

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

COMPARAÇÃO ENTRE LASER ERBIUM FRACIONADO NÃO ABLATIVO
1340 nm E MICROAGULHAMENTO PARA TRATAMENTO DE CICATRIZES
ATRÓFICAS DE ACNE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

THAÍS HOFMANN CACHAFEIRO

Orientador: Prof. Oly Campos Corleta

Co-orientadora: Profª Tania F. Cestari

Porto Alegre, 27 de março de 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Hofmann Cachafeiro, Thais
COMPARAÇÃO ENTRE LASER ERBIUM FRACIONADO NÃO
ABLATIVO 1340 nm E MICROAGULHAMENTO PARA TRATAMENTO
DE CICATRIZES ATRÓFICAS DE ACNE: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO / Thais Hofmann Cachafeiro. -- 2015.
103 f.

Orientador: Oly Campos Corleta.
Coorientadora: Tania Ferreira Cestari.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. cicatriz de acne. 2. laser fracionado não
ablativo. 3. microagulhamento. I. Campos Corleta,
Oly, orient. II. Ferreira Cestari, Tania, coorient.
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de pós graduação em medicina: ciências cirúrgicas
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Título: Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado

Thaís Hofmann Cachafeiro

Orientador: Prof. Oly Campos Corleta*

Co-orientadora: Prof^a Tania F. Cestari **

Colaboradores:

Gabriela Maldonado***

Gabriela Fortes Escobar***

* Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de UFRGS, chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

** Professora Titular do Departamento de Medicina Interna – Dermatologia UFRGS – Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

*** Médicas dermatologistas mestres em Ciências Médicas –UFRGS

Dedicatória

Dedico este trabalho ao Márcio, pelo companheirismo e amor manifestados durante essa etapa da minha vida, assim como em todas as outras pelas quais passamos juntos.

Dedico também aos meus pais, Ramon e Elizabeth por toda torcida e por terem fornecido todas as ferramentas para o meu crescimento, tão fundamentais para a realização dos meus sonhos.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Oly Corleta, por ter me recebido com tamanha disponibilidade e presteza na tarefa de ser meu orientador.

À Professora Dr^a Tania Cestari, que me acompanhou e participou ativamente da minha formação como dermatologista, por ter me orientado em mais essa etapa, compartilhando comigo de seus conhecimentos e sempre me mostrando os melhores caminhos para a boa prática médica e científica.

Aos colaboradores que fizeram parte da tradução e validação da escala “*Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring*” para o português: enfermeira Dóris Menegon, e Dr Márcio Mossmann.

Ao colega e ex-residente, Juliano Peruzzo, pelo auxílio no recrutamento dos pacientes e pela convivência tão agradável diária durante a residência.

Às funcionárias do serviço de dermatologia e do centro de pesquisas clínicas, em especial a secretária Andrea Ramos Rambo, sempre solícita e empenhada no agendamento dos pacientes.

À estatística, Vania Hirakata, pelo empenho nas análises.

Aos pacientes que fizeram parte desse estudo, por sua confiança, paciência e persistência ao cumprirem todas etapas do mesmo.

Lista de Quadros e Tabelas

Revisão da Literatura

- Quadro 1: Revisão da literatura sobre fototermólise fracionada não ablativa25
- Quadro 2: Classificação da intensidade do dano provocado pelo microagulhamento em pacientes com cicatrizes de acne31

Artigo em português

- Tabela 1:Características dos pacientes com cicatrizes de acne tratados com microagulhamento ou laser46
- Tabela 2:Efeitos adversos dos tratamentos de cicatrizes de acne com microagulhamento e laser50

Artigo em inglês

- Table 1:Baseline characteristics of patients with acne scars treated with laser or microneedling76
- Table 2: Complications of treatment of acne scars with laser and microneedling77
- Chart 1: Literature review on nonablative fractional photothermolysis78

Lista de Figuras

Artigo em português

- Figura 1: Fotografias pré e pós tratamento de participante do grupo microagulhamento47
- Figura 2: Fotografias pré e pós tratamento de participante do grupo laser48
- Figura 3: Melhora nos escores de cicatrizes de acne com ambos os tratamentos49

Artigo em inglês

- Figure 1: Pre and post treatment photographs of a microneedling group participant81
- Figure 2: Pre and post treatment photographs of a laser group participant..81
- Figure 3: Improvement scores of acne scars with both treatments.....82

Lista de Abreviaturas

MPM – metaloproteinases de matriz

FF - fototermólise fracionada

QGSGS - *Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring*

HPI - hiperpigmentação pós inflamatória

TRT - tempo de relaxamento térmico

FDA - *US Food and Drug Administration*

MZT - microzonas térmicas

FFA - fototermólise fracionada ablativa

FFNA - fototermólise fracionada não ablativa

EQGGCA – Escala quantitativa global de graduação de cicatrizes de acne

GM – grupo microagulhamento

GL – grupo laser

GEE - *generalized estimating equation*

Sumário

I. INTRODUÇÃO	14
II. REVISÃO DA LITERATURA	14
II.1 Acne	14
II.2 Cicatrizes de acne	16
II.2.1 Impacto na qualidade de vida	17
II.2.2 Classificação	17
II.2.3 Escalas de avaliação	18
II.2.4 Tratamentos	20
II.2.4.1 Laser	20
II.2.4.2 Microagulhamento	29
II.2.4.3 Resposta ao tratamento conforme os tipos de cicatrizes.....	33
III. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	33
IV. OBJETIVOS	38
IV.1 Objetivo primário	38
IV.2 Objetivos secundários	38
V. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	39
V.1 Resumo	39
V.2 Introdução	40
V.3 Materiais e Métodos	41
V.4 Resultados	45
V.5 Discussão	51
V.6 Conclusão	56
V.7 Perspectivas futuras	56
V.8 Referências do artigo	57

VI. ARTIGO EM INGLÊS	61
VII. AGRADECIMENTOS	83
VIII. ANEXOS	83
<i>Anexo1 Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring (QGSGS).....</i>	<i>84</i>
Anexo 2 Escala Quantitativa Global de Graduação de Cicatriz de Acne	85
Anexo 3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Laser	86
Anexo 4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Microagulhamento..	89
Anexo 5 Termo de Assentimento Informado– Laser	92
Anexo 6 Termo de Assentimento Informado – Microagulhamento	95
Anexo 7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Laser (direcionado ao responsável)	98
Anexo 8 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –Microagulhamento (direcionado ao responsável)	101

I. INTRODUÇÃO

A acne apresenta como complicação permanente a formação de cicatrizes, que afetam negativamente a qualidade de vida. As atróficas são as mais comuns, representando 80 a 90% dos casos.¹

Muitos tratamentos já foram empregados para a correção de cicatrizes de acne, geralmente com resultados parciais e altos índices de efeitos adversos. O desenvolvimento da tecnologia de fototermólise fracionada (FF), que vem sendo utilizada desde 2003, revolucionou o tratamento a laser das cicatrizes atróficas de acne.²Recentemente foi desenvolvida a técnica de microagulhamento, que vem apresentando resultados promissores. Além da vantagem de causar poucos efeitos colaterais. Esta técnica tem baixo custo, cicatrização rápida e possibilita o tratamento de áreas de difícil acesso.^{1,3}

II. REVISÃO DA LITERATURA

II.1. Acne:

A acne é uma dermatose multifatorial inflamatória da unidade pilosebácea que afeta mais de 80% dos adolescentes e cerca de 20% dos adultos.⁴Existem escalas consagradas para sua classificação clínica.^{5,6,7} É dividida em acne não inflamatória, quando apresenta apenas comedos, e acne inflamatória, que compreende pápulas, pústulas, nódulos e cistos; conforme o número, intensidade e características das lesões, há diferentes formas clínicas ou graus.

Os principais fatores envolvidos na patogênese da acne são: inflamação perifolicular, proliferação de *Propionibacterium acnes*, aumento da produção de sebo,

atividade androgênica e hiperqueratinização folicular. O mecanismo fisiopatogênico das lesões de acne ocorre através da estimulação de uma cascata de citocinas pró inflamatórias, levando à ruptura folicular e formação de abscesso perifolicular. O P. acnes secreta fatores quimiotáticos para neutrófilos, monócitos e linfócitos e estimula macrófagos que produzem fator de necrose tumoral alfa e interleucinas – IL-6, 8, 12 E 1-B. Os queratinócitos secretam IL-8, IL-10 e IL-1—a, que ampliam a resposta imune.^{1,8} O dano cutâneo gerado estimula o processo de cicatrização, que progride em três estágios: inflamação, formação de tecido de granulação e remodelamento de matriz. O processo de formação das cicatrizes de acne ocorre nos seguintes estágios:

1. Inflamação: nesta fase inicial ocorre vasoconstrição por hemostase, gerando palidez cutânea, seguida por vasodilatação, responsável pelo eritema. A melanogênese também pode ser estimulada, especialmente em fototipos mais altos. Essa etapa tem importante papel no eritema persistente e na hiperpigmentação das cicatrizes de acne. Há ativação de granulócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos, fibroblastos e plaquetas, com estímulo de mediadores inflamatórios, que preparam o local para a formação de tecido de granulação.¹

Nas lesões de acne, o processo de cicatrização é atípico uma vez que a inflamação inicia abaixo da epiderme, junto ao infundíbulo da estrutura pilosebácea. Assim, a cicatriz subsequente, envolve frequentemente estruturas profundas, gerando uma aparência “identada” ou de atrofia.⁹ Além disso, há uma forte relação entre o grau e duração da inflamação e o desenvolvimento de cicatriz, conforme demonstrado por Holland e colaboradores; Ao analisar biópsias de lesões de acne do dorso de pacientes com cicatrizes de acne numerosas *versus* pacientes sem cicatrizes, eles observaram que a reação inflamatória da estrutura pilosebácea era mais intensa e tinha uma duração maior nos pacientes com cicatrizes. Sugere-se, assim, que o tratamento precoce da inflamação nas lesões de acne é uma abordagem muito válida na prevenção da formação de cicatrizes.¹⁰

2. Formação do tecido de granulação: nesta fase há reparação dos tecidos lesados e formação de capilares novos. Três a cinco dias após a formação da ferida, inicia a produção de colágeno pelos fibroblastos. Para isso, neutrófilos são substituídos por monócitos que se transformam em macrófagos e estimulam a liberação de fatores de crescimento, como fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento de transformação α e β (TGF- α e TGF- β), que estimulam a migração e proliferação de fibroblastos. No início, o colágeno predominante é o tipo III, com apenas 20% de colágeno tipo I. Nas cicatrizes maduras, há uma inversão desse balanço de colágeno e tendência a ser similar ao da pele ao redor, com cerca de 80% de colágeno tipo I.

3. Remodelamento de matriz: fibroblastos e queratinócitos produzem enzimas que determinam a arquitetura da matriz extracelular: metaloproteinases de matriz (MPM), MPM-1, 2, 8 e 9, que degradam a matriz extracelular e os inibidores teciduais das MPM. Assim, um desequilíbrio entre MPM e seus inibidores resulta no desenvolvimento de cicatrizes atróficas ou hipertróficas. Uma resposta cicatricial exagerada provoca nódulos ou tecido fibrótico, enquanto as cicatrizes atróficas resultam de inadequada reposição das fibras de colágeno destruídas.⁸

Histologicamente pode se observar alteração apenas epidérmica, que clinicamente aparece como eritema ou discromia e tende à resolução espontânea. Porém, quando há alteração dérmica, com quebra de colágeno e diminuição de fibras elásticas, observa-se atrofia e perda de flexibilidade, as quais, na maioria das vezes são alterações permanentes.^{8,11}

II.2. Cicatrizes de acne:

II.2.1. Impacto na qualidade de vida:

As cicatrizes de acne afetam negativamente a qualidade de vida, podendo gerar diminuição da autoestima, limitação social, ansiedade, depressão e desemprego, além de serem um fator de risco para suicídio.^{12,13} A intensidade de comprometimento psicológico pode não estar diretamente relacionada com o grau de cicatrizes de acne, sendo, por isso, importante abordar os pacientes quanto ao impacto pessoal desencadeado pelas sequelas da acne, independentemente da classificação clínica e extensão de cicatrizes que apresentem.⁸ Estudo retrospectivo avaliou 16 pacientes que cometeram suicídio após consultarem por doenças dermatológicas com dois dermatologistas. Sete dos 16 participantes apresentavam acne associada a cicatrizes de acne, idade média de 20,4 anos, a maioria com pouca resposta aos tratamentos.¹²

II.2.2. Classificação:

Existem basicamente dois tipos de cicatriz de acne, dependendo da perda ou ganho de colágeno: cicatrizes atróficas e hipertróficas.

As hipertróficas são menos comuns, cerca de 20% dos casos. Manifestam-se como lesões eritematosas firmes. O crescimento das cicatrizes hipertróficas se limita à área de dano original, enquanto nas cicatrizes queloidianas há proliferação além das margens da lesão inicial.

As cicatrizes atróficas são as mais comuns, representando 80 a 90% dos casos.¹ São inicialmente eritematosas, tornando-se hipopigmentadas e fibróticas progressivamente. Em 2001, Jacob e colaboradores propuseram uma subclassificação das cicatrizes atróficas de acne baseada na largura, profundidade e arquitetura tridimensional das mesmas, subdividindo-as em *icepick*, *rolling* e *boxcar*.⁸

a) Tipo *Icepick*: representam 60 a 70% das cicatrizes atróficas. São estreitas (<2mm), puntiformes e profundas, podendo estender-se até a derme profunda ou tecido subcutâneo. Sua abertura externa é mais larga que a base profunda, aparecendo com um formato em “v”.

b) Tipo *Rolling*: esta forma compreende 15 a 25% das cicatrizes atróficas. São largas (geralmente maiores do que 4 a 5 mm) e onduladas (em formato de “M”) devido à sua aderência à derme subjacente.

c) Tipo *Boxcar*: 20 a 30% das cicatrizes atróficas. São redondas ou ovais, com bordas verticais bem demarcadas. Geralmente são largas, com um formato em “U”, podendo ser superficiais ou profundas.^{1,8}

II.2.3. Escalas de avaliação:

Antes do início do tratamento, é importante que se estabeleça a extensão e gravidade do comprometimento cicatricial para que seja possível realizar comparações ao longo do tempo e também para indicação da melhor estratégia terapêutica.^{14,15}

Goodman e colaboradores desenvolveram uma escala para medir o grau de cicatrizes de acne: *Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring (QGS)*¹⁵ (anexo 1). Trata-se de uma escala quantitativa que varia de 0 a 84 e que leva em conta o tipo de cicatriz, seu número e gravidade. Cicatrizes maculares e leves tem um peso menor do que as moderadas que, por sua vez, tem um peso menor do que as graves.

As cicatrizes leves tem um escore máximo de 6 pontos. Vinte ou mais cicatrizes maculares ou 20 ou mais cicatrizes leves equivalem a 3 pontos. Quanto maior o número de cicatrizes maior o escore: 11-20 cicatrizes: 2 pontos e 1-10 cicatrizes: 1 ponto.

As cicatrizes moderadas pontuam mais, chegando ao máximo de 18 pontos. Vinte ou mais cicatrizes equivalem a 6 pontos. Novamente, quanto maior o número de cicatrizes maior o escore: 4 para 11-20 cicatrizes e 2 para 1-10 cicatrizes.

As cicatrizes atróficas graves tem um escore máximo de 36 pontos. Um máximo de 9 pontos é atribuído a 20 ou mais cicatrizes. Seis pontos são atribuídos a 11-20 cicatrizes e 3 pontos a 1-10.

As cicatrizes hipertróficas são pontuadas da seguinte forma: cicatrizes papulosas recebem a pontuação conforme o número de cicatrizes, assim como as atróficas, com 1-10 cicatrizes equivalendo a 2 pontos, de 11-20 lesões - 4 pontos e se houver mais do que 20 lesões, 6 pontos. Contudo, cicatrizes queiloideanas e hipertróficas são pontuadas conforme a área que afetam, com um máximo possível de 24 pontos. Se a área envolvida for menor do que 5 cm, um escore de 6 pontos é alcançado; entre 5 e 20 cm, 12 pontos e áreas maiores do que 20 cm, 18 pontos.

A escala *QGS* tem a vantagem de pontuar de forma independente os tipos específicos de cicatriz, gerando escores separados para as cicatrizes atróficas e hipertróficas, além do escore total. Tem, porém, a desvantagem de restringir-se ao envolvimento facial.¹

A grande maioria dos estudos que avaliaram tratamentos para cicatrizes de acne definiram seus próprios escores de gravidade para graduação antes e após o tratamento.¹⁷⁻²³ Esse fato torna os estudos heterogêneos e impede que a eficácia dos tratamentos utilizados seja comparada entre eles.²⁴

A existência de uma escala que defina um escore de gravidade auxilia na padronização dos estudos e colabora para resultados mais precisos e comparáveis.

