

Microagulhamento e distribuição transepidermica de drogas

Microneedling and transepidermal distribution of drugs

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041265>

RESUMO

Microagulhamento ou indução percutânea de colágeno é procedimento dermatológico minimamente invasivo que usa agulhas para criar orifícios ou microcanais na pele. Tem como objetivo induzir formação de colágeno, neovascularização e produção de fatores de crescimento. Há aumento da procura por ser procedimento relativamente simples, com bom custo/benefício, seguro e com resultados satisfatórios. Trata áreas localizadas, e estudos estão se desenvolvendo para avaliar seu potencial em inflamações, discromias e fotodano. O uso terapêutico inclui tratamento de cicatrizes de acne, estrias, ríndes, melasma, hiperidrose, alopecia. Atualmente tem sido usado para distribuição transepidermica de ativos e vacinas.

Palavras-Chave: Acne vulgar; Alopecia; Cicatrização; Cicatriz; Colágeno; Indução percutânea de colágeno; Procedimentos cirúrgicos dermatológicos; Rejuvenescimento; Resultado de tratamento

ABSTRACT

Microneedling or Percutaneous Collagen Induction is a minimally invasive dermatological procedure that utilizes needles to create orifices or in the skin. Its aim is to induce collagen formation, neovascularization and production of growth factors. There is increased demand because it is a relatively simple procedure, cost-effective, safe and that yields satisfactory results. It treats localized areas and studies are being done to evaluate its role in inflammation, dyspigmentation, and photodamage. The therapeutic use includes the treatment of acne scars, stretch marks, wrinkles, melasma, hyperhidrosis, alopecia. Lately, it has been used for the transepidermal distribution of active compounds and vaccines.

Keywords: *Acne vulgaris; Alopecia; Collagen rejuvenation; Dermatologic surgical procedures; Percutaneous collagen induction; Treatment outcome; Wound healing*

INTRODUÇÃO

Microagulhamento (MA), também conhecido como terapia de indução percutânea de colágeno (IPCA), envolve a realização de puncturas repetidas na pele utilizando microagulhas esterilizadas.^{1,2} Sua concepção original data de 1995, quando Orentreich *et al.* desenvolveram o conceito de subincisão com o uso de agulhas hipodérmicas para a quebra das traves fibróticas no tratamento de cicatrizes deprimidas.³ Três anos depois, Camirand e Doucet reportaram melhora significativa na aparência clínica e textura de cicatrizes cirúrgicas por meio de dermoablação com agulhas utilizando um equipamento para tatuagens.⁴ Em 2000 o primeiro instrumento de MA foi utilizado para tratar ríndes faciais e flacidez cutânea. Em 2006, Desmond Fernandes desenvolveu o primeiro instrumento para MA denominado Dermaroller^{®5} (Environ, África do Sul).

Artigos de Revisão

Autores:

Cintia Santos Braghiroli¹
Luciana Archetti Conrado¹

¹ Integra Dermatologia - São Paulo (SP), Brasil

Correspondência para:

Luciana Archetti Conrado
Avenida Pavão, 955
Moema
04516-012, São Paulo, SP
Brasil

E-mail: luciana@lucianaconrado.com.br

Data de recebimento: 01/10/2018

Data de aprovação: 08/12/18

Trabalho realizado na clínica
Integra Dermatologia, São Paulo
(SP), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



MATERIAIS E MÉTODOS

Os estudos selecionados para esta revisão foram escolhidos mediante busca realizada no PubMed. Os termos de busca utilizados foram “microneedling”, “review”, “percutaneous collagen induction therapy”, “microagulhamento”. Artigos publicados em inglês e português foram incluídos na revisão. Foram considerados estudos *in vivo*, e a prioridade coube aos estudos clínicos controlados, prospectivos e retrospectivos assim como artigos de revisão.

ESPECIFICIDADE DOS INSTRUMENTOS

Há uma grande variedade disponível de dispositivos cilíndricos mecânicos, o que os diferencia são o comprimento, a quantidade, o diâmetro e o material das agulhas. Eles agem rolando perpendicularmente sobre a superfície da pele até o aparecimento de sangramento superficial.^{1,3}

O instrumento-padrão de MA, chamado Dermaroller®, contém 192 agulhas de 2mm de comprimento e 0,07mm de diâmetro, e ao ser aplicado 15 vezes sobre a pele resulta em aproximadamente 250 puncturas por cm² em direção à derme papilar dependendo da pressão aplicada, sem causar injúria à epiderme.^{6,7}

Outros instrumentos disponíveis são:^{6,8,9}

Dermaroller® de uso domiciliar: possui agulhas com comprimento inferior a 0,15mm, usado para diminuição do tamanho dos poros, linhas finas e produção de sebo, que podem ser usados de duas a 3x/semana.

Derma-stamp: versão em miniatura do dermaroller, a aplicação é por pressão do dispositivo na pele, disponível em diferentes tamanhos, agulhas de 0,2 a 3 mm de comprimento e usadas para tratamento de cicatrizes localizadas como as da varicela.

Dermapen®: instrumento que se assemelha a uma caneta, com capacidade de ajuste no comprimento das agulhas, utilizado para *resurfacing* mecânico, com agulhas descartáveis.

DermaFrac®: técnica que combina MA com microdermabrasão, terapia por diodo emissor de luz (LED) e infusão de ativos.

