



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Priscilla Alves Pereira

**AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM ACNE
VULGAR SOB TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA ORAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

**Botucatu
2018**

AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES EM
TRATAMENTO DE ACNE VULGAR COM ISOTRETINOÍNA ORAL

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.

Mestranda: Priscilla Alves Pereira
Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pereira, Priscilla Alves.

Avaliação de sintomas depressivos em pacientes em
tratamento de acne vulgar com Isotretinoína oral /
Priscilla Alves Pereira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Capes: 40101029

1. Acne vulgar. 2. Depressão. 3. Isotretinoína.

Palavras-chave: Acne vulgar; Depressão; Isotretinoína.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
1.1. Acne vulgar	9
1.2. Isotretinoína oral	11
1.3. Depressão na adolescência e acne	12
1.4. Isotretinoína e depressão.....	13
1.5. Escala de Depressão de Beck	14
1.6. Avaliação da gravidade da acne	15
1.7. CADI (<i>Cardiff Acne Disability Index</i>).....	17
1.8. Referências	19
2. JUSTIFICATIVAS	22
3. OBJETIVOS.....	23
a. GERAL	23
b. ESPECÍFICOS	23
4. MANUSCRITO.....	24
5. CONCLUSÃO.....	34
ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO.....	48
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	60
ANEXO C – PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO DO TÍTULO DO PROJETO	63
ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	65

DEDICATÓRIA

A Deus, por guiar meus passos e minhas escolhas nesse caminho.

Aos meus pais, ao meu irmão e ao meu noivo, que permitiram que eu chegasse até aqui. Sempre se fizeram presentes, independente da distância que nos separasse. O apoio e incentivo de vocês é fundamental para mim.

Aos meus amigos, de infância, da graduação e da residência médica, que colaboraram enormemente, seja na convivência do dia a dia ou com palavras de incentivo pelas redes sociais.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Dr. Juliano Schmitt, que sempre demonstrou muito entusiasmo na condução do projeto, sempre disposto no ensino, na execução do trabalho, nas discussões e na elaboração da dissertação de mestrado. Sou admiradora do médico, professor e pesquisador.

Aos pacientes, que me possibilitaram não só a realização do trabalho e o imenso aprendizado, mas me permitiram ter um olhar muito mais amplo sobre o paciente com acne.

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

ADI - *Acne Disability Index*

CADI - *Cardiff Acne Disability Index*

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ECCA - *Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné*

EDB - Escala de Depressão de Beck

EEAM - Escore de Efeitos Adversos Mucocutâneos

FDA - *Food and Drug Administration*

FMB - Unesp - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

UNESP – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

RESUMO

Fundamentos: Apesar da isotretinoína oral ser um tratamento eficaz para casos graves e persistentes de acne, existe significativa preocupação e controvérsia sobre seus efeitos adversos psicológicos. Por outro lado, a acne apresenta significativo impacto psicossocial nos portadores.

Objetivos: Avaliar adolescentes e adultos jovens sob tratamento com isotretinoína oral para acne moderada a grave quanto a sintomas depressivos e suas relações com variáveis demográficas e clínicas.

Métodos: Estudo tipo coorte com portadores de acne tratados com isotretinoína oral. Foram avaliados *Cardiff Acne Disability Index* (CADI), escala de depressão de Beck (EDB), gravidade da acne e cicatrizes e escore de efeitos adversos mucocutâneos (EEAM).

Resultados: Foram incluídos 42 pacientes, 43% do sexo feminino, com idade mediana de 18 [1q-3q:16-21], seguidos por um período de 9 [6-9] meses. EDB passou de 7,5 [2-16] pré-tratamento para 1 [0-5] ao final do seguimento ($p < 0,01$), sendo que 43% apresentavam pontuação para depressão leve ou superior pré-tratamento, contra 14% ao final do seguimento (RP=0,33 (IC 95%: 0,15 a 0,76); $p < 0,01$). EDB pré-tratamento associou-se à presença de antecedentes psiquiátricos, menor renda familiar e maior CADI ($p < 0,05$), enquanto durante o tratamento associou-se à maior duração prévia da acne, a maiores EEAM, à menor dose acumulada e a maiores EDB iniciais ($p < 0,05$).

Limitações: Perdas de seguimento, não apresentar grupos controle, monocêntrico.

Conclusões: Há melhora nos escores de depressão no tratamento da acne vulgar com isotretinoína oral. Durante o tratamento, os sintomas depressivos estão associados à duração prévia da acne, aos efeitos adversos mucocutâneos e aos escores de depressão iniciais.

Palavras-chave: Acne Vulgar, Isotretinoína, Depressão.

ABSTRACT

Background: Despite the effectiveness of oral isotretinoin for severe and persistent acne, there is concern and controversy about its possible psychological adverse effects. On the other hand, acne causes significant psychosocial impact on patients.

Objective: Assess treatment with oral isotretinoin for moderate to severe acne in adolescents and young adults regarding depressive symptoms and their relationships with demographic and clinical variables.

Methods: Cohort study with patients with acne under treatment with oral isotretinoin. Four aspects were considered: Cardiff Acne Disability Index (CADI), Beck Depression Inventory (BDI), acne and scars severity and Mucocutaneous Adverse Effects Score (MAES).

Results: Forty-two participants were included, 43% were female, median age 18 years old [1q-3q:16-21], followed up for 9 [6-9] months. The BDI went from 7.5 [2-16] before the treatment to 1 [0-5] after the follow up ($p<0.01$). 43% had score for mild depression or worse before treatment – the number dropped to 14% in the end of the study ($RP=0.33$ (IC 95%: 0.15 to 0.76); $p<0.01$). The BDI before treatment correlates to psychiatric history, lower family income and higher CADI ($p<0.05$), while during the treatment it correlates to the duration of acne, higher MAES, lower cumulative dose and higher initial BDI ($p<0.05$).

Study Limitations: Loss of follow-up, lack of a control group, monocentric.

Conclusion: There is improvement on the depression scores when acne vulgaris is treated with oral isotretinoin. During the treatment, the symptoms of depression are associated with previous duration of acne, adverse mucocutaneous effects and initial depression scores.

Keywords: Acne vulgaris, Isotretinoin, Depression.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Acne vulgar

A acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea que resulta de produção aumentada de sebo induzida por andrógenos, queratinização alterada, inflamação e colonização dos folículos pilosos pelo *Propionibacterium acnes*. Seu quadro clínico inclui lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias (pápulas e pústulas), além de nódulos e cistos que compõem a acne grave nódulo-cística. Podem apresentar seborreia e variados graus de escoriações. As lesões se distribuem nas áreas com maior densidade de unidades pilossebáceas (face, pescoço, tórax superior, ombros e dorso) (1) (Figura 3).

A acne vulgar é uma dermatose bastante comum e acomete aproximadamente todos os adolescentes e adultos em algum momento de suas vidas. Estudo iraniano com 1002 adolescentes obteve prevalência de 93,3%, sendo que acne moderada a grave foi observada em 14% dos pacientes (2). Não há dados epidemiológicos sobre a prevalência da acne no Brasil, mas em estudo realizado na cidade de São Paulo - SP, a prevalência foi de 96% de acne comedoniana, com aumento progressivo com a idade, sendo a maioria na faixa acima dos 14 anos, em que todos os adolescentes apresentavam acne (3). Outro estudo realizado em Pelotas-RS com 2200 pacientes de 18 anos do sexo masculino encontrou uma prevalência de 76% de acne na face (4).

Os fatores de risco e os fatores genéticos envolvidos no seu prognóstico e tratamento ainda não são completamente claros. A ocorrência da doença apresenta significativa influência genética, como observado pela frequente história familiar (5), porém fatores ambientais como dieta (6), interações hormonais e metabólicas e agentes externos, atuando diretamente na pele, poderiam aumentar a gravidade e sua prevalência (7). História familiar positiva dobrou o risco para acne significativa em um estudo iraniano (2) e a herdabilidade foi de 78% entre parentes de primeiro grau naqueles com acne em um estudo chinês (8).

A acne, assim como outras doenças dermatológicas, tem um significativo impacto na qualidade de vida do portador, afetando a autoestima, o humor e as funções sociais (9). Em um estudo que avaliou a prevalência de sintomas

depressivos e ideação suicida dentre pacientes com dermatoses, pacientes com acne apresentaram piores escores de depressão em comparação a pacientes com alopecia areata, dermatite atópica e psoríase moderada (10).

Dentre os tratamentos para a acne grave atuais, há os tratamentos tópicos: como o peróxido de benzoíla, os retinoides, os antibióticos tópicos e o ácido azelaico e os sistêmicos: antibióticos orais e contraceptivos orais combinados (1). Nenhum deles tem a efetividade da isotretinoína oral, única droga considerada como potencialmente curativa para esta condição clínica (11).



Figura 1 - Paciente jovem do sexo masculino com comedões abertos e fechados, pápulas, pústulas e nódulos (Fonte: Departamento de Dermatologia - FMB - UNESP).



Figura 2 - Paciente do sexo masculino com acne no tórax anterior (área seborreica) (Fonte: Departamento de Dermatologia - FMB - UNESP).



Figura 3 - Paciente do sexo feminino com acne no dorso (Fonte: Departamento de Dermatologia - FMB - UNESP).

1.2. Isotretinoína oral

A isotretinoína oral (13-cis-ácido retinoico), sintetizada primeiramente em 1955, é o tratamento mais efetivo para acne de graus moderado a grave atualmente disponível (Figura 4). Foi primeiramente aprovada para tratamento de acne grave pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 1982 nos Estados Unidos (12). É um retinoide sintético que inibe a diferenciação das glândulas sebáceas, corrige os defeitos de queratinização do folículo e apresenta atividade anti-inflamatória. Seu efeito resulta em uma redução significativa da produção de sebo, influencia a comedogênese e diminui a colonização por *Propionibacterium acnes* na superfície e no ducto. A dose de 0,5-1mg/kg/dia reduz a excreção de sebo em 90% dentro de 6 meses de uso (13).

Os efeitos adversos do uso da isotretinoína oral decorrem principalmente de alterações nas membranas mucosas e pele pela diminuição da produção de sebo, redução da espessura do estrato córneo e alteração da função de barreira cutânea. Os efeitos mucocutâneos mais comuns são: queilite, xerose cutânea, eritema, prurido, descamação, ressecamento da mucosa nasal, epistaxe, agravamento da dermatite atópica, eflúvio telógeno, conjuntivite, olhos secos e inflamação das pálpebras (13,14).

Há efeitos adversos não tegumentares relatados como teratogenicidade, hipertrigliceridemia, aumento de enzimas hepáticas, cefaleia, artralguas, dores musculares, principalmente em atletas, insônia, síndrome do pseudotumor cerebral, pelo uso concomitante das tetraciclínas; diminuição da visão noturna; opacidade da córnea e hiperostose (14).