II.2.4. Tratamentos:

Muitos tratamentos já foram empregados para correção de cicatrizes atróficas, incluindo: *peelings* químicos, dermoabrasão, subincisão, excisão e elevação por *punch* e aplicação de preenchedores. Contudo, todas as modalidades apresentam resultados parciais e podem provocar efeitos adversos tais como: infecção pós operatória, alterações pigmentares e piora das cicatrizes.²⁵

II.2.4.1. Laser:

Na busca por tratamentos efetivos e com menores índices de efeitos adversos, houve avanços na tecnologia do laser e o desenvolvimento da tecnologia de fototermólise seletiva e da fototermólise fracionada, a qual vem sendo utilizada desde 2003 com excelentes resultados para o tratamento de cicatrizes atróficas de acne.^{1,24,26}

- Dados históricos:

Os primeiros lasers a serem utilizados foram os ablativos não fracionados de dióxido de carbono (CO₂)-10600-nm ou *de erbium-doped yttrium aluminium (Er-YAG)-2940-nm*. Eles fazem ablação completa da epiderme. Apesar de extremamente efetivos na redução das cicatrizes de acne, apresentavam um tempo longo de recuperação, eritema prolongado e altas taxas de alterações pigmentares, podendo ocorrer tanto hiperpigmentação pós inflamatória (HPI) como hipopigmentação.

Na tentativa de minimizar os efeitos colaterais e de melhorar a estimulação do colágeno, surgiram os lasers não ablativos com penetração mais profunda na derme e que não causam ablação epidérmica.²⁷ Foram utilizados os lasers de pulso longo infravermelho (1.450nm diodo, 13420 e 1064nm *neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG)* e 1540nm *erbium glass*). Apesar de representarem uma alternativa segura à tecnologia ablativa, seus resultados clínicos eram inferiores aos desejados.¹

- Tecnologias:

a) Fototermólise seletiva: em 1983, com a descoberta da fototermólise seletiva por Anderson e Parrish²⁸ iniciaram os primeiros grandes avanços na tecnologia do laser. A destruição tecidual precisa possibilitou maior segurança na utilização dos lasers. Para que se obtenha destruição tecidual precisa do tecido alvo, sem condução de calor para os tecidos adjacentes, seleciona-se o comprimento de onda que é preferencialmente absorvido pelo cromóforo desejado. Os três cromóforos da pele (hemoglobina, água e melanina) podem ser seletivamente atingidos conforme a afinidade absorptiva de cada um a comprimentos de onda específicos. Quando um comprimento de onda específico com energia suficiente é absorvido pelo cromóforo determinado, o alvo é destruído. Para que não haja destruição fototérmica adicional, a largura de pulso deve ser menor do que o tempo de relaxamento térmico (TRT) do tecido irradiado. TRT é o tempo necessário para que o tecido resfrie após ser atingido pelo laser, sendo proporcional à profundidade de penetração óptica. A fluência (densidade de energia) deve ser suficientemente alta para causar o dano térmico desejado. Assim, comprimento de onda, duração de pulso e fluência devem ser cuidadosamente selecionados para que se atinja o máximo de ablação do alvo com a menor destruição possível de tecidos adjacentes.²⁶

b) Fototermólise fracionada: com vistas a contemplar os bons resultados clínicos dos lasers ablativos com a segurança e os baixos índices de efeitos adversos dos não ablativos, surge a tecnologia fracionada. O conceito de FF foi descrito por Manstein *et al* em 2003²⁹ e aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2004 para correção de rugas e de lesões pigmentares, em 2005 para *resurfacing* cutâneo e tratamento de melasma e em 2006 para tratamento de cicatrizes de acne.²⁴

Fototermólise significa destruição de tecido por dano térmico induzido por radiação. Na tecnologia fracionada esse dano térmico ocorre em colunas microscópicas (as chamadas microzonas térmicas- MZT), nas quais há desnaturação do colágeno. Como as MZT são cercadas por tecido normal preservado entre elas, há migração de queratinócitos viáveis para a área tratada. Assim, há uma rápida recuperação tecidual, originada de tecido viável adjacente às MZT. Além disso, como há dano térmico à derme, há indução do processo de cicatrização tecidual, que estimula a síntese de novo colágeno e o remodelamento dérmico. Esse processo facilita a cicatrização e permite a recuperação mais rápida do que os lasers ablativos não fracionados, que causam dano térmico em toda a área tratada. Em suma, enquanto os lasers não fracionados produzem camadas de dano térmico, a FF produz colunas de dano térmico.^{2,30}

Os primeiros lasers fracionados que surgiram foram não ablativos. Após, surgiram os lasers fracionados ablativos, que, além de criar as colunas de coagulação dermoepidérmicas, vaporizam o estrato córneo. Alguns vasos localizados nas MZT são destruídos de maneira não seletiva, o que pode explicar a melhora clínica das telangiectasias.^{2,17}

O primeiro laser fracionado foi o não ablativo Fraxel SR 750nm (*Fraxel, Reliant Technology, Mountain View, CA*) fornecendo 2000 MTZ/cm². Ele utilizava um *scanner* ótico que necessitava a aplicação de um corante azul na pele do paciente para facilitar a absorção cutânea. Mesmo com aplicação de anestésico tópico e jato de ar frio, a aplicação era muito desconfortável. Com o tempo, o aparelho foi modificado, eliminando a necessidade do corante azul e gerando menor desconforto, surgindo, então o Fraxel SR 1500 (*Fraxel SR 1500, Reliant Technologies Inc.*), com maior profundidade de penetração dérmica, pois atingia maiores energias (até 70mJ).³¹

Em 2006, foi desenvolvida a tecnologia fracionada ablativa, com os lasers de dióxido de carbono (CO₂), *erbium-doped yttrium aluminium garnet* (Er:YAG) e *erbium-doped yttrium scandium gallium garnet*, na tentativa de combinar os resultados clínicos do *resurfacing* ablativo à segurança da tecnologia fracionada.

Estudo experimental com 20 ratos em 2012, comprova, através de análise por microscopia ótica e microscopia eletrônica, que tanto a fototermólise fracionada ablativa (FFA), quanto a fototermólise fracionada não ablativa (FFNA) induzem espessamento cutâneo através de aumento na produção de colágeno.³²

O número, profundidade e tamanho das colunas verticais de MZT são variáveis e dependem do tipo de equipamento, do comprimento de onda do laser utilizado e da fluência e quantidade de passadas aplicados. Essas zonas compreendem cerca de 15% a 25% da área de superfície cutânea por sessão de tratamento. A densidade de MZT e a área total entre elas varia conforme o nível de energia fornecido. Por exemplo, densidades de MZT de 400, 1.600 e 6.400 MZT/cm² correspondem à distância entre MZT de 500, 250 e 125 µm, respectivamente. A densidade de MZT é, portanto, ajustável. Geralmente são fornecidas 2.000 MZT/cm² em cada tratamento, o que corresponde a, aproximadamente, 20% da superfície de pele tratada. Como grande porcentagem da superfície de pele a ser tratada não é atingida pelas MTZ, a cicatrização é rápida, com mínimo tempo de recuperação. A cada sessão subsequente, essas porções de pele vão sendo atingidas pelas MZT, e, após duas a seis sessões, o tratamento estará completo.^{30,33}

- Laser não ablativo fracionado:

A principal vantagem da fototermólise fracionada não ablativa consiste em estimular a neocolagênese sem causar prolongado tempo de recuperação e efeitos adversos importantes. Como o estrato córneo permanece intacto, o risco de infecção, exsudação ou formação de crostas é mínimo.³⁴

A área tratada recupera-se completamente em 24h, comparado com duas semanas necessárias com o *resurfacing* por laser ablativo.³⁵

Os dois principais parâmetros a serem ajustados no tratamento com a FFNA são a energia ou fluência (mensurada em mJ) e a densidade. A energia determina a profundidade de penetração. Os novos modelos de FFNA permitem uma penetração dérmica variando de 400 a 1400 μm .³⁶

Estudos com laser fracionado não ablativo sugerem que o aumento na densidade das colunas de dano térmico causa maiores índices de exsudação, eritema, edema e hiperpigmentação. Já o uso de altas energias e de múltiplas passadas do laser se traduz em melhora da resposta clínica. A satisfação dos pacientes também é maior quando tratados com altas energias mas baixas densidades.^{37,38,39} Idealmente, a densidade deve variar de 5% a 48% de cobertura, visto que maiores níveis resultam em dano térmico.³⁶

Diversos estudos tem demonstrado a eficácia da FFNA no tratamento das cicatrizes de acne, conforme pode ser observado no quadro 1.

Quadro 1 Revisão da literatura sobre fototermólise fracionada não ablativa

Nº	Estudo	nº de participantes	fototipo	Desenho do estudo	Resultados
1	Alster <i>et al</i> ⁴⁰ (2007)	53 (39F,14M)	I-V	Sessões mensais com 1,550-nm erbium-doped laser Avaliação final 6 meses pós tratamento	melhora das cicatrizes atróficas de acne variando de de 51% a 75% em 90% dos participantes. Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz
2	Chrastil <i>et al</i> ³¹ (2008)	29 (20F, 9M)	I-V	2 a 6 sessões mensais com 1,550-nm erbium-doped laser Avaliação final 1 mês pós tratamento	maioria (18 dos 29 pacientes) atingiu 50 a 75% de melhora/ 5 pacientes: melhora > 75% / 5 pacientes: melhora de 25 a 50%/ 1 paciente : < 25% de melhora das cicatrizes de acne Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz
3	Cho <i>et al</i> ⁴¹ (2009)	12 (5F, 7M)	IV	3 sessões mensais com 1,550-nm erbium-glass laser Avaliação final 4 meses pós tratamento	5 pacientes: melhora de 51 a 75% / 3 pacientes: 76 a 100% melhora 2 pacientes: 26% a 50% de melhora 2 pacientes: melhora mínima ou ausente Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz
4	Hasegawa <i>et al</i> ⁴² (2006)	10 (7F,3M)	não informado	1 a 3 sessões com <i>erbium glass</i> 1550nm, com intervalo de 2 a 3 semanas entre elas	7 pacientes apresentaram melhora boa ou excelente 3 pacientes apresentaram melhora média Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz

5	Hu <i>et al</i> ²⁵ (2009)	45	III-IV	1 sessão com 1,550-nm erbium-doped laser Avaliação final 4 meses pós tratamento	49,9% melhora boa a excelente/ 51,1% pouca melhora Efeitos adversos passageiros: duração média de eritema de 6-7 dias, edema 2-4 dias, hiperpigmentação 5-7 dias e erupção acneiforme 4-6 dias.
6	Badawi <i>et al</i> ²³ (2011)	22	III-IV	laser não ablativo fracionado 1064nm (média de seis sessões por paciente) Momento da avaliação final não informado	Para análise, foi utilizada escala de 4 pontos: 0=<25% de melhora, 1=25 a 50%, 2 = 51 a 75% e 3= 76 a 100%. melhora significativa das cicatrizes (2), textura da pele (2,3) e HPI Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz
7	Hedelund <i>et al</i> ³⁸ (2010)	10 (6F, 4M)	I-III	primeiro ensaio clínico randomizado para avaliação da FFNA no tratamento de cicatrizes de acne 3 sessões com intervalos mensais em uma hemiface de cada paciente com dispositivo não ablativo fracionado 1540nm A hemiface contralateral não recebeu tratamento Avaliação final 3 meses pós tratamento	. As cicatrizes se tornaram significativamente mais uniformes e leves os pacientes expressaram satisfação com o resultado. Não houve alterações pigmentares ou formação de cicatriz
8	Bencicni <i>et al</i> ³⁴ (2012)	87 (51F, 36M)	não informado	seis sessões de laser erbiumglass 1540-nm (intervalo de 3 semanas entre os tratamentos) Avaliação final 6 meses pós tratamento	7/87 (8%) melhora moderada e 80/87 (92%) melhora significativa 4/87 (5%) erupção acneiforme leve (bem controlada com clindamicina tópica)

		1/87 pacientes (fototipo V) desenvolveu hiperpigmentação leve com resolução espontânea em um mês
9. Sardana et al ⁴³ 35 (17F, 18M) não informado (2014)	seis sessões de laser erbiumglass 1540-nm (intervalo de 6 semanas entre os tratamentos) Avaliação final 6 meses pós tratamento	boxcar: 52,9% / Rolling: 43,1% /ice pick:25,9% de melhora 16,7% (n=5) melhora boa (de 51% a 75%) 46,7% (n=14) melhora moderada (de 25% a 50%) 36,7% (n=11) melhora mínima (< 25%) 40% (n=12) HPI transitória (resolução em média de 8,5 dias) 86,7% (n=26) erupção acneiforme transitória (resolução em média de 5,38 dias)

FFNA – fototermólise fracionada não ablativa

HPI – hiperpigmentação pós inflamatória

- Estudos comparativos de diferentes tecnologias fracionadas:

Uma análise retrospectiva comparou os resultados de 45 pacientes tratados para cicatriz de acne com laser não ablativo fracionado *versus* 37 pacientes tratados com laser de CO₂ fracionado. Foi demonstrada melhora no grau de cicatrizes maior que 50% em 35% dos pacientes tratados com laser fracionado não ablativo e em 37% dos pacientes tratados com laser de CO₂. Apesar do resultado ter sido comparável entre os dois grupos, os pacientes tratados com laser de CO₂ tiveram maior tempo de recuperação. A comparação desses dois sistemas por estudo retrospectivo tem, porém, o viés de que provavelmente os casos mais graves foram tratados com o laser de CO₂.⁴⁴

Em estudo *split face* com 33 participantes asiáticos comparando radiofrequência fracionada com laser de CO₂ fracionado, Zhang e colaboradores observaram duração média de 10,2 dias de eritema e descamação no lado do CO₂. Doze participantes (36,4%) apresentaram hiperpigmentação pós inflamatória no lado da face tratado com CO₂, a qual teve uma duração média de 45,8 dias (variando de 14 a 90 dias).⁴⁵

Ong e Bashir realizaram uma revisão de 26 publicações de resultados com laser fracionado para tratamento de cicatriz de acne, (13 com FFNA e 13 com FFA) publicados entre 2003 e janeiro de 2011. A fototermólise fracionada ablativa teve taxas de melhora clínica variando de 26% a 83% e a não ablativa, de 26% a 50%. Os pacientes que foram submetidos à FFA tiveram maiores taxas de efeitos adversos, como eritema com duração de 3 a 14 dias e resolução em até 12 semanas, enquanto os que foram submetidos à fototermólise fracionada não ablativa tiveram eritema por 1 a 3 dias, com resolução em até 1 semana. Cerca de 92% dos que receberam FFA desenvolveram HPI versus 13% dos tratados com FFNA. A duração máxima da HPI na FFA foi de seis meses, enquanto na FFNA foi de uma semana. Além disso, o

tratamento ablativo foi mais desconfortável, com escore de dor variando de 5,9 a 8,1 (escala 1-10) em comparação ao não ablativo, de 3,9 a 5,66 (escala 1-10).²⁴

Apesar de haver uma tendência da fototermólise fracionada não ablativa apresentar resultados clínicos inferiores aos da fototermólise fracionada ablativa, os métodos utilizados para avaliar a resposta ao tratamento, na grande maioria dos estudos comparando FFA com FFNA, não são validados, diferem entre os estudos, e, muitas vezes, são desenvolvidos pelos próprios autores. A maioria das análises avaliou apenas um tipo de laser, sendo poucos os que compararam várias modalidades de tratamento.^{16,24,46,47}

Além disso, ao avaliarem a melhora das cicatrizes utilizando FFNA e FFA, Sardana e colaboradores encontraram um melhora média maior com a fototermólise fracionada não ablativa (50,2%), quando comparada à ablativa (42,62%).¹¹

II.2.4.2. Microagulhamento:

O uso de agulhas para indução percutânea de formação de colágeno foi proposto em 1995, por Orentreich e Orentreith.⁴⁸ Eles descreveram o método de “subincisão”, no qual uma agulha hipodérmica de tamanho semelhante ao da cicatriz, geralmente como calibre nº 19-21, é inserida na região subdérmica adjacente à cicatriz. Inicialmente é realizado um movimento para frente e para trás de modo a gerar um túnel. Após não haver mais resistência nesse movimento, inicia-se um movimento de um lado para o outro com o intuito de completar a liberação da pele em relação à sua base. Ao final do procedimento há visível elevação da cicatriz deprimida. Com esse método forma-se um acúmulo de sangue abaixo do tecido cicatricial, formando um espaço que, no processo de cicatrização, é preenchido por novo tecido conjuntivo. A resposta clínica a este tipo de procedimento é parcial e há risco de hematomas inestéticos.⁹

Em 2002, Fernandes⁴⁹descreveu a indução percutânea de colágeno minimamente invasiva como alternativa ao laser para rejuvenescimento cutâneo.

