene da pele e, após 24 horas, aplicação de creme hidratante do tipo barreira, 2 a 3 vezes ao dia, por 5 a 7 dias. Esse creme será doado aos participantes; assim como será reforçada a necessidade de fotoproteção física (chapéu de abas largas, evitar o sol, buscar a sombra) nas primeiras 48 horas após os procedimentos e após este período, uso de protetor solar habitual do participante.

4.6.2. Microagulhamento

A hemiface randomizada para o tratamento com microagulhamento será anestesiada com creme de lidocaína 4% lipossomada (Dermomax®), por 45 minutos. Após esse intervalo, será realizada limpeza com sabão neutro e posterior antissepsia com clorexidina alcoólica. Logo em seguida, será realizada anestesia infiltrativa dérmica com lidocaína e adrenalina (20mg/mL (2%) + 0,005 mg/mL), para proporcionar conforto ao participante.

O procedimento será realizado com *roller* de 192 agulhas e comprimento da agulha de 2,5mm (Dr.Roller® Mooham Enterprise Co. Gyeonggi-do South Korea, Registro Anvisa 80669600001). Serão realizadas múltiplas passadas, em movimentos de vai e vem, nos sentidos: horizontal, vertical e diagonal. A sobreposição dessas faixas de injúria deve chegar até o *endpoint* de púrpura uniforme.

Será realizado curativo com gaze estéril no pós-procedimento imediato, a ser retirado pelo participante, em casa, após 24 horas, que será orientado sobre higiene da pele e aplicação de creme hidratante do tipo barreira 2 a 3 vezes ao dia, por 5 a 7 dias. Esse creme será doado aos participantes; assim como será reforçada a necessidade de fotoproteção física (chapéu de abas largas, evitar o sol, buscar a sombra) nas primeiras 48 horas após os procedimentos e após este período, uso de protetor solar habitual do participante.

Os resultados clínicos serão avaliados, por avaliador cego, comparando fotografias padronizadas capturadas antes e ao final dos tratamentos, por meio da Escala de Avaliação Clínica de Cicatrizes de Acne (*Echelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné* - ECCA), Escala de Melhora Estética Global (*Global Aesthetic Improvement Scale* - GAIS), avaliação subjetiva pelo participante (escala de Likert), score de qualidade de vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index - DLQI), e medidas objetivas por meio do ultrassom de alta frequência (DermaScan®, Cortex Technology) e Profilometria (Visioscan®, Courage & Khazaka). Os fragmentos de pele obtidos pelas biópsias serão analisados por histopatologia e imuno-histoquímica para avaliação da possível neocolagênese, através de colorações específicas e biomarcadores para colágenos I e III. A segurança será avaliada pela Escala Visual de Dor (EVA) que permite quantificar a percepção subjetiva do participante em relação à dor e desconforto durante os procedimentos e pelo relato dos participantes da pesquisa e observação do investigador de outros eventos adversos.

4.7. Parâmetros de eficácia

4.7.1. Clinimétricos

4.7.1.1. Escala de gravidade

As cicatrizes de acne podem ser avaliadas por diversas escalas. A mais utilizada pelos pesquisadores costuma ser a de Goodman & Baron (G&B) qualitativa²⁴ (Anexo VIII) e quantitativa³⁶ (Anexo IX), pois considera-se que há melhor correlação com a escolha do tipo de tratamento.³⁷ São escalas simples e de fácil aplicação, porém desafiadoras em casos graves de acne pela dificuldade de diferenciar alguns subtipos de cicatrizes. G&B qualitativo classifica as cicatrizes em 4 graus de acordo com o nível de atrofia: grau I, apenas alteração de cor (máculas eritematosas, hiper ou

hipopigmentadas), e os graus II, III e IV são, respectivamente, lesões atróficas e hipertróficas leves, moderadas e graves. Os autores consideram a gravidade da lesão de acordo com a visibilidade a uma distância social (≥ 50 cm). Os mesmos autores também sugeriram um sistema de classificação quantitativa, baseada na contagem das lesões (1-10, 11-20, > 20), gravidade (leve, moderada, grave) e tipo de cicatriz (atrófica, macular, *boxcar*, hipertrófica, quelóide). A pontuação final depende da soma de pontos atribuídos para cada categoria e intensidade, variando de 0 a 84. Dreno et al¹³ propuseram uma nova escala, *Echelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné* ou Escala de Avaliação Clínica de Cicatrizes de Acne ou ECCA que será utilizada neste estudo. As cicatrizes são classificadas em cicatrizes atróficas (em forma de V, U e M), elastólise superficial, cicatrizes inflamatórias hipertróficas (< 2 anos desde o início) e cicatrizes hipertróficas e quelóides (> 2 anos desde o início). Cada tipo de cicatriz tem uma pontuação quantitativa (0, 1, 2 ou 3, dependendo do número de lesões) multiplicada por um fator de ponderação que varia de acordo com a intensidade, evolução e aspecto morfológico. A pontuação global final está diretamente correlacionada com a gravidade clínica, e varia de 0 a 540, dependendo do tipo e número das cicatrizes de acne. Esta escala vem sendo crescentemente utilizada nos estudos sobre cicatrizes de acne e será realizada pelo investigador (Anexo X).

4.7.1.2. Escala de Melhora Estética Global pelo investigador e dois observadores independentes

A Escala de Melhora Estética Global (*Global Aesthetic Improvement Scale* ou GAIS), corresponde à impressão subjetiva do investigador quanto ao percentual de melhora clínica após a realização do procedimento. Tem uma pontuação que varia de 1 a 5, sendo: 1-excelente melhora, 2-boa melhora, 3-melhora, 4-sem melhora e 5-piora. A nota é conferida de acordo com a percepção do avaliador (Anexo XI).

Dois dermatologistas independentes, com expertise em acne, após realizado cegamento, irão classificar as cicatrizes de acordo com a morfologia na visita T0 e, posteriormente avaliar o grau de melhora clínica.

4.7.1.3. Avaliação subjetiva (satisfação) do participante da pesquisa

A avaliação subjetiva do participante da pesquisa é um parâmetro importante a ser considerado, pois reflete a sua satisfação com o procedimento e sua percepção de melhora³⁸. Pode ser medida por meio da escala de satisfação de 4 pontos: 4 - muito satisfeito, 3 - satisfeito, 2- pouco satisfeito, 1- insatisfeito, avaliando separadamente cada região tratada.

Esses 3 últimos parâmetros serão avaliados através da comparação de fotografias capturadas antes e ao final dos procedimentos. Fotos clínicas padronizadas (frente, perfis e 45°) serão realizadas por meio do equipamento Visia Complexion Analysis System (Canfield Imaging System, Fairfield, NJ) e fotografia digital com padronização das configurações da máquina, distância e condições de iluminação da sala.