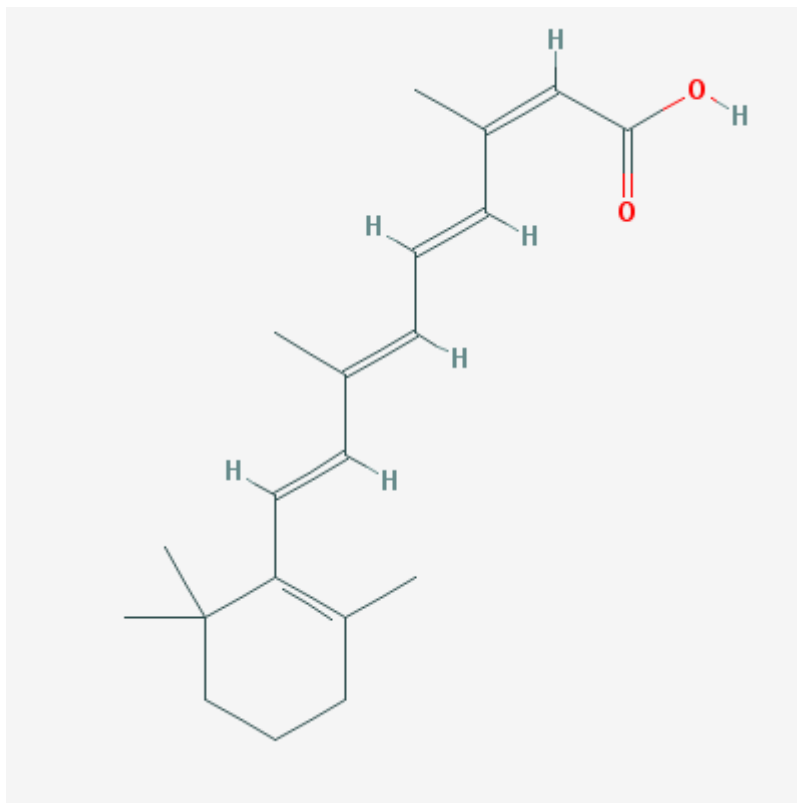


Figura 4 – Molécula da isotretinoína (Fonte: PubChem – Open Data Chemistry Database).

1.3. Depressão na adolescência e acne

A depressão é a doença mental mais comum entre adolescentes. Sua proporção varia entre os países no mundo, sendo sua prevalência de 2,2% na Holanda e de 22,9% na China segundo uma revisão sistemática (16). Muitos aspectos da vida moderna têm sido associados com um aumento da prevalência de depressão entre os adolescentes. Estudos conduzidos em diferentes países mostraram que, durante a adolescência, a prevalência de depressão é maior entre mulheres do que em homens, assim como em minorias étnicas, indivíduos entre 14 e 16 anos de idade, com menor escolaridade, com pais com doenças mentais, com menor apoio social e que sofreram alguma forma de violência física ou psicológica (17).

A prevalência encontrada de depressão menor foi de 17% em estudo entre 743 adolescentes brasileiros (17). Estudos que avaliaram indivíduos com idades entre 14 e 19 anos no Brasil mostraram maior prevalência de depressão em mulheres do que em homens (18), assim como entre adolescentes com problemas de relacionamento familiar, tabagistas, etilistas, sedentários e entre os que

pertenciam a famílias com menor renda familiar (19). Outro estudo revelou que a depressão entre adolescentes se associou a fatores paternos, intrauterinos e precoces, incluindo a gravidez não planejada, assim como a ausência de apoio paterno para a mãe, consumo de álcool materno durante a gestação e exposição intraútero ao tabaco (20).

Sampaio et al, em publicação relatando a experiência pessoal de 26 anos no uso da isotretinoína para o tratamento da acne, observaram menor frequência de depressão entre os usuários da medicação. No Brasil, a incidência de depressão na população geral é estimada em 3 a 10% (19), enquanto entre pacientes em tratamento com a isotretinoína seria de 0,06%, segundo este relato (12).

Além dos efeitos físicos decorrentes da acne, como cicatrizes permanentes e face desfigurada, a acne apresenta efeitos psicológicos duradouros que afetam a qualidade de vida dos pacientes (21). A adolescência é um período de importante desenvolvimento físico, emocional e social. Devido à sua alta prevalência nesta população, considera-se que a acne na face tem impacto psicossocial importante nestes pacientes causando efeitos significativamente negativos na sua autoimagem levando a sentimentos de isolamento e solidão (9). Baixa autoestima, sentimento de inutilidade, baixo senso de orgulho e valor próprio, insatisfação corporal e maior porcentagem de pacientes com ideação suicida foram observadas na população afetada (22). Sem tratamento, as lesões de acne podem persistir na vida adulta, o que se traduz em maiores taxas de desemprego em pacientes com acne grave comparados com adultos sem acne, afetando situações de trabalho e a habilidade para obter emprego (23). Também um menor status social foi associado com maior gravidade da acne (24).

1.4. Isotretinoína e depressão

A relação entre o tratamento para acne com isotretinoína e depressão é controversa. Em 1983, houve o primeiro relato da possível indução de sintomas depressivos pela isotretinoína (25). Estudo caso-controle de 2008 foi o primeiro a encontrar associação estatisticamente significativa entre a isotretinoína e depressão (26).

A isotretinoína é lipossolúvel e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e pode atuar no tecido cerebral onde houver receptores para

retinoides presentes (27). Sabe-se que a isotretinoína tem diferentes efeitos em estruturas cerebrais límbicas (hipocampo, córtex pré-frontal, *striatum*). Os retinoides modulam um grande espectro de expressão gênica nessas regiões e assim interferem na função de neurônios dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos envolvidos na regulação do humor e emoção (28). Modelos animais mostraram mudanças em diferentes tipos de função de memória, pensamento e atenção, o que suscitou a possibilidade de efeitos no humor (23). Entretanto, os achados nos estudos animais frequentemente não refletem necessariamente a situação no corpo humano (29).

Muitos estudos apoiam que o tratamento adequado da acne tem papel central nos esforços para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com acne (8,22). Em 2005, foi publicada uma revisão sistemática contendo 9 estudos, retrospectivos ou prospectivos, que não encontrou correlação entre o uso de isotretinoína e a depressão (30). Em 2016, foi publicada uma revisão sistemática e metanálise da literatura, que incluiu 31 estudos controlados ou prospectivos não controlados com número de pacientes superior a 15 recebendo isotretinoína. A prevalência da depressão e mudança nos escores de depressão foram calculadas. Nos estudos controlados, a mudança nos escores de depressão do escore basal não foi significativamente diferente entre os pacientes recebendo isotretinoína e daqueles recebendo um tratamento alternativo. A prevalência de depressão diminuiu significativamente do escore base (diferença média padronizada de -0,34). Como conclusão, o tratamento com isotretinoína não pareceu estar associado com aumento do risco de depressão. Na verdade, o tratamento pareceu melhorar os sintomas depressivos (31).

1.5. Escala de Depressão de Beck

A Escala de Depressão de Beck (EDB) foi desenvolvida em 1961 por Beck, Ward, Mendelson, Mock e Erbaugh (32). Trata-se de um questionário de auto relato com 21 itens para avaliação de gravidade de depressão, tendo sido amplamente utilizado na clínica e em pesquisa com pacientes psiquiátricos e na população geral. Submetido a revisões em 1978 e 1996: EDB-IA e EDB-II, respectivamente (33). A EDB foi validado em diversos países e traduzido para vários idiomas, como o português brasileiro, tendo sido profundamente analisado quanto aos critérios de

confiabilidade e validade (31,32).

A EDB é composta por 21 itens que englobam os componentes cognitivos, afetivos, comportamentais e somáticos da depressão. Cada item comporta quatro afirmações que variam quanto à intensidade (0 a 3), cabendo ao respondente indicar qual das quatro afirmações melhor descreve os seus sintomas. O escore final é obtido mediante o somatório dos 21 itens que compõem a escala, resultando na seguinte normatização: (a) 0-9 depressão mínima, (b) 10-18 depressão leve, (c) 19-29 depressão moderada e (d) 30-63 depressão grave (36).

1.6. Avaliação da gravidade da acne

Existem mais de 25 escalas já descritas para a graduação da acne ativa, com suas respectivas vantagens e desvantagens na prática clínica diária dermatológica e para pesquisas clínicas (37). A ausência de um padrão universal e consistentemente aplicado para a graduação da acne muitas vezes dificulta a pesquisa que avalia benefícios em tratamentos da acne. Os métodos de avaliação variam e incluem contagem de lesões de toda ou parte da face, comparação dos pacientes a um padrão fotográfico e comparação dos pacientes a uma descrição de texto (38). O sistema Leeds é uma escala fotográfica e numérica composta de 16 categorias de gravidade de lesões faciais, 8 categorias torácicas e 8 categorias no dorso (38). A Escala de Acne Global (*Global Acne Severity Scale – GEA*) foi baseada na escala descrita por Thiboutot et al (39). O estágio foi definido de acordo com a gravidade das lesões de acne como realizado pelos dermatologistas: facilmente reconhecível, mais de metade da face envolvida e múltiplas lesões, toda a face coberta e nódulos e lesões bastante inflamadas (39). Em 2002, o *Food and Drug Administration* (FDA) elaborou a *Acne Global Severity Scale*, com 6 graus de gravidade de acne estabelecidos (40) (Figura 5).

0 =	Normal, clear skin with no evidence of acne vulgaris
1 =	Skin is almost clear: rare non-inflammatory lesions present, with rare non-inflamed papules (papules must be resolving and may be hyperpigmented, though not pink-red)
2 =	Some non-inflammatory lesions are present, with few inflammatory lesions (papules/pustules only; no nodulo-cystic lesions)
3 =	Non-inflammatory lesions predominate, with multiple inflammatory lesions evident: several to many comedones and papules/pustules, and there may or may not be one small nodulo-cystic lesion
4 =	Inflammatory lesions are more apparent: many comedones and papules/pustules, there may or may not be a few nodulo-cystic lesions
5 =	Highly inflammatory lesions predominate: variable number of comedones, many papules/pustules nodulo-cystic lesions

Figura 5 - Acne Global Severity Scale – FDA (2002).

Uma das complicações frequentes da acne vulgar é a formação de cicatrizes inestéticas na face e tronco, podendo haver prejuízo funcional e psicossocial significativos nos casos graves. Apesar disto, existem poucas formas objetivamente validadas de mensurar a gravidade das cicatrizes de acne. Como uma alternativa, a escala de graduação de cicatrizes de Acne “ECCA (*Échelle d’évaluation clinique des cicatrices d’acné*) publicada em 2007 é composta por 6 itens correspondentes a 6 tipos específicos de cicatrizes de acne, definidas pelo aspecto qualitativo das cicatrizes (41) (Figura 6).

Description	Weighting factor (a)	Semi-quantitative score (b)	Grading (a × b)
V-shaped atrophic scars, diameter of less than 2 mm, and punctiform	15	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
U-shaped atrophic scars, diameter of 2–4 mm, with sheer edges	20	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
M-shaped atrophic scars, diameter of more than 4 mm, superficial and with irregular surface	25	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Superficial elastolysis	30	0 = absent 1 = mild 2 = moderate 3 = intense	/____/
Subgrading 1			/____/
Hypertrophic inflammatory scars, scars of less than 2 years of age	40	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Keloid scars, hypertrophic scars, of more than 2 years of age	50	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Subgrading 2			/____/
Global score (subgradings 1 + 2)			/____/

Figura 6 - ECCA (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné).