Sistemas de entrega com microagulhas: método minimamente invasivo e indolor de administração transepidermica de drogas, usado para vacinas.

Radiofrequência fracionada: agulhas que penetram a pele e liberam ou não corrente elétrica, produzindo dano térmico na epiderme ou derme e consequente neocolagênese.

MECANISMO DE AÇÃO

As micropuncturas causadas pelo MA provocam trauma mecânico controlado e estimulam a produção de colágeno pela ativação da cascata pós-inflamatória e liberação de fatores de crescimento, sem causar danos à epiderme. Com o recrutamento de neutrófilos e plaquetas inicia-se a cascata normal de reparação e cicatrização com a liberação de fatores de crescimento como TGF-alfa, TGF-beta, e os derivados de plaquetas (PDGF) resultando em deposição de colágeno pelos fibroblastos.^{2,10}

Em estudo conduzido por Lima *et al.* (2013),¹¹ cujo objetivo foi estabelecer a relação do comprimento das agulhas com

a profundidade do dano, propôs-se uma classificação de acordo com a análise histológica de fragmentos de pele de porco:

Injúria leve (agulhas de 0,5mm), uso principalmente para distribuição transepidermica de drogas (DD) (no inglês, *drug delivery*) e rugas (RÍTIDES) finas;

Injúria moderada (agulhas de 1 e 1,5mm), uso para rugas (RÍTIDES) médias;

Injúria profunda (agulhas de 2 e 2,5mm), uso para cicatrizes deprimidas e estrias.¹¹

Há três fases no processo de cicatrização que previsivelmente seguem a ordem descrita por Falabella e Falanga:¹²

1. Liberação pelas plaquetas e neutrófilos de fatores de crescimento de tecido conjuntivo, TGF-beta, PDGF e proteína ativadora do tecido conjuntivo. Esses fatores aumentam a produção de matriz intracelular.
2. Os monócitos também liberam fatores de crescimento que aumentam a produção de colágeno, elastina e glicosaminoglicanas (GAGs). Após cinco dias ocorre a formação de matriz de fibronectina, com fibroblastos alinhados, o que determina a deposição de colágeno
3. Aumento na expressão do(s) gene(s) e proteína(s) ligados à produção de colágeno, de glicosaminoglicanas e fatores de crescimento (fibroblastos, endotelial e epidérmico), importantes para melhora dos aspectos clínicos do envelhecimento. Observa-se aumento quantitativo e qualitativo das fibras de colágeno na derme papilar e reticular que se distribuem em padrão de treliça, diferente do padrão paralelo encontrado em tecidos cicatriciais. A neovascularização e neocolagênese resultam em melhora das cicatrizes e do seu aspecto.

Estudos mostram que em cinco dias ocorre a formação de matriz de fibronectina seguida da deposição de colágeno tipo III que persiste durante período que varia de cinco a sete anos.¹ Seis meses após quatro sessões de MA com intervalos de 30 dias, houve aumento de 400% na deposição de colágeno e elastina, com aumento da espessura da camada de células espinhosas.^{6,13}

MICROAGULHAMENTO E DRUG DELIVERY

MA com *drug delivery* (DD) é método para administração de substâncias por via transepidermica em que cada agulha penetra a pele seguindo-se a aplicação de ativos tópicos.^{2,14}

Demonstraram-se resultados promissores no tratamento de cicatrizes atróficas, alopecia, queratoses actínicas e desordens da pigmentação como melasma.¹⁴ A comprovação da eficácia no tratamento do vitiligo permanece limitada.

Dentre os inúmeros estudos realizados, destacam-se o de Aust *et al.* (2008) que mostrou, após oito semanas, aumento de 140% na espessura da epiderme com uso de MA seguido da aplicação de produto com as vitaminas A e C.^{1,13} Quando comparado ao uso do antioxidante isolado, o aumento de espessura da epiderme foi de 22%.

Bal *et al.* (2008) utilizaram microscopia por escaneamento a laser para analisar a dinâmica de absorção passiva da fluoresceína na profundidade dos microcanais criados após o MA. O pico

de absorção da substância foi após cinco minutos, declinando nos dez minutos seguintes e voltando ao parâmetro basal após 15 minutos.^{15,16}

O estudo conduzido por Gordon *et al.* mostrou que o intervalo de tempo de cinco a 30 minutos parece ser o melhor para aplicar e massagear substâncias ou plasma rico em plaquetas (PRP) nos microcanais criados pelo MA.¹⁷ Esses achados impactam no tempo e máxima absorção que o agente tópico irá exercer se aplicado imediatamente após MA.

O uso de lasers para DD (em inglês, “Laser Assisted Drug Delivery [LAAD]) foi descrito em 1987 inicialmente com os lasers ablativos.^{18,19} O laser fracionado ablativo (LFA) produz pequenos canais de ablação tendo como principais parâmetros de controle a densidade dos canais e a profundidade das zonas microscópicas de ablação (ZMA).^{20,21} A densidade representa a área da superfície que sofreu ablação, determinada pelo diâmetro da ponteira do laser (*spot size*) e pelo número de canais por unidade de pele. A profundidade dos canais é controlada pela fluência do laser (energia de pulso) e representa a extensão da ZMA.^{20,21} Modificações nos parâmetros podem influenciar a quantidade e biodistribuição do ativo, favorecendo o aumento da eficácia clínica e os alvos do tratamento.¹⁸

Na avaliação de 16 estudos pré-clínicos, Haedersdal *et al.* evidenciaram aumento na absorção de substâncias após tratamento com LFA.¹⁸ Na literatura, o uso do ácido aminolevulínico (MAL) para tratamento de queratoses actínicas parece mostrar o melhor nível de evidência.²² Embora nesses estudos não tenham ocorrido efeitos adversos, o DD após o LFA traz o risco de absorção sistêmica das drogas, principalmente quando realizado em áreas extensas.

