

# Indução percutânea de colágeno no tratamento de cicatrizes de acne: relato de técnica

## Percutaneous collagen induction in the treatment of acne scars: technique report

Recebido: 03/04/2023 | Revisado: 02/09/2023 | Aceitado: 04/09/2023 | Publicado: 06/09/2023

**Valéria Dal Col Cansado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-5720>

Protocoll Clinique, Brasil

E-mail: [contato@protocoll.com.br](mailto:contato@protocoll.com.br)

**Fernanda Ferreira Dias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-2350>

Protocoll Clinique, Brasil

E-mail: [fernanda.fe31@gmail.com](mailto:fernanda.fe31@gmail.com)

### Resumo

As cicatrizes resultantes das lesões de acne podem levar à problemas psicológicos e sociais. O objetivo de estudo foi relatar um caso de tratamento de cicatrizes de acne associando a hidroxiapatita de cálcio diluída e subcisão, à técnica de indução percutânea de colágeno com infusão de ativos com toxina botulínica e peelings - PROTOCOLL<sup>®</sup>, finalizado com preenchimento de ácido hialurônico. Trata-se de um paciente saudável, com cicatrizes permanentes decorrentes da acne. A hidroxiapatita de cálcio 30% foi diluída na proporção 1:1 com anestésico, e distribuída na camada subdérmica com auxílio de uma cânula logo após a realização da subcisão. Posteriormente, o PROTOCOLL<sup>®</sup> foi realizado utilizando um dispositivo de administração composto por microagulhas isoladas, a fim de proporcionar a penetração dos ativos desejados em várias profundidades na epiderme e na derme. As cicatrizes de acne melhoraram com o protocolo proposto, promovendo mínimo tempo de inatividade e satisfação da paciente. A associação de técnicas na redução das cicatrizes de acne se mostrou promissora em relação às técnicas usuais.

**Palavras-chave:** Acne; Cicatriz; Hidroxiapatita de cálcio; Colágeno.

### Abstract

The scars resulting from acne lesions can lead to psychological and social problems. The aim of this study was to report a case of acne scar treatment associating diluted calcium hydroxyapatite and subcision with percutaneous collagen induction technique with active botulinum toxin perfusion and peelings - PROTOCOLL<sup>®</sup>, finished with hyaluronic acid filling. This report is of a healthy patient with permanent acne scars. Calcium hydroxyapatite at 30% was diluted 1:1 with anesthetic and distributed in subdermal layer with the aid of a cannula immediately after subcision. Subsequently, PROTOCOLL<sup>®</sup> was performed using an administration device composed of isolated microneedles to provide penetration of chosen actives at various depths in the epidermis and dermis. Acne scars improved with the proposed protocol, promoting minimal downtime and patient satisfaction. The association of techniques in reducing acne scars showed promise outcomes in relation to usual techniques.

**Keywords:** Acne; Scars; Calcium hydroxyapatite; Collagen.

## 1. Introdução

Acne é um processo inflamatório crônico da glândula sebácea, resultando no aumento da produção de sebo, induzido por fatores endógenos e exógenos (Hession & Graber, 2015). Após o término da fase inflamatória ativa da acne, grande parte dos pacientes apresentam cicatrizes permanentes, com impacto negativo na qualidade de vida (Hession & Graber, 2015). A gravidade da doença, os fatores genéticos e o atraso no tratamento são os principais fatores que influenciam na formação e na intensidade de cicatrizes (Gozali & Zhou, 2015). A principal variável envolvida na cicatriz de acne são as diferentes morfologias das cicatrizes, divididas em três categorias: atrófica, hipertrófica e queiloide.