1.7. CADI (*Cardiff Acne Disability Index*)

Os primeiros questionários destinados a avaliar a qualidade de vida de pacientes com acne foram publicados por Motley e Finlay. O ADI (*Acne Disability Index*) foi inicialmente formulado, sendo uma escala composta de 10 itens que se correlacionam fortemente à gravidade da acne (42). O CADI (*Cardiff Acne Disability Index*) foi desenvolvido a partir do ADI, um questionário composto por somente cinco itens, que demonstrou ser uma ferramenta prática para uso do dermatologista (43).

O CADI é um questionário específico que mensura a incapacidade induzida pela acne, elaborado especialmente para adolescentes. Constitui-se de cinco perguntas relativas ao mês anterior: as questões 1 e 2 abordam as consequências psicológicas e sociais da acne de uma maneira geral; a questão 3 é direcionada a

pacientes com acne no tronco; a pergunta 4 questiona sobre o estado psicológico do paciente; e a pergunta 5 solicita ao paciente uma avaliação subjetiva sobre a gravidade da sua acne. Cada questão tem quatro respostas possíveis, com um máximo de três pontos e um mínimo de 0, e uma pontuação final máxima de 15. Escores de zero a 5 denotam um impacto leve na qualidade de vida, de 6 a 10 uma influência moderada e de 11 a 15 demonstram comprometimento grave (43) (Figura 7). Originalmente foi desenvolvido na língua inglesa, sendo traduzido para diversos idiomas, como persa, ucraniano, chinês, sérvio, árabe, persa e para o português do Brasil, sendo considerado ferramenta confiável e válida para mensurar o impacto da acne na qualidade de vida de pacientes adolescentes brasileiros (43). Estudos têm confirmado que instrumentos específicos, como o CADI, se mostram mais responsivos a mudanças após o tratamento, possivelmente porque mensuram variáveis do paciente com acne que são bastante relevantes (44).

Responda abaixo sobre como a acne que você apresenta atualmente tem interferido na sua vida diária:

1. Pelo fato de ter acne durante o último mês sentiu-se agressivo, frustrado ou envergonhado?	(a)Muitíssimo (b)Muito (c)Um pouco (d)Nada
2. Acha que o fato de ter acne interferiu durante o último mês com a sua vida social diária, em acontecimentos sociais ou na relação com indivíduos do sexo oposto?	(a)Severamente, afetando todas as atividades (b)Moderadamente, na maioria das atividades (c)Ocasionalmente ou apenas em algumas atividades (d)Nada
3. Durante o último mês, evitou ou evitaria frequentar balneários públicos ou usar roupas de banhos por causa da sua acne?	(a)Sempre (b)A maior parte das vezes (c)Ocasionalmente (d)Nunca
4. Como descreveria o que sentiu com a aparência da sua pele durante o último mês?	(a)Muito deprimido e infeliz (b)Geralmente preocupado (c)Ocasionalmente preocupado (d)Não preocupado
5. Por favor, indique o que pensa quanto à gravidade da sua acne neste momento:	(a)Não poderia estar pior (b)É um problema grave (c)É um problema menor (d)Não é um problema

Figura 7 - CADI (Cardiff Acne Disability Index)

1.8. Referências

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379:361–72.
2. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2136–41.
3. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR dos S, Nogueira VMA, Terzian LR, Steiner D, et al. Prevalência e formas clínicas da acne vulgar em adolescentes da cidade de São Paulo, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):428–35.
4. Christina V, Isaacsson S, Duquia RP, Ricardo P, Souza M De. Insatisfação e acne vulgar em adolescentes masculinos e fatores associados. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):576–9.
5. Bataille V, Snieder H, Macgregor AJ, Sasieni P, Spector TD. Twin study of acne in women. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1317–22.
6. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: A review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339–47.
7. Harper JC. Evaluating hyperandrogenism: a challenge in acne management. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(6):527–30.
8. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(8):953–7.
9. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life - Impact and management. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(S4):12–4.
10. Gupta M, Gupta A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–50.
11. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;(1):821–32.
12. Sampaio SDAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):361–7.
13. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–9.
14. Ellis CN, Krach KJ, Arbor A. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:150–7.
15. Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):331–7.

16. Bertha EA, Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(10):589–603.
17. Munhoz TN, Santos IS, Matijasevich A. Depression among Brazilian adolescents: A cross-sectional population-based study. *J Affect Disord*. 2015;175:281–6.
18. Jatobá JDAVN, Bastos O. Depressão e ansiedade em adolescentes de escolas públicas e privadas. *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(3):171–9.
19. Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Factors associated with depression symptoms in high school students in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):34–40.
20. Menezes AMB, Murray J, László M, Wehrmeister FC, Hallal PC, Gonçalves H, et al. Happiness and depression in adolescence after maternal smoking during pregnancy: Birth cohort study. *PLoS One*. 2013;8(11):1–8.
21. Thomas D. Psychosocial Effects of Acne. *J Cutan Med Surg*. 2005;8(S4):3–5.
22. Dalgard F, Gieler U, Holm JØ, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: Results from a population survey. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):746–51.
23. W.J. C. Acne and unemployment. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):386.
24. Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, Rapp DA, Rapp SR. Social Sensitivity and ACNE: The Role of Personality in Negative Social Consequences and Quality of Life. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):121–30.
25. Hazen PG, Carney JF, Walker AE SJ. Depression - a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(2):278–9.
26. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J BA. Isotretinoin and the Risk of Depression in Patients With Acne Vulgaris: A Case-Crossover Study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):526–32.
27. Zetterstrom RH, Simon A, Giacobini MMJ, Eriksson U, Olson L. Localization of cellular retinoid-binding proteins suggests specific roles for retinoids in the adult central nervous system. *Neuroscience*. 1994;62(3):899–918.
28. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(2):315–31.
29. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, Hanig JP, Berry KJ. Chronic oral treatment with 13-cis-retinoic acid (Isotretinoin) or all-trans-retinoic acid does not alter depression-like behaviors in rats. *Toxicol Sci*. 2005;87(2):451–9.
30. Marqueling AL, Zane LT. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated With Isotretinoin : A Systematic Review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):92–102.

31. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–76.
32. Beck, A.T. AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;562:53–63.
33. Jackson-Koku G. Beck depression inventory. *Occup Med (Chic Ill)*. 2016;66(2):174–5.
34. Gandini RDC, Martins MDCF, Ribeiro MDP, Santos DTG. Inventário de Depressão de Beck - BDI: validação fatorial para mulheres com câncer. *Psico-USF*. 2007;12(1):23–31.
35. Giavoni A, Melo GF De, Parente I, Dantas G. Elaboration and validation of the Depression Scale for the Elderly. *Cad Saúde Pública*, Rio Janeiro. 2008;24(5):975–82.
36. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
37. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat*. 1998;9(4):215–20.
38. Tan JKL, Zhang X, Jones E, Bulger L. Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(3):414–9.
39. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):S1-50.
40. FDA/CDER. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment Guidance for Industry [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071292.pdf>
41. Dreno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Méry S, et al. ECCA grading scale: An original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology*. 2006;214(1):46–51.
42. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(1):1–3.
43. Grando LR, Horn R, Cunha VT, Cestari TF. Translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese of the Cardiff acne disability index instrument. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):180–6.
44. Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: Comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2):229–33.

2. JUSTIFICATIVAS

A relação entre o tratamento da acne vulgar com isotretinoína oral e a depressão é controversa, sendo que não foram encontrados trabalhos prévios na literatura nacional que tenham avaliado os sintomas depressivos durante o tratamento.

O trabalho apresenta seguimento longitudinal dos pacientes durante o tratamento da dermatose mais frequente na população brasileira em uso da medicação atualmente mais eficaz para o tratamento da acne moderada a grave.

Poucos estudos avaliaram a correlação entre os sintomas depressivos durante o tratamento com isotretinoína oral para acne e as variáveis clínicas como efeitos adversos comuns ao medicamento.

3. OBJETIVOS

a. GERAL

Verificar a prevalência dos sintomas depressivos e como eles evoluem no decorrer do tratamento da acne com isotretinoína.

b. ESPECÍFICOS

Avaliar a relação entre variáveis demográficas, gravidade clínica, incapacidade relacionada à doença, gravidade das cicatrizes de acne, efeitos adversos relacionados à medicação e à satisfação com o tratamento e aos sintomas depressivos segundo a escala de depressão de Beck em pacientes antes e durante o tratamento com isotretinoína para acne vulgar.

4. MANUSCRITO

Formato: Anais Brasileiros de Dermatologia

Seção: Investigação

Título: Avaliação de sintomas depressivos em pacientes sob tratamento de acne vulgar com isotretinoína: estudo longitudinal

Autores: Priscilla Alves Pereira¹, Juliano Vilaverde Schmitt¹

1. Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-UNESP) (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil

Correspondência:

Priscilla Alves Pereira

Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

Endereço de e-mail: priscillaap10@gmail.com

RESUMO

Fundamentos: Apesar da isotretinoína oral ser um tratamento eficaz para casos graves e persistentes de acne, existe significativa preocupação e controvérsia sobre seus efeitos adversos psicológicos. Por outro lado, a acne apresenta significativo impacto psicossocial nos portadores.

Objetivos: Avaliar adolescentes e adultos jovens sob tratamento com isotretinoína oral para acne moderada a grave quanto a sintomas depressivos e suas relações com variáveis demográficas e clínicas.

Métodos: Estudo tipo coorte com portadores de acne tratados com isotretinoína oral. Foram avaliados *Cardiff Acne Disability Index* (CADI), escala de depressão de Beck (EDB), gravidade da acne e cicatrizes e escore de efeitos adversos mucocutâneos (EEAM).

Resultados: Foram incluídos 42 pacientes, 43% do sexo feminino, com idade mediana de 18 [1q-3q:16-21], seguidos por um período de 9 [6-9] meses. EDB passou de 7,5 [2-16] pré-tratamento para 1 [0-5] ao final do seguimento ($p < 0,01$), sendo que 43% apresentavam pontuação para depressão leve ou superior pré-tratamento, contra 14% ao final do seguimento (RP=0,33 (IC 95%: 0,15 a 0,76); $p < 0,01$). EDB pré-tratamento associou-se à presença de antecedentes psiquiátricos, menor renda familiar e maior CADI ($p < 0,05$), enquanto durante o tratamento associou-se à maior duração prévia da acne, a maiores EEAM, à menor dose acumulada e a maiores EDB iniciais ($p < 0,05$).

Limitações: Perdas de seguimento, não apresentar grupos controle, monocêntrico.

Conclusões: Há melhora nos escores de depressão no tratamento da acne vulgar com isotretinoína oral. Durante o tratamento, os sintomas depressivos estão associados à duração prévia da acne, aos efeitos adversos mucocutâneos e aos escores de depressão iniciais.