APLICAÇÕES CLÍNICAS E RESULTADOS

O MA resulta em melhora significativa de cicatrizes, estrias e ríides, com curto período de recuperação e efeitos adversos limitados.⁶ Os resultados clínicos obtidos são consequência do estímulo da cascata de reparação tecidual, com aumento na produção de colágeno.² Inúmeros estudos publicados têm demonstrado as alterações histológicas induzidas por esse tratamento e sua eficácia clínica. Suas melhores indicações incluem cicatrizes de acne, ríides periorbitárias e periorais, flacidez, cicatrizes hipertróficas, melasma e alopecias.¹

CICATRIZES DE ACNE

As alterações histológicas pelo uso do MA para o tratamento das cicatrizes de acne foram estudadas por El-Domyati *et al.* (2018) em 10 pacientes com cicatrizes de acne atróficas na face por meio de biópsias prévias e após sessões de MA.²³ Demonstraram aumento significativo na produção de colágenos tipo I, III e VII e diminuição da elastina ao final do tratamento ($p < 0,05$). Os pacientes referiram dor de moderada intensidade e edema que regrediu em até 24 horas, sem outros sintomas adversos.^{2,23} Referiram também melhora na aparência da cicatriz (51-60% dos pacientes), na textura da pele (40-50%) após 90 dias (seis sessões) e relataram satisfação com o procedimento (80-85%).⁷ As cicatrizes do tipo “box” apresentaram melhora (50-70%) após três a cinco sessões com intervalos de duas a quatro semanas. Da mesma forma também mostraram bons resultados com o MA as estrias, cicatrizes atróficas e contraturas em decorrência de queimaduras (Tabela 1).^{1,23}

Embora ainda com poucos estudos e inconclusivos, a utilização de plasma rico em plaquetas (PRP) associado ao MA para cicatrizes de acne tem sido descrita.²³ Acredita-se que as plaquetas ativadas e aplicadas após o procedimento estimulem a liberação de fatores de crescimento tais como VEGF, PDGF, IGF. Em um estudo (El-Domyati *et al.*, 2018) foram observados resultados promissores com essa associação quando comparados com o tratamento das cicatrizes de acne apenas com o MA ($p = 0,015$).²³ Fabrocini *et al.* (2011) propuseram que o PRP poderia melhorar a resposta à cicatrizaçã de feridas, pela presença de fatores de crescimento autólogos.²⁴ Esses autores demonstraram que seu uso associado ao MA foi mais efetivo do que o do MA isolado.

Alguns estudos compararam resultados entre laser e MA. Cachafeiro *et al.* compararam o uso do laser erbium não ablativo (1340nm) com o MA em cicatrizes atróficas de acne.²⁵ Os pacientes ($n = 46$) foram randomizados em dois grupos que receberam três sessões mensais. Ambos os grupos apresentaram melhora, sem diferenças significativas entre eles.²⁵ No entanto, o grupo tratado com o laser relatou eritema prolongado (em média de três dias) e hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI), não observados no grupo do MA, que relatou eritema por apenas um dia, sem HPI.²⁵

TABELA 1: Estudos sobre o tratamento de cicatrizes de acne

| Tipo de cicatriz | Autor | Tratamento | Comprimento da agulha | Amostra (n) | Número de sessões | Resultados | Desenho do estudo |
|---------------------------|---|--|-----------------------|-------------|----------------------------|---|----------------------------|
| Cicatriz atrófica de acne | El-Domyati <i>et al.</i> , 2015 ²⁶ | Derma-roller ^R | 1,5mm | 10 | 6 (intervalo de 2 semanas) | Aumento nos colágenos tipo I, III, VII, assim como novo colágeno sintetizado ao final do tratamento ($p < 0,05$). Pacientes reportaram satisfação de 80-85% com o tratamento ($p < 0,01$) | Estudo clínico prospectivo |
| Cicatriz atrófica de acne | Cachafeiro <i>et al.</i> , 2016 ²⁵ | Laser Erbium não ablativo 1340nm +/- Derma-roller ^R | 2mm | 46 | 3 (intervalo de 4 semanas) | Ambos os grupos tiveram melhora no grau das cicatrizes de acne, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,264$) | |

CICATRIZES HIPERTRÓFICAS

O tratamento das cicatrizes hipertróficas tem associado o MA ao DD em profundidade dérmica. Foi demonstrada por Aust *et al.* melhora significativa das cicatrizes hipertróficas pós-queimaduras em estudo com pacientes ($n = 16$) que utilizaram vitamina A e C por 30 dias antes do tratamento visando aumentar a produção de colágeno.^{2,13}

Obeve-se média do escore VAS (escala objetiva analógica visual) anterior ao tratamento de 4.5. Essa escala tem valores de 1 a 10, com o valor 10 representado o maior grau de satisfação em relação à aparência da cicatriz. A avaliação após o tratamento com uma a quatro sessões do MA seguida da aplicação tópica de vitaminas A e C duas vezes ao dia, mostrou melhora na escala de avaliação para 8.5. A análise histológica (com *punch* de 3mm e colorações Van-Gieson e Hematoxilina-eosina) após um ano mostrou aumento quantitativo da deposição de colágeno e elastina e melhora qualitativa das fibras.