As cicatrizes atróficas, em geral, são resultantes da perda de colágeno (Williams et al., 2012) e podem ser subclassificadas em *Ice-pick* (< 2 mm, 60% a 70%), *Boxcar* (1-4 mm, 15% a 25%) e *Rolling* (≥ 4 mm, 20% a 30%) (Kravvas & Al-Niaimi, 2017). Enquanto isso, cicatrizes hipertróficas resultam do aumento da proliferação tecidual (Barcat, 2018). O queiloide é uma cicatriz espessa e elevada que ocorre exclusivamente em seres humanos, e se estende lateralmente em relação

às margens iniciais da lesão. É caracterizado, primariamente, pela hiperprodução de fibras colágenas e, secundariamente, pela hiperplasia de fibroblastos. A cicatriz hipertrófica é frequentemente confundida com o quelóide; contudo, a cicatriz hipertrófica não ultrapassa a direção da ferida inicial, apresenta tendência a regressão e tem melhor prognóstico após a ressecção (Badim, 1965).

Ainda que o tratamento das cicatrizes de acne sejam complexos, há diversas modalidades terapêuticas, tais como: punção (Goodman, 2012; Koo et al., 2001), recapeamento à laser (Kravvas & Al-Niaimi, 2018), dermoabrasão (Bhalla & Thami, 2006), preenchimentos dérmicos (Artzi et al., 2020; Biesman et al., 2019), subcisão (Nilfroushzadeh et al., 2020), peelings químicos (Erbağci & Akçali, 2000; Khunger & IADVL Task Force, 2008; Leheta et al., 2014), bioestimuladores (Goldberg et al., 2006; Koren et al., 2019; Sadick & Palmisano, 2009), plasma rico em plaquetas (PRP) (Hesseler & Shyam, 2019), e microagulhamento (El-Domyati et al., 2015; Minh et al., 2019). Porém, o tratamento eficaz das cicatrizes é um desafio, pois muitos protocolos podem ser parcialmente eficazes, levando a decepção e frustração dos pacientes (Bhargava et al., 2018; Rivera & Spencer, 2007). Já existe um consenso na literatura, de que terapias combinadas proporcionam resultados mais eficazes devido à diversidade da arquitetura tridimensional e anatomia das cicatrizes (Bhargava et al., 2018). Entretanto, o efeito sinérgico do bioestimulador à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e subcisão, associados a uma nova técnica de indução de colágeno - PROTOCOLL® - e ao ácido hialurônico, ainda não foram relatados na literatura. No presente estudo, apresentamos um caso de cicatrizes atróficas tratadas com a associação das referidas técnicas.

## 2. Metodologia

Este estudo trata de um relato de caso de uma paciente do gênero feminino, adulta, fototipo III, que procurou uma clínica especializada em Harmonização Orofacial, queixando-se de cicatrizes de acne atróficas e perda de tecido subcutâneo superficial pelo processo inflamatório da doença. Durante anamnese, relatou uso de isotretinoína oral e tópica há mais de cinco anos. Ao exame clínico, observou-se cicatrizes de acne atróficas, com todos os subtipos presentes (Figura 1), perda de tecido subcutâneo superficial na região da bochecha, e cicatrizes distensíveis e não distensíveis.

**Figura 1** – Observe as cicatrizes de acne atróficas e perda de tecido subcutâneo causado pelo processo inflamatório da acne na face da paciente.



Fonte: Acervo particular dos autores (2022).

O tratamento proposto e aceito pela paciente (termo de consentimento assinado e aprovado pelo CEP da Universidade Vila Velha - UVV) foi a aplicação de CaHA (Radiesse Duo, Franksville, Wiscosin, USA) diluída, subcisão com cânula, associados à técnica de terapias combinadas de indução de colágeno dérmico – a técnica PROTOCOLL<sup>®</sup>, desenvolvida pela autora (Dal Col, VC). Para a finalização do caso, foi realizado preenchimento com 2 ml de ácido hialurônico (Biogelis, Pharmaesthetics, Pinhais, Paraná, Brasil), nas regiões com grande perda de tecido subcutâneo.