Palavras-chave: Acne Vulgar, Isotretinoína, Depressão.

ABSTRACT

Background: *Despite the effectiveness of oral isotretinoin for severe and persistent acne, there is concern and controversy about its possible psychological adverse effects. On the other hand, acne causes significant psychosocial impact on patients.*

Objective: *Assess treatment with oral isotretinoin for moderate to severe acne in adolescents and young adults regarding depressive symptoms and their relationships with demographic and clinical variables.*

Methods: *Cohort study with patients with acne under treatment with oral isotretinoin. Four aspects were considered: Cardiff Acne Disability Index (CADI), Beck Depression Inventory (BDI), acne and scars severity and Mucocutaneous Adverse Effects Score (MAES).*

Results: *Forty-two participants were included, 43% were female, median age 18 years old [1q-3q:16-21], followed up for 9 [6-9] months. The BDI went from 7.5 [2-16] before the treatment to 1 [0-5] after the follow up ($p<0.01$). 43% had score for mild depression or worse before treatment – the number dropped to 14% in the end of the study ($RP=0.33$ (IC 95%: 0.15 to 0.76); $p<0.01$). The BDI before treatment correlates to psychiatric history, lower family income and higher CADI ($p<0.05$), while during the treatment it correlates to the duration of acne, higher MAES, lower cumulative dose and higher initial BDI ($p<0.05$).*

Study Limitations: *Loss of follow-up, lack of a control group, monocentric.*

Conclusion: *There is improvement on the depression scores when acne vulgaris is treated with oral isotretinoin. During the treatment, the symptoms of depression are associated with previous duration of acne, adverse mucocutaneous effects and initial depression scores.*

Keywords: *Acne vulgaris, Isotretinoin, Depression.*

INTRODUÇÃO

Acne vulgar está entre as doenças dermatológicas mais frequentes, permanecendo entre as três principais causas de consultas dermatológicas, no Brasil (1) e no mundo (2,3). Corresponde a 14% das consultas dermatológicas no Brasil (1). Manifesta-se geralmente na adolescência e no início da idade adulta acometendo áreas expostas, como a face, com lesões não inflamatórias e inflamatórias evidentes causando significativo impacto psicossocial (4).

Dentre os tratamentos para a acne, dependendo da sua gravidade, são indicados medicamentos tópicos e sistêmicos (5). A isotretinoína oral é um retinoide eficaz no tratamento da acne moderada a grave (6), porém pode haver resistência ao seu uso pelo receio de efeitos adversos psiquiátricos, com relatos prévios de depressão e suicídio entre seus usuários (7,8). Por outro lado, a própria acne é uma condição clínica com significativo impacto psicológico manifestando-se geralmente em uma fase da vida com maior risco para o surgimento de doenças psiquiátricas (4,9).

Estudos prévios avaliaram os sintomas depressivos durante o tratamento da acne vulgar com isotretinoína oral verificando em sua maioria uma redução dos mesmos (10,11), porém, poucos avaliaram as relações destes sintomas com efeitos adversos da medicação, intensidade das cicatrizes de acne e a evolução de diferentes dimensões dos sintomas depressivos durante o tratamento.

No presente estudo, avaliamos adolescentes e adultos jovens em tratamento com isotretinoína oral para acne moderada a grave quanto à evolução de sintomas depressivos e a relação entre variáveis demográficas, gravidade clínica, incapacidade relacionada à doença, gravidade das cicatrizes de acne, efeitos adversos relacionados à medicação e a satisfação com o tratamento e os sintomas depressivos antes e durante o tratamento.

MÉTODOS

Estudo tipo coorte prospectivo longitudinal observacional pragmático incluindo pacientes com indicação de tratamento com isotretinoína oral para acne no serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Unesp, de ambos os sexos

e com mais de 13 anos de idade.

Foram excluídos pacientes gestantes, em amamentação, ou com contraindicações ao uso sistêmico de isotretinoína, pacientes com doenças agudas ativas e com dificuldades de comunicação e institucionalizados.

Foram recrutados pacientes atendidos nos ambulatórios de dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil, no período de 2015 a 2017.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Número do Parecer: 712.311) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D).

Não houve recusa de participação no estudo por nenhum dos pacientes.

Os pacientes foram avaliados antes do início da isotretinoína e nos meses 1, 3, 6, 9 e 12, até a data final do uso da medicação, segundo protocolo da instituição com doses diárias de 0,5 a 1 mg/Kg até uma dose cumulativa máxima de 150 mg/Kg. Também foram incluídos pacientes que tiveram indicação de retratamento com isotretinoína oral.

Os pacientes foram avaliados segundo dados demográficos; gravidade clínica da acne, segundo escala baseada na classificação do FDA de 2002 (12), e quantificação das lesões na hemiface esquerda; gravidade das cicatrizes, baseada na escala de graduação de cicatrizes de Acne "ECCA" publicada em 2007 (13), além do *Cardiff Acne Disability Index* (CADI) (14) e da escala de depressão de Beck (15) (Anexo A).

De acordo com a interpretação do escore na escala de depressão de Beck (EDB), foram considerados: 0-9 depressão mínima, 10-18 depressão leve, 19-29 depressão moderada e 30-63 depressão grave. Assim, pacientes que apresentassem escore de 19-29 puderam ser encaminhados para acompanhamento com psiquiatria na Unidade Básica de Saúde ou pelo serviço de Psiquiatria da UNESP – Botucatu, enquanto que pacientes com escore igual ou maior a 30 foram encaminhados ao Pronto Socorro de Psiquiatria da UNESP – Botucatu para avaliação.

Os efeitos adversos mucocutâneos da isotretinoína, a satisfação com o tratamento e a incapacidade relacionada ao tratamento foram avaliadas por questões e escalas do tipo *Likert* desenvolvidas pelos pesquisadores (não validada,

Anexo A).

Os dados quanto aos escores de depressão foram comparados entre as diferentes visitas de forma bivariada, e por modelos generalizados mistos.

Os modelos multivariados foram definidos pela inclusão de variáveis com $p < 0,2$ nas análises bivariadas.

A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*.

A influência das variáveis sobre os escores de depressão antes e após o início da medicação foram avaliados por modelos lineares generalizados mistos e não mistos com distribuição tipo Gama.

A confiabilidade dos escores utilizados foi avaliada pelo Alfa de *Cronbach*. A dimensionalidade da escala de Beck foi avaliada pela análise exploratória de componentes principais com rotação de eixos do tipo *Promax*. Foram excluídos itens ambíguos ou com cargas menores que 0,3 e o número de dimensões foi determinado pela análise paralela de *Horn* (16).

O tamanho amostral mínimo foi considerado como 33 para identificar uma diferença de 3 pontos na escala de Beck, considerando um desvio-padrão de 6 pontos e um teste com poder de 80% e erro alfa de 5%, baseado no estudo de *Gorestein et al* realizado com adolescentes (17).

Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Os dados foram tabulados pelo aplicativo Microsoft Excel e analisados pelo programa IBM SPSS 20.

RESULTADOS

Foram incluídos 42 participantes com pelo menos uma visita após o início do tratamento, observando-se uma amostra equilibrada entre os sexos e de gravidade clínica moderada. A Tabela 1 ilustra as características dos participantes incluídos no estudo.

O número de entrevistas realizadas para cada tempo (em meses) foram $t_0=42$, $t_1=14$, $t_3=32$, $t_6=28$, $t_9=22$, $t_{12}=11$. Nove de 42 (21,4%) participantes tiveram a última avaliação antes do sexto mês, sendo que não houve diferenças significativas demográficas e nos escores iniciais de Beck entre estes e os demais participantes ($p>0,16$).

A Tabela 2 compara os dados clínicos em relação à acne ao início e na

última avaliação clínica do seguimento, onde se verificam melhora da gravidade da acne, das cicatrizes e de variáveis psicométricas. Quando analisados subgrupos de acordo com os valores iniciais da EDB, a redução nos escores de depressão foi mais expressiva naqueles que apresentavam escores iniciais maiores que nove (depressão leve ou superior), havendo uma significância menor nos demais participantes ($p < 0,01$ vs $p = 0,05$ – *Wilcoxon*).

As Figuras 1 a 3 ilustram a evolução do escore de depressão de Beck, do *Cardiff Acne Disability Index* (CADI) e de efeitos adversos mucocutâneos durante o tratamento. A correlação entre o escore de Beck e CADI ao início do tratamento foi de 0,38 (*Rho de Spearman*; $p = 0,01$) e entre o escore de Beck e a gravidade clínica da acne foi de -0,19 (*Rho de Spearman*; $p = 0,24$).

A Tabela 3 ilustra os casos encaminhados para avaliação psiquiátrica devido a ocorrência de escores elevados na escala de Beck (> 19).

A Tabela 4 ilustra a influência das variáveis estudadas no escore de Beck ao início do tratamento, enquanto a Tabela 5 ilustra a influência destas variáveis durante o tratamento.

Todos os escores utilizados no estudo apresentaram confiabilidade aceitável ou superior (Alfa de *Cronbach* $> 0,7$).

A fatoração do eixo principal da escala de depressão de Beck identificou duas dimensões, com os dois fatores iniciais explicando 49,7% da variância total e alfa de *Cronbach* de 0,86 e 0,85, respectivamente (Tabela 6). A primeira dimensão representa alterações de humor, cognitivas e de preocupação com a aparência, enquanto a segunda indica sintomas somáticos. Dois itens foram excluídos do modelo final por apresentarem cargas baixas, ou ambíguas.

Os escores da dimensão humor-cognição-aparência (5 [1-9] x 0 [0-2]; $p < 0,01$ - *Wilcoxon*) e da dimensão somática (1 [0-3] x 0,5 [0-2]; $p = 0,01$ - *Wilcoxon*) sofreram redução significativa com o tratamento (Figura 4).

DISCUSSÃO

Como observado em outros estudos, verificamos uma significativa redução nos escores de depressão durante o tratamento, não havendo piora significativa dos mesmos em nenhum dos retornos, em relação ao início do tratamento (11,12).

A grande maioria dos pacientes (6/7) que apresentaram níveis clinicamente

significativos na escala de Beck, assim se apresentaram já ao início do tratamento (Tabela 4), havendo uma melhora dos escores da maioria destes pacientes nas avaliações subsequentes. Estas observações sugerem que parte dos sintomas depressivos desta população pode se dever à acne, de modo que privar tais pacientes de um tratamento efetivo pode não ser a melhor alternativa.

Identificamos escores mais elevados (média de 11 versus 8,5) se comparados ao estudo de Gorestein et al (17) quando avaliando estudantes universitários brasileiros. Da mesma forma, encontramos maior prevalência de depressão pré-tratamento ao compararmos nossos resultados aos estudos revisados por Huang et al (11).

Na revisão sistemática acima, a prevalência de depressão pré-tratamento variou de 0 a 33%, enquanto identificamos 42% de casos com BDI>9. Os critérios de definição de depressão variaram entre os estudos, de modo que se aplicarmos o ponto de corte utilizado no estudo de Kaymak et al (18) com BDI>13 teremos uma prevalência de 33%.