4.7.1.4. Índice de qualidade de vida

O índice de qualidade de vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index ou DLQI – Anexo XII) é obtido pela aplicação de questionário que visa medir quanto o problema de pele afetou a vida do participante na última semana. Tem graduação máxima de 30, correspondendo ao comprometimento máximo de qualidade de vida, e mínima de 0, refletindo ausência de comprometimento. Um escore maior que 10 já evidencia impacto importante pela doença dermatológica. **O participante precisará de cerca de 15 minutos para o preenchimento completo.**

4.7.1.5. Ultrassonografia

Será utilizado o equipamento de medida instrumental não invasiva DermaScan® (Cortex Technology, Dinamarca). Trata-se de um ultrassom de alta frequência que tem sido usado como ferramenta na avaliação das cicatrizes de acne tornando a análise da melhora pós-intervenção mais objetiva. É um método indolor e confiável por fazer medidas acuradas de largura e profundidade das cicatrizes atróficas, além de medir a espessura e ecogenicidade da derme.³⁹⁻⁴⁰

4.7.1.6. Profilometria

Trata-se de medida instrumental não invasiva da superfície da pele que utiliza o equipamento Visioscan® (Courage-Khazaka). É uma câmera de vídeo com luz ultravioleta A - UVA - que permite medida objetiva da profundidade e volume da cicatriz atrófica, além de avaliar a uniformidade da superfície da pele.

Estes 2 últimos parâmetros permitirão comparações objetivas das dimensões e profundidade de uma mesma cicatriz avaliada na primeira visita e ao final do estudo.

4.7.2. Análise histológica e imuno-histoquímica

Para essas análises, fragmentos de pele serão obtidos **pelos médicos pesquisadores** através de biópsia de pele, a ser realizada **na sala de procedimentos do Departamento de Dermatologia**

com *punch* 3 mm, após antissepsia da pele e anestesia infiltrativa. Será selecionada a cicatriz do tipo *boxcar* mais profunda de cada hemiface no T0 e T150, totalizando 4 biópsias (2 em cada hemiface).

O material biológico coletado (fragmento de pele) será transportado até o biorrepositório do departamento de patologia em um frasco com formol 10% adequadamente identificado. Em seguida será embebido em parafina no prazo de até dois dias. O material biológico de todos os participantes será mantido no Laboratório do Departamento de Patologia EPM/UNIFESP para posterior análise das lâminas e colorações.

A excisão de cicatrizes com *punch* é técnica consagrada para o tratamento de cicatrizes atróficas de acne. Portanto, as biópsias de pele não causarão prejuízo aos participantes e sim o benefício da remoção das cicatrizes maiores e mais profundas que são mais inestéticas, contribuindo para um melhor resultado.

Os cortes histológicos serão corados para hematoxilina-eosina (HE) e picrosirius red, para evidenciar densidade e arranjo das fibras colágenas na derme superficial, Verhoeff–Van Gieson para avaliar fibras elásticas na derme superficial e sua densidade. Ademais, serão imunomarcadas para colágeno I e III, os dois principais tipos de colágeno não fibrilar produzidos por fibroblastos na cicatrização, sendo o tipo III produzido primeiro, culminando o processo com a produção do tipo I.

Cada amostra será identificada com o número de inscrição do laboratório do respectivo participante da consulta, sem conter as iniciais do participante (a fim de preservar sua identidade) e armazenada **no Laboratório do Departamento de Patologia** por um período de 05 anos. Os participantes terão o direito de requerer o material quando assim desejarem, sendo apenas necessária solicitação escrita ao biorrepositório.

A pesquisadora (aluna de doutorado), de forma cega, avaliará as lâminas histológicas e de imuno-histoquímica quanto às alterações epidérmicas e dérmicas, particularmente a densidade e qualidade das fibras elásticas e colágenas.

Informações do biorrepositório:

Pesquisador responsável e email: Milvia Maria Simões e Silva Enokihara. milvia.enokihara@yahoo.com.br.

Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina - Campus São Paulo – Universidade Federal de São Paulo. Chefe do Departamento de Patologia: Profª Drª Angela Flávia Logullo Waitzberg. Email: patologia@unifesp.br. Campus São Paulo - Edifício Lemos Torres, Rua Botucatu, nº 740 - Vila Clementino - São Paulo - SP - CEP: 04023-062. Telefone do laboratório: (11) 5576-4996.

4.8. Parâmetros de Segurança

Será utilizada a **escala visual de dor (EVA)** que permite quantificar a percepção subjetiva do paciente de dor e desconforto durante os procedimentos, variando de 0 a 10, sendo 0 indolor e 10 dor grave (Anexo XIII). Serão avaliados os relatos do participante da pesquisa e as observações clínicas do investigador sobre os seguintes eventos adversos: dor, eritema, edema, exsudação, crostas, discromia, petéquia, hiperpigmentação pós-inflamatória, infecção. **Todos os eventos adversos serão pesquisados em todas as consultas de reavaliação (uma vez ao mês). Caso ocorra algum evento adverso grave, o participante será retirado do estudo, receberá o tratamento adequado até a resolução completa do evento. Além disso, será realizada a notificação ao CEP.**

4.9. Plano de Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado através do programa GPower. A normalidade dos dados será verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O programa estatístico IBM SPSS 25V será utilizado para comparar os desfechos entre os grupos através do modelo linear generalizado de efeitos mistos. A análise dos dados será realizada por intenção de tratamento, e os dados ausentes serão imputados pelo modelo misto. A significância foi estabelecida em $p \leq 0,05$ unicaudal.

5. Desfechos

5.1. Primário

Redução de 10% na gravidade das cicatrizes atróficas de acne na face medida pela Escala de Avaliação Clínica das Cicatrizes de Acne (ECCA).

5.2. Secundários

- 5.2.1. Melhora clínica através da escala de Goodman & Baron
- 5.2.2. Melhora clínica avaliada pelo pesquisador principal (escala GAIS)
- 5.2.3. Melhora clínica avaliada por dois observadores independentes
- 5.2.4. Avaliação de satisfação do participante com cada procedimento
- 5.2.5. Redução do escore do DLQI
- 5.2.6. Nível de dor de cada procedimento pelo EVA de dor
- 5.2.7. Aumento da espessura e ecogenicidade dérmica pela ultrassonografia

- 5.2.8. Melhora da superfície da pele e da profundidade das cicatrizes
- 5.2.9. Melhora na qualidade e densidade das fibras colágenas e elásticas na histologia e imunohistoquímica
- 5.2.10. Perfil de eventos adversos de cada procedimento

6. Cronograma

O projeto tem seu início de execução programado para o mês de Abril de 2025, após aprovação pelo CEP / UNIFESP, com previsão do término de coleta de dados em Novembro de 2025, submissão a publicação de resultados no primeiro semestre de 2026, defesa de tese de doutorado no primeiro semestre de 2029. Ao final do projeto, estão presentes o cronograma de condução da pesquisa e o orçamento

	Ago/24	Nov/24	Abril/25	Nov/25	Jan/26	Mar/26	Out/26
Submissão ao CEP	X						
Submissão à fundação de fomento		X					
Seleção dos participantes da pesquisa			X				
Início dos procedimento (T0)			X				
Fim da condução da pesquisa (T180)				X			
Análise dos dados					X		