## 2.1 Sequência Técnica

Inicialmente, para limpeza da face, aplicou-se mousse de ureia a 30%, não alcóolico (Victa Laboratório de Manipulação, São Paulo, Brasil) com gaze estéril e removeu-se com soro fisiológico. Para antisepsia, uma solução degermante, não alcóolica, de clorexidina a 2% foi aplicada na face. Posteriormente, a paciente foi anestesiada com Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre 100, Nova DFL, Rio de Janeiro, Brasil) no local do pertuito. O pertuito foi realizado com uma agulha 22G, para criar uma passagem sem resistência para entrada de uma cânula de mesmo calibre (Steriglide, TSK, Japão). Para o procedimento de subcisão, a cânula foi inserida, com movimentos de vai e vem, sob as cicatrizes de acne. Concomitantemente, aplicou-se anestésico para proporcionar analgesia e conforto ao paciente. Essa manobra objetivou o rompimento dos tecidos fibrosos ligados às cicatrizes, resultando em elevação e criação de espaços para injeção da solução de CaHA no tecido subdérmico. A solução de CaHA foi preparada na proporção de 1:1 (3 ml de CaHA e 2.5 ml de solução lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000). Foram utilizadas 5 ml da solução, 2.5ml em cada hemiface, as quais foram distribuídas na área de todas as cicatrizes, em formato de “leque”.

Após os procedimentos iniciais, a técnica PROTOCOLL<sup>®</sup> foi aplicada, a qual consiste na infusão de ativos terapêuticos (*drug delivery*), descritos nas Tabelas 1 e 2, associados ou não à toxina botulínica na pele.

Na primeira sessão clínica, por meio do método de microagulhamento, uma máquina de tatuagem rotativa (PROTOpen, *AstonPen Adapt*) com microagulhas para dermopigmentação (Aston, Magnum 23, Medipro LTDA, Itatiba, São Paulo, Brasil) foi utilizada na profundidade de 1mm para aplicação dos ativos terapêuticos, misturados a 20 unidades de toxina botulínica (BoN-TA), em toda a face da paciente.

**Tabela 1** - Descrição dos componentes ativos utilizados na técnica PROTOCOLL<sup>®</sup>.

Fabricante	Material	Composição
Victa Laboratório de Manipulação, São Paulo, Brasil	PROTOCOLL <sup>®</sup>	Ácido tranexâmico 25mg, vitamina A 25.000UI, ácido kojico 1% + <i>alfa arbutin</i> 10mg, <i>matrixyl</i> 3%, e niacinamida 10mg + TGP2 1%. Obs: a reconstituição e diluição da toxina botulínica ao PROTOCOLL <sup>®</sup> foi realizada na mesma sessão clínica.

Fonte: Autores.

**Tabela 2** - Descrição dos ativos do *drug delivery* utilizados na técnica PROTOCOLL® e suas respectivas funções.

ATIVOS TERAPÊUTICOS	Funções
Ácido tranexâmico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibe a ativação do plasminogênio, diminuindo a cascata inflamatória</li><li>• Queratinócito e melanócito</li><li>• Diminui angiogênese</li><li>• Reduz o eritema</li></ul>
Niacinamidas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Precursor de energia celular</li><li>• Modulador de citocinas pró-inflamatórias</li><li>• Reparo ao DNA</li><li>• Boa tolerabilidade</li></ul>
Ácido kójico e alfa arbutin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quebra cobre</li><li>• Inibe tirosinase, é um beta-glicosídeo da hidroquinona</li></ul>
Matrixyl	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recrutamento de fibroblastos</li><li>• Proliferação celular</li><li>• Produção e ancoragem de queratinócitos</li><li>• Síntese de matriz extracelular</li><li>• Micro vascularização</li></ul>

Fonte: Autores.

Ainda na primeira sessão clínica, mas em uma segunda etapa da técnica PROTOCOLL®, foi realizada a aplicação imediata de ácido tricloroacético (ATA) à 20% em toda face, com pincel (Condor 227-16), e em seguida, ATA a 30% em cada uma das cicatrizes de acne, com o instrumento PROTOCOLL® *Scars* (Figura 2), de forma pontual (Agarwal et al., 2015; Lee et al., 2002). Para conforto do paciente, entre as aplicações de ATA, foram utilizadas gazes embebidas em soro fisiológico. O procedimento foi finalizado com o selamento de toda face com creme, cujo principal componente era o ácido retinóico a 10%. A paciente foi instruída a remover o ácido retinóico após 4 horas utilizando sabonete de pH balanceado e glicerinado. Por último, orientou-se o uso de creme cicatrizante em toda face, e protetor solar inorgânico com pigmento, aplicados duas vezes ao dia, até cessar a descamação.