Os maiores valores basais para os escores de depressão identificados no nosso estudo em relação a alunos universitários brasileiros podem se dever ao diferente perfil demográfico, sendo que nossa amostra representa pacientes ambulatoriais, de nível socioeconômico baixo a médio e menor nível de escolaridade. Além disto, sintomas depressivos são mais frequentes em adolescentes com acne clinicamente relevante (19).

Os maiores escores de depressão iniciais estiveram associados a menor renda familiar, a antecedentes psiquiátricos e principalmente à incapacidade relacionada à acne. Curiosamente, não houve correlação com a gravidade clínica da acne no momento inicial. Em estudo brasileiro prévio, houve correlação entre a maior gravidade da acne e pior qualidade de vida, mas em relação à autoestima não houve associação significativa (20).

Os achados acima indicam um impacto indireto da acne no humor do paciente, de modo que a gravidade clínica não seria um bom preditor deste efeito psicológico, sendo preferível avaliar-se a incapacidade relacionada à doença no dimensionamento mais amplo do impacto da doença no portador e na definição da abordagem terapêutica, se apropriado. Da mesma forma, características adjacentes como nível socioeconômico e antecedentes psiquiátricos ajudam a

predizer o status emocional dos pacientes, assim como identificar grupos de risco para depressão entre adolescentes com acne (21).

Além da gravidade clínica não refletir a incapacidade relacionada à doença linearmente, a amostra estudada representa um grupo mais homogêneo que a população em geral, incluindo apenas casos graves ou persistentes de acne não responsiva a outros tratamentos, o que diminuiria o efeito de tal variável nos escores de depressão.

Durante o tratamento, verificou-se precoce e significativa redução dos escores de depressão já nos primeiros meses, de modo que a maioria dos indicadores psicométricos e de gravidade clínica chegaram aos menores valores logo após o terceiro mês. Os dados sugerem que a expectativa e percepção de melhora continuada e significativa podem ter um importante impacto psicológico, além da melhora clínica real evidenciada pelo paciente. Da mesma forma, sugere-se que após o terceiro mês de tratamento o risco de complicações psiquiátricas seria reduzido, demandando menor vigilância neste aspecto.

Com relação aos sintomas depressivos durante o tratamento, não se verificou associação significativa com a gravidade ou incapacidade relacionada à acne, porém com maiores efeitos adversos do tratamento, maior duração prévia da acne, maiores escores iniciais de depressão e menores doses acumuladas de isotretinoína.

A identificação da associação da intensidade dos efeitos adversos mucocutâneos com os sintomas depressivos ressalta a importância de se estar atento a estes, aplicando medidas para mitigá-los efetivamente e orientando o paciente antecipadamente, principalmente no início do tratamento. No presente estudo não foi possível verificar se tais sintomas teriam um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, ou se poderiam atuar como um indicador de maiores níveis séricos da medicação, promovendo maiores efeitos neurológicos.

A isotretinoína tem papel significativo no desenvolvimento neurológico embrionário, assim como receptores atuantes em regiões cerebrais no período pós-embrionário, como o hipocampo e o corpo estriado. Estudos experimentais sugerem alterações de memória, aprendizado e comportamentos relacionados a depressão em cobaias recebendo isotretinoína sistêmica, de modo que é biologicamente plausível a hipótese de atuar diretamente no humor do paciente

(22). Por outro lado, no presente estudo, a dose diária da medicação ajustada pelo peso não esteve associada aos sintomas depressivos e a dose acumulada esteve inversamente associada a estes sintomas.

A duração prévia da acne também teve impacto negativo sobre o humor do paciente durante o tratamento, o que pode estar relacionado com menores perspectivas de melhora, em vista de mais frequentes tratamentos ineficientes prévios.

Quando analisada a dimensionalidade do escore de depressão de Beck nestes pacientes identificam-se dois eixos, sendo um associado ao humor deprimido, preocupação com aparência e prejuízo cognitivo e outro com sintomas somáticos e afeto irritado. A estrutura encontrada foi semelhante a do estudo de Gorestein et al (23) com 374 adolescentes brasileiros, com uma dimensão cognitivo-afetiva e outra somática.

O tratamento com isotretinoína teve impacto positivo principalmente na dimensão humor-cognição-aparência, com menor efeito na dimensão somática, sendo que a última apresentou escores próximos de zero, incluindo sintomas como perda de peso e apetite, insônia, choro fácil e ideação suicida. De qualquer forma, o perfil de sintomas depressivos que o paciente apresenta pode interferir na redução dos mesmo com o tratamento, sendo alguns menos sensíveis ou talvez associados aos efeitos adversos do tratamento.

Os itens que representavam preocupação com a aparência e saúde faziam parte da dimensão dos sintomas depressivos que mais melhoraram com o tratamento, (68,7% de redução nos escores médios), reforçando o conceito de que a melhora cosmética relacionada ao efetivo tratamento da acne tem importante impacto no humor do paciente.

O estudo apresenta limitações quanto a perdas de seguimento (21% menos de seis meses), não apresentar grupos controle e uso irregular da medicação por alguns participantes, além de ser monocêntrico. Por outro lado, trata-se de estudo observacional de caráter pragmático, de modo que os modelos estatísticos mistos permitiram a análise robusta das séries com dados faltantes. Além disso, o perfil demográfico dos pacientes com seguimento mais curto foi semelhante aos demais, e o desenho utilizado permitiu avaliar variações internas e temporais nas variáveis estudadas, com resultados compatíveis com a literatura disponível, além de trazer

novas informações sobre o perfil dos sintomas depressivos em pacientes em uso de isotretinoína oral para acne.

5. CONCLUSÃO

Há uma melhora nos escores de depressão durante o tratamento da acne vulgar com isotretinoína oral em adolescentes e adultos jovens. Esta melhora nos escores de Beck ocorreu em maior parte nos três primeiros meses de tratamento e principalmente na dimensão de humor-cognição-aparência da escala.

Previamente ao uso da medicação, os sintomas depressivos estão associados ao nível socioeconômico menor, à presença de antecedentes psiquiátricos e ao prejuízo funcional relacionado à acne.

Já durante o tratamento, os sintomas depressivos estão associados à duração prévia da acne, à intensidade dos efeitos adversos mucocutâneos, a menor dose acumulada da medicação e aos escores de depressão iniciais.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):549–58.
2. Svensson A, Ofenloch RF, Bruze M, Naldi L, Cazzaniga S, Elsner P, et al. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br J Dermatology J Dermatol*. 2018;178(5):1111–8.
3. Hodge JA, Rohrer TA, Beek MJ Van, Margolis DJ, Sober AJ, Weinstock MA. The burden of skin disease in the United States. *J Am Dermatology*. 2017;76(5):958–72.
4. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life - Impact and management. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(S4):12–4.
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;(1):821–32.
6. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–9.
7. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J BA. Isotretinoin and the Risk of Depression in Patients With Acne Vulgaris: A Case-Crossover Study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):526–32.
8. Hazen PG, Carney JF, Walker AE SJ. Depression - a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(2):278–9.
9. Parker Magin, Jon Adams, Gaynor Heading, Dimity Pond WS. Psychological sequelae of acne vulgaris Results of a qualitative study. *Can Fam Physician*. 2006;52:978–9.
10. Marqueling AL, Zane LT. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated With Isotretinoin : A Systematic Review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):92–102.
11. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–76.
12. FDA/CDER. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment Guidance for Industry [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs->

- gen/documents/document/ucm071292.pdf
13. Dreno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Méry S, et al. ECCA grading scale: An original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology*. 2006;214(1):46–51.
 14. Grando, LR; Horn, R; Cunha, VT; Cestari T. Tradução, adaptação cultural e validação para o português do Brasil do instrumento Cardiff Acne Disability Index (CADI). *An Bras Dermatol*. 2015;91(2):180–6.
 15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J EG. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:53–63.
 16. Patil Vivek H, Singh Surendra N, Mishra Sanjay TDD. Parallel Analysis Engine to Aid Determining Number of Factors to Retain [Internet]. 2007. Available from: <http://smishra.faculty.ku.edu/parallelengine.htm>.
 17. Gorestein C, Pompeia S, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian J Med Biol Res*. 1996;29(4):453–7.
 18. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression , anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin. *Int Soc Dermatology*. 2009;48:41–6.
 19. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2010;131(2):363–70.
 20. Vilar, GN, Sobral, JF, Santos L. A qualidade de vida, a autoestima e os fatores psicossociais dos adolescentes com acne vulgar. *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):622–9.
 21. Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Factors associated with depression symptoms in high school students in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):34–40.
 22. Bremner JD, Mccaffery P. The Neurobiology of Retinoic Acid in Affective Disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):315–31.
 23. Gorestein C, Andrade LH. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Rev Psiquiatr Clínica*.

1998;25(5):245-50.

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Características basais dos participantes (n=42).

Característica	Valor n (%)
Sexo	
Masculino	24 (57)
Feminino	18 (43)
Idade atual (anos)	18 (16 – 21)*
Idade início acne (anos)	13,5 (12 – 15)*
Duração (anos)	4 (2 – 6)*
Fototipo	
I – II	13 (31)
III	18 (43)
IV - V	11 (26)
História familiar acne	29 (69)
Escolaridade	
Até médio incomp.	21 (50)
Médio comp.	11 (26)
Superior incomp ou mais	10 (24)
Renda familiar (sal. Mínimos)	2 (1,5 – 3)*
Antecedente psiquiátrico	6 (14)
Gravidade geral acne	
2	5 (12)
3	6 (14)
4	18 (43)
5	13 (31)
Número de pápulas (hemiface)	7 (7 – 14)*
Número de pústulas (hemiface)	3 (2 – 4)*
Número de nódulos (hemiface)	1 (0 – 2)*
Escore de Cardiff	7,79 (3,62)**
Escore cicatrizes	3 (2 – 5)*
Escore de Beck	7,5 (2 – 16)*
Dose diária por Kg isotretinoína	0,51 (0,48 – 0,56)*
Dose acumulada por Kg na última avaliação	117,3 (67 – 136,5)*
Tempo de seguimento	9 (6 – 9)

* Mediana (p25 – p75).

** Média (desvio-padrão).

Tabela 2 - Gravidade da acne, cicatrizes relacionadas e variáveis psicométricas ao início e final do seguimento (n=42).*

Característica	Inicial n (%)	Final n (%)
Gravidade geral acne**		
0 - 1	0 (0)	30 (71,4)
2	5 (11,9)	8 (19,1)
3	6 (14,3)	3 (7,1)
4 - 5	31 (73,8)	1 (2,4)
Núm. de pápulas (hemiface) †	9,5 (7 – 14)	0 (0 – 1)
Núm. de pústulas (hemiface) †	3 (2 – 4)	0 (0 – 0)
Núm. de nódulos (hemiface) †	1 (0 – 2)	0 (0 – 0)
Escore de Cardiff†	8 (5 – 10)	2 (0 – 4)
Escore geral cicatrizes†	3 (2 – 5)	3 (2 – 4)
Cicatrizes distens. face**		
Nada	0 (0)	10 (23,8)
Poucas	22 (52,4)	18 (42,9)
Moderadas	13 (31)	14 (33,3)
Muitas	7 (16,6)	0 (0)
Escore de Beck†	7,5 (2 – 16)	1 (0 – 5)
Escore depressão leve ou superior (BDI>9) ‡	18 (42,9)	6 (14,3)

* p< 0,01 em todas as comparações.