RÍTIDES

O uso do MA para o tratamento de ríides faciais foi demonstrado em alguns estudos. Fabbrocini *et al.* obtiveram melhora de dois pontos na Escala de Intensidade de Ríides após o MA.²⁷ El-Domyati *et al.* após seis sessões de MA relataram aumento significativo nos colágenos tipo I, III e VII e nos níveis de tropoelastina.²³ A melhora da flacidez, resultando em contração (*tightening*) por meio do MA ocorre possivelmente pela reorganização das fibras colágenas existentes e pelo aumento simultâneo na produção de novos componentes estruturais dérmicos.²³ O aumento do colágeno dérmico e das fibras elásticas explica o mecanismo pelo qual ocorre diminuição e suavização das ríides após o MA.

ALOPECIAS

O tratamento consiste no uso de um dispositivo cilíndrico com o comprimento das agulhas variando entre 0,5 e 1,5mm, aplicado sobre a área a ser tratada em diversas direções: vertical, horizontal e diagonal, aproximadamente de 15 a 20 vezes, produzindo em média 250 canais em área de um centímetro quadrado.^{2,17} O objetivo (*end point*) é conseguir sangramento tipo orvalho ou eritema moderado (Tabela 2).

Recentemente, o uso do MA no tratamento de doenças dos cabelos tem-se tornado frequente e com inúmeros estudos publicados. Acredita-se que o MA estimule as células-tronco das papilas dérmicas, aumente o fluxo sanguíneo para os folículos pilosos induzindo o recrutamento de fatores de crescimento e a sinalização de vias que induzem a restauração capilar.³ Estudos mostram que após o procedimento ocorre a liberação de PDGF, EGF, ativação do *bulge*, além de aumento na expressão de Wnt 3a e Wnt10b,^{28,29} genes que codificam proteínas envolvidas nas vias de sinalização. Todos esses fatores estimulam as células-tronco da papila dérmica e induzem o crescimento capilar.

No primeiro ensaio clínico controlado, randomizado, com avaliador sem informações sobre os grupos (avaliador cego) realizado em pacientes de alopecia androgenética (AAG) leve a moderada ($n = 100$), e com idades de 20 a 35 anos, Dhuran

et al. distribuíram aleatoriamente a amostra em dois grupos de 50 indivíduos.³⁰ Um grupo foi tratado com sessões semanais de MA associado ao minoxidil 5% solução, duas vezes ao dia, iniciando após 24 horas do procedimento, e o outro grupo fez uso do minoxidil isoladamente. Após 12 semanas o grupo do MA mostrou aumento significativo na contagem de fios (91,4 fios por cm^2) em relação ao grupo-controle (22,2 fios por cm^2) ($P = 0,039$). Houve concordância entre avaliador e participantes quanto à superioridade do tratamento com MA e minoxidil quando comparado ao grupo-controle, resultado mantido durante oito meses após a última sessão de MA. O crescimento dos fios foi evidenciado após seis semanas do MA, comparado às dez semanas no grupo do minoxidil como único tratamento.

Esse mesmo autor acompanhou quatro pacientes do sexo masculino com AGA (idades de 28, 30, 35, 40) e resistentes à finasterida e ao Minoxidil.³¹ Nos seis meses de tratamento, fizeram MA associado ao uso de minoxidil e finasterida, recebendo quatro sessões semanais, seguidas de duas sessões a cada 15 dias (total de 15 sessões). Os resultados foram avaliados, e aproximadamente 50% dos pacientes relataram melhora relativa à nota máxima do escore utilizado.

O estudo de Kim *et al.* do MA em ratos sem pelos resultou em melhor crescimento de fios em relação ao grupo-controle.^{28,29} Houve aumento na regulação de Wnt-3, Beta-catenina, fatores de crescimento endotelial, Wnt10b mRNA e também da expressão de proteínas. A Wnt/b-catenina estimula a morfogênese e o crescimento dos cabelos.

Farid *et al.* (2016) acompanharam 40 pacientes do sexo feminino com AGA comparando o uso de MA associado a mesoterapia com PRP e o uso de minoxidil 5% como monoterapia.^{32,33} No primeiro grupo, o uso do PRP no couro cabeludo teve como objetivo estimular a liberação de fatores de crescimento como VEGF, PDGF, IGF, levando ao aumento da vascularização e ao crescimento das células das papilas dérmicas, do folículo piloso e à produção de novos fios de cabelos. Após a aplicação de dispositivo com 0,5mm até eritema moderado, foi instilada solução de PRP (1ml) seguida de nova aplicação do dispositivo. O grupo-controle fez uso de minoxidil 5%, duas vezes ao dia durante seis meses. Observou-se crescimento dos fios entre 12 e 28 semanas após início do tratamento. Ambos os grupos mostraram aumento na contagem do número de fios. Os autores concluíram que a monoterapia com minoxidil foi efetiva e deve permanecer como primeira opção de tratamento baseado na melhora na contagem de fios e no mais rápido tempo de crescimento. Esses achados levaram os autores a recomendar o MA com PRP como a segunda opção de tratamento nos pacientes com ausência de resposta ao minoxidil tópico.³³