O microagulhamento, ou indução percutânea de colágeno minimamente invasiva, é realizado com instrumento cilíndrico de polietileno composto por microagulhas de aço inoxidável estéreis dispostas em intervalos regulares, com espessura de 0,1mm e comprimento que pode variar de 0,25 mm a 2,5 mm. As agulhas penetram na derme repetidamente e atravessam a epiderme, sem removê-la, assim, a epiderme é apenas perfurada, recuperando-se rapidamente. O sangramento é leve e cessa rapidamente. As agulhas atingem uma profundidade de 1,5 a 2mm, gerando múltiplas microlesões na derme papilar, o que estimula o início da cascata de fatores de crescimento, resultando em neocolagênese e neoangiogênese; Após o dano, há recrutamento de plaquetas e neutrófilos, responsáveis pela liberação de fatores de crescimento, como TGF- α e TGF- β , fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF),peptídeo III ativador do tecido conjuntivo e fator de crescimento do tecido conjuntivo. Esses fatores de crescimento estimulam a liberação de citocinas, como interleucina 1-alfa, predominantemente, além da interleucina-8, interleucina-6, TNF-alfa e GM-CSF. Todos esses mediadores agem estimulando a formação de colágeno, que preenche as cicatrizes atróficas, e de capilares sanguíneos que permitem melhor suprimento sanguíneo. Em consequencia, melhoram tanto as alterações pigmentares como o remodelamento da cicatriz.^{3,50} Histologicamente, há espessamento cutâneo e aumento de colágeno novo e de fibras elásticas.¹ Os resultados aparecem, em geral, após cerca de seis semanas, mas o efeito completo pode ser observado até três meses depois. A deposição de colágeno novo ocorre lentamente e a textura da pele continua melhorando por até 12 meses. É usual serem necessárias três sessões de tratamento, com intervalo de quatro a seis semanas entre elas, para se alcançar resposta clínica satisfatória.^{1,14}

O microagulhamento foi originalmente descrito e realizado para rejuvenescimento, com a posterior ampliação de seu uso para correção de diversos tipos de cicatrizes, e, nos últimos anos tornou-se popular também para o tratamento de cicatrizes de acne.⁵¹

Além da aplicação na remoldagem de cicatrizes, o microagulhamento pode ser utilizado como veiculador de ativos para rejuvenescimento, como o retinol e a vitamina C. Este método atua como estímulo isolado para rejuvenescimento da face, melhorando a coloração, a textura e o brilho da pele. Além disso, o microagulhamento favorece a produção de colágeno, sendo indicado no tratamento da flacidez e atenuação de rugas e é eficiente na correção de estrias.⁵⁰

A escolha do comprimento da agulha depende do tipo de dano que desejamos provocar (quadro 2)

Quadro 2: Classificação da intensidade do dano provocado pelo microagulhamento em pacientes com cicatrizes de acne

Característica do estímulo	Comprimento da agulha	Principais indicações
Dano leve	0,25 mm e 0,5 mm	Veiculador de ativos para rejuvenescimento Rugas finas Melhora de brilho e textura
Dano moderado	1,0 mm e 1,5 mm	Flacidez cutânea Rugas médias Rejuvenescimento global
Dano profundo	2,0 mm e 2,5 mm	Cicatrizes atróficas Estrias

A técnica de microagulhamento tem como vantagens: baixo custo quando comparada a tecnologias com alto investimento; cicatrização rápida, geralmente em três dias; capacidade de tratamento de áreas de difícil acesso, com risco mínimo de lesão ocular; tempo rápido de tratamento; menor risco de HPI em relação a outras

técnicas como dermoabrasão, *peelings* químicos e *laser resurfacing* e indicação ampliada a todos os fototipos^{1,3}A principal desvantagem é se tratar de um procedimento operador dependente, exigindo treinamento prévio para que se atinjam resultados favoráveis.

Os resultados terapêuticos com microagulhamento são promissores. Niwat demonstrou melhora das cicatrizes de acne maior que 50% em 67,74% dos 31 participantes submetidos ao microagulhamento.³ Em estudo realizado com 36 pacientes tratados com microagulhamento, 34 obtiveram redução significativa no grau de cicatrizes de acne e consideraram o resultado excelente.⁵² Em 2014 Droga e colaboradores realizaram estudo para avaliar melhora de cicatrizes de acne com microagulhamento em 36 participantes com fototipo IV e V, dos quais 30 completaram o estudo. Os participantes foram submetidos a cinco sessões de tratamento com intervalos mensais. Foi utilizado *dermaroller* com agulhas de 1,5mm de comprimento. Para avaliação foi utilizada escala quantitativa que avalia número, gravidade e tipo de cicatrizes e escore que avalia a melhora conforme avaliação das fotografias pelos investigadores: 1: <25%, 2: 25-50%, 3: 50-75% e 4: melhora > 75%. Houve melhora das cicatrizes com escore base de 11,73 +/- 3,12 passando para 6,5 +/- 2,71 um mês após as 5 sessões de tratamento. A melhora baseada na avaliação das fotografias foi de 50 a 75% para a maioria dos pacientes. Cinco participantes desenvolveram HPI após duas ou três sessões a qual foi leve e se resolveu espontaneamente em dois pacientes, enquanto nos outros três foi grave e levou a saída do estudo.⁵¹

Sharad e colaboradores demonstraram melhora significativa das cicatrizes de acne tipo *boxcar* e *Rolling* após cinco sessões de microagulhamento e *peeling* de ácido glicólico.⁵³

II.2.4.3 Resposta ao tratamento conforme os tipos de cicatrizes:

Como geralmente os indivíduos com cicatriz de acne tem uma mistura de cicatrizes tipo *ice pick*, *boxcar* e *rolling*, a eficácia dos tratamentos, tanto com laser quanto com microagulhamento, depende do tipo de cicatriz predominante. Apesar disso, a maioria dos estudos não especifica o tipo de cicatriz predominante nos indivíduos analisados.

As cicatrizes tipo *ice pick* não respondem bem aos tratamentos com laser e com microagulhamento.^{11,30}

Em 2014, em estudo avaliando a eficácia de laser fracionado não ablativo 1540 nm, 35 participantes foram submetidos a seis sessões de tratamento. Houve melhora significativa do grau de cicatrizes, porém diferente entre os tipos de cicatriz; as do tipo *boxcar* responderam melhor (52,9% de melhora) quando comparadas com as *rolling* (43,1%) e *ice pick* (25,9%).⁴³

III. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:893080.
2. Kimura U, Kinoshita A, Osawa A, Negi O, et al. Biophysical evaluation of fractional laser in skin resurfacing with an Er:YSGG laser device in Japanese skin. *J Drugs Dermatol* 2012;11:637-42.
3. Niwat, Percutaneous Collagen Induction with Dermaroller for Management of Atrophic Acne Scars in 31 Thai Patients. *J Cosmetic Dermatol* 2008;1-13.
4. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577-80.
5. Witkowski JA, Parish LC, The assessment of acne: An evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004;22:394-97.

6. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris: The Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;111:83-92.
7. Tutakne MA, Chari KVR. Acne, rosacea and perioral dermatitis. In: Valia RG, Valia AR, editors. IADVL Textbook and atlas of dermatology 2nd ed. Mumbai: *Bhalani publishing House*; 2003;689-710.
8. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. *Am J Clin Dermatol* 2012;1;13:319-30.
9. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg* 2000;26:857-71.
10. Holland DB¹, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150:72-81.
11. Sardana K, Garg VK, Arora P, Khurana N. Histological validity and clinical evidence for use of fractional lasers for acne scars. *J Cutan Aesthet Surg* 2012 Apr;5:75-90.
12. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997;137:246–50.
13. Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991;8:185–188.
14. Fiffe D Practical evaluation and management of atrophic acne scars. Tips for the general dermatologist *J Clin Aesth Dermatol* 2011;4:50-57.
15. Goodman GJ, Baron JA. Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring. *J Cosmet Dermatol*.2006; 5:48-52.
16. Grevelink JM, White VR. Concurrent use of laser skin resurfacing and punch excision in the treatment of facial acne scarring. *Dermatol Surg* 1998; 24: 527 – 30.
17. Hu S, Hsiao WC, Chen MC, Huang YL, Chang SL, Shih PY, Gold MH. Ablative fractional erbium-doped yttrium aluminium garnet laser with coagulation mode for the treatment of atrophic acne scars in asian skin. *Dermatol Surg*. 2011; 37: 939-944.
18. Bhardwaj D, Khunger N. Na Assessment of the efficacy and safety of CROSS thechnique wwith 100% TCA im the management of ice pick acne scars. *J Cut Aesth Ssurg* 2010; 3(2): 93-96.
19. Koo SH, Yoon ES, Ahn DS, Park SH. Laser punch-out for acne scars. *Aesth. Plast. Surg* 2001; 25: 46-51.

20. Hu S, Gold MH. Treatment of facial acne scars in asian skin with the single-spot, 2940-nm Er: YAG dual-mode laser. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(11): 1341-44.
21. Sadick NS, Schechter AK. A preliminary study of utilization of the 1320-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scarring. *Dermatol Surg* 2004;30:995–1000.
22. Batra RS, Jacob CI, Hobbs L, Arndt KA, Dover JS. A prospective survey of patient experiences after laser skin resurfacing: results from 2 1/2 years of follow-up. *Arch Dermatol* 2003;139 (10):1295–9.
23. Badawi A, Tome MA, Atteya A, Sami N, et al. Retrospective analysis of non-ablative scar treatment in dark skin types using the sub-millisecond Nd:YAG 1,064 nm laser. *Lasers Surg Med* 2011;43:130-36.
24. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160-9.
25. Hu S, Chen MC, Lee MC, Yang LC, et al. Fractional resurfacing for the treatment of atrophic facial acne scars in asian skin. *Dermatol Surg* 2009; 35:826-32.
26. Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenzie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Laser Surg Med* 2001;29:416–32.
27. Levy JL, Besson R, Mordon S. Determination of optimal parameters for nonablative remodeling with a 1.54 micron Er:glass laser: a dose response study. *Dermatol Surg*. 2002;28:405-9.
28. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;220:524–7.
29. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34:426-38.
30. Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applications. *Lasers Surg Med*. 2006;38:169-76.
31. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Second-generation 1,550-nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg*. 2008;34:1327-32.

32. Park SH, Kim DW, Jeong T. Skin-tightening effect of fractional lasers: comparison of non-ablative and ablative fractionallasers in animal models. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:1305-11.
33. Goel A, Krupashankar DS, Aurangabadkar S, Nischal K et al. Fractional lasers in dermatology-current status and recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:369-79.
34. Bencini PL, Tournalaki A, Galimberti M, Longo C, et al. Nonablative fractional photothermolysis for acne scars: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Dermatol Ther.* 2012;25:463-67.
35. Kang WH, Kim YJ, Pyo WS, Park SJ, et al. Atrophic acne scar treatment using triple combination therapy: dot peeling, subcision and fractional laser. *J Cosmet Laser Ther* 2009;11:212-15.
36. Sherling M, Friedman PM, Adrian R, et al. Consensus recommendations on the use of an erbium-doped 1,550 nm fractionated laser and its applications in dermatologic laser surgery. *Dermatol Surg* 2010; 36: 461–9.
37. Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO2 and erbium: YAG lasers: preoperative, intraoperative and postoperative considerations. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:619-32.
38. Hedelund L, Moreau KER, Beyer D, et al. Fractional nonablative 1,540 nm laser resurfacing of atrophic acne scars. A randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 749–54.
39. Manstein D, Zurakowski D, Thongsima S, et al. The effects of multiple passes on the epidermal thermal damage pattern in nonablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 149–53.
40. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg* 2007;33:295-9.
41. Cho SB, Lee JH, Choi MJ, Lee KY, et al. Efficacy of the fractional photothermolysis system with dynamic operating mode on acne scars and enlarged facial pores. *Dermatol Surg* 2009;35:108-14.
42. Hasegawa T, Matsukura T, Mizuno Y, Suga Y et al. Clinical trial of a laser device called fractional photothermolysis system for acne scars. *J Dermatol.* 2006 Sep;33:623-7.

43. Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V. Which type of atrophic acne scar (ice-pick, boxcar, or rolling) responds to nonablative fractional laser therapy? *Dermatol Surg* 2014;40:288-300.
44. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne Scars in Ethnic Skin Treated With Both Non-Ablative Fractional 1,550 nm and Ablative Fractional CO2 Lasers: Comparative Retrospective Analysis With Recommended Guidelines. *Laser Surg Med*. 2011;43:787–791.
45. Zhang Z, Fei Y, Chen X, Lu W, et al. Comparison of a fractional microplasma radio frequency technology and carbon dioxide fractional laser for the treatment of atrophic acne scars: a randomized split-face clinical study. *Dermatol Surg* 2013;39:559-66.
46. Cho SB, Lee SJ, Cho S, Oh SH, et al. Non-ablative 1550-nm erbium-glass and ablative 10600-nm carbon dioxide fractional lasers for acne scars: a randomized split-face study with blinded response evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:921–25.
47. Kim HJ, Kim TG, Kwon YS, Park JM et al. Comparison of a 1550 nm erbium:glass fractional laser and a chemical reconstruction of skin scars (CROSS) method in the treatment of acne scars: a simultaneous split-face trial. *Lasers Surg Med* 2009; 41:545–9.
48. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg* 1995;21:543-49.
49. Fernandes D. Percutaneous collagen induction: an alternative to laser resurfacing. *Aesthet Surg J* 2002;22:307-9.
50. Lima EA. Técnica de microagulhas no tratamento de cicatrizes e fotorrejuvenescimento. In: Mateus A, Palermo E, ed. *Cosmeatria e laser: prática no consultório médico*. São Paulo: *AC Farmacêutica*, 2012;574-81.
51. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. *J Cosmet Dermatol* 2014;13:180-7.
52. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment" 2009. *J Cutan Aesthet Surg* 2: 26–30.
53. Sharad J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Dec;10:317-23.

IV. OBJETIVOS

IV.1. Objetivo primário

Comparar a efetividade do tratamento com laser erbium fracionado não ablativo com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face.

IV.2. Objetivos secundários

Avaliar o grau de satisfação dos participantes com ambas as técnicas

Verificar a tolerabilidade e incidência de efeitos adversos com ambas as técnicas

Avaliar tempo de recuperação, necessidade de ausência ao trabalho ou atividades sociais com as duas técnicas

Avaliar a opinião dos pacientes em relação ao desconforto físico gerado pelas duas técnicas.

V. ARTIGO EM PORTUGUÊS

COMPARAÇÃO ENTRE LASER ERBIUM FRACIONADO NÃO ABLATIVO 1340 nm E MICROAGULHAMENTO PARA TRATAMENTO DE CICATRIZES ATRÓFICAS DE ACNE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

V.1 RESUMO

Introdução: A eficácia e a segurança da tecnologia fracionada não ablativa para o tratamento de cicatrizes de acne já foi descrita por diversos estudos. Recentemente o microagulhamento tem demonstrado resultados promissores, com menor custo, rápida cicatrização e menor risco de hiperpigmentação pós inflamatória (HPI), quando comparado com outras modalidades de tratamento.

Objetivo: Comparar a efetividade, segurança e tolerabilidade do tratamento com laser erbium fracionado não ablativo com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face.

Métodos: Um total de 46 participantes com cicatrizes atróficas de acne na face foram randomizados em dois grupos de tratamento: grupo microagulhamento (GM) e grupo laser (GL). Em ambos os grupos foram realizadas três sessões de tratamento com intervalos mensais entre elas. A escala *Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring (QSGGS)*, traduzida e validada para o Português foi aplicada antes do tratamento, 2 meses e 6 meses após o tratamento. Os efeitos adversos foram analisados em cada reavaliação. O grau de satisfação dos pacientes foi avaliado por escala de 0 a 10.

Resultados: Houve melhora significativa em ambos os grupos, com um escore médio passando de 14,9 para 10,85 no GM e de 15,82 para 12,41 no GL. Não houve

diferença significativa entre os grupos ($p=0,264$). No GL, o eritema teve maior duração e três participantes desenvolveram HPI, a qual não foi observada no GM. O grau de satisfação dos pacientes foi de 7,65 no GM e de 7,95 no GL, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Conclusão: Ambas modalidades são efetivas no tratamento de cicatrizes atróficas de acne, com o microagulhamento apresentando melhor tolerabilidade.

Palavras – chave: cicatriz de acne, microagulhamento, laser

V.2 INTRODUÇÃO

As cicatrizes de acne tem elevada prevalência e importante impacto na qualidade de vida, constituindo-se um desafio terapêutico para os dermatologistas.¹⁻³

A eficácia e segurança da fototermólise fracionada não ablativa (FFNA) para o tratamento de cicatrizes de acne já foi descrita em diversos estudos.⁴⁻¹⁴

Recentemente, a técnica de microagulhamento tem demonstrado resultados promissores para o tratamento de cicatrizes de acne, com baixo custo, rápida recuperação e menor risco de hiperpigmentação pós inflamatória (HPI) quando comparada com outras técnicas.^{1,15}

Não há, entretanto, até o momento, estudos comparando a eficácia do microagulhamento isolado com laser.

Além disso, a grande maioria dos estudos que avaliaram tratamentos para cicatrizes de acne definiram seus próprios escores de gravidade para graduação antes e após o tratamento.^{10,16-21} Esse fato torna os estudos heterogêneos e impede que a eficácia dos tratamentos utilizados seja comparada entre eles.¹² Neste ensaio clínico foi utilizada escala padronizada e validada para graduação de cicatrizes de acne.