** Qui-quadrado de tendência.

† Teste de Wilcoxon; mediana (p25 – p75).

‡ Qui-quadrado

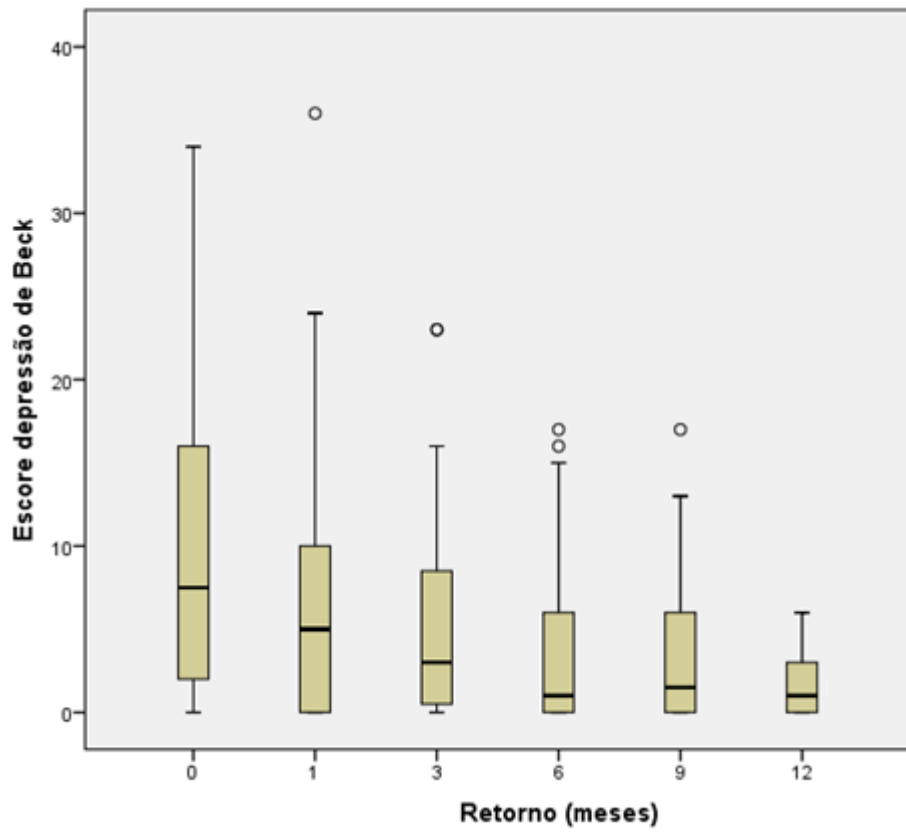


Figura 1 - Evolução do escore de depressão de Beck durante o tratamento.*

* $p < 0,01$. Avaliação post hoc (sequencial Sidak): $p < 0,05$ nas comparações 0-3, 0-6, 0-9, 0-12.

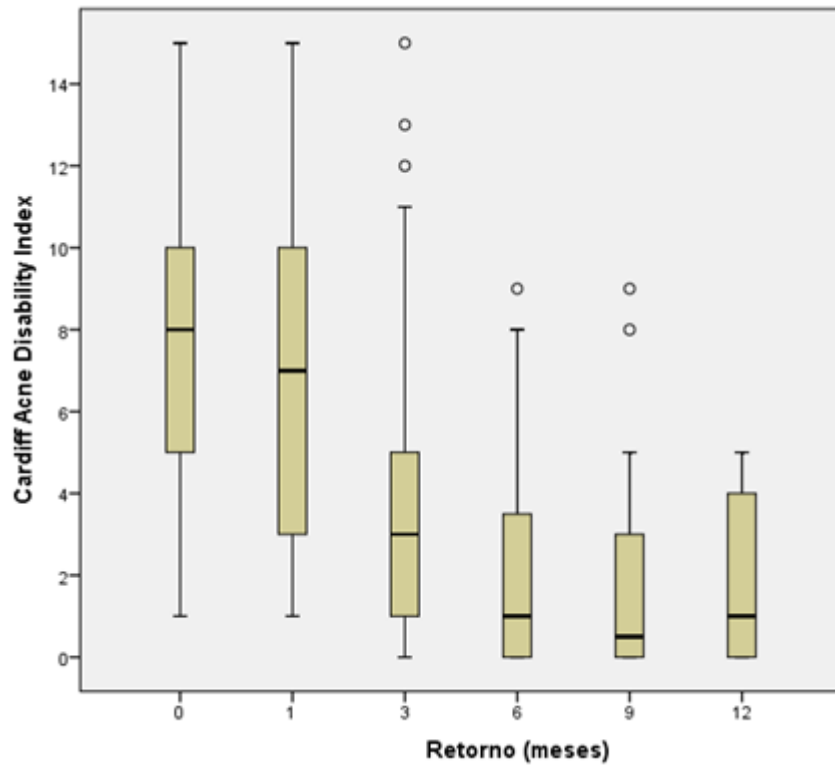


Figura 2 – Evolução do Cardiff Acne Disability Index durante o tratamento.*

* $p < 0,01$. Avaliação post hoc (sequencial Sidak): Não houve diferença significativa entre os retornos após o terceiro mês ($p > 0,05$).

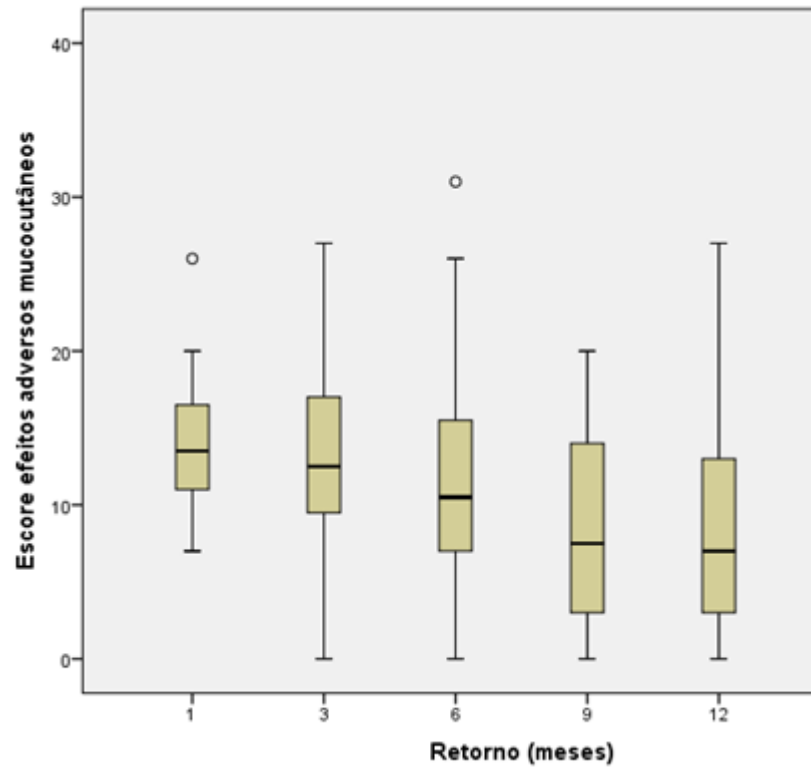


Figura 3 – Evolução do escore de efeitos adversos mucocutâneos durante o tratamento (Box-plot).*

* $p < 0,01$. Avaliação post hoc (sequencial Sidak): $p < 0,05$ nas comparações 1-9, 3-9.

Tabela 3 - Participantes encaminhados à avaliação psiquiátrica no decorrer do estudo.

Sexo	Idade (anos)	Antecedente psiquiátrico	Beck Inicial	Beck final	Seguim. (meses)	Suspendeu	Observações:
F	26	Não	1	33	6	Sim*	Interrompeu por Síndrome do Pânico, em uso de Paroxetina.
M	17	Não	34	5	10	Não	Diagnóstico de Transtorno Depressivo, em uso de Fluoxetina.
F	21	Não	20	15	6	Não	Encaminhada psiquiatra.
M	17	Depressão	34	20	11	Não	Alucinações, Insônia. Acompanhamento psiquiátrico em uso de Fluoxetina
F	23	Depressão Ansiedade	30	44	1	Sim*	Encaminhada ao PS Psiquiatria. Fazia uso de Topiramato previamente.
M	19	Não	32	3	9	Não	Encaminhado à Psiquiatria
F	23	Ansiedade Depressão	28	8	6	Não	Encaminhada à Psiquiatria

* A suspensão ocorreu por vontade do paciente, sem indicação médica expressa.

Tabela 4 - Associação entre variáveis, clínicas, demográficas e psicométricas e escore de depressão de Beck ao início do tratamento (n=42).

Característica	Escore de Beck Med. (p25-p75)	p (biv.)	Coef.	p** (multi)
Sexo†		0,85		
Masculino	7,5 (2-15)			
Feminino	8 (2-16)			
Idade atual (anos)	0,04*	0,81		
Idade início acne (anos)	0,06*	0,70		
Duração (anos)	0,07*	0,66		
Fototipo‡		0,29		
I – II	7 (2-15)			
III	10 (5-20)			
IV – V	3 (1-5)			
História familiar acne†		0,23		
Sim	7 (2-12)			
Não	10 (3-20)			
Escolaridade‡		0,30		
Até médio incomp.	8 (3-12)			
Médio comp.	9 (4-20)			
Superior	2,5 (0-9)			
Renda familiar (sal. Mín.)	-0,31*	0,13		
≤ 2	11,5 (2-20)		Ref.	
> 2	5 (2-9)		-0,65	0,01
Antecedente psiquiátrico†		0,09		
Não	7 (2-14)		Ref.	
Sim	21,5 (5-27)		0,72	0,01
Gravidade geral acne‡		0,28		
2-3	16 (5-20)			
4	6,5 (2-10)			
5	5 (2-11)			
Número de pápulas (hemiface)	0,05*	0,78		
Número de pústulas (hemiface)	0,20*	0,21		
Número de nódulos (hemiface)	0,05*	0,78		
Escore de Cardiff	0,38*	0,01	0,11	<0,01
Escore cicatrizes	-0,15	0,36		

* Rho de Spearman.

** Modelos lineares generalizados multivariados com distribuição tipo Gama. Deviance=0,796; p(modelo)<0,01.

† Teste de Mann-Whitney.

‡ Teste de Jonckheere-Terpstra.