Um estudo-piloto de Lee *et al.* (2013) avaliou mulheres ($n = 11$) com média de idade de 41,4 anos com alopecia de padrão feminino (AAGF).³⁴ Metade do couro cabeludo foi tratada com cinco sessões semanais de aplicação de produto tópico (composto de fatores de crescimento de fibroblastos, de endotélio, de insulina-like, de queratinócitos, de células-tronco e superóxido dismutase) seguido de MA com agulhas de 0,5mm. A

TABELA 2: Estudos sobre o tratamento de alopecias

| Tipo de alopecia | Autor | Ano | Amostra (n) | Grupo tratamento | Grupo-controle | Resultados | Desenho do estudo |
|------------------------|---|------|-------------|--|--|--|---|
| Alopecia Androgenética | Dhurat <i>et al.</i> ³⁰ | 2013 | 100 | MA 1x/semana + Minoxidil 5% 1ml 2x/dia | Minoxidil 5% 1ml 2x/dia | Grupo do MA - contagem de fios 91,4 versus 22,2 (p = 0,039) | Estudo controlado, randomizado, avaliador cego, duração de 12 semanas |
| Alopecia Androgenética | Dhurat <i>et al.</i> ³¹ | 2015 | 4 | 15 sessões de MA em seis meses (além da manutenção do uso de Finasterida VO e Minoxidil 5% tópico) | N/A | MA estimulou o crescimento de novos fios em > 75% em três pacientes e > 50% em um paciente | Série de casos, quatro pacientes, duração de seis meses |
| Alopecia Androgenética | Farid <i>et al.</i> ³² | 2016 | 40 | PRP + MA 1x/ mês durante seis meses | Minoxidil 5% 1ml 2x/dia | Ambos os tratamento estimularam crescimento de fios, e paciente ficaram igualmente satisfeitos. Porém, o uso do Minoxidil 5% atingiu resultados mais rapidamente | Estudo controlado, randomizado, avaliador cego |
| Alopecia Androgenética | Lee <i>et al.</i> ³⁴ | 2013 | 11 | Aplicação de fatores de crescimento seguido da realização do MA em metade do couro cabeludo de cada paciente | Aplicação de solução salina seguida da realização do MA em metade do couro cabeludo de cada paciente | A média de contagem de fios foi de 52.91+/- 10.85 no lado tratado versus 45.91+/- 9.98 no lado-controle do couro cabeludo | Estudo placebo, controlado, cego, scalp-split, duração de cinco semanas |
| Alopecia Areata | Chandrashekar <i>et al.</i> ³⁵ | 2014 | 2 | Triancinolona tópica aplicada antes e depois do MA, três sessões com intervalos de três semanas entre cada | N/A | Excelente restauração do crescimento capilar | Série de casos de dois pacientes, nove semanas de acompanhamento |

outra metade do couro cabeludo foi usada como controle (aplicação de solução salina seguida de MA). A metade tratada com a combinação de MA associado ao produto tópico mostrou mais de 10% de aumento no crescimento capilar a partir da quinta semana quando comparado com o controle.

Chandrashekar *et al.* (2014) demonstraram tratamento de sucesso em pacientes com alopecia areata utilizando MA e aplicação tópica de triancinolona.³⁵ Esses pacientes não responderam ao tratamento prévio com triancinolona injetável no couro cabeludo, esteroides e minoxidil 5% tópico. A solução tópica de triancinolona (0,1ml) foi aplicada nas áreas afetadas, seguida do MA com agulhas de 1,5mm e de nova aplicação de triancinolona, três aplicações com intervalos de três semanas. Os pacientes mostraram melhora no crescimento dos fios após cada sessão.

MELASMA

O MA parece apresentar bons resultados no clareamento do melasma recalcitrante, porém o mecanismo de ação ainda não foi esclarecido.

Lima *et al.* (2017) estudaram pacientes com melasma submetidos a duas sessões de MA, com agulhas de 1,5mm e intervalo de 30 dias entre as sessões.³⁶ Após 24 horas do MA, aplicação de fórmula tripla de Kligman (Triluma[®]) e de fotoprotetor de amplo espectro. Houve melhora perceptível do melasma em todos os participantes e relato subjetivo de melhora na maciez, textura e brilho da pele, além da manutenção dos resultados no seguimento em seis meses. Todos os pacientes mostraram aumento

da espessura do epitélio, diminuição de melanina na epiderme e aumento na densidade do colágeno na derme superficial (p = 0,03) (Tabela 3).