Este estudo tem como objetivo comparar a efetividade do tratamento com laser erbio fracionado não ablativo com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne na face. Adicionalmente, visa avaliar o grau de satisfação dos participantes com ambas as técnicas, verificar a tolerabilidade e incidência de efeitos adversos com ambas as técnicas, avaliar tempo de recuperação, necessidade de ausência ao trabalho ou atividades sociais com as duas modalidades e avaliar a opinião dos pacientes em relação ao desconforto físico gerado pelas duas técnicas.

V.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado com cegamento simples, comparativo entre a aplicação de laser erbio não ablativo fracionado *Pro Deep* 1340 nm e a técnica de indução de neocolagênese por microagulhamento. Os grupos de estudo foram denominados respectivamente grupo microagulhamento e grupo laser.

Para detectar uma diferença de um desvio padrão na escala entre os grupos (microagulhamento e laser), considerando um poder de 90% e um erro $\alpha \leq 0,05$ são necessários 23 pacientes para cada grupo.

Foram incluídos pacientes em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) de ambos os sexos que apresentassem diagnóstico de cicatrizes atróficas de acne na face de grau moderado ou grave e que manifestassem desejo de tratá-las.

Os critérios de exclusão incluíram história de fotossensibilidade e de doenças fotossensíveis como lúpus eritematoso sistêmico e xeroderma pigmentoso, história ou presença de hiperpigmentação pós inflamatória (HPI), uso de fármacos que induzam hiperpigmentação, como amiodarona, clofazimina, minociclina, cloroquina, presença

de cicatrizes apenas do tipo *ice pick*, gestação ou lactação, uso de isotretinoína oral nos últimos seis meses, história de tratamento facial com laser ou tratamento cirúrgico nos últimos três meses, infecção herpética, verrugas ou qualquer outra Infecção ativa da pele adjacente, presença de câncer cutâneo ou de ceratoses actínicas na pele adjacente, coagulopatias ou uso de terapia anticoagulante, história pessoal ou presença de cicatrizes hipertróficas ou quelóides, estar em tratamento com quimioterapia, radioterapia ou corticoesteróides em altas doses, diabetes mellito, incapacidade para entender os objetivos e riscos do tratamento, recusa em participar ou assinar o termo de consentimento

Os participantes considerados elegíveis foram convidados a participar do estudo e a assinar o termo de consentimento informado (anexos 3 e 4). Os pacientes com idade inferior a 18 anos assinaram o termo de assentimento informado (anexos 5 e 6) e seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado (anexos 7 e 8).

Para avaliação do grau de cicatrizes dos participantes, aplicou-se a escala *Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring (QSGGS)*²², traduzida e validada para o Português.²³ (anexo 2).

A Escala Quantitativa Global de Avaliação de Cicatrizes de Acne traduzida e validada para o Português Falado no Brasil (EQGACA) é uma escala quantitativa que varia de 0 a 84, levando em conta o tipo de cicatriz, seu número e gravidade.

As cicatrizes leves tem um peso máximo de 6 pontos, as cicatrizes moderadas pontuam mais, chegando ao máximo de 18 pontos e as cicatrizes atróficas graves tem um escore máximo de 36 pontos. Quanto maior o número de cicatrizes maior o escore.

As cicatrizes hipertróficas são pontuadas da seguinte forma: cicatrizes papulares recebem a pontuação conforme o número de cicatrizes, assim como as atróficas, com 1-10 cicatrizes recebendo 2 pontos, de 11-20 lesões, 4 pontos e se > 20

lesões, 6 pontos. Contudo, cicatrizes queloidianas e hipertróficas são pontuadas conforme a área que afetam, com um máximo de 24 pontos sendo possível.

Inicialmente foi preenchido um questionário com os seguintes dados de cada participante: sexo, idade, fototipo, profissão, história atual ou prévia de tabagismo, medicações em uso, presença de acne ativa.

Então, todos os participantes foram examinados e tiveram avaliação do grau de cicatriz de acne por meio da escala QSGS traduzida e validada para o Português. Foi avaliado também o tipo de cicatriz atrófica predominante e os locais da face em que predominavam as cicatrizes. Após essa avaliação, os pacientes foram alocados por sorteio simples em um dos grupos de estudo (randomização simples). O sistema de randomização foi feito através do programa Microsoft Excel para realização de randomização.

Pacientes de ambos os grupos foram submetidos a três sessões de tratamento com laser ou três sessões de tratamento com microagulhamento, com intervalo de quatro semanas entre elas.

Nos participantes de ambos os grupos (microagulhamento e laser) foi aplicado anestésico tópico (lidocaína creme 4% - *Dermomax*®/ Aché) na face 30 minutos antes das sessões de tratamento e, imediatamente antes de cada sessão, o anestésico foi removido com gaze embebida em soro fisiológico 0,9%. Após, foi realizada a antisepsia cutânea com solução de clorexidina aquosa 2% (laboratório do HCPA). Em cada sessão de laser, foi realizada uma passada do laser erbium fracionado não ablativo *ProDeep* 1340 nm (plataforma *Etheria*®/Industra) com ponteira de 100mtz/cm² em toda face, e uma segunda passada nas áreas com maior concentração de cicatrizes. O aparelho foi ajustado para energia de 120mJ/mtz e tempo de pulso de 5ms. Nas sessões de microagulhamento foi utilizado dispositivo contendo 192 microagulhas de dois mm (*Dr.Roller*®/MTO Importadora e Distribuidora) com passadas

realizadas em quatro direções distintas, realizando-se cerca de 20 movimentos de “vai e vem” em cada direção.^{27,28} Após o procedimento, a face foi higienizada com gaze embebida em soro fisiológico 0,9%.

Imediatamente após cada sessão de laser e de microagulhamento, os participantes foram questionados quanto ao grau de dor percebido na sessão, obtido por escala de 0 a 10, onde 0 significa o máximo de insatisfação e 10, o máximo de satisfação.

Todos foram orientados a evitar exposição solar e a usar filtro solar FPS maior ou igual a 30.

Dois avaliadores independentes e que desconheciam o grupo de estudo aplicaram a Escala Quantitativa Global de Graduação de Cicatriz de Acne (*Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring*) antes do tratamento, dois meses e seis meses após o tratamento. Não havia características ou sinais clínicos que possibilitassem que os avaliadores identificassem em qual grupo cada paciente estava alocado e os participantes foram orientados a não fornecer essa informação aos avaliadores.

Na segunda e terceira sessões de tratamento e um mês após a terceira sessão os pacientes responderam um questionário para avaliação de efeitos adversos após a sessão prévia, como desenvolvimento de bolhas, crostas, descamação e tempo de eritema pós tratamento.

Na avaliação realizada seis meses pós o término do tratamento, os pacientes responderam um questionário que visava avaliar a sua percepção quanto ao grau de melhora de suas cicatrizes, atribuindo valores de 0 a 10, onde 0 significa o máximo de insatisfação e 10, o máximo de satisfação.

Análise estatística:

Para avaliação da concordância entre os avaliadores, foram comparadas as medidas interavaliadores pelo teste t de Student para amostras emparelhadas e pelo coeficiente de correlação intraclass. Para avaliação da diferença no grau de cicatrizes (conforme pontuação na escala) pré e pós tratamento e para a comparação do grau de dor foi utilizado o método *generalized estimating equation* (GEE), ou modelo de equações de estimações generalizadas. O tempo de eritema pós tratamento foi comparado a partir do teste de *Mann-Whitney*.

O teste qui quadrado foi utilizado para a avaliação de outros sintomas, como descamação, bolhas, pústulas ou edema e da percepção ou não de melhora após cada sessão. O grau de melhora percebido pelos pacientes foi comparado entre os grupos pelo teste t de Student.

Os dados foram processados usando programa IBM SPSS® versão 18.0 para análise estatística e considerado um nível de significância de 5%.

Considerações éticas:

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CEP 130055) e todos participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

V.4 RESULTADOS

Quarenta e dois participantes completaram o tratamento e as avaliações do estudo. Destes, 21 do sexo feminino e 21 do sexo masculino, com idades de 16 a 50 anos (média: 26,33 anos), sendo 20 do grupo microagulhamento e 22 do grupo laser.

Um total de 21 participantes (48,8%) apresentavam predominância de cicatrizes tipo *boxcar*, 18 (41,9%), tipo *Rolling* e 3 (7%) tipo *ice pick*. Não houve

diferença entre os grupos quanto a sexo, idade, fototipo, presença de acne ativa, tipo de cicatriz atrófica predominante, naturalidade, local de trabalho, tabagismo e uso de medicamentos.

Tabela 1: Características dos pacientes com cicatrizes de acne tratados com microagulhamento ou laser

Variável	grupo 0 (microagulhamento) n=20	grupo 1 (laser) n= 22	p
Idade	27,35 (EP=10,72)	25,41 (EP=8,77)	0,523
sexo feminino n(%)	10 (50)	11 (50)	1
fototipo n(%)			0,4
II	1 (5)	0 (0)	
III	14 (70)	15 (68,2)	
IV	5 (25)	5 (27)	
V	0 (0)	2 (9,1)	
Local anatômico n(%)			
Malar	18 (90)	22 (100)	0,221
mento	4 (20)	3 (13,6)	0,691
fronte	6 (30)	7 (31,8)	1
temporal	17 (85)	15 (68,2)	0,284
Nasal	0 (0)	2 (9,1)	0,489
tipo de cicatriz			0,775
boxcar	11 (55)	10 (45,5)	
Rolling	8 (40)	10 (45,5)	
ice pick	1 (5)	2 (9,1)	
presença de acne ativa	6 (30)	6 (27,3)	1

O teste t de student para amostras emparelhadas demonstrou alto grau de concordância nas medidas interavaliadores, o que confirma a aplicabilidade e poder da escala, além da legitimidade da pontuação de cada paciente. Na primeira avaliação t_{g1}

= -0,675: $p=0,503$ e na avaliação pós tratamento $t_{g1}=1,309$: $p=0,198$. O coeficiente de correlação intraclass para a análise interavaliadores foi de 0,94 na primeira avaliação e 0,97 na avaliação pós tratamento.

Em ambos os grupos houve melhora significativa, tanto clínica quanto estatisticamente, no grau de cicatrizes de acne (Figuras 1 e 2)

Figura 1: Fotografias pré e pós tratamento de participante do grupo microagulhamento

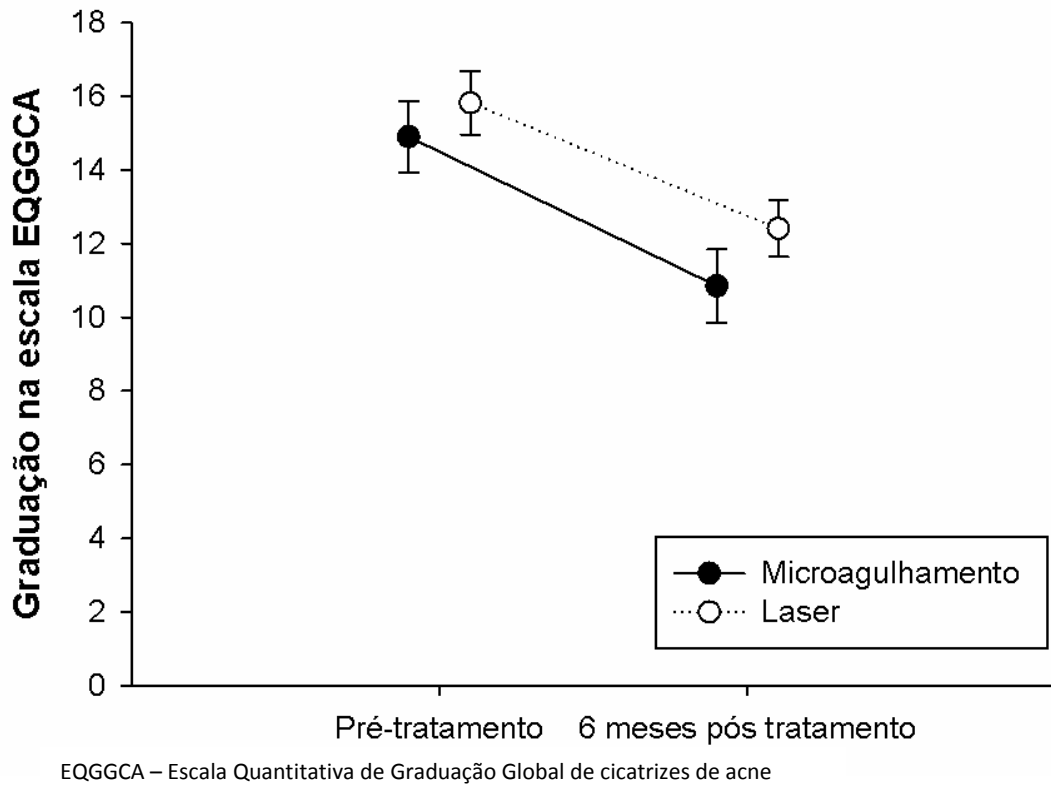


Figura 2: Fotografias pré e pós tratamento de participante do grupo laser



A média inicial de pontuação na escala no grupo microagulhamento era de 14,9 (EP=0,97) passando para 10,85 (EP=1,0) pós tratamento, e no grupo laser era de 15,82 (EP=0,86), passando para 12,41(EP=0,77). Ou seja, houve uma diferença de 4,05 pontos no grupo microagulhamento e de 3,41 pontos no grupo laser (figura 3). A melhora foi significativa, uma vez que segundo a GEE, as diferenças obtidas tem significância estatísticas ($P < 0,001$), independente do tipo de tratamento. No entanto, na interação entre tratamento e momento, não houve significância estatística ($P = 0,264$), ou seja, as mudanças nos valores das escalas não foram diferentes entre os tratamentos.

Figura 3: Melhora nos escores de cicatrizes de acne com ambos os tratamentos



Pacientes com predominância de cicatrizes tipo *boxcar* tiveram uma diminuição média de 4,095 pontos na escala (+/- 2,32 EP =0,506); já nos com predominância de cicatrizes tipo *rolling* a diminuição média foi de 3,72 pontos (+/-1,27 EP=0,3) e nos com predominância de cicatrizes tipo *ice pick* foi de 1 ponto (EP=0).

Não houve diferença significativa no grau de dor durante o tratamento entre os grupos, com uma média de 5.72 (EP=0,4) no grupo microagulhamento e de 6.18 (EP=0,4) no grupo laser(p=0,416).

O tempo de eritema pós tratamento foi maior no grupo laser, com uma mediana de três dias pós a primeira e a segunda sessões e de dois dias pós a terceira sessão.

Já no grupo microagulhamento, a mediana foi de um dia pós cada uma das três sessões.

A frequência de outros efeitos adversos pode ser observada na tabela 2:

Tabela 2: Efeitos adversos dos tratamentos de cicatrizes de acne com microagulhamento e laser

Efeitos Adversos	Grupo Microagulhamento (n=20) n(%)	Grupo Laser (n=22) n (%)	p
descamação	7 (35%)	8 (36,4%)	1,0
pústulas	1 (5%)	1 (4,5%)	1,0
Bolhas	0 (0%)	5 (22,7%)	0,049
Dor pós sessão com duração ≥ 2	1 (5%)	3 (13,6%)	0,290
HPI	0 (0%)	3 (13,6%)	0.233

Não houve necessidade de afastamento do trabalho ou das atividades diárias por nenhum participante.

Um total de 65% dos participantes do grupo microagulhamento e 86,4% dos do grupo laser já perceberam melhora após a primeira sessão de tratamento. 100% dos participantes de ambos os grupos notaram melhora após a segunda sessão.

O grau de melhora pós tratamento, conforme percepção dos participantes, avaliado em escala de 0 a 10, teve uma média de 7,65 (+/- 1,92 EP=0,43) no grupo microagulhamento e de 7,95 (+/- 1,17 EP=0,25) no grupo laser. A diferença entre os grupos não foi significativa (p= 0,536)

V.5 DISCUSSÃO

As cicatrizes são a principal complicação da acne e o tratamento das mesmas é um desafio para os dermatologistas. Elas afetam negativamente a qualidade de vida, podendo gerar diminuição da autoestima, limitação social, ansiedade, depressão e desemprego, além de ser um potencial fator de risco para suicídio.^{2,3} Apesar de poderem acometer até 95% dos pacientes com acne, as cicatrizes de acne apresentam dados de prevalência variáveis nos diferentes estudos avaliados.^{24,25}

As atróficas são as mais comuns, representando 80 a 90% dos casos.¹ Muitos tratamentos já foram propostos para elas, a maioria com resultados insatisfatórios ou altos índices de efeitos adversos.⁷ O desenvolvimento da tecnologia de fototermólise fracionada (FF), utilizada desde 2003, revolucionou o tratamento a laser das cicatrizes atróficas de acne. Recentemente foi desenvolvida a técnica de microagulhamento, com resultados promissores. Esta modalidade além da vantagem de causar poucos efeitos colaterais, tem baixo custo, cicatrização rápida e possibilita o tratamento de áreas de difícil acesso.^{1,15} Tendo em vista os bons resultados clínicos das 2 técnicas e o excelente perfil de efeitos adversos das mesmas, elas tem ganhado cada vez mais espaço no tratamento das cicatrizes de acne.