Tabela 5 - Associação entre variáveis, clínicas, demográficas e psicométricas e escore de depressão de Beck verificados durante o tratamento (n=107).*

Característica	Coef. (biv.)	p (biv.)	Coef.	p
Sexo		0,06		
Masculino	Ref.		Ref.	
Feminino	0,61		0,31	0,26
Idade atual (anos)	0,08	0,04	-0,02	0,51
Idade início acne (anos)	0,02	0,73		
Duração (anos)	0,09	0,04	0,10	0,03
Fototipo		0,69		
I – II	Ref.			
III	-0,06			
IV – V	-0,32			
História familiar acne		0,34		
Não	Ref.			
Sim	-0,30			
Escolaridade		0,28		
Até médio incomp.	Ref.			
Médio comp.	0,57			
Superior	0,54			
Renda familiar (sal. Mínimos)	0,12	0,29		
Antecedente psiquiátrico				
Não	Ref.			
Sim	0,16	0,69		
Gravidade geral acne		0,40		
0	Ref.			
1-2	0,13			
3-5	0,30			
Escore de Cardiff	0,08	<0,01	0,02	0,38
Escore cicatrizes	0,04	0,40		
Escore de efeitos adversos	0,05	<0,01	0,03	0,04
Incapacidade relacionada ao tratamento	0,13	0,03	0,07	0,27
Satisfação com o tratamento	-0,16	<0,01	-0,10	0,07
Tempo de tratamento (meses)	-0,06	<0,01	0,06	0,05
Dose acumulada por peso	-0,005	<0,01	-0,01	0,02
Dose diária por peso	0,56	0,45		
Escore de Beck inicial	0,04	0,02	0,03	0,01

* Modelos generalizados mistos bivariados e multivariados com distribuição tipo Gama.

Akaike corrigido= 273,17. P(modelo)<0,01.

Tabela 6: Cargas da análise fatorial exploratória da escala de depressão de Beck. *

Característica	Fator 1	Fator 2
Desesperança	0,803	
Anedonia	0,763	
Sensação de punição	0,739	
Preocupação com aparência	0,708	
Sentimento de culpa	0,601	
Tristeza	0,571	
Indecisão	0,490	
Prejuízo no trabalho	0,436	
Auto-crítica	0,425	
Preocupação com a saúde	0,303	
Alteração do apetite		0,880
Alteração do peso		0,790
Insônia		0,683
Sensação de fracasso		0,677
Isolamento social		0,596
Perda de libido		0,584
Ideação suicida		0,529
Cansaço		0,447
Choro fácil		0,372

* Fatoração do eixo principal com rotação oblíqua tipo Promax. Correlação entre fatores: $Rho=0,663$. Os dois primeiros fatores explicam 49,7% da variância total. A primeira representa: aparência, cognição e humor; a segunda: sintomas somáticos. Cronbach fator 1 = 0,863, fator 2 = 0,846. Adequação da amostra (Kaiser-Meyer-Olkin) = 0,868. Esfericidade (Bartlett) $p < 0,01$. $N=149$.

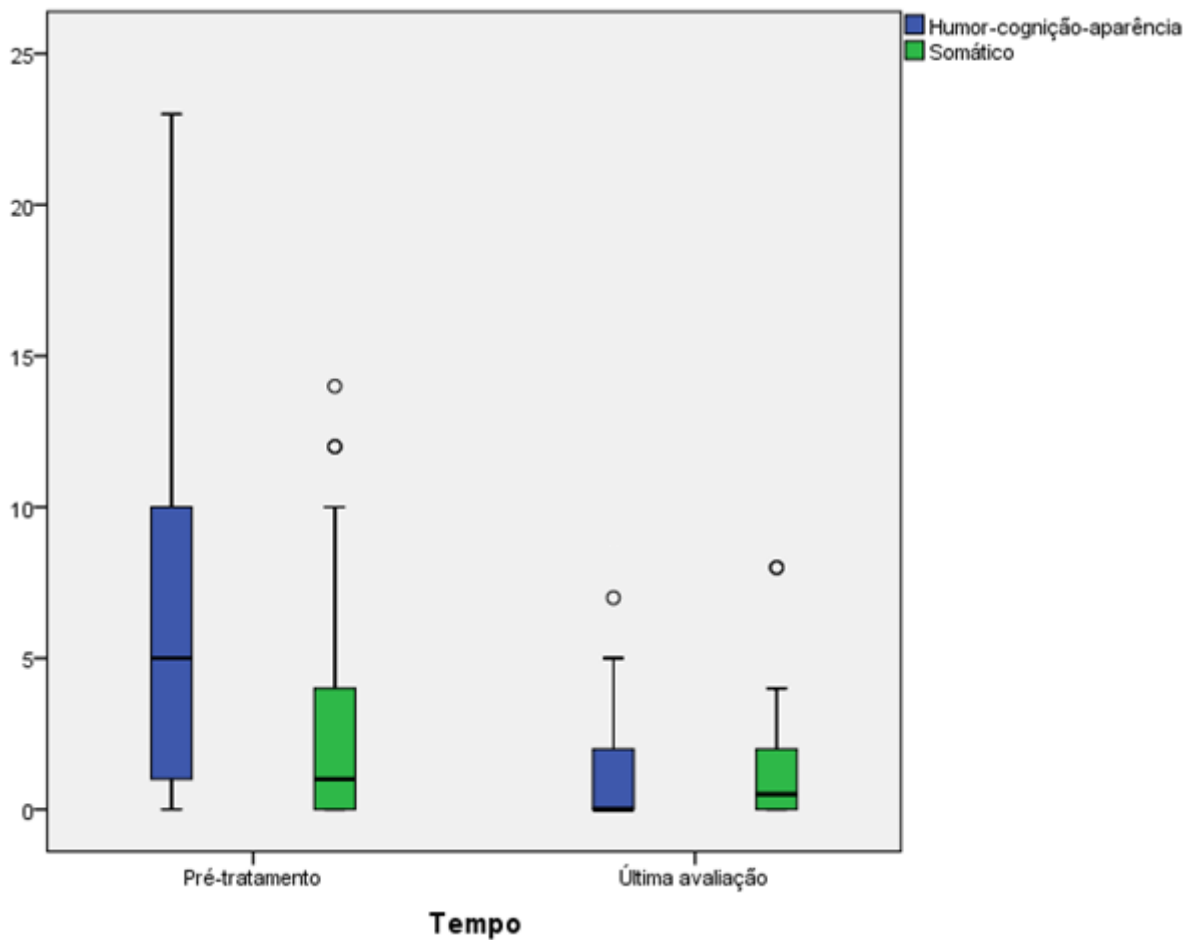


Figura 4 – Dimensões da escala de de depressão de Beck ao início e final do seguimento o tratamento.*

* Fator 1: Humor, preocupação com aparência, efeitos cognitivos; Fator 2: Sintomas somáticos.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Avaliação de sintomas depressivos em pacientes com acne vulgar.

Nome:..... RG:

Telefones: Email:

Data hoje:/...../..... Data de Nascimento:
/...../.....

Fototipo (1-6): Peso (Kg):

História familiar (primeiro grau) de acne: ()S ()N ()Não sabe

Escolaridade: () Fundamental () Médio incompleto ()
 Médio completo () Superior incompleto () Superior completo ou mais

Atividade atual:

Renda familiar (salários mínimos):

Patologias:

Medicações:

Outras dermatoses:

Antecedentes psiquiátricos:

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ACNE INICIAL

Idade de início da acne: Início do tratamento (AAAA):

AO EXAME FÍSICO

Grau geral da acne atual:

0 = **Normal**, pele limpa sem evidências de acne exceto **alterações pós-inflamatórias**.

1 = Pele quase limpa: raras lesões não inflamatórias e **inflamatórias em regressão, sem pápulas inflamadas ou pústulas**.

2 = Algumas lesões não inflamatórias presentes com **poucas lesões inflamatórias (pápulas ou pústulas, sem nódulos)**.

3 = Lesões não inflamatórias predominantes, porém com múltiplas lesões inflamatórias, podendo haver **até 1 nódulo**.

4 = Lesões inflamatórias são mais aparentes: muitos comedões, pápulas e pústulas e **até alguns nódulos**.

5 = **Predominância de lesões inflamadas** com várias pápulas e **nódulos**.

6 = Várias lesões nodulares, incluindo **lesões conglobatas**.

Número de lesões **hemiface esquerda**: pápulas pústulas
 nódulos

CICATRIZES:

Cicatrizes atróficas não distensíveis:

Cicatrizes atróficas onduladas distensíveis:

Cicatrizes hipertróficas recentes (inflamadas):

Cicatrizes hipertróficas tardias:

Quantificação (0-Nada, 1-Poucas, 2- Moderadas, 3- Muitas)

FACE

TRONCO

Responda abaixo sobre como a acne que você apresenta atualmente tem interferido na sua vida diária:

1. Pelo fato de ter acne durante o último mês sentiu-se agressivo, frustrado ou envergonhado?	(a) Muitíssimo (b) Muito (c) Um pouco (d) Nada	(3) (2) (1) (0)
2. Acha que o fato de ter acne interferiu durante o último mês com a sua vida social diária, em acontecimentos sociais ou na relação com indivíduos do sexo oposto?	(a) Severamente, afetando todas as atividades (b) Moderadamente, na maioria das atividades (c) Ocasionalmente ou apenas em algumas atividades (d) Nada	(3) (2) (1) (0)

3. Durante o último mês, evitou ou evitaria frequentar balneários públicos ou usar roupas de banhos por causa da sua acne?	(a) Sempre (b) A maior parte das vezes (c) Ocasionalmente (d) Nunca	(3) (2) (1) (0)
4. Como descreveria o que sentiu com a aparência da sua pele durante o último mês?	(a) Muito deprimido e infeliz (b) Geralmente preocupado (c) Ocasionalmente preocupado (d) Não preocupado	(3) (2) (1) (0)
5. Por favor, indique o que pensa quanto à gravidade da sua acne neste momento:	(a) Não poderia estar pior (b) É um problema grave (c) É um problema menor (d) Não é um problema	(3) (2) (1) (0)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, **faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3)** diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira **como você tem se sentido nesta semana**, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer ideias de me matar 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria

5	<p>0 Não me sinto especialmente culpado</p> <p>1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo</p> <p>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>3 Eu me sinto sempre culpado</p>	11	<p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui</p> <p>1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo</p> <p>3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar</p>
6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>

13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>

<p>15</p>	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	<p>20</p>	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
<p>16</p>	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	<p>21</p>	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
<p>17</p>	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ACNE - SEGUIMENTO

Meses de tratamento:

Intercorrências durante o tratamento:

No último período utilizou:

Outras alterações de saúde no último período:

Outros medicamentos iniciados no último período:.....

AO EXAME FÍSICO

Grau geral da acne atual:

0 = **Normal**, pele limpa sem evidências de acne exceto **alterações pós-inflamatórias**.

1 = Pele quase limpa: raras lesões não inflamatórias e **inflamatórias em regressão, sem pápulas inflamadas ou pústulas**.

2 = Algumas lesões não inflamatórias presentes com **poucas lesões inflamatórias (pápulas ou pústulas, sem nódulos)**.

3 = Lesões não inflamatórias predominantes, porém com múltiplas lesões inflamatórias, podendo haver **até 1 nódulo**.