Na segunda sessão clínica, realizada 45 dias após a primeira sessão, foram realizados a subcisão, e as técnicas PROTOCOLL® e ATA previamente detalhadas. Já na terceira sessão clínica, com intervalo de 45 dias em relação a segunda, foram realizadas as técnicas PROTOCOLL® e ATA, finalizando com preenchimento bilateral de ácido hialurônico (Biogelis, Pharmaesthetics, Pinhais, Paraná, Brasil), na região de maior perda de tecido subcutâneo.

**Figura 2** - Instrumento PROTOCOLL® *Scars* utilizado para aplicação do ácido tricloroacético de forma pontual. Lado duplo do instrumental, evidenciando duas pontas ativas distintas.



Fonte: Acervo particular dos autores (2022).

**Figura 3** - Aspecto de melhora da pele após seis meses de tratamento com as técnicas conjugadas, mostrando redução das cicatrizes de acne.



Fonte: Acervo particular dos autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

PROTOCOLL® é uma técnica desenvolvida para proporcionar melhora clínica da pele de pacientes com fotoenvelhecimento, rugas estáticas, cicatrizes de acne, flacidez e manchas. Este artigo fornece a primeira descrição revisada da técnica por meio de um relato de caso clínico em paciente com cicatriz de acne. A técnica inovadora reúne e maximiza tratamentos de microagulhamento com *drug delivery*, infusão de ativos e peeling na mesma sessão clínica, para a melhora

global das características físicas e biológicas da pele. Dessa forma, otimiza os resultados clínicos da harmonização facial e aumenta a satisfação do paciente.

Muitas vezes, os pacientes procuram a harmonização facial para solucionar suas insatisfações estéticas. Nos últimos anos, um número crescente de tratamentos tem sido utilizado para o rejuvenescimento facial, como toxina botulínica, preenchedores, bioestimuladores, aparelhos a laser, ultrassom microfocado, microagulhamento e peelings químicos. A recuperação do volume perdido, o efeito lifting, a melhora estética da textura da pele, rugas, manchas e melhora das cicatrizes de acne estão entre as principais queixas (Antonio et al., 2014; Farber et al., 2020; Goldberg et al., 2006; Koren et al., 2019; Sadick & Palmisano, 2009). Apesar da toxina botulínica e os preenchedores faciais serem os tratamentos mais realizados clinicamente (Wollina, 2015; Zhang et al., 2021), as causas das alterações na pele não ocorrem apenas devido à contração muscular. Portanto, a combinação de terapias de indução de colágeno aumenta significativamente o índice de satisfação do paciente e é relativamente fácil de ser adotada na prática clínica (Antonio et al., 2014).

Atualmente, os tratamentos para cicatriz de acne envolvem dermoabrasão, lasers, peelings químicos, microagulhamento e subcisões. Como normalmente os pacientes possuem diferentes tipos de cicatrizes na pele, tratamentos combinados parecem ser a melhor opção (Kravvas & Al-Niaimi, 2017). A grande vantagem do PROTOCOLL® é reunir o microagulhamento com peeling superficial. Tal combinação apresenta efeito sinérgico, sendo potencializado na mesma sessão já que o peeling superficial atinge a derme por meio de microcanais epidérmicos (PAKLA-MISIUR 2021). Este fato aumenta a aderência do paciente ao tratamento, pois as idas ao consultório são menores. Além disso, o tempo de recuperação do paciente é reduzido, pois o tecido epidérmico não é completamente coagulado pelo peeling, facilitando a cicatrização do tecido (Kamila & Helena, 2020). A técnica PROTOCOLL® também traz satisfação clínica ao paciente tratado em termos de qualidade de vida, estética e autoestima. Os efeitos colaterais mais frequentes associados a esta nova técnica são eritema transitório, edema e hiperpigmentação pós-inflamatória. Esses eventos adversos não são persistentes e podem ser solucionados com a prescrição de corticoide oral antes do tratamento.