Submissão à revista científica	X
Prestação de contas à agência de fomento (Funaderm/SBD)	X

7. Orçamento

Planilha contendo os insumos/materiais/exames/outros, necessários para o desenvolvimento do projeto de pesquisa

DESPESAS	REAIS (R\$) (separar casa decimais com vírgula)
MATERIAL PERMANENTE	R\$ 0,00
MATERIAL DE CONSUMO	R\$ 23.110,00
DIÁRIAS (ESPECIFICAR EM DOCUMENTO ANEXO)	R\$ 0,00
DESPESAS DE TRANSPORTE E ALIMENTAÇÃO (PARTICIPANTES DA PESQUISA)	R\$ 0,00
TOTAL	R\$ 23.110,00

NOME DO INTERESSADO:					
Em posse Depto Dermatologia UNIFESP					
TOTAL:					
R\$ 0,00					
item	quant.	descrição (somente 1 linha para cada item)	referência do orçamento	preço unitário	custo do item

Equipament o VISIA - fotografia	01	Equipamento VISIA de fotografia, já em posse do Depto de Dermatologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Equipament o Visioscan	01	Equipamento já em posse do Depto de Dermatologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Equipament o DERMASCA N	01	Equipamento já em posse do Depto de Dermatologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Estrutura ambulatório	01	Infraestrutura para atendimento das participantes, realização de biópsias em sala de procedimentos - fornecidas pela UNIFESP sem contrapartida financeira.- fornecedor único	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Instrumenta l para biópsias	40	Kits sutura + punch 3 já em posse do Departamento de Cosmiatria da dermatologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Material Permanente					
TOTAL:					
R\$ 0,00					
item	quant.	descrição (somente 1 linha para cada item)	referência do orçamento	preço unitário	custo do item
Laser CO2 (Deka SmartXide DOT®)	1	Aparelho de CO2 fracionado não ablativo para realização do procedimento	Equipamento disponibilizado para uso na	R\$ 0	R\$ 0

			rotina da assistência		
--	--	--	-----------------------	--	--

Material de Consumo					
TOTAL:					
R\$ 23110,00					
item	quant.	descrição (somente 1 linha para cada item)	referência do orçamento	preço unitário	custo do item
Dr. Roller®	80	roller para microagulhamento 192 agulhas	Recursos próprios	R\$ 200,00	R\$ 16000,00
Hematoxicina-Eosina	1	material já em posse equipamento Depto de Patologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0	R\$ 0
Picrosirius red	2	material já em posse equipamento Depto de Patologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0	R\$ 0
Verhoeff–Van Gieson	2	material já em posse equipamento Depto de Patologia UNIFESP por compra oriunda de financiamentos prévios de outros projetos - fornecedor único	-	R\$ 0	R\$ 0
Colágeno I	01	Imunohistoquímica para colágeno I	Thermofisher	R\$3750	R\$3750
Colágeno III	01	Imunohistoquímica colágeno III	Thermofisher	R\$2520	R\$2520
Dermomax 5g	40	anestésico tópico lidocaina 4%	Drogaraia	R\$21	R\$840

8. Referências

1. Goolamali, S. K., Andison, A. C. The origin and use of the word 'acne'. *Br J Dermatol.* 1977; 96:291-294
2. Tilles, G. Acne Pathogenesis: History of Concepts. *Dermatology* 2014; 229:1-46.
3. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* 2012;379(9813):361-72.
4. Vos, T. Flexman, A.D; Naghavi, M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012 380(9859), 2163-96.
5. Bagatin, E., Costa, C. S., Rocha, M. A. D. da, Picosse, F. R., Kamamoto, C. S. L., Pirmez, R., Ianhez, M., & Miot, H. A. (2020). Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia – Sociedade Brasileira de Dermatologia. *An Bras Dermatol* 2020;95:19-38.
6. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatol* 2017;153:406-12.
7. Gisondi, P, Puig, L, Richard, MA, Paul, C, Nijsten, T, Taieb, C, et al. for the EADV Burden of Skin Diseases Project Team. Quality of life and stigmatization in people with skin diseases in Europe: A large survey from the 'burden of skin diseases' EADV project. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37(Suppl. 7): 6–14.
8. Lin, L; Xue, Y; Chen, Yangmei et al. Prevalence and risk factors of acne scars in patients with acne vulgaris. *Skin Res Technol.* 2023;29:e13386.
9. Tan, J., Beissert, S., Cook-Bolden, F., Chavda, R., Harper, J., Hebert, A., Lain, E., Layton, A., Rocha, M., Weiss, J., & Dréno, B. Impact of Facial Atrophic Acne Scars on Quality of Life: A Multi-country Population-Based Survey. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23(1):115–123.
10. Fulton JE. Dermabrasion, chemabrasion and laser abrasion. *Dermatol Surg.* 1996;22:619–2
11. Jennings, T., Duffy, R., McLarney, M. et al. Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education – Part 1. *J Am Acad Dermatol.* 2024; 90(6), 1123–1134.
12. Rossi AB. Evaluation of the prevalence, risk factors, clinical characteristics, and burden of acne scars among active acne patients in Brazil, France, and the USA. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):AB132.
13. Dreno, B, A. Khammari, N. Orain, C. Noray, C. Merial-Kieny, S. Méry, T. Nocera; ECCA Grading Scale: An Original Validated Acne Scar Grading Scale for Clinical Practice in Dermatology. *Dermatology* 2006;214(1):46–51.
14. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172 (Suppl 1):3-12.
15. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010; 2010(1):1-13
16. Goodman, GJ. Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology. *Austral J Dermatol.* 2001; 42 (2): 84–90).
17. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):72-81.
18. Webster GF, Leyden JJ. Characterization of serum independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by *Propionibacterium acnes*. *Inflammation.* 1980;4:261–9
19. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:221–5.

20. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109–17.
21. Tam C, Khong J, Tam K, Vasilev R, Wu W, Hazany S. A Comprehensive Review of Non-Energy-Based Treatments for Atrophic Acne Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:455-469.
22. Boen M, Jacob C. A Review and Update of Treatment Options Using the Acne Scar Classification System. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):411-422.
23. Munavalli G, Smith S, Maslowski J, Weiss R. Successful treatment of depressed, distensible acne scars using autologous fibroblasts: a multi-site, prospective, double blind, placebo-controlled clinical trial. *REVISTA??* 2013; 39: 1226–1236.
24. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg.* 2006;32(12):1458-66.
25. Chilicka, K., Rusztowicz, M., Szyguła, R., & Nowicka, D. Methods for the Improvement of Acne Scars Used in Dermatology and Cosmetology: A Review. *J Clin Med.* 2022;11(10):1-13
26. Renzi, M., McLaren, M., Jennings, T. et al. Procedural and surgical treatment modalities for acne scarring: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2024, 90 (6), 1137–1150.
27. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis--an update. *Lasers Med Sci.* 2010;25(1):137-144.
28. Connolly, D., Vu, H. L., Mariwalla, K., Saedi, N. Acne Scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesth Dermatol* 2017;12(9): 12-23
29. Sadick NS, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: A review. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(7-8):424-435.
30. Chilicka, K., Rusztowicz, M., Szyguła, R. et al. Methods for the Improvement of Acne Scars Used in Dermatology and Cosmetology: A Review. *J Clin Med.* 2022;11(10):1-13
31. Harris, A. G., Naidoo, C., & Murrell, D. F. Skin needling as a treatment for acne scarring: An up-to-date review of the literature. *Int J Women Dermatol.* 2015;1(2):77–81.
32. Avram MM; Tope WD; Yu T; Szachowicz E; Nelson JS. Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing. *Lasers Surg Med.* 2009;41(3):185-8.
33. Fife DJ; Fitzpatrick RE; Zachary CB. Complications of fractional CO2 laser resurfacing: four cases. *Lasers Surg Med.* 2009;41(3):179-84.
34. Schoenberg, E., O'Connor, M., Wang, J. v., Yang, S., Saedi, N. Microneedling and PRP for acne scars: A new tool in our arsenal. *J Cosmet Dermatol* 2020;19(1), 112–114.
35. Sitohang, I. B. S., Sirait, S. A. P., Suryanegara, J. Microneedling in the treatment of atrophic scars: A systematic review of randomized controlled trials. *Int Wound J.* 2021;18(5), 577–585.
36. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring--a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(1):48-52.
37. Tosti, Antonella Cicatrizes de Acne: Classificação e Tratamento/ Antonella Tosti, Maria Pia de Padova, Gabriella Fabbrocini & Kenneth R. Beer – 2. Ed. – Rio de Janeiro – RJ: Thieme Revinter Publicações, 2020. ISBN: 855465231
38. Layton A, Dreno B, Finlay AY, Thiboutot D, Kang S, Lozada VT, et al. New patient-oriented tools for assessing atrophic acne scarring. *Dermatol Ther.* 2016;6(2):219–33.
39. Malinowska S, Jaguś D, Woźniak W, Młosek RK. Usefulness of high-frequency ultrasound in the monitoring of laser treatment of acne scars. *J Ultrason.* 2021;20(83):e279-e283.

- 40.** Ñanco-Meléndez C, Yagnam-Díaz M, Muñoz-Cáceres M, Contador-González J, Gubelin-Harcha W, Chicao-Carmona F, Tan J, Wortsman X. Evaluation of Ultrasound Changes With the Use of Microneedling Versus Fractional CO2 Laser in Atrophic Acne Scars. *Dermatol Pract Concept*. 2024 Jul 1;14(3):e2024168.

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Ensaio clínico *split-face* randomizado avaliador cego, comparativo: microagulhamento versus laser de CO2 para o tratamento de cicatrizes de acne.

Pesquisador Responsável: Edileia Bagatin

Local onde será realizada a pesquisa: Ambulatório do Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário II, Escola Paulista de Medicina / EPM - Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP, rua Botucatu, 821, 5º. andar.

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) desta pesquisa porque porque você apresenta cicatrizes atróficas (deprimidas) de acne (doença de pele conhecida vulgarmente como “cravos e espinhas”). Sua contribuição é importante, porém você não deve participar contra a sua vontade.

Esta pesquisa será realizada porque queremos esclarecer os benefícios e riscos do uso de laser de CO2 fracionado e microagulhamento para o tratamento de cicatrizes deprimidas de acne no rosto. Os dois procedimentos são técnicas consagradas para tratamento de cicatrizes de acne na face e são muito utilizados no dia a dia da dermatologia. Elas funcionam estimulando a produção de colágeno em uma camada específica da pele (derme) e, conseqüentemente, melhorando a característica das cicatrizes. O laser fracionado de CO2 age por meio de dano à pele pelo aumento da temperatura e o microagulhamento, por meio de pequenos furos realizados na pele com agulhas muito finas.

Apesar de serem procedimentos efetivos e já estudados no tratamento das cicatrizes de acne, ainda não foram comparados entre si em um mesmo estudo, portanto não se sabe se um é melhor que o outro, se são equivalentes, ou se a associação dos dois é superior.

Além disso, pretende-se avaliar comparativamente, a eficácia desses tratamentos para construir um plano de tratamento para os pacientes com cicatrizes de acne com custo-benefício favorável. Cicatrizes atróficas de acne são de difícil tratamento, e muitas vezes exigem combinações de procedimentos e várias sessões para resultados visíveis.

Os objetivos dessa pesquisa são avaliar e comparar os resultados dos tratamentos com laser de CO2 e microagulhamento, sua segurança e eficácia, ou seja, se melhoram a aparência das cicatrizes deprimidas causadas pela acne na face, usando métodos de avaliação clínicos e histológicos (após biópsia de pele) e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Os participantes da pesquisa são 20 homens e mulheres, com idades entre 18 e 55 anos e que apresentem cicatrizes deprimidas de acne no rosto sem tratamento prévio para cicatrizes, há pelo menos 6 meses, provenientes do ambulatório geral e de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia – EPM / UNIFESP. Os participantes serão convidados durante as consultas rotineiras e por meio de recrutamento através de cartazes e intranet da UNIFESP.

Antes de decidir, é importante que entenda todos os procedimentos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos nesta pesquisa.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar mais esclarecimentos, recusar-se ou desistir de participar sem ser prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma. Caso você já esteja em tratamento e não queira participar, você não será penalizado por isso. Caso não queira mais participar da pesquisa, você ainda terá direito de

receber o tratamento do investigador, caso o tratamento se mostre benéfico a sua saúde segundo avaliação do seu médico.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Edileia Bagatin, no celular (11) 99444-8848, e-mail: e.bagatin@unifesp.br e co-pesquisadores: Fabiola Rosa Picosse, celular (11) 99933-6183, e-mail: bioepm@yahoo.com.br, Ana Luiza Mapurunga Gonçalves, celular (85) 98202-0407, e-mail: ana.mapurunga@unifesp.br, Daniel Pinho Cassiano, celular (11) 99618-6432 e-mail: danielpcassiano@uol.com.br.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP com o número 84030624.1.0000.5505, um órgão que protege o bem-estar, a dignidade, a segurança e garante os direitos dos participantes de pesquisas.

Caso você tenha dúvidas sobre a aprovação do estudo, seus direitos ou se estiver insatisfeito com este estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, situado na Rua Sena Madureira, 1.500 - 2. andar. Vila Clementino, São Paulo - SP, CEP 04021-001, telefones (11) 3385-4343 ramal 8699 ou 8557, de segunda a sexta, das 08:00 às 13:00hs ou pelo e-mail cep@unifesp.br ou com a Comissão Nacional de ética em Pesquisa (CONEP) pelo e-mail conep@saude.gov.br ou telefone: (61) 3315-587

Para maiores informações sobre os direitos dos participantes de pesquisa, leia a **Cartilha dos Direitos dos Participantes de Pesquisa** elaborada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Cartilha_Direitos_Participantes_de_Pesquisa_2020.pdf

Caso você concorde e aceite participar desta pesquisa, deverá rubricar todas as páginas deste termo e assinar a última página, nas duas vias. Eu, o pesquisador responsável, também assinarei todas as páginas. Uma das vias ficará com você para consultar sempre que necessário.