Enquanto as primeiras tecnologias ablativas e não ablativas produziam camadas de dano térmico, a fototermólise fracionada produz colunas térmicas. Além disso, na fototermólise há destruição tecidual por dano térmico induzido por radiação. Ou seja, na FF, o dano tecidual ocorre em colunas microscópicas dérmicas e que não são restritas a um alvo específico. Uma vez que cada microzona térmica (MZT) é cercada por tecido viável, os queratinócitos tem um caminho de migração menor, tornando a cicatrização mais rápida. Dentro da tecnologia fracionada, os lasers não ablativos apresentam a vantagem de gerar dano seletivo à derme, protegendo a epiderme, o que diminui ainda mais o tempo de recuperação e os efeitos adversos.²⁶

Apesar de os estudos demonstrarem uma tendência da fototermólise fracionada não ablativa a resultados clínicos inferiores aos da fototermólise fracionada ablativa (FFA), os métodos utilizados na comparação dos dois tipos de laser são questionáveis.^{11,12} Ademais, a FFNA vem ganhando cada vez mais campo no tratamento das cicatrizes de acne entre os dermatologistas em função de seu menor tempo de recuperação, maior comodidade para os pacientes e, conseqüentemente, maior aderência dos mesmos ao tratamento.²⁷

Existem menos estudos avaliando a eficácia da técnica de microagulhamento, porém, essa técnica tem demonstrado resultados promissores.

Este estudo teve por objetivo comparar a efetividade das 2 técnicas e avaliar o grau de satisfação dos participantes com ambas as técnicas, a tolerabilidade e incidência de efeitos adversos.

Diversos estudos tem demonstrado a eficácia da fototermólise fracionada não ablativa no tratamento das cicatrizes de acne, conforme pode ser observado na tabela 1 da revisão da literatura, que resume os resultados dos principais estudos.

Niwat demonstrou melhora das cicatrizes de acne maior que 50% em 67,74% dos 31 participantes submetidos ao microagulhamento.¹⁵ Em estudo realizado com 36 pacientes tratados com microagulhamento, 34 obtiveram redução significativa no grau de cicatrizes de acne, e, consideraram o resultado excelente.²⁸ Em 2014 Droga e colaboradores realizaram 5 sessões mensais de microagulhamento em 30 participantes com cicatrizes de acne com fototipo IV e V. Para avaliação foi utilizada escala quantitativa que avalia numero, gravidade e tipo de cicatrizes e escore que avalia a melhora conforme avaliação das fotografias pelos investigadores: 1: <25%, 2: 25-50%, 3: 50-75% e 4: melhora > 75%. Houve melhora das cicatrizes com escore base de 11,73 +/- 3,12 passando para 6,5 +/- 2,71 um mês após o término do tratamento. A melhora baseada na avaliação das fotografias foi de 50 a 75% para a

maioria dos pacientes. Cinco participantes desenvolveram HPI após duas ou três sessões a qual foi leve e se resolveu espontaneamente em dois pacientes, enquanto nos outros três foi grave e levou à saída do estudo.²⁹

Neste ensaio clínico foi observada melhora significativa das cicatrizes de acne com as duas técnicas analisadas (microagulhamento e FFNA). Resultado embasado tanto na melhora avaliada por escala validada para avaliação de cicatrizes de acne quanto na percepção dos pacientes de melhora. A média inicial de pontuação na escala no grupo microagulhamento era de 14,9 (EP=0,97) passando para 10,85 (EP=1,0) pós tratamento, e no grupo laser era de 15,82 (EP=0,86), passando para 12,41(EP=0,77). Ou seja, houve uma diferença de 4,05 pontos no grupo microagulhamento e de 3,41 pontos no grupo laser. O grau de melhora pós tratamento, conforme percepção dos participantes avaliado em escala de 0 a 10, teve uma média de 7,65 (+/- 1,92 EP=0,43) no grupo microagulhamento e de 7,95 (+/- 1,17 EP=0,25) no grupo laser. A boa resposta clínica com ambas as técnicas confirma os dados da literatura e de estudos prévios. No entanto, a melhora no grau de cicatrizes de acne comparável entre as duas técnicas é um dado novo com muita utilidade na prática diária dos dermatologistas.

A grande variação de escalas utilizadas para avaliar melhora das cicatrizes de acne nos estudos com laser e microagulhamento dificulta a avaliação precisa da eficácia desses procedimentos e a comparação entre os estudos. Escalas objetivas validadas para graduação das cicatrizes de acne não foram utilizadas na maioria dos estudos. A utilização de uma escala que defina um escore de gravidade auxilia na padronização dos estudos e colabora para resultados mais precisos e comparáveis.¹⁴ Além disso, na maior parte dos casos, é analisado apenas um tipo de tratamento, sendo poucos os trabalhos que comparam mais de uma modalidade.¹²

As análises pós tratamentos para cicatrizes de acne são, em grande parte dos estudos, realizadas a partir de fotografias dos participantes.^{5,6,10,15,21,31-37} Uma vez que é necessária uma avaliação tridimensional das cicatrizes e, muitas vezes exame clínico com verificação de distensibilidade das mesmas, o método mais adequado de avaliação é com exame presencial dos participantes.

A possibilidade de utilização de escala validada para avaliação de cicatrizes de acne mostrou-se especialmente útil. A avaliação cegada realizada por 2 dermatologistas confirmou a precisão dos resultados pois houve alto grau de concordância nas medidas interavaliadores. A média inicial de pontuação na escala no grupo microagulhamento era de 14,9 (EP=0,97) passando para 10,85 (EP=1,0) pós tratamento, e no grupo laser era de 15,82 (EP=0,86), passando para 12,41 (EP=0,77).

No contexto atual, cada vez mais há procura por tratamentos eficazes porém com rápida cicatrização e mínimo afastamento de atividades diárias e laborais. Os dois tratamentos estudados e comparados nesse estudo apresentam essa vantagem. O microagulhamento apresenta vantagem adicional de ter baixo custo e facilidade de acesso por parte dos dermatologistas. Neste estudo, o microagulhamento demonstrou, em comparação com o laser, apresentar melhor perfil de efeitos adversos, com tempo de eritema pós tratamento de um dia, comparado com 2 a 3 dias no grupo laser. Conforme os dados apresentados na tabela 2, observou-se uma tendência a um melhor perfil de efeitos adversos no grupo microagulhamento. No entanto, a ocorrência de descamação, formação de pústulas e dor após as sessões, apesar de maior no grupo laser, não apresentou diferença significativa na comparação com o grupo microagulhamento. Já a formação de bolhas foi observada com maior frequência em participantes do grupo laser, com diferença significativa. Além disso, não houve casos de HPI no grupo microagulhamento, enquanto no grupo laser 3 participantes apresentaram HPI, porém todos tiveram resolução completa da mesma na reavaliação após 6 meses.

Nos pacientes do grupo laser o início da resposta clínica apareceu antes, com 86,4% já percebendo melhora após a primeira sessão, comparado com 65% do grupo microagulhamento. Porém após a segunda sessão 100% dos participantes de ambos os grupos já haviam percebido melhora. Como são tratamentos em que se preconizam várias sessões para um resultado satisfatório, esse dado teria importância na prática médica somente para pacientes que procuram resultados mais imediatos.

Presume-se que os pacientes com mais cicatrizes tipo *boxcar* e tipo *rolling* tiveram grau de melhora maior do que os com predominância de cicatrizes tipo *ice pick* ($p=0,028$ e $0,062$ respectivamente), porém não se pode afirmar esse dado em função do pequeno tamanho da amostra referente aos com predominância de *ice pick*. Essa tendência a menor resposta clínica das cicatrizes do tipo *ice pick*, corrobora os resultados de estudos prévios.^{14,26}

Estudo recente com 39 pacientes tratados para cicatrizes de acne comparou a eficácia da indução percutânea de colágeno isolada ou associada com laser 1540nm. Os autores verificaram que os pacientes que realizaram o tratamento combinado, com sessões alternadas de microagulhamento e laser, apresentaram melhor resposta clínica em relação aos que receberam apenas microagulhamento, sugerindo uma melhor resposta das cicatrizes de acne quando as duas técnicas são associadas.³⁰

Os resultados desse estudo reforçam a eficácia e segurança da fototermólise fracionada não ablativa para tratamento das cicatrizes atróficas de acne, conforme já estabelecido por estudos prévios. Ademais, além de confirmar a eficácia do microagulhamento, comprova esse ser um tratamento com resultados clínicos comparáveis aos da FFNA para o tratamento de cicatrizes atróficas de acne.

O estudo apresenta a limitação de um seguimento de apenas seis meses, sendo que o estímulo para formação de novo colágeno e conseqüente melhora das cicatrizes pode perdurar por até 1 ano. Porém a maior parte dos estudos que avaliam

tratamentos para cicatrizes de acne tem esse tempo de seguimento ou um tempo ainda menor. Além disso, alguns estudos sugerem que seriam necessárias múltiplas sessões de laser fracionado não ablativo (4 a 6) para eficácia máxima no tratamento de cicatrizes de acne.

V.6 CONCLUSÃO

Esse ensaio clínico randomizado com cegamento simples comprova que ambos, o laser fracionado não ablativo e o microagulhamento, são efetivos no tratamento de cicatrizes de acne, com a emergente técnica de microagulhamento se mostrando tão eficaz quanto a tecnologia fracionada.

A avaliação por escala validada permite confiabilidade nos resultados obtidos e possibilita comparações futuras com outras técnicas de tratamento de cicatrizes de acne.

Os participantes de ambos os grupos perceberam melhora clínica, a qual não foi diferente estatisticamente entre os grupos.

A tolerabilidade foi boa em ambos os grupos e não houve necessidade de afastamento das atividades diárias por nenhum participante.

O microagulhamento apresentou um melhor perfil de efeitos adversos em comparação ao laser fracionado não ablativo.

V.7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Após esse estudo com avaliação clínica e por escala validada, seria de grande valor a comparação entre as duas técnicas por meio de avaliação histológica. Desse

modo seria possível avaliar o grau de remodelamento de colágeno dos dois tratamentos.

A padronização do uso da Escala *Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring* (Quantitativa Global de Avaliação de Cicatrizes de Acne traduzida e validada para o Português Falado no Brasil), nos serviços de Dermatologia do Brasil permitiria uma melhor avaliação da resposta aos tratamento das cicatrizes de acne dos pacientes.

O seguimento dos participantes desse estudo com reavaliação dos mesmos ao completar-se um ano do término do tratamento permitirá uma análise da resposta a longo prazo. Assim será possível avaliar sustentabilidade dos resultados ao longo do tempo e presença ou não de melhora clínica decorrente de estímulo continuado de remodelamento de colágeno.

V.8 REFERÊNCIAS DO ARTIGO

1. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:893080.
2. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997;137:246–50.
3. Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991;8:185-188.
4. Hasegawa T, Matsukura T, Mizuno Y, Suga Y et al. Clinical trial of a laser device called fractional photothermolysis system for acne scars. *J Dermatol*. 2006 Sep;33:623-7.
5. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg* 2007;33:295-9.

6. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Second-generation 1,550 nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg*. 2008;34:1327-32.
7. Hu S, Chen MC, Lee MC, Yang LC, et al. Fractional resurfacing for the treatment of atrophic facial acne scars in asian skin. *Dermatol Surg* 2009; 35:826-32.
8. Cho SB, Lee JH, Choi MJ, Lee KY, et al. Efficacy of the fractional photothermolysis system with dynamic operating mode on acne scars and enlarged facial pores. *Dermatol Surg* 2009;35:108-14.
9. Hedelund L, Moreau KER, Beyer D, et al. Fractional nonablative 1,540 nm laser resurfacing of atrophic acne scars. A randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 749–54.
10. Badawi A, Tome MA, Atteya A, Sami N, et al. Retrospective analysis of non-ablative scar treatment in dark skin types using the sub-millisecond Nd:YAG 1,064 nm laser. *Lasers Surg Med* 2011;43:130-36.
11. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne Scars in Ethnic Skin Treated With Both Non-Ablative Fractional 1,550 nm and Ablative Fractional CO2 Lasers:Comparative Retrospective Analysis With Recommended Guidelines. *Laser Surg Med*. 2011;43:787–791.
12. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160-9.
13. Bencini PL, Tournalaki A, Galimberti M, Longo C, et al. Nonablative fractional photothermolysis for acne scars: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Dermatol Ther*. 2012;25:463-67.
14. Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V. Which type of atrophic acne scar (ice-pick, boxcar, or rolling) responds to nonablative fractional laser therapy? *Dermatol Surg* 2014;40:288-300.
15. Niwat, Percutaneous Collagen Induction with Dermaroller for Management of Atrophic Acne Scars in 31 Thai Patients. *J Cosmetic Dermatol* 2008;1-13.

16. Koo SH, Yoon ES, Ahn DS, Park SH. Laser punch-out for acne scars. *Aesth. Plast. Surg* 2001; 25: 46-51.
17. Batra RS, Jacob CI, Hobbs L, Arndt KA, Dover JS. A prospective survey of patient experiences after laser skin resurfacing: results from 2 1/2 years of follow-up. *Arch Dermatol* 2003;139 (10):1295–9.
18. Sadick NS, Schechter AK. A preliminary study of utilization of the 1320-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scarring. *Dermatol Surg* 2004;30:995–1000.
19. Hu S, Gold MH. Treatment of facial acne scars in asian skin with the single-spot, 2940-nm Er: YAG dual-mode laser. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(11): 1341-44.
20. Bhardwaj D, Khunger N. Na Assessment of the efficacy and safety of CROSS technique wwith 100% TCA in the management of ice pick acne scars. *J Cut Aesth Ssurg* 2010; 3(2): 93-96.
21. Hu S, Hsiao WC, Chen MC, Huang YL, Chang SL, Shih PY, Gold MH. Ablative fractional erbium-doped yttrium aluminium garnet laser with coagulation mode for the treatment of atrophic acne scars in asian skin. *Dermatol Surg.* 2011; 37: 939-944.
22. Goodman GJ, Baron JA. Quantitative Global Scarring Grading System for Post acne Scarring. *J Cosmet Dermatol.*2006;5:48-52.
23. Cachafeiro TH, Escobar GF, Maldonado G, Cestari TF. Tradução e validação da escala quantitativa global de avaliação de cicatrizes de acne para o português falado no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2014;89:852-4.
24. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:303-308.
25. Poli F, Dreno B, Verschoore M, An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:541-45.
26. Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applicatios. *Lasers Surg Med.* 2006;38:169-76.

27. Goel A, Krupashankar DS, Aurangabadkar S, Nischal K et al. Fractional lasers in dermatology – current status and recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:369-79.
28. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment 2009. *J Cutan Aesthet Surg* 2: 26–30.
29. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. *J Cosmet Dermatol* 2014;13:180-7.
30. Leheta TM, Abdel Hay RM, Hegazy RA, El Garem YF. Do combined alternating sessions of 1540 nm nonablative fractional laser and percutaneous collagen induction with trichloroacetic acid 20% show better results than each individual modality in the treatment of atrophic acne scars? A randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:137-41.
31. Rongsaard N, Rummaneethorn P. Comparison of a fractional bipolar radiofrequency device and a fractional erbium-doped glass 1,550-nm device for the treatment of atrophic acne scars: a randomized split-face clinical study. *Dermatol Surg.* 2014;40:14-21.
32. Manuskiatti W, Iamphonrat T, Wanitphakdeedecha R, Eimpunth S. Comparison of fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet and carbon dioxide lasers in resurfacing of atrophic acne scars in Asians. *Dermatol Surg.* 2013;39(1 Pt 1):111-20.
33. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne scars in ethnic skin treated with both non-ablative fractional 1,550 nm and ablative fractional CO2 lasers: comparative retrospective analysis with recommended guidelines. *Lasers Surg Med.* 2011;43:787-91.
34. Asilian A, Salimi E, Faghihi G, Dehghani F, et al. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. *J Res Med Sci.* 2011;16(9):1189-95.
35. Fabbrocini G, Fardella N, Monfrecola A, Proietti I, et al. Acne scarring treatment using skin needling. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):874-9.

36. Kang WH, Kim YJ, Pyo WS, Park SJ, et al. Atrophic acne scar treatment using triple combination therapy: dot peeling, subcision and fractional laser. *J Cosmet Laser Ther* 2009;11:212-15.
37. Lipper GM, Perez M. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. *Dermatol Surg*. 2006;32:998-1006.

VI. VERSÃO DO ARTIGO EM INGLÊS: formatada para submissão ao
Dermatologic Surgery

**COMPARISON OF NONABLATIVE FRACTIONAL ERBIUM LASER 1340 NM
AND MICRONEEDLING FOR THE TREATMENT OF ATROPHIC ACNE
SCARS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

Abstract:

Background: The efficacy and safety of nonablative fractional laser for acne scars treatment has been described in several studies. Recently microneedling treatment is showing promising results for acne scars with lower costs, quick healing time and lower risk of post-inflammatory hyperpigmentation, when compared to other techniques.