### **Subcisão**

Na subcisão, a cânula é inserida sob a pele, no plano subcutâneo, em diferentes direções, com o objetivo de romper o tecido fibroso abaixo da cicatriz. Essa ruptura leva a uma resposta inflamatória que resulta na produção de colágeno subjacente com elevação e melhora da cicatriz (Rullan, Olson, & Lee, 2020). A aplicação de CaHA durante este procedimento estimula a produção de colágeno por meio da proliferação de células dérmicas, elastina e angiogênese. Além disso, tem sido associado a melhoras mecânicas das propriedades da pele, como a melhora da função contrátil (De Almeida et al., 2019).

### **Microagulhamento com drug delivery**

O microagulhamento é uma técnica utilizada para administração intradérmica de substâncias terapêuticas, por meio da utilização de aparelhos equipados com agulhas de comprimentos variados. Inúmeras microlesões na pele são criadas, aumentando a concentração das substâncias lipofílicas e hidrofílicas aplicadas nas camadas mais profundas da pele (Jeong et al., 2020).

As reações induzidas por este procedimento podem ser divididas em três fases principais: inflamação, proliferação e remodelação. O microagulhamento é eficaz na indução percutânea de colágeno e melhora da qualidade da pele (El-Domyati et al., 2015; Kamila & Helena, 2020; Minh et al., 2019), a partir do estímulo e produção de elementos estruturais da pele, como colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos (Griffiths et al., 1993). É indicada para fotoenvelhecimento, tratamento de rugas, perda de elasticidade, cicatrizes hipo e hipertróficas e alterações na pigmentação da pele (Nguyen & Park, 2018). A técnica pode ser combinada com outras terapias, como peelings, para maximizar os resultados clínicos. A alta

eficácia, o número limitado de efeitos colaterais e o curto tempo de recuperação tornam essa técnica um tratamento profissional fácil e de rápida recuperação do paciente (Nguyen & Park, 2018).

### ***Toxina botulínica intradérmica***

Vários tipos de células não neuronais podem ser diretamente afetados pela toxina botulínica na pele humana e em outros tecidos que produzem efeito biológico, incluindo-se: queratinócitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, mastócitos, melanócitos, sebócitos e células epiteliais vasculares. Assim, seu uso para aplicações dérmicas não tradicionais tem se mostrado eficaz para cicatrização de tecidos, cicatrizes hipertróficas, efeito antienvhecimento, redução de melanina, controle na produção de sebo, melhora na elasticidade da pele, sem efeito tóxico (Grando & Zachary, 2018; Permatasari et al., 2014; Zhu et al., 2017).

A aplicação de toxina botulínica intradérmica melhora a elasticidade e rugosidade da superfície da pele após 12 semanas de tratamento, mostrando-se eficaz no rejuvenescimento. Corroborando estes achados, outro estudo também verificou alta eficácia do microagulhamento associado à toxina intradérmica no tratamento de rugas estáticas, quando comparado à aplicação de toxina intramuscular (Cao et al., 2018; Shuo et al., 2019). No protocolo abordado, recomendamos o uso de 20U de toxina botulínica adicionada aos princípios ativos da mistura PROTOCOLL®, com o objetivo de melhorar as características superficiais da pele, em detrimento ao bloqueio muscular que geralmente ocorre com a aplicação pontual da toxina. Neste caso, a paciente apresentou clinicamente redução dos poros e oleosidade da pele.

### ***Descamação***

O peeling químico melhora a aparência da pele e causa alterações histológicas, como melhora da atrofia epidérmica e nova deposição de colágeno subepidérmico (Sumita, Bagatin, & Leonardi, 2017). Geralmente, são classificados de acordo com o efeito da profundidade de penetração: superficial (camada granular epidérmica à camada basal da epiderme), médio (derme papilar à derme reticular superior) e profundo (derme reticular média). A melhora clínica da pele é proporcional à profundidade de penetração dos ativos químicos (Wohlrab & Kreft, 2014). No peeling superficial, há necessidade da aplicação sequencial para atingir o resultado esperado. Quando comparado a outros peelings, o processo de cicatrização ocorre de forma mais rápida e é considerado mais seguro. Já os peelings de feito médios e profundos são realizados em uma única aplicação, com período prolongado de epitelização, implicando em maiores riscos de infecção (Griffiths et al., 1993).