O QUE VOCÊ PRECISA SABER:

De que forma você vai participar desta pesquisa: Caso você deseje participar desta pesquisa e assinar este Termo, será avaliado(a) pelos pesquisadores que são médicos do Departamento de Dermatologia da UNIFESP. Eles irão avaliar as cicatrizes de acne de seu rosto, que se apresentam como pequenas depressões.

Será realizada uma entrevista inicial, com esclarecimento de dúvidas, fornecimento de orientações sobre os tratamentos, métodos para avaliação da eficácia e segurança dos tratamentos e acompanhamento (oral e por escrito).

Cada paciente receberá os dois tratamentos para as cicatrizes. Um lado do rosto será tratado com laser de CO₂ e o outro com microagulhamento. Qual lado receberá qual tratamento será decidido por sorteio seguindo uma lista de randomização. Serão no total 3 sessões de cada tratamento, realizadas a cada 30 dias.

Ao final do estudo, caso seja observada diferença visível nos resultados dos procedimentos entre os lados da face, os tratamentos serão invertidos a fim de obter um resultado mais homogêneo em uma ou mais sessões, se necessário.

Se você concordar com a participação no estudo, terá que comparecer a **8 consultas** no total:

- 1ª consulta: após a entrevista inicial, esclarecimento das suas dúvidas e assinatura deste termo e do termo de autorização para fotografia, você será submetido(a) a fotografias padronizadas do rosto, exame clínico-dermatológico, aplicação de escalas pelo investigador, realização de medidas instrumentais não invasivas que não causam nenhum desconforto e responderá um questionário de

qualidade de vida, **em aproximadamente 15 minutos**. Será realizada uma biópsia de pele de cada lado da face, com sutura, exatamente no local em que existe uma cicatriz que teria indicação de ser retirada com um instrumento cirúrgico chamado *punch* de 3mm de diâmetro (um tipo de bisturi arredondado) muito usado na rotina dos dermatologistas.

- 2ª consulta: Uma semana após a primeira consulta, serão retirados os pontos da biópsia e será realizada a primeira sessão dos dois procedimentos.

- 3ª consulta: Após 30 dias da 2ª consulta, você será perguntado (a) sobre sua satisfação quanto ao resultado parcial dos tratamentos e efeitos colaterais. Serão feitas novas fotografias, exame clínico-dermatológico e será realizada a 2ª sessão dos procedimentos..

- 4ª consulta: Após 30 dias da 3ª consulta, você será perguntado (a) novamente sobre sua satisfação quanto ao resultado parcial dos tratamentos e possíveis efeitos colaterais. Serão feitas novas fotografias, exame clínico-dermatológico e será realizada a 3ª e última sessão dos procedimentos.

- 5ª consulta: Após 30 dias da 4ª consulta, você será perguntado (a) novamente sobre sua satisfação quanto ao resultado dos tratamentos e efeitos colaterais. Serão feitos: novas fotografias, exame clínico-dermatológico, aplicação de escalas pelo investigador, realização de medidas instrumentais não invasivas que não causam nenhum desconforto e nova resposta ao questionário de qualidade de vida, em aproximadamente 15 minutos.

- 6ª consulta: Após 30 dias da 5ª. consulta: será realizada nova biópsia de pele de cada lado da face, com sutura, em área próxima as primeiras biópsias.

-7ª. consulta: Após uma semana da 6ª consulta, serão removidos os pontos da biópsia e você será perguntado novamente sobre sua satisfação quanto ao resultado dos tratamentos e efeitos colaterais. Nesta consulta será realizada uma última aplicação dos procedimentos, porém de forma invertida.

-8ª. consulta: Após 30 dias da 7ª consulta, você será perguntado novamente sobre sua satisfação quanto ao resultado dos tratamentos e ocorrência de efeitos colaterais. No caso de efeitos colaterais, o investigador prestará a assistência necessária até a sua resolução. Nesta consulta será realizada a análise da necessidade de sessões adicionais caso haja diferença visível entre as hemifaces, com a técnica ou associação que mostrou melhores resultados

Assim, a duração total do estudo será de 6 meses.

A 2ª., 3ª., 4ª e 7ª. consultas, quando serão realizados os tratamentos terão duração de uma hora; as demais, 30 minutos.

O desconforto causado pelos procedimentos será questionado logo após cada sessão. Mas, para reduzir o desconforto será usada anestesia com injeção superficial de anestésico e uso de creme anestésico.

A biópsia de pele por *punch* é um pequeno procedimento, com anestesia local injetável, em que o médico retira um pequeno fragmento (pedacinho) de pele de 3 mm, para que seja analisado em microscópio. A retirada por *punch* é um dos tratamentos para cicatrizes deprimidas de acne, especialmente as mais profundas. O local da biópsia coincidirá com uma cicatriz deprimida, portanto servirá de tratamento, e será determinado no momento da sua realização pelo pesquisador. Após a retirada da pele será feita sutura com fio de nylon bem fino (6.0). Esta biópsia será importante para verificar o impacto dos tratamentos na produção de colágeno no tecido.

Os fragmentos de pele, obtidos pela biópsia **pela equipe médica da pesquisa** e as respectivas lâminas que serão feitas ficarão sob os cuidados do Departamento de Patologia da UNIFESP e ficarão armazenados por um período de 05 anos. Esse material poderá ser solicitado por

você ou utilizado para pesquisa futura pela equipe deste projeto, se você estiver de acordo. Se isso acontecer, os pesquisadores entrarão em contato novamente para solicitar seu consentimento, realizado por meio de novo TCLE específico. Se você não concordar, poderá participar da pesquisa, sem nenhum problema.

Informações do biorrepositório (local onde as biópsias serão armazenadas: Pesquisador responsável e email: Milvia Maria Simões e Silva Enokihara. milvia.enokihara@yahoo.com.br. Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina - Campus São Paulo – Universidade Federal de São Paulo. 3.c) Chefe do departamento de patologia: Profª Drª Angela Flávia Logullo Waitzberg. Email: patologia@unifesp.br. Campus São Paulo - Edifício Lemos Torres, Rua Botucatu, nº 740 - Vila Clementino - São Paulo - SP - CEP: 04023-062. Telefone do laboratório: (11) 5576-4996.

A avaliação geral das cicatrizes será feita por fotografias; por isso, é importante vir às consultas sem maquiagem ou protetor solar com cor no dia da avaliação. As fotografias serão focadas nas áreas das cicatrizes e não permitirão sua identificação. Se você não concordar com a realização das fotografias, não poderá participar da pesquisa pois serão utilizadas para avaliar os resultados, ou seja, o benefício dos procedimentos.