Objective: To compare the effectiveness and safety of nonablative fractional erbium laser and microneedling on the treatment of facial atrophic acne scars.

Methods:Forty-six patients with atrophic facial acne scars were randomized to microneedling and laser group, receiving three sessions of treatment performed monthly. Two blinded dermatologists applied the validated “Quantitative Global Grading System for Postacne Scarring” scale, before, two and six months after the treatment. Side effects were recorded at each follow-up visit and patient’s satisfaction evaluated by a 10-point scale.

Results: Both groups showed a significant improvement and there was no statistically significant difference between both therapies results ($p=0.264$).

The redness after each session of treatment was longer in the laser group and 13.6% subjects experienced postinflammatory hyperpigmentation. No postinflammatory hyperpigmentation was observed in the microneedling group.

Conclusions: Both modalities are effective for the treatment of atrophic acne scars. Microneedling is well tolerated, with few side effects and lower down time.

Article:

INTRODUCTION:

Acne scars are highly prevalent and have an important impact on the quality of life. In many cases, it presents as a therapeutic challenge for dermatologists.¹⁻³

The efficacy and safety of nonablative fractional photothermolysis (NAFP) for the treatment of acne scars has been described in several studies.⁴⁻¹⁴ Recently, microneedling technique has shown promising results in the treatment of acne scars, as well as low cost, fast recovery and lower risk of post-inflammatory hyperpigmentation (HPI) when compared to other techniques.^{1,15} However, to our knowledge, there is no controlled study comparing both techniques.

The main objective of this study was to compare the effectiveness of nonablative fractional erbium laser 1340 nm treatment with microneedling technique for treatment of atrophic acne scars on the face. Additionally, secondary objectives were to assess the degree of satisfaction of the patients and to verify the tolerability and the incidence of adverse events with both techniques.

METHODS

We conducted an evaluator-blinded randomized clinical trial, comparing the application of nonablative fractional erbium ProDeep laser 1340 nm and the percutaneous collagen induction therapy performed by microneedling technique, respectively, laser group (LG) and microneedling group (MNG).

Patients with the diagnosis of moderate or severe atrophic acne scars and willing to treat it were recruited from the Dermatology Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

In order to detect a difference of one standard deviation in the score between groups, assuming a power of 90% and an error ≤ 0.05 , a sample of 23 patients for each treatment group was necessary.

Exclusion criteria included personal history of photosensitivity or photosensitive diseases such as systemic lupus erythematosus and xeroderma pigmentosum, history or presence of postinflammatory hyperpigmentation (PIH), use of drugs that induce hyperpigmentation (such as amiodarone, clofazimine, minocycline, chloroquine), presence of only ice pick acne scars, pregnancy or breastfeeding, oral isotretinoin use in the preceding six months, facial surgical or laser treatment in the last three months; herpes infection, warts or any other active skin infection in the treatment area; presence of skin cancer or actinic keratoses over the treatment area; coagulopathies or anticoagulant therapy, personal history or presence of hypertrophic scars or keloids, patients in chemotherapy treatment, radiation therapy or with high-dose of corticosteroids, diabetes mellitus, inability to understand the objectives and risks of treatment or patients that refused to participate or sign the consent form.

Patients considered eligible were invited to participate and to sign an informed consent form. Patients under the age of 18 years signed the informed assent term and their parents or legal guardians signed an informed consent form.

The translated and previously validated for Brazilian Portuguese Quantitative Global Scarring Grading System for Post acne Scarring Instrument (QGSGS)^{16,17} was applied to evaluate the degree of scars. This quantitative scale evaluates the type, number and severity of scar attributing a value that ranges from 0 to 84.

A questionnaire with the following information for each participant was completed: gender, age, skin type, profession, current or previous history of smoking, medications and presence of active acne. All participants were examined and had assessment of the acne scar through the Portuguese version of the QSGS scale. The predominant atrophic scar type and the localization of scars were analyzed. After this evaluation, the patients were allocated by simple drawing to one of the study groups (simple randomization). The randomization system was performed using Microsoft Excel.

Patients of both groups were assigned to three sessions of laser treatment or three sessions of treatment with microneedling, performed monthly.

Topical anesthetic (lidocaine cream 4% - Dermomax® / Aché) was applied on the face 30 minutes before each treatment session of both groups (microneedling and laser). Immediately before each session, the anesthetic was removed and the skin cleansed with aqueous 2% chlorhexidine solution. In each laser session, nonablative fractional erbium laser ProDeep 1340 nm (Etheria® / Industra platform) was performed with a 100 microbeams per cm² in the whole face, followed by a second pass in the areas with the highest concentration of scars. The instrument was calibrated to use energy of 120 mJ per microbeam and a 5-ms pulse duration. Microneedling sessions were performed using a device containing 192 fine microneedles two mm (Dr.Roller® / MTO Importer and Distributor). About 20 passes in four different directions were applied to the face.^{21,22} After the procedure, the skin was cleaned with saline-soaked gauze.

Following each laser and microneedling session, participants were instructed to avoid sun exposure and use sunscreen of SPF 30 at least.

Two independent and blinded dermatologists applied the validated “Quantitative Global Grading System for Postacne Scarring” scale, before treatment, two months and six months after treatment.

Six months after the end of treatment, patients completed a questionnaire that assessed their perception of the degree of improvement of their scars, as well as pain during treatment and recovery time. The values were assigned from 0 to 10, where 0 meant the maximum of dissatisfaction and 10, the maximum satisfaction.

Statistical Analysis:

In order to assess the concordance between evaluators, we compared their measurements by Student's t test for paired samples and the intraclass correlation coefficient. To assess the difference in the degree of scarring (with the score established by the scale) before and after treatment and to compare the degree of pain the generalized estimating equation (GEE) was used. Post-treatment erythema was compared by the Mann-Whitney test.

The chi-square test was used for the evaluation of other symptoms, such as crusts, blistering, pustules or edema and the perception of improvement (or not) after each session. The degree of improvement perceived by the patients was compared between both groups using the Student t test.

Data were processed using IBM SPSS 18.0 version software for statistical analysis and a 5% significance level was considered.

Ethical Considerations:

The project was approved by the institutional Ethics Committee and all participants signed the informed consent.

We have received financial support from the HCPA Research Fund (FIPE) and Capes.

Materials (dermaroller) and equipment (Etherea laser) were donated by MTO Importadora e Distribuidora Industrie and Industria Industrie respectively for unrestricted use.

RESULTS

Forty-two participants completed the treatment sessions and the follow-up period. Of these, 21 were female and 21 male, with ages between 16-50 years (mean age: 26.33 years). Twenty patients received the microneedling treatment and 22 patients, the laser treatment.

A total of 21 patients had predominantly boxcar type scars (48.8%), 18 (41.9%) had mainly the rolling type scar and 3 (7%) had mostly ice pick scars. There was no difference between groups regarding sex, age, skin type, presence of active acne, predominant atrophic scar, place of work, smoking and the use of medications.

The Student t test for paired samples showed $t_{91} = -0.675$; $p = 0.503$ in the first evaluation and $t_{91} = 1.309$; $p = 0.198$ at post treatment evaluation. It demonstrates a high agreement between interobserver values, which confirms the applicability and power of scale, and the legitimacy of the score of each patient. The intraclass correlation coefficient for intraobservers was 0.94 for the first evaluation and 0.97 for the post treatment evaluation.

Both groups showed a significant improvement of the degree of acne scars, clinically and statistically. (figures 1 and 2)

The initial average score on the scale in microneedling group was 14.9 (SE = 0.97) and became 10.85 (SE = 1.0) after treatment. In the laser group, the initial score was 15.82 (SE = 0.86) and reached 12.41 (SE = 0.77). Thus, there was an improvement of 4.05 points in the microneedling group and 3.41 points in the laser group (Figure 1). The improvement was significant, since a difference 3-5 points on the

scale represents a clinically significant difference (according to information provided by the author of the scale). Also, according to the GEE, the differences obtained also were statistically significant ($p < 0.001$), regardless of the type of treatment. However, in the interaction between treatment and time, there was no statistical significance ($p = 0.264$), therefore, changes in the scale values were not different between treatments.

Patients with mostly *boxcar* type scars had an average decrease of 4.095 points on the scale (± 2.32 ; SE = 0.506). In patients with predominantly *rolling* scars, the mean decrease was 3.72 points (± 1.27 ; SE = 0.3) and when the most common scar was the *ice pick*, the mean decrease was 1 point (SE = 0).

There was no significant difference in the degree of pain during treatment between the groups, with an average of 5.72 (SE = 0.4) in microneedling group and 6.18 (SE = 0.4) in the laser group; ($p = 0.416$).

The post treatment erythema was longer in the laser group, with a median of three days after the first and second sessions and two days after the third session. However, in the microneedling group, the median was one day after each of the three sessions.

The frequency of the other adverse events can be seen in table 2.

None of the patients had to miss work or daily activities.

A total of 65% of microneedling patients and 86.4% of the laser group perceived an improvement after the first treatment session. Furthermore, 100% of participants in both groups noted improvement after the second session.

The degree of improvement after the full treatment, perceived by the patients, rated on a scale from 0 to 10, had an average of 7.65 (± 1.92 SE = 0.43) in microneedling group and 7.95 (± 1.17 ; SE = 0.25) in the laser group. The difference between the groups was not statically significant ($p = 0.536$).

DISCUSSION

Scars are the main complication of acne and their treatment is a challenge for dermatologists. Acne scars causes impairment of quality of life and has been described as a risk factor for suicide. Furthermore, it has also been linked to poor self esteem, depression, anxiety and lowered academic performance.^{2,3} Although they can affect up to 95% of patients with acne, prevalence data of acne scarring are variable in the studies.^{18,19}

Regarding acne scars types, the atrophic forms are the most common, accounting for 80-90% of cases.¹ Many treatments have been proposed, most of them showed unsatisfactory results or high levels of complications.⁷ The development of fractional photothermolysis (FP) technology, used since 2003, deeply changed the laser treatment of atrophic acne scars. While the first ablative and non ablative technologies produced layers of thermal damage, fractional photothermolysis causes thermal columns. Therefore, in FP the tissue damage occurs in microscopic dermal columns, not restricted to a specific target. Since each microscopic thermal zone (MTZ) is surrounded by viable tissue, keratinocytes have a smaller migration path, turning the healing process faster. Within the fractional technology, non-ablative lasers have the advantage of generating selective damage to the dermis while protecting the epidermis, which further reduces recovery time and adverse events.²⁰

Although studies show slightly better results of fractional ablative photothermolysis, when compared to nonablative fractional photothermolysis (AFP), the methods used to compare both types of lasers are questionable.^{11,12} Moreover, NAFP is gaining more space in the treatment of acne scars among dermatologists because of its shorter recovery time, convenience for patients and, consequently, higher compliance to treatment.²¹

Another method of treatment, the recently developed microneedling technique, seems to bring good results. Besides the advantage of causing fewer side effects, it is inexpensive, shows a rapid healing and allows the treatment of areas hard to reach.^{1,15} Since both treatments demonstrate good clinical results and a low complication rate, they have gained an important role in the treatment of acne scars.

The aim of this study was to compare the effectiveness of the two techniques and the degree of satisfaction of patients, as well as their tolerability and incidence of complications.

Several studies have demonstrated the efficacy of non ablative fractional photothermolysis for the treatment of acne scars, as can be seen in Chart 1, which summarizes the results of the main studies.

There are fewer studies evaluating the effectiveness of microneedling technique.

Niwat et al showed a 50% improvement in acne scars in 67.74% of the 31 patients that underwent microneedling.¹⁵ In a study of 36 patients treated with microneedling, 34 achieved a significant reduction in the degree of acne scars.²² In 2014 Droga et al. performed 5 monthly sessions microneedling in 30 subjects with acne scars and phototypes IV and V. There was significant improvement of the scars, based on the photograph evaluation and a quantitative scale. Five participants developed PIH which were mild and resolved spontaneously in two of them.²³

In this present clinical trial there was significant improvement of acne scars with both techniques (microneedling and NAFP). The good clinical response with both techniques ratifies literature data and previous studies. However, the demonstration that both techniques show comparable results is new information that can be very useful in the dermatological daily practice.

The wide range of scales used to assess improvement of acne scars in studies with laser and microneedling hinders an accurate assessment of the effectiveness of these procedures and the comparison between studies. Objective validated scales for grading of acne scars were not used in most studies. The use of a scale that defines a severity score helps in standardization of studies and contributes to more accurate and comparable results.¹⁴ Moreover, most studies examine only one type of treatment; studies comparing two treatment techniques are rare.¹²

Presently, there is an increasingly demand for effective treatments, however with a fast healing time and a minimal requirement of absence of work and daily activities. The two treatments compared in this study show this advantage. The microneedling presents an additional advantage regarding its low cost and ease of access by dermatologists. In this study, microneedling demonstrated a better adverse events profile compared to laser treatment (table 2).

In the laser group the onset of the clinical response appeared before, with 86.4% of patients perceiving an improvement after the first session, compared to 65% of microneedling group. However, after the second session 100% of participants in both groups noticed improvement. Since several sessions are recommended to reach a satisfactory result for both treatments, this observation may be important only for patients seeking more immediate results.

It is assumed that patients with more boxcar and rolling type scars had a greater degree of improvement than those with mainly type ice pick scars ($p = 0.028$ and 0.062 respectively); however we can not confirm such statement due to the small sample of ice pick scars group. However, this tendency of lower clinical response of ice pick scars found in our study corroborates results of previous studies.^{14,20}

A recent study with 39 patients treated for acne scars compared the efficacy of isolated percutaneous collagen induction or its association with 1540nm laser. The

authors found that patients who underwent combined treatment with alternating sessions microneedling and laser showed better clinical response than those who received only microneedling, suggesting that when both techniques are associated the results are superior.²⁴

The results of our study reinforce the efficacy and safety of non ablative fractional photothermolysis treatment for atrophic acne scars, as already established by previous studies. Furthermore, in addition of confirming the efficacy of microneedling, it was demonstrated that the technique induces comparable clinical results.

CONCLUSION

This evaluator-blinded randomized clinical trial proves that both the non-ablative fractional laser and the microneedling are comparable and effective in the treatment of acne scars. The evaluation performed by a validated scale allows future comparisons with other acne scars treatment techniques, as well as the reliability of results.

Participants from both groups perceived clinical improvement, which was not statistically different between groups. Tolerability was good in both groups and there was no affect in daily activities. However, microneedling technique showed a better complication profile compared to non-ablative fractional laser.

REFERENCES:

1. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, et al. Acne scars pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:893080.
2. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997;137:246–50.
3. Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991;8:185–188.
4. Hasegawa T, Matsukura T, Mizuno Y, Suga Yet al. Clinical trial of a laser device called fractional photothermolysis system for acne scars. *J Dermatol*. 2006 Sep;33:623-7.
5. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg* 2007;33:295-9.
6. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Second-generation 1,550-nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg*. 2008;34:1327-32.
7. Hu S, Chen MC, Lee MC, Yang LC, et al. Fractional resurfacing for the treatment of atrophic facial acne scars in asian skin. *Dermatol Surg* 2009; 35:826-32.
8. Cho SB, Lee JH, Choi MJ, Lee KY, et al. Efficacy of the fractional photothermolysis system with dynamic operating mode on acne scars and enlarged facial pores. *Dermatol Surg* 2009;35:108-14.
9. Hedelund L, Moreau KER, Beyer D, et al. Fractional nonablative 1,540 nm laser resurfacing of atrophic acne scars. A randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 749–54.
10. Badawi A, Tome MA, Atteya A, Sami N, et al. Retrospective analysis of non-ablative scar treatment in dark skin types using the sub-millisecond Nd:YAG 1,064 nm laser. *Lasers Surg Med* 2011;43:130-36.
11. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne Scars in Ethnic Skin Treated With Both Non-Ablative Fractional 1,550 nm and Ablative Fractional CO2 Lasers: Comparative Retrospective Analysis With Recommended Guidelines. *Laser Surg Med*. 2011;43:787–791.

12. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160-9.
13. Bencini PL, Tournalaki A, Galimberti M, Longo C, et al. Nonablative fractional photothermolysis for acne scars: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Dermatol Ther.* 2012;25:463-67.
14. Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V. Which type of atrophic acne scar (ice-pick, boxcar, or rolling) responds to nonablative fractional laser therapy? *Dermatol Surg* 2014;40:288-300.
15. Niwat, Percutaneous Collagen Induction with Dermaroller for Management of Atrophic Acne Scars in 31 Thai Patients. *J Cosmetic Dermatol* 2008;1-13.
16. Goodman GJ, Baron JA. Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5:48-52.
17. Cachafeiro TH, Escobar GF, Maldonado G, Cestari TF. Tradução e validação da escala quantitativa global de avaliação de cicatrizes de acne para o português falado no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2014;89:852-4.
18. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:303-308.
19. Poli F, Dreno B, Verschoore M, An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:541-45.
20. Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applicatios. *Lasers Surg Med.* 2006;38:169-76.
21. Goel A, Krupashankar DS, Aurangabadkar S, Nischal K et al. Fractional lasers in dermatology--current status and recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:369-79.
22. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment 2009. *J Cutan Aesthet Surg* 2: 26–30.
23. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. *J Cosmet Dermatol* 2014;13:180-7.