Em um estudo histológico prévio sobre o uso da tripla combinação no melasma, não foram observados espessamento da epiderme ou alterações na derme superior após seis meses de tratamento.^{36,37} Esses dados reforçam os resultados descritos acima, indicando que o espessamento dérmico foi induzido pelo MA. Ainda mais, há um aumento no DD transepidermico durante pelo menos 72 horas após o procedimento, o que pode também aumentar o efeito da tripla combinação na melanogênese.³⁸

Adicionalmente ao tratamento clássico (combinação tripla e fotoprotetor de amplo espectro), o MA promoveu melhora clínica e histológica do melasma facial recalcitrante.³⁶ Estudos randomizados e controlados adicionais são necessários para investigar regimes de tratamento de MA com intuito de maximizar sua eficácia e a manutenção dos resultados a longo termo.³⁶

Em relação ao uso de clareadores, o MA com DD mostrou melhores resultados do que o tratamento tópico isolado. Budamakuntla *et al.* (2013) observaram em pacientes com melasma moderado a severo (n = 60) melhor resultado no uso de MA associado ao ácido tranexâmico quando comparado com microinjeções de ácido tranexâmico.³⁹ Os pacientes foram observados após três meses (três sessões) com melhora de 35% do Masi no grupo das microinjeções (p < 0,01) comparado a 44% no grupo do MA (p < 0,001). Notavelmente, apenas 26% dos

pacientes que se submeteram a microinjeções atingiram 50% de melhora, comparados a 41% no grupo de MA. Nenhum dos dois grupos relatou efeitos colaterais graves, mas alguns pacientes reportaram desconforto moderado, sensação de queimação e eritema.

A combinação de terapias com MA tem resultados mais favorável no tratamento do melasma quando está associada ao uso diário de fotoprotetor.²

Em um estudo retrospectivo de pacientes com melasma recalcitrante (n = 22) sem resposta ao uso de clareadores e fotoprotetor, foi realizado MA seguido por aplicação de fórmula despigmentante (0,05% tretinoína + 4% hidroquinona + 1% acetona de fluorocinolona) e fotoprotetor diariamente FPS 60.⁴⁰ O procedimento foi repetido após 30 dias. Todos os 22 pacientes reportaram resultados satisfatórios após dois meses de acompanhamento, e a análise de fotografias após 24 meses de acompanhamento em 11 pacientes demonstrou manutenção do clareamento da pele observado no segundo mês de tratamento.⁴⁰

VERRUGAS

Um estudo mostrou bons resultados na associação do MA com bleomicina tópica (0,2-0,5ml) no tratamento de verrugas plantares.⁴¹ Houve boa tolerância à dor e não houve relatos de necrose tecidual, observada quando se utiliza a bleomicina intralesional.

QUERATOSES ACTÍNICAS (Tabela 4)

O uso do MA para o tratamento do campo de cancerização e das queratoses actínicas foi avaliado por Torezan *et al.* (2013) em estudo *split-face* (n = 10).²² Em uma hemiface o MA foi aplicado após sessão de terapia fotodinâmica com metilaminolevulinato (MAL-PDT) e comparado com uso de MAL-PDT isoladamente na outra hemiface. MAL-PDT combinado com MA apresentou resultados superiores em todos os parâmetros estudados²² (incluindo eritema facial e fotoenvelhecimento) quando comparados ao MAL-PDT isolado (p = 0,01).

TABELA 3: Estudos sobre o tratamento de melasma

| Distúrbio de pigmentação | Autor | Tratamento | Comprimento da agulha | Amostra (n) | Número de sessões | Resultados | Desenho do estudo |
|--------------------------|--|--|-----------------------|-------------|----------------------------|--|---|
| Melasma | Lima <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁰ | Fórmula despigmentante (tretinoína 0,05% + hidroquinona 4% + fluocinolona acetona 1%) associado a FPS +/- realização de MA | 2mm | 22 | 2 (intervalo de 4 semanas) | Resultados "bom a muito bom" em 100% dos pacientes e estes reportaram estarem satisfeitos ao tratamento. 50% dos pacientes mantiveram o clareamento das manchas no seguimento de 1 ano após o tratamento | Análise retrospectiva |
| Melasma moderado a grave | Bundamakuntla <i>et al.</i> , 2013 ³⁹ | MA+ aplicação de ácido tranexâmico (AT) tópico | 1,5mm | 60 | 3 (intervalo de 4 semanas) | 44% de melhora no MASI no grupo do AT + MA comparado com 36% de melhora no grupo que usou apenas AT | Ensaio clínico controlado e randomizado |

TABELA 4: Estudos sobre o tratamento de queratoses actínicas

| Autor | Tratamento | Comprimento da agulha | Amostra (n) | Número de sessões | Resultados | Desenho do estudo | Desenho do estudo |
|--|----------------|-----------------------|-------------|-------------------|--|--|---|
| Torezan <i>et al.</i> , 2013 ²² | MAL-PDT +/- MA | 1,5mm | 10 | 1 | A média de redução das QAS foi de 88,3%, mas não houve diferença estatística significativa entre os grupos. O grupo em que foi realizado MA apresentou melhoras ríides e no eritema, além de melhora em todos os parâmetros (p= 0.01) | Ensaio clínico controlado e randomizado, prospectivo, "split-face" | Análise retrospectiva |
| Spencer e Freeman, 2016 ⁴² | ALA-PDT +/- MA | 0,5mm | 19 | 1 | A média de redução das QAS foi de 89,3% no grupo em que foi realizado MA versus 69,5% no grupo em que foi realizado apenas PDT (p < 0.05). 87% dos pacientes do grupo do MA apresentaram melhora das ríides comparado com 11% do outro grupo | Ensaio clínico controlado e randomizado, duplo-cego, prospectivo, "split-face" | Ensaio clínico controlado e randomizado |

Spencer e Freeman (2016) realizaram estudo *split-face* ($n = 20$) randomizado em dois grupos.⁴² Um dos grupos utilizou MA seguido da aplicação de ácido delta-aminolevulínico (ALA-PDT), e o outro grupo apenas ALA-PDT em monoterapia. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos com melhora de 89% das queratoses actínicas no grupo com associação ALA-PDT e MA, e de 69% no grupo com monoterapia.

CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações ao MA são limitadas e incluem acne inflamatória, herpes labial em atividade ou outra infecção na área a ser tratada, predisposição à formação de queloides e imunossupressão. Adicionalmente, é preciso ter cuidado na aplicação concomitante de MA próximo às áreas de injeção de toxina botulínica para evitar sua difusão indesejada.

EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES

O MA é considerado procedimento minimamente invasivo e com poucos efeitos adversos associados. Os mais comuns e esperados incluem eritema moderado e edema localizado que geralmente se resolvem em período de 48 a 72 horas. O sangramento tipo orvalho é limitado a minutos após o procedimento, com aplicação de pressão manual suave e gaze com soro fisiológico gelado. O eritema transitório é o evento adverso mais comum.

A ocorrência de despigmentação já foi uma complicação preocupante em fototipos mais altos. No entanto raramente é observada quando não há exposição solar após o tratamento. Além do mais a análise histológica dos melanócitos após 24 horas do MA não evidenciou alterações epidérmicas ou no número de melanócitos, mostrando que parece ser mínimo o risco de despigmentação indesejada.

Numa série de casos (2014) três pacientes desenvolveram reação granulomatosa pelo uso tópico de sérum de vitamina C após MA.⁴³ O DD durante ou imediatamente após o MA deve ser feito com cautela uma vez que ocorre a formação de canais na epiderme e derme que são portas de entrada para micro-organismos e também podem aumentar a incidência de efeitos adversos possibilitando o desenvolvimento de resposta imune a partículas potencialmente imunogênicas. Entretanto, reações adversas são raras e reações de toxicidade sistêmica não foram relatadas. Os pacientes devem ser orientados a não utilizar produtos que não tenham sido prescritos pelo médico na primeira semana após o MA, pois podem potencialmente induzir reação de hipersensibilidade local ou sistêmica. É recomendado que o DD associado ao MA seja realizado com precaução, pois substâncias não estéreis podem conter partículas que penetram as camadas da pele e podem levar a complicações futuras. Adicio-

nalmente, a aplicação de agentes tópicos na pele imediatamente após o MN deve ser realizada com extrema cautela para evitar as complicações acima referidas. Mais estudos são necessários sobre substâncias transepidérmicas e veículos para DD com intuito de minimizar os riscos de absorção indesejada, reações alérgicas, infecções e outros.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos houve aumento significativo na procura de procedimentos minimamente invasivos, o que sugere que o MA terá lugar específico para pacientes que desejam resultados clínicos sem período prolongado de recuperação. Em geral, o procedimento é eficaz, de baixo custo, com poucos efeitos adversos e é uma opção viável no rejuvenescimento de pacientes com fototipos mais altos.⁴⁴ Em geral é bem tolerado apenas com o uso de anestésicos tópicos quando se utilizam agulhas de até 1 mm. Acima desse comprimento, deve-se avaliar a extensão da área a ser tratada, sendo frequentemente necessária a realização de bloqueio anestésico e/ou anestesia infiltrativa.¹¹

Desde a introdução por Orentreich *et al.* com o conceito de subincisão, que evoluiu por intermédio de Camirand et Doucet e Desmond Fernandez, o MA rapidamente transformou-se em um procedimento dinâmico com uso de equipamentos elétricos e manuais.^{1,4,5} MA é seguro, minimamente invasivo e efetivo no tratamento de numerosas doenças dermatológicas como acne, cicatrizes, ríides e estrias. Com pós-operatório de recuperação rápida, efeitos colaterais limitados e resultados clínicos significativos, MA é alternativa a procedimentos mais invasivos como laser *resurfacing* e *peelings* químicos profundos.

Este artigo de revisão ressalta as evidências científicas do uso de MA para diversas condições dermatológicas. Além do uso cosmético como exemplo nas desordens da pigmentação, também mostra excelente indicação para o tratamento das lesões pré-malignas (queratoses actínicas), nas cicatrizes de acne e patologias do couro cabeludo.

As vantagens desse procedimento incluem a boa tolerabilidade pelos pacientes, a possibilidade de aumentar a distribuição transepidérmica de drogas (DD) e a praticidade e segurança no uso em fototipos mais altos.

São necessários mais ensaios clínicos controlados para verificar o uso do MA como um procedimento baseado em evidências científicas para o tratamento de diversas doenças dermatológicas, bem como seu uso para fins estéticos. Além do mais, o número necessário de sessões, os dispositivos ideais, incluindo comprimento da agulha e profundidade a ser atingida devem ser mais bem estudados. Finalmente, estudos elucidando os detalhes do mecanismo de ação do MN especialmente no tratamento de alopecias e desordens de pigmentação são necessários. ●