Também faremos duas medidas não invasivas (sem dor) para avaliar de forma objetiva a melhora da qualidade da pele e das cicatrizes com ultrassom de alta frequência (DermaScan®, Cortex Technology) que colocamos sobre a pele para ver de forma aumentada as cicatrizes e conseguir medir seu tamanho e Profilometria (Visioscan®, Courage & Khazaka) outro aparelho que mostra de forma mais detalhada a superfície da pele.

Será feito o ressarcimento de gastos com transporte e alimentação mediante apresentação de recibo à equipe de pesquisa.

Armazenamento e tratamento dos dados Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado) e serão armazenadas em prontuário do Hospital São Paulo e em Plataforma Digital de acesso restrito. Apenas os médicos pesquisadores terão acesso às informações e se comprometem a mantê-la em sigilo.. As fotografias também serão mantidas em plataforma digital de acesso restrito e serão focadas nas áreas das cicatrizes, não permitindo sua identificação. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Riscos em participar da pesquisa: Poderá haver desconforto e dor leve pela picada de agulha que ocorrerá no momento da anestesia local para as biópsias de pele e antes do microagulhamento. A picada da agulha pode causar pequena área de mancha roxa (equimose) que regride em aproximadamente 5 dias.

Os riscos da realização do laser de CO2 e do microagulhamento são:

1. Desconforto: desconforto, dor ou sensação de queimação podem ocorrer durante o procedimento a laser, mas serão minimizados com o uso do creme de anestésico aplicado 45 minutos antes e de equipamento de ar gelado. Para o procedimento do microagulhamento, 45 minutos após a aplicação do creme de anestésico será realizada anestesia local injetável nas áreas a serem tratadas.
2. Cicatrização: O procedimento **laser de CO2** pode causar inchaço e vermelhidão logo após a aplicação e a pele poderá ficar vermelha e sensível por um período de cinco dias. Nos dias seguintes podem aparecer: secreção clara, pequenas bolhas, crostas e descamação. No **microagulhamento**, ficarão áreas avermelhadas e pontos arroxeados logo após a aplicação; a pele poderá ficar vermelha e sensível por um período de cinco dias. Nos dias seguintes podem aparecer: leve inchaço, escurecimento da pele, crostas e descamação.

Após uma a duas semanas aproximadamente, a pele terá descamado e estará cicatrizada, com cor rosada. Nesse período você terá que evitar o sol. Filtro solar a ser fornecido pelo investigador deverá ser aplicado, desde a primeira sessão do procedimento, orientação que será dada pelo profissional que realizará o procedimento.

3. Mudanças na coloração da pele durante o processo de cicatrização podendo ficar mais clara ou mais escura do que a área vizinha. Esse efeito é, na maioria das vezes, temporário, mas em raras ocasiões pode ser mais duradouro e, se isso ocorrer, o investigador fará o tratamento adequado até a resolução completa.

4. Cicatrizes: o aparecimento de novas cicatrizes é raro, mas também pode ocorrer.

5. Exposição ocular (somente para o laser): a proteção para os olhos com óculos especiais é obrigatória e será fornecida. É importante usar esses óculos todo o tempo do tratamento para proteger os olhos de exposição acidental.

Caso sejam verificadas complicações imediatas ou tardias após a aplicação dos procedimentos, o participante deverá entrar em contato com os pesquisadores pelos telefones disponibilizados neste TCLE e comparecer ao Ambulatório de dermatologia para receber assistência dos médicos pesquisadores que conhecem esses riscos e estão habilitados para seu tratamento e controle.

Benefícios em participar da pesquisa: Laser de CO₂ e microagulhamento são técnicas bem estabelecidas no tratamento de cicatrizes de acne. Os dois tratamentos oferecidos têm potencial de melhorar o aspecto das cicatrizes de acne, o aspecto geral da pele (mais lisa, uniforme e rejuvenescida) e a sua qualidade de vida. Você receberá acompanhamento médico especializado durante e após o tratamento. Isso inclui monitoramento das reações da pele, controle de possíveis efeitos colaterais e ajustes no plano de tratamento conforme necessário. Participando de uma pesquisa clínica, você também contribuirá para o melhor conhecimento dos tratamentos de cicatrizes e seus benefícios.

Forma de acompanhamento do tratamento: Em cada consulta de reavaliação após os procedimentos será realizado exame clínico-dermatológico e será perguntado ativamente sobre efeitos colaterais (dor, vermelhidão, inchaço, exsudação, crostas, alteração de cor e infecção), para que se presentes, sejam registrados e prontamente tratados.

Métodos alternativos para diagnóstico ou tratamento: Atualmente, não existe padronização ou guias de conduta para tratamento das cicatrizes atróficas de acne. Entre os tratamentos disponíveis podem ser citados: lasers ablativos e não-ablativos, microagulhamento, radiofrequência, radiofrequência microagulhada, dermoabrasão, peeling químico médio e profundo. Preenchimento de cicatrizes atróficas com ácido hialurônico e bioestimuladores de colágeno, como ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio também podem ser utilizados. Finalmente, subcisão, elevação por *punch*, excisão por *punch* são opções de ordem cirúrgica. O tratamento, idealmente, deve ser individualizado para cada paciente, sendo importante a associação de métodos para maior benefício e resultado. Os tratamentos possíveis são vários e buscam uniformizar a pele quanto à textura e cor.

Privacidade e confidencialidade: Todas as informações coletadas e fotos serão utilizados estritamente para discussão entre médicos e produção de artigos científicos de forma a garantir a privacidade e confidencialidade, não permitindo a identificação do participante.

Acesso a resultados da pesquisa: A devolução dos resultados desta pesquisa será realizada de forma transparente, garantindo que os participantes recebam informações claras sobre a evolução do tratamento e os resultados obtidos. Ao final do estudo, você receberá um resumo dos resultados clínicos, incluindo a evolução das cicatrizes de acne conforme escalas específicas de avaliação (ECCA, GAIS, Likert, DLQI). Além disso, os resultados das biópsias, com a análise de neocolagênese, serão entregues em um relatório acessível e compreensível, explicando os achados histológicos e o

impacto no tratamento das cicatrizes. Após a conclusão do estudo, os participantes serão acompanhados no ambulatório de cosmiatria do departamento de dermatologia EPM/Unifesp.

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: você não terá custos para participar desta pesquisa; se você tiver gastos com exames, transporte e alimentação, inclusive de seu acompanhante (se necessário), eles serão reembolsados pelo pesquisador. A pesquisa também não envolve compensações financeiras, ou seja, você não poderá receber pagamento para participar.

Danos e indenizações: Se lhe ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante a pesquisa, lhe será garantido o direito à assistência médica imediata, integral e gratuita, às custas do pesquisador responsável ou patrocinador, com possibilidade de indenização caso o dano for decorrente da pesquisa.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a). Fui informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, li, ou foram lidos para mim, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios da minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas.

Sei que posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo o uso dos meus dados de pesquisa sem que a minha identidade seja divulgada.

Recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome _____ do(a)
participante: _____

Assinatura: _____ local e

data: _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada, esclarecida e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo. Entreguei uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim ao participante e declaro que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador Responsável: _____

Assinatura: _____

Local/data: _____

Nome do auxiliar de pesquisa/testemunha quando aplicável:

Assinatura: _____

Local/data: _____



Assinatura Datiloscópica (quando não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Anexo II

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM

Autorizo, através deste documento, que as áreas com cicatrizes de acne do meu rosto sejam fotografadas para participação na pesquisa: “Ensaio clínico *split-face* randomizado avaliador cego, comparativo: microagulhamento versus laser de CO2 para o tratamento de cicatrizes de acne”, após ter sido adequadamente esclarecido(a) pela equipe de pesquisadores do Departamento de Dermatologia.

Autorizo também, a utilização das fotografias desde que mantida a confidencialidade e meu anonimato pela equipe de pesquisadores do Departamento de Dermatologia: Ana Luiza Mapurunga Gonçalves, Fabiola Rosa Picosse, Daniel Pinho Cassiano e Ediléia Bagatin. As fotografias poderão ser publicadas em artigo científico ou livro texto, postas em circulação, inclusive na internet ou apresentadas, isoladas ou acompanhadas por assuntos escritos, impressos, gráficos ou áudio, aos profissionais de saúde e/ou público leigo em geral, sempre com finalidade científica e desde que preservados totalmente os meus dados pessoais. As fotografias não permitirão minha identificação, apesar de serem do rosto porque serão focadas nas cicatrizes e não no rosto todo, e não serei identificado(a) por nome.

Declaro que li este documento e compreendi totalmente seu conteúdo.

Declaro ter recebido uma via do presente termo de autorização e que tenho capacidade de assinar este documento.

Nome do participante da pesquisa ou familiar responsável:

Assinatura _____

Data _____

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente sobre este termo e sobre a pesquisa a participante da pesquisa e ter-lhe entregado uma via assinada e datada.

Nome do pesquisador (a) responsável ou co-pesquisador (a) da equipe:

____/____/____
Data

Assinatura e Carimbo do Médico

Anexo III

TEXTO PARA RECRUTAMENTO DE PARTICIPANTES DA PESQUISA

TRATAMENTO CICATRIZES DE ACNE

Estamos selecionando participantes, homens e mulheres, com idades entre 18 e 55 anos, para participação em projeto de pesquisa clínica para tratamento de cicatrizes de acne.

A pesquisa será conduzida no Ambulatório de Departamento de Dermatologia da UNIFESP, localizado no 5º andar do Hospital Universitário II, na Rua Botucatu, 821, Vila Clementino – SP.

Para sua participação, você deve seguir os critérios abaixo:

1. Apresentar cicatrizes de acne
2. Não ter realizado procedimentos para cicatrizes nos últimos 6 meses
3. Ausência de lesões ativas de acne (espinhas)
4. Ausência de cicatriz hipertrófica (elevada) ou quelóide
5. Ausência de uso de anticoagulantes ou remédios imunossupressores (que diminuam a imunidade);
6. Ausência de gravidez ou período de amamentação;
7. Ausência de história anterior ou atual de doenças auto-imunes;

Se você atende a estes requisitos entre em contato pelo telefone ou whatsapp 85-982020407 ou procure o ambulatório do Departamento de Dermatologia no 5º andar do Hospital Universitário II, rua Botucatu, 821, para agendar uma avaliação.

A seleção será realizada mediante agendamento.

Anexo IV

ORIENTAÇÕES AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA SOBRE CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTOS E EVENTOS ADVERSOS (EFEITOS COLATERAIS)

Cuidados pós-procedimento

1. Não mexer rosto ou tirar descamação
2. Fazer compressa com vinagre de maçã e água nas primeiras horas (1 colher em 1 copo de água)
3. Usar protetor solar FPS>30 a cada 3/3h e evitar se expor ao sol por 2 semanas
4. Passar hidratante várias vezes ao dia
5. Lavar rosto delicadamente com água morna ou fria
6. Uso de maquiagem poderá retornar após 5 dias
7. Evitar usar produtos que contenham álcool, perfume ou corantes na composição

Eventos adversos / Efeitos colaterais

Aqui descrevemos alguns eventos adversos que podem ocorrer após o procedimento. Começamos com os mais comuns até os mais raros. Lembre-se que não esperamos que todos aconteçam. Se sair do esperado, ou tiver qualquer dúvida, entre em contato conosco.

24-48h

- Dor ou ardor intenso (primeiras 2h após o procedimento)
- Vermelhidão (eritema)
- Inchaço (edema)
- Sangramento pontual (petéquia)

Após 72h

- Mancha escura (Hiperpigmentação) ou clara (Hipopigmentação)
- Formação de bolha ou crosta
- Coceira (prurido)
- Infecção
- Cicatriz

Anexo V

LISTA DE RANDOMIZAÇÃO PARA OS LADOS DA FACE E PROCEDIMENTOS

participante	CO2	Microagulhamento
	Hemiface	
1	Esquerda	Direita
2	Direita	Esquerda
3	Direita	Esquerda
4	Esquerda	Direita
5	Esquerda	Direita
6	Direita	Esquerda
7	Esquerda	Direita
8	Direita	Esquerda
9	Direita	Esquerda
10	Esquerda	Direita
11	Esquerda	Direita
12	Direita	Esquerda
13	Esquerda	Direita
14	Direita	Esquerda
15	Esquerda	Direita
16	Direita	Esquerda
17	Direita	Esquerda
18	Direita	Esquerda
19	Esquerda	Direita
20	Esquerda	Direita

Anexo VI

FICHA CLÍNICA: DADOS CLÍNICO-BIOGRÁFICOS, ANAMNESE E EXAME DERMATOLÓGICO (T0)

Ficha Clínica: Dados clínico-biográficos e Anamnese (T0)	
Nome	
Sexo	• Masculino • Feminino
Idade	_____ anos
Fototipo	• I • II • III • IV
Comorbidades	• HAS • DM • Outra _____
MUC	
Tratamento prévios- Acne	Tópicos • Tretinoína Há quanto tempo _____ • Adapaleno Há quanto tempo _____ • Adapaleno + Peróxido de Benzoíla Há quanto tempo _____ • Peróxido de benzoíla Há quanto tempo _____ • Ácido azeláico Há quanto tempo _____

Tratamento prévios- Cicatrizes de Acne

- AHA
Qual _____

Oral

- Antibiótico Oral Qual _____

Duração _____
Quantos ciclos _____
Há quanto tempo _____
- Espironolactona
Duração _____
Quantos ciclos _____
Há quanto tempo _____
- Isotretinoína
Duração _____
Quantos ciclos _____
Há quanto tempo _____

- Microagulhamento
Quantas sessões _____
Há quanto tempo _____
- Laser CO2
Quantas sessões _____
Há quanto tempo _____
- Outro laser
Qual _____
Quantas sessões _____
Há quanto tempo _____
- Peeling superficial
 - ATA <20%
 - Ácido glicólico
 - Ácido salicílico < 30%
 - Resorcina
 - Solução de Jessner
 Quantas sessões _____
Há quanto tempo _____
- Peeling médio/profundo
 - ATA 35%
 - Solução de Jessner + ATA 35%
 - Fenol
 Quantas sessões _____
Há quanto tempo _____
- Bioestímulo