24. Leheta TM, Abdel Hay RM, Hegazy RA, El Garem YF. Do combined alternating sessions of 1540nm nonablative fractional laser and percutaneous collagen induction with trichloroacetic acid 20% show better results than each modality in the treatment of atrophic acne scars? A randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:137-41.

Table 1: Baseline characteristics of patients with acne scars treated with laser or microneedling

Characteristic	group 0 (microneedling) n=20	group 1 (laser) n= 22	p
Age	27,35 (EP=10,72)	25,41 (EP=8,77)	0,523
Female, n(%)	10 (50)	11 (50)	1
Phototype, n(%)			0,4
II	1 (5)	0 (0)	
III	14 (70)	15 (68,2)	
IV	5 (25)	5 (27)	
V	0 (0)	2 (9,1)	
Anatomical Location, n(%)			
Cheeks	18 (90)	22 (100)	0,221
Chin	4 (20)	3 (13,6)	0,691
Forehead	6 (30)	7 (31,8)	1
Temporal Region	17 (85)	15 (68,2)	0,284
Nasal Region	0 (0)	2 (9,1)	0,489
Type of scar			0,775
boxcar	11 (55)	10 (45,5)	
Rolling	8 (40)	10 (45,5)	
ice pick	1 (5)	2 (9,1)	
Active acne	6 (30)	6 (27,3)	1

Table 2: Complications of treatment of acne scars with laser and microneedling

Complications	Microneedling group (n=20) n(%)	Laser group (n=20) n (%)	p
Crusts	7 (35%)	8 (36,4%)	1,0
Pustules	1 (5%)	1 (4,5%)	1,0
Bullae	0 (0%)	5 (22,7%)	0,049%
Pain after session (≥ 2 hours)	1 (5%)	3 (13,6%)	0,290
PIH	0 (0%)	3 (13,6%)	0.233

Chart 1: Literature review on nonablative fractional photothermolysis

Nº	Study	nº participants	phototype	Study draw	Results
1	Alster <i>et al</i> ⁵ (2007)	53 (39F,14M)	I-V	Monthly sessions with 1,550-nm erbium-doped laser Final evaluation 6 months post treatment	Improvement of acne scars from 51% to 75% in 90% of the participants No pigmentar disorders or generation of scar
2	Chrastil <i>et al</i> ⁶ (2008)	29 (20F, 9M)	I-V	2 to 6 monthly sessions with 1,550-nm erbium-doped laser Final evaluation 1 month post treatment	Improvement of acne scars: 50 a 75% in 18 patients > 75% in 5 patients/ from 25 to 50% in5 patients < 25% in 1 patient No pigmentar disorders or generation of scar
3	Cho <i>et al</i> ⁸ (2009)	12 (5F, 7M)	IV	3 monthly sessions with 1,550-nm erbium-glass laser Final evaluation 4 months post treatment	improvement of acne scars:51% to 75% in 5 patients 76% to 100% in 3 patients 26% to 50% in 2 patients 2 patients: minimal or absent improvement No pigmentar disorders or generation of scar
4	Hasegawa <i>et al</i> ² (2006)	10 (7F,3M)	uninformed	1 to 3 sessions with <i>erbium glass</i> 1550nm, at intervals of 2 to 3 weeks between them	7 patients good or excellent improvement 3 patients moderate improvement No pigmentar disorders or generation of scar

<p>5 Hu <i>et al</i>⁷ (2009)</p>	<p>45</p>	<p>III-IV</p> <p>1 session with 1,550-nm erbium-doped laser</p> <p>Final evaluation 4 months post treatment</p>	<p>49,9% good to excellent improvement / 51,1% minimal improvement</p> <p>Ephemeral adverse effects: average duration of</p> <p>6-7 days for erythema, edema, 2-4 days, 5-7 days hyperpigmentation; acneiform eruption 4-6 days.</p>
<p>6 Badawi <i>et al</i>¹⁰ (2011)</p>	<p>22</p>	<p>III-IV</p> <p>nonablative fractional laser 1064nm</p> <p>(average of six sessions per patient)</p>	<p>For analysis, was used 4-point scale: 0=<25% of improvement</p> <p>1=25% to 50%, 2 = 51% to 75% e 3= 76% to 100%.</p> <p>Significative improvement of scars (2), skin texture (2,3) and PHI</p> <p>No pigmentar disorders or generation of scar</p>
<p>7 Hedelund <i>et al</i>⁹ (2010)</p>	<p>10 (6F, 4M)</p>	<p>I-III</p> <p>first randomized clinical trial to evaluate the</p> <p>NAFP in treatment of acne scars</p> <p>3 monthly sessions in a hemiface of each</p> <p>patient with nonablative fractional laser 1540nm</p> <p>The contralateral hemiface was untreated</p> <p>Final evaluation 3 months post treatment</p>	<p>Scars became significantly more uniform and mild</p> <p>patients expressed satisfaction with the outcome.</p> <p>No pigmentar disorders or generation of scar</p>

<p>8 Bencicni et al¹³ 87 (51F, 36M) uninformed (2012)</p>	<p>6 sessions with laser erbiumglass 1540-nm (intervals of 3 weeks between sessions) Final evaluation 6 months post treatment</p>	<p>7/87 (8%) moderate improvement 80/87 (92%) significant improvement 4/87 (5%)mild acneiform eruption (controlled with topical clindamycin) 1/87 patients (phototype V) developed mild hyperpigmentation with spontaneous resolution in a month</p>
<p>9. Sardana et al¹⁴³⁵ (17F, 18M) uninformed (2014)</p>	<p>6 sessions with laser erbiumglass 1540-nm (intervals of 3 weeks between sessions) Final evaluation 6 months post treatment</p>	<p>boxcar: 52,9% / Rolling: 43,1% /ice pick:25,9% of improvement 16,7% (n=5)good improvement (from 51% to 75%) 46,7% (n=14) moderate improvement (from 25% to 50%) 36,7% (n=11) mild improvement (< 25%) 40% (n=12) transient PIH (resolution in 8.5 days on average) 86,7% (n=26)transient acneiform eruption (resolution in 5.38 days on average)</p>

PIH - postinflammatory hyperpigmentation

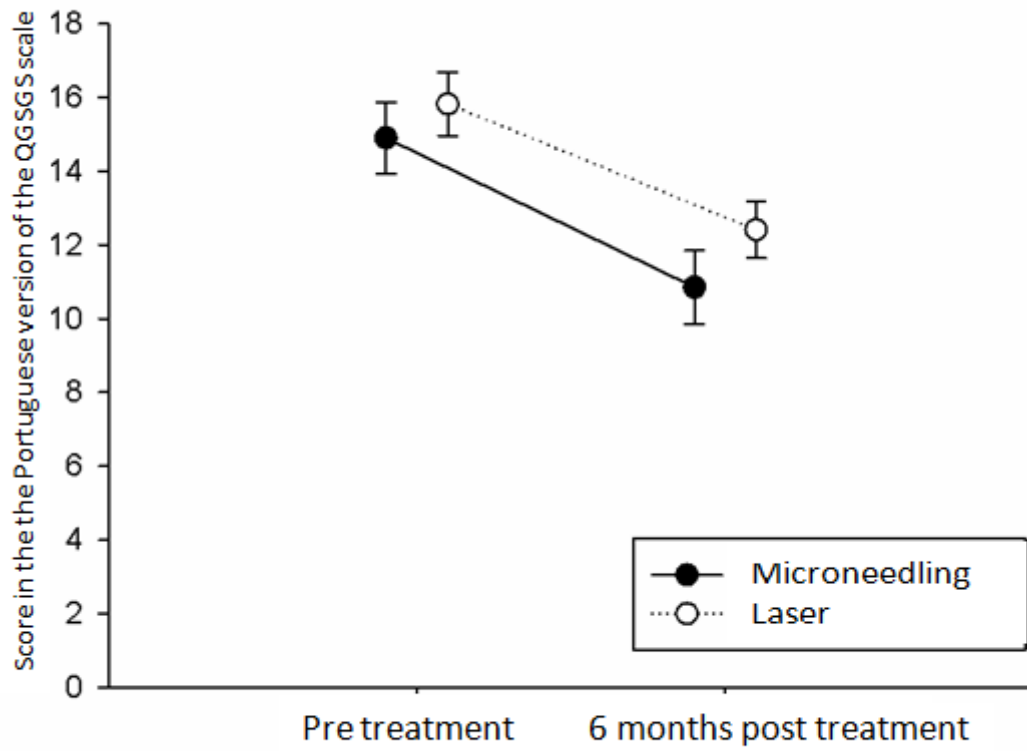
Figure 1: Pre and post treatment photographs of a microneedling group participant



Figure 2: Pre and post treatment photographs of a laser group participant



Figure 3: Improvement scores of acne scars with both treatments



QGSGS: Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring

VII. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado graças ao suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ). Agradeço à generosa contribuição das indústrias MTO Importadora e Distribuidora, Industra e Aché, que forneceram os insumos e aparelhos necessários.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Quantitative Global Scarring Grading System for Postacne Scarring

(Grade) Type	Number of lesions: 1 (1 – 10)	Number of lesions: 2 (11 – 20)	Number of lesions: 3 (> 20)
(A) Milder scarring (1 point each)	1 point	2 points	3 points
Macular erythematous or pigmented			
Mildly atrophic dish-like			
(B) Moderate scarring (2 points each)	2 points	4 points	6 points
Moderately atrophic dish-like			
Punched out with shallow bases small scars (< 5 mm)			
Shallow but broad atrophic areas			
(C) Severe scarring (3 points each)	3 points	6 points	9 points
Punched out with deep but normal bases, small scars (< 5 mm)			
Punched out with deep abnormal bases, small scars (< 5 mm)			
Linear or troughed dermal scarring			
Deep, broad atrophic areas			
(D) Hyperplastic	2 points	4 points	6 points
Papular scars			
(D) Hyperplastic	Area < 5 cm ²	Area 5-20 cm ²	Area > 20 cm ²
6 points	12 points	18 points	
Keloidal/hypertrophic scars			

ANEXO2

Escala Quantitativa Global de Gradação de Cicatriz de Acne

	Número de lesões:	Número de lesões:	Número de lesões:
Grau (tipo)	1 (1-10)	2 (11-20)	3 (>20)
<p>(A) Cicatrizes leves (1 ponto cada)</p> <p>1. Macular eritematosa ou discrômica</p> <p>2. Atrófica leve, em forma de prato</p>	1 ponto	2 pontos	3 pontos
<p>(B) Cicatrizes moderadas (2 pontos cada)</p> <p>1. Moderadamente atrófica em forma de prato</p> <p>2. Cicatrizes deprimidas, pequenas (< 5mm) com base rasa</p> <p>3. Áreas atróficas extensas porém rasas</p>	2 pontos	4 pontos	6 pontos
<p>(C) Cicatrizes graves (3 pontos cada)</p> <p>1. Deprimidas, pequenas (< 5mm) com base profunda normal</p> <p>2. Deprimidas, pequenas (< 5mm) com base profunda anormal</p> <p>3. Cicatrizes dérmicas lineares</p> <p>4. Áreas atróficas extensas e profundas</p>	3 pontos	6 pontos	9 pontos
<p>(D) Hiperplásicas</p> <p>Cicatrizes papulosas</p>	2 pontos	4 pontos	6 pontos
<p>Cicatrizes queloidéanas/hipertróficas</p>	Área <5 cm ²	Área 5-20 cm ²	Área >20cm ²
<p>6 pontos</p>	12 pontos	18 pontos	

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – LASER

Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado

Você está sendo convidado a participar deste estudo que irá comparar a os tratamentos com laser e com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne. O LASER utilizado (laser erbium fracionado não ablativo *ProDeep* 1340 nm) é um aparelho moderno que atua através da luz, estimulando o colágeno presente na pele e, assim, melhorando o aspecto das cicatrizes. Você será convidado a comparecer a 3 sessões de laser na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Cada sessão terá duração média de 30 minutos. Serão realizadas análises de suas cicatrizes em consultas com duração média de 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas após o tratamento e 8 semanas após o tratamento.

Declaro que os seguintes itens foram devidamente discutidos e esclarecidos comigo:

- Os benefícios em potencial do procedimento adotado (melhora clínica das lesões);
- A necessidade de repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- As eventuais e possíveis complicações incluindo riscos do procedimento a ser realizado, tais como: reações particulares e inerentes à minha pessoa, período de cicatrização prolongado, infecção, cicatrizes, sangramento e manchas;
- A necessidade de avaliação e documentação fotográfica do local a ser aplicado o LASER, além das fotos de controle durante e após o término do tratamento. As fotos serão apenas para avaliação do resultado e evolução do tratamento e não serão expostas ou divulgadas sem minha prévia autorização.
- A necessidade de comparecimento aos retornos agendados para avaliações pós - procedimento. Estou ciente de que o não comparecimento aos retornos solicitados poderá interferir no resultado do tratamento;
- Não há garantia de se atingir o objetivo desejado, em alguns casos, mesmo ao término do tratamento;
- A importância de não se expor ao sol (bronzear – se) antes e durante o tratamento e, caso ocorra exposição solar, alertar o médico antes da próxima aplicação.

Declaro estar ciente dos seguintes efeitos e riscos do procedimento LASER:

DESCONFORTO: algum desconforto ou dor pode ser experimentado durante o procedimento a LASER. Concordo em me submeter à anestesia local, se o médico julgar necessário.

CICATRIZAÇÃO: o procedimento a LASER pode resultar em edema (inchaço), exsudação (secreção), formação de bolhas, púrpura (manchas roxas), crostas e descamação na área tratada, o que pode requerer uma a duas semanas aproximadamente, para cicatrizar. Uma vez cicatrizada, deve ser aplicado sobre a área tratada, desde a primeira sessão do procedimento, um filtro solar compatível com o tipo de pele, orientação que será dada pelo profissional que realizará o procedimento. Logo após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

MUDANÇAS NA COLORAÇÃO DA PELE: durante o processo de cicatrização existe a possibilidade da área tratada se tornar mais clara ou mais escura do que a área vizinha. Este efeito, na maioria das vezes, é temporário.

CICATRIZES: o aparecimento de cicatrizes é raro.

Informações Adicionais:

- O participante poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais para preservar a identidade dos participantes. Os resultados serão publicados, mas o nome dos pacientes não aparecerá.
- Não haverá gasto financeiro relacionado ao tratamento para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.

- O participante receberá uma cópia deste termo.

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico de minhas lesões, desde que não permita minha identificação.

Assinatura do paciente

Data: _____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MICROAGULHAMENTO

Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado

Você está sendo convidado a participar deste estudo que irá comparar a os tratamentos com laser e com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne. O MICROAGULHAMENTO é realizado com aparelho cilíndrico (“roller” – empresa MTO) que contém várias microagulhas e que, ao ser passado sobre a pele, age estimulando o colágeno e, assim, melhorando o aspecto das cicatrizes. Você será convidado a comparecer a 3 sessões de microagulhamento na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Antes de cada sessão será aplicado anestésico local em creme. Cada sessão terá duração média de 30 minutos. Serão realizadas análises de suas cicatrizes em consultas com duração média de 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas após o tratamento e 8 semanas após o tratamento.

Declaro que os seguintes itens foram devidamente discutidos e esclarecidos comigo:

- Os benefícios em potencial do procedimento adotado (melhora clínica das lesões);
- A necessidade de repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- As eventuais e possíveis complicações incluindo riscos do procedimento a ser realizado, tais como: reações particulares e inerentes à minha pessoa, período de cicatrização prolongado, infecção, sangramento e manchas;
- A necessidade de avaliação e documentação fotográfica do local a ser aplicado o *roller*, além das fotos de controle durante e após o término do tratamento. As fotos serão apenas para avaliação do resultado e evolução do tratamento e não serão expostas ou divulgadas sem minha prévia autorização.
- A necessidade de comparecimento aos retornos agendados para avaliações pós - procedimento. Estou ciente de que o não comparecimento aos retornos solicitados poderá interferir no resultado do tratamento;
- Não há garantia de se atingir o objetivo desejado, em alguns casos, mesmo ao término do tratamento;
- A importância de não se expor ao sol (bronzear – se) antes e durante o tratamento e, caso ocorra exposição solar, alertar o médico antes da próxima aplicação.

Declaro estar ciente dos seguintes efeitos e riscos do procedimento MICROAGULHAMENTO:

DESCONFORTO: algum desconforto ou dor pode ser experimentado durante o procedimento. Concordo em me submeter à anestesia local, se o médico julgar necessário.