REFERÊNCIAS

1. Alster TS, Graham PM. Microneedling: A Review and Practical Guide. *Dermatol Surg.* 2018;44(3):397-404.
2. Iriarte C, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:289-298.
3. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg.* 1995;21(6):543-9.
4. Camirand A, Doucet J. Needle dermabrasion. *Aesth Plast Surg.* 1997;21(1):48-51.
5. Fernandes D. Percutaneous collagen induction: an alternative to laser resurfacing. *Aesth Surg J.* 2002;22(3):307-9.
6. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(4):244-54.
7. Bhardwaj D. Collagen induction therapy with dermaroller. *Community Based Med J.* 2013;1:35-7. (não pude verificar a existência de número, o site está fora do ar)
8. Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;2(2):110-1.
9. McCrudden MT, McAlister E, Courtenay AJ, González-Vázquez P, Singh TR, Donnelly RF. Microneedle applications in improving skin appearance. *Exp Dermatol.* 2015;24(8):561-6.
10. Fernandes D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2005;17(1):51-63.
11. Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(2):110-4.
12. Falabella AF, Falanga V. Wound healing. In: Freinkel RK, Woodley DT, editors. *The Biology of the Skin.* New York: Parthenon; 2001. p. 281-99
13. Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P, Kaplan HM, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(4):1421-9.
14. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(1):11-29.
15. Sasaki GH. Micro-Needling Depth Penetration, Presence of Pigment Particles, and Fluorescein-Stained Platelets: Clinical Usage for Aesthetic Concerns. *Aesthet Surg J.* 2017;37(1):71-83.
16. Bal SM, Caussin J, Pavel S, Bouwstra JA. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(3):193-202.
17. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. An Overview of the Biology of Platelet-Rich Plasma and Microneedling as Potential Treatments for Alopecia Areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2018;19(suppl 1):S21-S24.
18. Haedersdal M, Erendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):981-1004.
19. Jacques SL, McAuliffe DJ, Blank IH, Parrish JA. Controlled removal of human stratum corneum by pulsed laser. *J Invest Dermatol.* 1987;88(1):88-93.
20. Hantash BM, Bedi VP, Chan KF, Zachary CB. Ex vivo histological characterization of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med.* 2007;39(2):87-95.
21. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO(2) laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):113-122.
22. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA Jr, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg.* 2013;39(8):1197-201.
23. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(1):73-83.
24. Fabbrocini G, Valerio DV, Francesco P, Panariello L, Fardella N, Sepulveres R, et al. Combined use of skin needling and platelet-rich plasma in acne scarring treatment. *Cosmet Dermatol.* 2011;24(4):177-83.
25. Cachafeiro T, Escobar G, Maldonado G, Cestari T, Corleta O. Comparison of Nonablative Fractional Erbium Laser 1,340 nm and Microneedling for the Treatment of Atrophic Acne Scars: A Randomized Clinical Trial. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):232-41.
26. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Microneedling therapy for atrophic acne scars: an objective evaluation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(7):36-42.
27. Fabbrocini G, De Vita V, Di Costanzo L, Pastore F, Mauriello MC, Ambra M, et al. Skin needling in the treatment of the aging neck. *Skinmed.* 2011;9(6):347-51.
28. Kim HM, Lim YY, An JH, Kim MN, Kim BJ. Transdermal drug delivery using disk microneedle rollers in a hairless rat model. *Int J Dermatol.* 2012;51(7):859-63.
29. Kim YS, Jeong KH, Kim JE, Woo YJ, Kim BJ, Kang H. Repeated microneedle stimulation induces enhanced hair growth in a murine model. *Ann Dermatol.* 2016;28(5):586-92.
30. Dhurat R, Sukesh MS, Avhad G, Dandale A, Pal A, Pund P. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *Int J Trichology.* 2013;5(1):6-11.
31. Dhurat R, Mathapati S. Response to microneedling treatment in men with androgenetic alopecia who failed to respond to conventional therapy. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):260-3.
32. Farid CI, Abdelmaksoud RA. Platelet-rich plasma microneedling versus 5% topical minoxidil in the treatment of patterned hair loss. *J Egypt Womens Dermatologic Soc.* 2016;13:29-36.
33. Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):564-9.
34. Lee YB, Eun YS, Lee JH, Cheon MS, Park YG, Cho BK, et al. Effects of topical application of growth factors followed by microneedle therapy in women with female pattern hair loss: a pilot study. *J Dermatol.* 2013;40(1):81-3.
35. Chandrashekar B, Yepuri V, Mysore V. Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetonide. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(1):63-4.
36. Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP, Miot HA. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. *BMC Dermatol.* 2017;17(1):14.

37. Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, Keady M, Byers HR, Guevara IL, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(8):794-8.
38. Lev-Tov H, Larsen L, Zackria R, Chahal H, Eisen DB, Sivamani RK. Micro-needle-assisted incubation during aminolaevulinic acid photodynamic therapy of actinic keratoses: a randomized controlled evaluator-blind trial. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):543-5.
39. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(3):139-43.
40. Lima EA. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):919-21.
41. Konicke K, Olasz E. Successful treatment of recalcitrant plan-tar warts with bleomycin and microneedling. *Dermatol Surg.* 2016;42(8):1007-8.
42. Spencer JM, Freeman SA. Microneedling prior to Levulan PDT for the treatment of actinic keratoses: a split-face, blinded trial. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(9):1072-1074.
43. Soltani-Arabshahi R, Wong JW, Duff KL, Powell DL. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):68-72.
44. Al Qarqaz F, Al-Yousef A. Skin microneedling for acne scars associated with pigmentation in patients with dark skin. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(3):390-395.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Cintia Santos Braghioli |  ORCID 0000-0002-6254-552X

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Luciana Archetti Conrado |  ORCID 0000-0002-5934-9720

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original