4 = Lesões inflamatórias são mais aparentes: muitos comedões, pápulas e pústulas e **até alguns nódulos**.

5 = **Predominância de lesões inflamadas** com várias pápulas e **nódulos**.

6 = Várias lesões nodulares, incluindo **lesões conglobatas**.

Número de lesões **hemiface esquerda**:pápulaspústulas
.....nódulos

CICATRIZES (AVALIAR APENAS NO 6 MÊS):

FACE

TRONCO

Cicatrizes atróficas não distensíveis:

Cicatrizes atróficas onduladas

distensíveis:

Cicatrizes hipertróficas recentes

(inflamadas):

Cicatrizes hipertróficas tardias:

Quantificação (0-Nada, 1-Poucas, 2- Moderadas, 3- Muitas)

Avaliação de efeitos adversos relacionados ao tratamento da acne
Referente à última semana o que ocorreu devido ao tratamento da acne:

Responda de acordo com
essa escala:

0 = Nada

1 = Pouco

2 = Moderado

3 = Muito

- O quanto sua **pele ardeu**:
- O quanto sua **pele ficou vermelha**:
- O quanto sua **pele ficou descamando**:
- O quanto sua pele **ficou coçando ou ardendo**:
- O quanto sua **boca ardeu**:
- O quanto sua **boca ficou vermelha**:
- O quanto sua **boca ficou descamando**:
- O quanto seu **olho ficou coçando ou ardendo**:
- O quanto seu **nariz ficou coçando ou ardendo**:
- O quanto seu **cabelo caiu anormalmente**:
- O quanto sua **unha esteve frágil**:

O quanto o tratamento lhe atrapalhou nas suas **atividades de estudo ou trabalho**:
.....

O quanto o tratamento lhe atrapalhou nas seu **lazer e atividades sociais**
(encontros, festas, esporte,...):

O quanto você está **satisfeito com o tratamento**:

Quanto suas **espinhas melhoraram** com o tratamento:

Considerando as suas expectativas quanto ao tratamento, o que você considera neste momento:

- () **Muito abaixo** das minhas expectativas
- () **Um pouco abaixo** das minhas expectativas
- () **Dentro** das minhas expectativas
- () **Um pouco acima** das minhas expectativas
- () **Muito acima** das minhas expectativas

Responda abaixo sobre como a acne que você apresenta atualmente tem interferido na sua vida diária:

1. Pelo fato de ter acne durante o último mês sentiu-se agressivo, frustrado ou envergonhado?	(a)Muitíssimo (b)Muito (c)Um pouco (d)Nada	(3) (2) (1) (0)
2. Acha que o fato de ter acne interferiu durante o último mês com a sua vida social diária, em acontecimentos sociais ou na relação com indivíduos do sexo oposto?	(a)Severamente, afetando todas as atividades (b)Moderadamente, na maioria das atividades (c)Ocasionalmente ou apenas em algumas atividades (d)Nada	(3) (2) (1) (0)
3. Durante o último mês, evitou ou evitaria frequentar balneários públicos ou usar roupas de banhos por causa da sua acne?	(a)Sempre (b)A maior parte das vezes (c)Ocasionalmente (d)Nunca	(3) (2) (1) (0)
4. Como descreveria o que sentiu com a aparência da sua pele durante o último mês?	(a)Muito deprimido e infeliz (b)Geralmente preocupado (c)Ocasionalmente preocupado (d)Não preocupado	(3) (2) (1) (0)
5. Por favor, indique o que pensa quanto à gravidade da sua acne neste momento:	(a)Não poderia estar pior (b)É um problema grave (c)É um problema menor (d)Não é um problema	(3) (2) (1) (0)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, **faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3)** diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira **como você tem se sentido nesta semana**, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

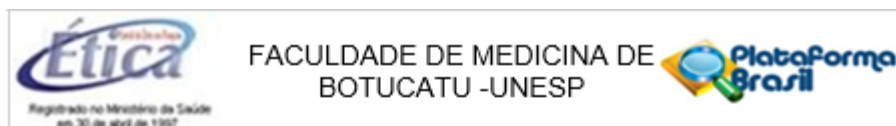
1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer ideias de me matar 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria

5	<p>0 Não me sinto especialmente culpado</p> <p>1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo</p> <p>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>3 Eu me sinto sempre culpado</p>	11	<p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui</p> <p>1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo</p> <p>3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar</p>
6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>

13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>

<p>15</p>	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	<p>20</p>	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
<p>16</p>	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	<p>21</p>	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
<p>17</p>	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de sintomas depressivos em pacientes em tratamento de acne vulgar.

Pesquisador: JULIANO VILAVERDE SCHMITT

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32161114.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 712.311

Data da Relatoria: 07/07/2014

Apresentação do Projeto:

A acne vulgar é uma dermatose muito frequente acometendo até 80% dos adolescentes, manifestando-se geralmente na puberdade com lesões retencionais e inflamatórias que afetam os folículos pilosebáceos, principalmente na face e tronco superior. Esta dermatose apresenta aspectos imunológicos e psicossociais, que podem interferir no comportamento e no humor do portador. Além disso, alguns tratamentos para a acne (p.ex. o retinóide isotretinoína) foram associados a um possível aumento no risco para alterações de humor, depressão e pensamentos suicidas. Visto que a acne afeta o humor e a adolescência é uma fase de maior risco para o surgimento de problemas psiquiátricos, ainda persiste a dúvida sobre o papel da doença e do tratamento sobre os sintomas psicológicos observados nesta população.

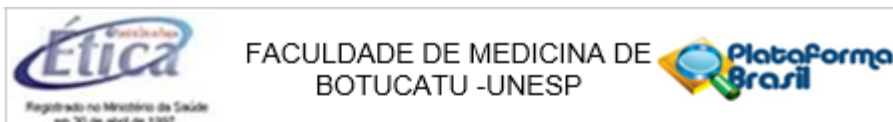
Objetivo da Pesquisa:

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a gravidade, impacto na qualidade de vida e sintomas depressivos em pacientes com acne, o impacto dos efeitos colaterais do tratamento para a acne na qualidade de vida, e como os sintomas depressivos e a qualidade de vida evoluem no decorrer do tratamento da acne.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta pesquisa não apresenta riscos significativos aos pacientes, mas pode ajudar na identificação de possíveis comprometimentos psicológicos que venham a ser considerados no tratamento dos

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP

Continuação do Parecer: 712.311

mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo transversal, com componente longitudinal, que incluirá portadores de acne antes e durante o tratamento da doença. Serão incluídos 120 pacientes com acne moderada a grave, recrutados nos ambulatórios de Dermatologia do HC-FMB-UNESP. Após a inclusão dos primeiros 50 casos será realizada uma pré-análise para ajuste da metodologia. Serão incluídos pacientes de ambos os sexos entre 14 e 30 anos de idade. Serão excluídos pacientes em tratamento sistêmico para a acne, gestantes, pacientes acamados, pacientes com doenças agudas ativas, com dificuldades de comunicação e institucionalizados. Os dados para esta pesquisa serão colhidos através de entrevista presencial com aplicação da escala de depressão de Beck e escala de qualidade de vida em acne (Cardiff) e do exame clínico dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi escrito na forma de convite com linguagem clara e adequada a população alvo e traz informações sobre a participação voluntária e sigilo dos dados dos pacientes, tempo de entrevista e dados dos pesquisadores e do CEP local. Os custos da pesquisa serão financiados com recursos próprios dos pesquisadores. O cronograma desta pesquisa é adequado e todas as autorizações pertinentes ao processo foram incluídas.

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise do processo CAAE: 32181114.2.0000.5411, sou de parecer favorável a sua aprovação sem a necessidade de envio do mesmo a CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

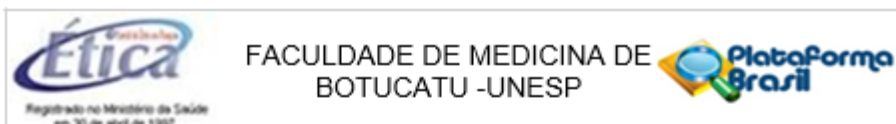
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião do CEP de 07 de Julho de 2.014, sem necessidade de envio à CONEP.

Ao Final deste projeto os pesquisadores devem encaminhar ao CEP o respectivo Relatório Final de Atividades.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 13.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1508	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 712.311

BOTUCATU, 08 de Julho de 2014

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO C – PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO DO TÍTULO DO PROJETO

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer de aprovação:
AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE ACNE VULGAR

Título final (constante na capa da dissertação):
AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM ACNE VULGAR SOB TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 07/07/2014

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

Título Final:
 AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM ACNE VULGAR SOB TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA

Nome/assinatura original do(a) Orientador(a)  Nome/assinatura original do(a) Orientado(a) 

Dr. Juliano Vilaverde Schmitt
 Dermatologista
 CREMESP: 106706

* Projetos submetidos via Plataforma Brasil: preencher o formulário, digitalizar e postar no sistema Plataforma Brasil (em Projeto Aprovado clicar em Notificação); a seguir protocolar o formulário no CEP que emitiu o Parecer inicial de aprovação;
 * Projetos submetidos anteriormente a Plataforma Brasil: preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o Parecer inicial de aprovação.

L3193 25/06/2018 0000008 COMITE DE ETICA EM PESQUISA PEB - UNESP



15/05 25/05/2018 0000000 COMITE DE ETICA DE PESQUISA FIB - INEP

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa chamada **“Avaliação de sintomas depressivos em pacientes em tratamento de acne vulgar.”**, que pretende estudar como o tratamento da acne interfere no humor do paciente.

Você foi selecionado a participar dessa pesquisa por estar sendo atendido no ambulatório de dermatologia do hospital de clínicas da faculdade de medicina de Botucatu / UNESP e apresentar os critérios de inclusão no estudo.

A pesquisa consta de algumas perguntas sobre a sua saúde e sobre alguns aspectos psicológicos e de uma avaliação médica dermatológica de rotina. A entrevista durará cerca de 30 minutos. Durante os seus retornos serão realizadas novas avaliações para verificar como está evoluindo o seu tratamento.

A acne é uma doença de pele muito comum que ocorre geralmente na adolescência. Sabe-se que as alterações na aparência visual que as lesões de acne causam podem afetar a autoestima e o humor das pessoas que apresentam este problema. Neste estudo pretendemos avaliar como o tratamento da acne interfere nos aspectos psicológicos e no humor do paciente.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento ou preferência de agendamento médico, assim como interferências trabalhistas. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, resultado de exame ou doença, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

—

Nome (responsável): _____

Assinatura

(responsável):

Pesquisador: _____

Assinatura _____ Data: ____/____/____

Pesquisadores:

- Juliano Vilaverde Schmitt, Rua Cel. Antônio Cardoso do Amaral, 552 Fone: (14) 33544784. E-mail: julivs@fmb.unesp.br
- Priscilla Alves Pereira, Rua Benedito Franco de Camargo, 427 ap.123 Fone: (19) 983402445. Email: priscillaap10@gmail.com