O ATA é um esfoliante de referência devido ao seu uso universal há anos, permitindo a condução da esfoliação de leve a intensa. Além disso, é indicado para casos de cicatrizes de acne, fotoenvelhecimento, rugas finas e melasma. O ácido induz eficazmente a coagulação das proteínas epidérmicas e dérmicas e tem a capacidade de estimular a cicatrização controlada de feridas ou lesões por meio de seu efeito ácido, acionando o sistema de defesa da pele para estimular os principais componentes da matriz extracelular, como colágeno, elastina e ácido hialurônico. É um peeling que não precisa ser neutralizado, uma vez que sua própria coagulação proteica irreversível limita sua penetração (Bagatin et al., 2009).

Finalmente, em se tratando de um relato de técnica associado a um caso clínico, é importante enfatizar que os resultados não podem ser extrapolados para todos os pacientes. Somente profissionais treinados e com profundo conhecimento da técnica devem realizar o tratamento. As autoras são especialistas na área e fazem aplicações da técnica em ambiente clínico, com monitoramento frequente dos pacientes. Estudos clínicos longitudinais sobre a técnica têm sido desenvolvidos pelo grupo de pesquisa a fim de verificar a eficácia dos procedimentos de harmonização facial combinados e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

## 4. Conclusão

A associação da hidroxiapatita de cálcio e subcisão à técnica PROTOCOLL<sup>®</sup> é uma alternativa eficiente para o tratamento das cicatrizes de acne. Ensaio clínico randomizado são necessários para quantificar os benefícios e estabelecer os efeitos, a relação custo-benefício de diferentes tratamentos e a avaliação da melhoria psicológica e da qualidade de vida desses pacientes.