CICATRIZAÇÃO: o procedimento de MICROAGULHAMENTO pode resultar em edema (inchaço), exsudação (secreção), púrpura (manchas roxas) e descamação na área tratada, o que pode requerer uma a duas semanas aproximadamente, para cicatrizar. Uma vez cicatrizada, deve ser aplicado sobre a área tratada, desde a primeira sessão do procedimento, um filtro solar compatível com o tipo de pele, orientação que será dada pelo profissional que realizará o procedimento. Logo após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

MUDANÇAS NA COLORAÇÃO DA PELE: durante o processo de cicatrização existe a possibilidade da área tratada se tornar mais clara ou mais escura do que a área vizinha. Este efeito, na maioria das vezes, é temporário.

SANGRAMENTO: ocorre sangramento leve durante as sessões de tratamento, que, na maioria das vezes, cessa rapidamente após o procedimento, porém após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

Informações Adicionais:

- O participante poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais para preservar a identidade dos participantes. Os resultados serão publicados, mas o nome dos pacientes não aparecerá.
- Não haverá gasto financeiro relacionado ao tratamento para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.
- O participante receberá uma cópia deste termo.

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico de minhas lesões, desde que não permita minha identificação.

Assinatura do paciente

Data: _____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.

ANEXO 5

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO – LASER

Este formulário de assentimento informado é para adolescentes com idade entre 14 e 18 anos com cicatrizes de acne que comparecerão ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que estão sendo convidados à participar do seguinte Projeto de Pesquisa: **Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado.**

Nome: _____

Meu nome é Thaís Cachafeiro, sou médica dermatologista e estou realizando esta pesquisa, que é o meu projeto de mestrado. Queremos saber se laser ou microagulhamento funciona melhor para tratar cicatrizes de acne, mas para isso temos que testar os dois tratamentos nos participantes, para depois ver qual funcionou melhor. Estamos testando os tratamentos nos nossos pacientes que tem cicatrizes de acne, e como elas podem aparecer já em adolescentes, achamos importante testar o tratamento nos adolescentes também.

Você pode escolher se quer participar ou não e pode conversar com qualquer pessoa que escolher sobre a pesquisa antes de tomar sua decisão. Discutimos essa pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Para você participar da pesquisa seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não desejar fazer parte da pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Ninguém estará furioso ou desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer " sim " agora e mudar de idéia depois e tudo continuará bem, e mesmo depois que você concordar em participar e que a pesquisa já tiver começado você pode desistir.

Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que pare a qualquer momento e eu explicarei.

O LASER que vamos usar (laser erbium fracionado não ablativo *ProDeep* 1340 nm) é um aparelho moderno que atua através da luz, estimulando o colágeno da pele e, assim, melhorando as cicatrizes. Você vai ser convidado a vir em 3 sessões de laser na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Cada sessão de tratamento vai durar mais ou menos 30 minutos. Vamos analisar suas cicatrizes em consultas que vão durar mais ou menos 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas depois do tratamento e 8 semanas depois do tratamento.

Para que o tratamento funcione e que possamos descobrir qual tratamento funciona melhor é importante que você:

- Venha repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- Nos deixe tirar fotos antes durante e depois que o tratamento terminar. Essas fotos são sigilosas e outras pessoas não vão ver elas sem que você autorize
- Venha nos dias marcados depois do tratamento para vermos como você ficou e como estão as suas cicatrizes.
- Saiba que pode ser que o tratamento não funcione e que suas cicatrizes não melhorem.
- Não vá ao sol sem protetor solar ou por muito tempo antes do tratamento e enquanto estiver em qualquer uma das fases do o tratamento, e se isso acontecer é importante que você nos avise.

Esse tratamento tem riscos que são pequenos mas que você deve saber que eles podem acontecer:

- Ficar com manchas na pele, que na maioria dos casos vão desaparecer com o tempo
- Durante o tratamento pode doer um pouco. Se você achar que está doendo muito podemos colocar um anestésico em pomada ou fazer uma injeção de anestésico para que diminua a dor. A injeção dói na hora mas logo a dor passa.
- Nos primeiros dias depois do tratamento o seu rosto pode ficar vermelho, podem aparecer bolhas, manchas vermelhas ou casquinhas que demoram duas semanas para desaparecerem. Se você ficar com muita dor em casa ou se achar que está muito vermelho, fale para os seus pais ou para mim. Se precisar pode vir tirar dúvidas ou ser avaliado. Pode vir ao hospital antes da sua próxima consulta que iremos lhe atender.

Tem outras informações importantes que você deve saber:

- Você pode desistir de participar da pesquisa em qualquer momento.
- As informações sobre você serão coletadas na pesquisa e ninguém, exceto os investigadores poderão ter acesso a elas.
- Depois que terminarmos a pesquisa, iremos falar com mais pessoas, cientistas e outros, sobre a pesquisa. Faremos isto escrevendo e compartilhando relatórios e indo para as reuniões com pessoas que estão interessadas no trabalho que fazemos. Todos esses outros cientistas e pessoas com quem iremos falar ficaram sabendo dos resultados do trabalho, mas não aparecerá nos papéis que vamos mostrar para eles nem o seu nome, nem fotos em que você possa ser identificado.
- Eu e os outros pesquisadores estamos disponíveis caso você queira tirar dúvidas sobre a pesquisa.

Você pode me perguntar agora ou depois as suas dúvidas. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos

ver. Se você quiser falar com outra pessoa tal como o seu professor ou médico ou outro familiar, não tem problema.

Eu entendi como vai funcionar a pesquisa, e tudo que está escrito neste formulário e aceito participar da pesquisa. Também aceito que tirem fotos minhas para a pesquisa.

Ass. _____

Ass. Responsável: _____

Ass. Pesquisador: _____

Data: _____

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.

ANEXO 6

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO – MICROAGULHAMENTO

Este formulário de assentimento informado é para adolescentes com idade entre 14 e 18 anos com cicatrizes de acne que comparecerão ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que estão sendo convidados à participar do seguinte Projeto de Pesquisa: **Comparação entre laser erbio fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado.**

Nome: _____

Meu nome é Thaís Cachafeiro, sou médica dermatologista e estou realizando esta pesquisa, que é o meu projeto de mestrado. Queremos saber se laser ou microagulhamento funciona melhor para tratar cicatrizes de acne, mas para isso temos que testar os dois tratamentos nos participantes, para depois ver qual funcionou melhor. Estamos testando os tratamentos nos nossos pacientes que tem cicatrizes de acne, e como elas podem aparecer já em adolescentes, achamos importante testar o tratamento nos adolescentes também.

Você pode escolher se quer participar ou não e pode conversar com qualquer pessoa que escolher sobre a pesquisa antes de tomar sua decisão. Discutimos essa pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Para você participar da pesquisa seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não desejar fazer parte da pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Ninguém estará furioso ou desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer " sim " agora e mudar de idéia depois e tudo continuará bem, e mesmo depois que você concordar em participar e que a pesquisa já tiver começado você pode desistir.

Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que pare a qualquer momento e eu explicarei.

O MICROAGULHAMENTO é feito com aparelho cilíndrico (“roller” – empresa MTO) que tem várias microagulhas e que, ao ser passado sobre a pele, estimula o colágeno e, assim, melhora o aspecto das cicatrizes. Você vai ser convidado a vir em 3 sessões de microagulhamento na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Cada sessão de tratamento vai durar mais ou menos 30 minutos. Vamos analisar suas cicatrizes em consultas que vão durar mais ou menos 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas depois do tratamento e 8 semanas depois do tratamento.

Para que o tratamento funcione e que possamos descobrir qual tratamento funciona melhor é importante que você:

- Venha repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- Nos deixe tirar fotos antes durante e depois que o tratamento terminar. Essas fotos são sigilosas e outras pessoas não vão ver elas sem que você autorize
- Venha nos dias marcados depois do tratamento para vermos como você ficou e como estão as suas cicatrizes.
- Saiba que pode ser que o tratamento não funcione e que suas cicatrizes não melhorem.
- Não vá ao sol sem protetor solar ou por muito tempo antes do tratamento e enquanto estiver em qualquer uma das fases do o tratamento, e se isso acontecer é importante que você nos avise.

Esse tratamento tem riscos que são pequenos mas que você deve saber que eles podem acontecer:

- Ficar com manchas na pele, que na maioria dos casos vão desaparecer com o tempo
- Durante o tratamento pode doer um pouco. Se você achar que está doendo muito podemos parar um pouco e continuar só se você concordar.
- Ocorre sangramento leve durante as sessões de tratamento, que, na maioria das vezes, para rapidamente depois do procedimento, mas depois de cada sessão, a pele pode ficar vermelha e sensível por alguns dias.
- Nos primeiros dias depois do tratamento podem aparecer bolhas, manchas vermelhas ou casquinhas que demoram duas semanas para desaparecerem. Se você ficar com muita dor em casa ou se achar que está muito vermelho, fale para os seus pais ou para mim. Se precisar pode vir tirar dúvidas ou ser avaliado. Pode vir ao hospital antes da sua próxima consulta que iremos lhe atender.

Tem outras informações importantes que você deve saber:

- Você pode desistir de participar da pesquisa em qualquer momento.
- As informações sobre você serão coletadas na pesquisa e ninguém, exceto os investigadores poderão ter acesso a elas.
- Depois que terminarmos a pesquisa, iremos falar com mais pessoas, cientistas e outros, sobre a pesquisa. Faremos isto escrevendo e compartilhando relatórios e indo para as reuniões com pessoas que estão interessadas no trabalho que fazemos. Todos esses outros cientistas e pessoas com quem iremos falar ficaram sabendo dos resultados do trabalho, mas não aparecerá nos papéis que vamos mostrar para eles nem o seu nome, nem fotos em que você possa ser identificado.
- Eu e os outros pesquisadores estamos disponíveis caso você queira tirar dúvidas sobre a pesquisa.

Você pode me perguntar agora ou depois as suas dúvidas. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos

ver. Se você quiser falar com outra pessoa tal como o seu professor ou médico ou outro familiar, não tem problema.

Eu entendi como vai funcionar a pesquisa, e tudo que está escrito neste formulário e aceito participar da pesquisa. Também aceito que tirem fotos minhas para a pesquisa.

Ass. _____

Ass. Responsável: _____

Ass. Pesquisador: _____

Data: _____

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.

ANEXO 7

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - LASER

Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado

Seu filho/filha _____, está sendo convidado a participar deste estudo que irá comparar a os tratamentos com laser e com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne. O LASER utilizado (laser erbium fracionado não ablativo *ProDeep* 1340 nm) é um aparelho moderno que atua através da luz, estimulando o colágeno presente na pele e, assim, melhorando o aspecto das cicatrizes. Seu filho/filha será convidado a comparecer a 3 sessões de laser na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Cada sessão terá duração média de 30 minutos. Serão realizadas análises de suas cicatrizes em consultas com duração média de 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas após o tratamento e 8 semanas após o tratamento.

Declaro que os seguintes itens foram devidamente discutidos e esclarecidos comigo:

- Os benefícios em potencial do procedimento adotado (melhora clínica das lesões);
- A necessidade de repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- As eventuais e possíveis complicações incluindo riscos do procedimento a ser realizado, tais como: reações particulares e inerentes à minha pessoa, período de cicatrização prolongado, infecção, cicatrizes, sangramento e manchas;
- A necessidade de avaliação e documentação fotográfica do local a ser aplicado o LASER, além das fotos de controle durante e após o término do tratamento. As fotos serão apenas para avaliação do resultado e evolução do tratamento e não serão expostas ou divulgadas sem minha prévia autorização.
- A necessidade de comparecimento aos retornos agendados para avaliações pós - procedimento. Estou ciente de que o não comparecimento aos retornos solicitados poderá interferir no resultado do tratamento.
- Não há garantia de se atingir o objetivo desejado, em alguns casos, mesmo ao término do tratamento;
- A importância de não se expor ao sol (bronzear – se) antes e durante o tratamento e, caso ocorra exposição solar, alertar o médico antes da próxima aplicação.

Declaro estar ciente dos seguintes efeitos e riscos do procedimento LASER:

DESCONFORTO: algum desconforto ou dor pode ser experimentado durante o procedimento a LASER. Concordo em me submeter à anestesia local, se o médico julgar necessário.

CICATRIZAÇÃO: o procedimento a LASER pode resultar em edema (inchaço), exsudação (secreção), formação de bolhas, púrpura (manchas roxas), crostas e descamação na área tratada, o que pode requerer uma a duas semanas aproximadamente, para cicatrizar. Uma vez cicatrizada, deve ser aplicado sobre a área tratada, desde a primeira sessão do procedimento, um filtro solar compatível com o tipo de pele, orientação que será dada pelo profissional que

realizará o procedimento. Logo após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

MUDANÇAS NA COLORAÇÃO DA PELE: durante o processo de cicatrização existe a possibilidade da área tratada se tornar mais clara ou mais escura do que a área vizinha. Este efeito, na maioria das vezes, é temporário.

CICATRIZES: o aparecimento de cicatrizes é raro.

Informações Adicionais:

- O participante poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais para preservar a identidade dos participantes. Os resultados serão publicados, mas o nome dos pacientes não aparecerá.
- Não haverá gasto financeiro relacionado ao tratamento para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.

- O participante receberá uma cópia deste termo.

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, que meu filho/filha participe da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico das lesões do meu filho/filha, desde que não permita identificação.

Data: _____

Assinatura do responsável

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.

ANEXO 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MICROAGULHAMENTO

Comparação entre laser erbium fracionado não ablativo 1340 nm e microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne: ensaio clínico randomizado

Seu filho/filha _____, está sendo convidado a participar deste estudo que irá comparar a os tratamentos com laser e com a técnica de microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne. O MICROAGULHAMENTO é realizado com aparelho cilíndrico (“roller” – empresa MTO) que contém várias microagulhas e que, ao ser passado sobre a pele, age estimulando o colágeno e, assim, melhorando o aspecto das cicatrizes. Seu filho/filha será convidado a comparecer a 3 sessões de microagulhamento na face com intervalos de 6 semanas entre elas. Antes de cada sessão será aplicado anestésico local em creme. Cada sessão terá duração média de 30 minutos. Serão realizadas análises de suas cicatrizes em consultas com duração média de 20 minutos cada, antes do tratamento, 2 semanas após o tratamento e 8 semanas após o tratamento.

Declaro que os seguintes itens foram devidamente discutidos e esclarecidos comigo:

- Os benefícios em potencial do procedimento adotado (melhora clínica das lesões);
- A necessidade de repetir o procedimento 3 (três) vezes;
- As eventuais e possíveis complicações incluindo riscos do procedimento a ser realizado, tais como: reações particulares e inerentes à minha pessoa, período de cicatrização prolongado, infecção, sangramento e manchas;
- A necessidade de avaliação e documentação fotográfica do local a ser aplicado o *roller*, além das fotos de controle durante e após o término do tratamento. As fotos serão apenas para avaliação do resultado e evolução do tratamento e não serão expostas ou divulgadas sem minha prévia autorização.
- A necessidade de comparecimento aos retornos agendados para avaliações pós - procedimento. Estou ciente de que o não comparecimento aos retornos solicitados poderá interferir no resultado do tratamento.
- Não há garantia de se atingir o objetivo desejado, em alguns casos, mesmo ao término do tratamento;
- A importância de não se expor ao sol (bronzear – se) antes e durante o tratamento e, caso ocorra exposição solar, alertar o médico antes da próxima aplicação.

Declaro estar ciente dos seguintes efeitos e riscos do procedimento MICROAGULHAMENTO:

DESCONFORTO: algum desconforto ou dor pode ser experimentado durante o procedimento. Concordo em me submeter à anestesia local, se o médico julgar necessário.

CICATRIZAÇÃO: o procedimento de MICROAGULHAMENTO pode resultar em edema (inchaço), exsudação (secreção), púrpura (manchas roxas) e descamação na área tratada, o que pode requerer uma a duas semanas aproximadamente, para cicatrizar. Uma vez cicatrizada, deve ser aplicado sobre a área tratada, desde a primeira sessão do procedimento, um filtro solar compatível com o tipo de pele, orientação que será dada pelo profissional que realizará o procedimento. Logo após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

MUDANÇAS NA COLORAÇÃO DA PELE: durante o processo de cicatrização existe a possibilidade da área tratada se tornar mais clara ou mais escura do que a área vizinha. Este efeito, na maioria das vezes, é temporário.

SANGRAMENTO: ocorre sangramento leve durante as sessões de tratamento, que, na maioria das vezes, cessa rapidamente após o procedimento, porém após cada sessão, a pele poderá ficar avermelhada e sensível por alguns dias.

Informações Adicionais:

- O participante poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais para preservar a identidade dos participantes. Os resultados serão publicados, mas o nome dos pacientes não aparecerá.
- Não haverá gasto financeiro relacionado ao tratamento para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.
- O participante receberá uma cópia deste termo.

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, que meu filho/filha participe da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico de lesões do meu filho/filha, desde que não permita identificação.

Data: _____

Assinatura do responsável

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Thaís Cachafeiro (Fone: 3359 8570/81349246), Dra. Gabriela Escobar (Fone: 3359 8570), Dra. Gabriela Maldonado (Fone: 33598571), Dra Tânia Cestari (Fone: 3359 8571) e Dr Oly Corleta

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 33598304 para esclarecimentos éticos.