Classificação atual	• PLLA (Sculptra) • Hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) Quantas sessões _____ Há quanto tempo _____ • Preenchedor: Ácido Hialurônico Quantas sessões _____ Há quanto tempo _____ • Técnica cirúrgicas: • Subcisão • Enxertia • Excisão • Técnicas com Punch Quantas sessões _____ Há quanto tempo _____ • Dermoabrasão Quantas sessões _____ Há quanto tempo _____
	• Goodman&Baron • Quantitativa • Qualitativa • ECCA
	DLQI
Procedimento - 1a sessão	
Lado A • EVA Nota:	Lado B • EVA Nota:
Foto	•
Biópsia 1	• Lado E • Lado D

Anexo VII

FICHA DE REAVALIAÇÃO T30, T60, T90 E T150

Reavaliação			
Nome			
T30	T60	T90	T150
Eventos Adversos			
Lado A			
• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido • Infecção • Cicatriz	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido • Infecção • Cicatriz	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido • Infecção • Cicatriz	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido • Infecção • Cicatriz
Lado B			
• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido	• Dor ou ardor EVA _____ • Eritema • Edema • Sangramento ou petéquia • Hiperchromia • Hipocromia • Exsudação • Crosta • Bolha • Prurido

• Infecção • Cicatriz		• Infecção • Cicatriz		• Infecção • Cicatriz		• Infecção • Cicatriz	
1a sessão	EVA	2a sessão	EVA	3a sessão	EVA	4a sessão	EVA
	A:		A:		A:		A:
	B:		B:		B:		B:
DLQI pré						DLQI pós	
Impressão de melhora subjetiva do participante							
0-5	A:					0-5	A:
	B:						B:
GAIS - avaliador							
0-5	A:					0-5	A:
	B:						B:
Foto							
•		•		•		•	
Biópsia 2							
• A • B		• A • B		• A • B		• A • B	

ESCALA GOODMAN & BARON QUALITATIVA

Sistema de Classificação Qualitativa Global Qualitativa de Goodman & Baron para Cicatriz			
Grau	Nível da doença	Aspectos clínicos	Exemplos de cicatrizes
1	Maculosa	• Marcas eritematosas planas hiperpigmentadas ou hipopigmentadas • Visível ao participante ou observador, independente da distância	• Marcas planas eritematosas • Marcas planas hiperpigmentadas • Marcas planas hipopigmentadas
2	Branda	• Atrofia ou hipertrofia branda • Pode não ser óbvia a distâncias sociais iguais ou superiores a 50 cm • Pode ser coberta adequadamente com maquiagem; pela sombra normal dos pelos de barba raspados em homens, ou pelo corporal normal quando extrafacial	• Onduladas • Papulosas macia e pequena
3	Moderada	• Atrofia ou hipertrofia moderada • Óbvia a distâncias sociais iguais ou superiores a 50 cm • Não coberta facilmente com maquiagem, pela sombra normal dos pelos de barba	• Ondulação mais significativa • Vagão superficial • Cicatrizes hipertróficas ou papulosas brandas a moderadas

		raspados em homens, ou pelo corporal normal quando extrafacial • Possível ser achatada pelo estiramento manual da pele	
4	Grave	• Atrofia ou hipertrofia grave • - Óbvia a distâncias sociais iguais ou superiores a 50 cm • - Não coberta facilmente com maquiagem, a sombra normal dos pelos de barba raspados em homens, ou pelo corporal normal quando extrafacial • Impossível ser achatada pelo estiramento manual da pele	• Atrófica rebaixada (vagão profundo) • Tipo furador de gelo • Pontes e túneis • Atrofia macroscópica • Cicatrizes distróficas • Hipertrofia significativa • Quelóide

De Goodman GJ, Baron JA. Dermatol Surg 2006;32:1458-66

Anexo IX

ESCALA GOODMAN & BARON QUANTITATIVA

Sistema de Classificação Quantitativa Global de Goodman & Baron para Cicatrizes de Acne			
Grau/Tipo	I 1-10 lesões	II 11-20 lesões	III >20 lesões
A) Cicatrização mais branda (1 ponto cada)			
Macular eritematosa ou pigmentada	1 pontos	2 pontos	3 pontos
Levemente atrófica em forma de prato			
B) Cicatrização moderada (2 pontos cada)			
Rebaixada com bases superficiais, cicatrizes pequenas (< 5 mm)			
Superficial, mas com áreas atróficas ampla			
C) Cicatrização grave (3 pontos cada)			
Cicatrizes pequenas (< 5 mm) e rebaixadas com bases profundas, porém normais	3 pontos	6 pontos	9 pontos
Cicatrizes pequenas (< 5 mm) e rebaixadas com bases profundas anormais			

Cicatrização dérmica linear ou deprimida			
Áreas atróficas profundas e amplas			
D) Hiperplásica			
Cicatrizes papulares	2 pontos	4 pontos	6 pontos
Cicatrizes queloides/hipertróficas	Área < 5 cm ² 6 pontos	Área 5-20 cm ² 12 pontos	Área > 20 cm ² 18 pontos
<i>De Goodman GJ, Baron JA. J Cosmet Dermatol 2006;5:48-52</i>			

Anexo X

ESCALA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CICATRIZES DE ACNE (ECCA)

Escala de avaliação clínica de cicatrizes de acne			
Descrição	Peso (a)	Escore semi-quantitativo (b)	Nota (a x b)
Subclassificação 1			
Cicatriz atrófica em V <2 mm, puntiforme	15	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	
Cicatriz atrófica em U 2-4mm, com bordas bem demarcadas sheer edges	20	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	
Cicatriz atrófica em M > 4mm, superficial, com superfície irregular	25	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	
Elastólise superficial	30	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	
Subclassificação 2			
Cicatrizes hipertróficas inflamatórias <2 anos de evolução	40	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	
Cicatrizes hipertróficas inflamatórias >2 anos de evolução	50	0 = sem cicatriz 1 = algumas cicatrizes 2 = número limitado 3 = muitas cicatrizes	

Escore Global (subclassificação 1 + 2)

Anexo XI

ESCALA DE MELHORA ESTÉTICA GLOBAL (GAIS)

<i>Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)</i> [Escala de Melhora Estética Global]		
	Grau	Descrição
1	Excelente Melhora	Resultado corretivo excelente
2	Boa Melhora	Melhora marcada na aparência, mas não o melhor resultado possível
3	Melhora	Melhora óbvia na aparência, porém indicado retratamento
4	Sem melhora	Aparência mantém-se a mesma
5	Piora	Aparência está pior que condição original

Anexo XII

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI-BRA)

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
-------------------	------------	------------	--------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 Sim	0 Não	0 Sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada/Sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada/Sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada/Sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

____/____/____
Data

Assinatura e Carimbo do Médico

Anexo XIII

ESCALA VISUAL DE DOR (EVA)