## Referências

- Agarwal, N., Gupta, L. K., Khare, A. K., Kuldeep, C. M., & Mittal, A. (2015). Therapeutic Response of 70% Trichloroacetic Acid CROSS in Atrophic Acne Scars. *Dermatologic Surgery*, 41(5), 597–604. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000355>
- Antonio, C. R., Antonio, J. R., Trídico, L. A., & Fernandes, T. É. A. (2014). Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 6(3), 268–276.
- Artzi, O., Cohen, S., Koren, A., Niv, R., & Friedman, O. (2020). Dual-plane hyaluronic acid treatment for atrophic acne scars. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(1), 69–74. <https://doi.org/10.1111/jocd.12991>
- Badim, J. (1965). Keloid versus hypertrophic cicatrix. *Revista Brasileira de Cirurgia*, 49(6), 333–339. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5846641>
- Bagatin, Hassun, & Talarico. (2009). Revisão sistemática sobre peeling químico. *Surgical e Cosmetic Dermatology*, 1(1), 37–46.
- Barcat, J. A. (2018). Answers by heart: hypertrophy and healing. *Medicina*, 78(2), 139–141. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659367>
- Bhalla, M., & Thami, G. P. (2006). Microdermabrasion: Reappraisal and brief review of literature. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 32(6), 809–814. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32165.x>
- Bhargava, S., Cunha, P. R., Lee, J., & Kroumpouzou, G. (2018). Acne Scarring Management: Systematic Review and Evaluation of the Evidence. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(4), 459–477. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0358-5>
- Biesman, B. S., Cohen, J. L., DiBernardo, B. E., Emer, J. J., Geronemus, R. G., Gold, M. H., Lehman, A. S., Pilcher, B. K., Monheit, G. D., Schlesinger, T. E., & Teller, C. F. (2019). Treatment of Atrophic Facial Acne Scars With Microneedling Followed by Polymethylmethacrylate-Collagen Gel Dermal Filler. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 45(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001872>
- Cao, Y., Yang, J., Zhu, X., Zhu, J., Chang, H., Guo, S., Luo, D., & Zhou, B. (2018). A Comparative In Vivo Study on Three Treatment Approaches to Applying Topical Botulinum Toxin A for Crow's Feet. *BioMed Research International*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/6235742>
- De Almeida, A. T., Figueredo, V., Da Cunha, A. L. G., Casabona, G., Costa De Faria, J. R., Alves, E. V., Sato, M., Branco, A., Guarnieri, C., & Palermo, E. (2019). Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 7(3), 1–9. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002160>
- El-Domyati, M., Barakat, M., Awad, S., Medhat, W., El-Fakahany, H., & Farag, H. (2015). Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scars: An Objective Evaluation. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(7), 36–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26203319>
- Erbağcı, Z., & Akçali, C. (2000). Biweekly serial glycolic acid peels vs. long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars. *International Journal of Dermatology*, 39(10), 789–794. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00076.x>
- Farber, S. E., Epps, M. T., Brown, E., Krochonis, J., McConville, R., & Codner, M. A. (2020). A review of nonsurgical facial rejuvenation. *Plastic and Aesthetic Research*, 2020. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.152>
- Goldberg, D. J., Amin, S., & Hussain, M. (2006). Acne scar correction using calcium hydroxylapatite in a carrier-based gel. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Official Publication of the European Society for Laser Dermatology*, 8(3), 134–136. <https://doi.org/10.1080/14764170600891632>
- Goodman, G. J. (2012). Treating scars: addressing surface, volume, and movement to expedite optimal results. Part 2: more-severe grades of scarring. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 38(8), 1310–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02439.x>
- Gozali, M. V., & Zhou, B. (2015). Effective treatments of atrophic acne scars. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(5), 33–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029333>
- Grando, S. A., & Zachary, C. B. (2018). The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond. *The British Journal of Dermatology*, 178(5), 1011–1019. <https://doi.org/10.1111/bjd.16080>
- Griffiths, C., Russman, A. N., Majmudar, G., Singer, R. S., Hamilton, T. A., & Voorhees, J. J. (1993). Restoration of Collagen Formation in Photodamaged Human Skin by Tretinoin (Retinoic Acid). *New England Journal of Medicine*, 329(8), 530–535. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290803>
- Hesseler, M. J., & Shyam, N. (2019). Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(6), 1730–1745. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.029>



- Hession, M. T., & Graber, E. M. (2015). Atrophic acne scarring: a review of treatment options. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(1), 50–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25610524>
- Jeong, S.-Y., Park, J.-H., Lee, Y.-S., Kim, Y.-S., Park, J.-Y., & Kim, S.-Y. (2020). The Current Status of Clinical Research Involving Microneedles: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111113>
- Kamila, M. Z.-P., & Helena, R. (2020). The effectiveness of ferulic acid and microneedling in reducing signs of photoaging: A split-face comparative study. *Dermatologic Therapy*, 33(6), e14000. <https://doi.org/10.1111/dth.14000>
- Khunger, N., & IADVL Task Force. (2008). Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 74 Suppl, S5-12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688104>
- Koo, S. H., Yoon, E. S., Ahn, D. S., & Park, S. H. (2001). Laser punch-out for acne scars. *Aesthetic Plastic Surgery*, 25(1), 46–51. <https://doi.org/10.1007/s002660010094>
- Koren, A., Isman, G., Cohen, S., Bar Ilan, E., Salameh, F., Sprecher, E., & Artzi, O. (2019). Efficacy of a combination of diluted calcium hydroxylapatite-based filler and an energy-based device for the treatment of facial atrophic acne scars. *Clinical and Experimental Dermatology*, 44(5), e171–e176. <https://doi.org/10.1111/ced.13952>
- Kravvas, G., & Al-Niaimi, F. (2017). A systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques. *Scars, Burns & Healing*, 3, 2059513117695312. <https://doi.org/10.1177/2059513117695312>
- Kravvas, G., & Al-Niaimi, F. (2018). A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques. *Scars, Burns & Healing*, 4, 2059513118793420. <https://doi.org/10.1177/2059513118793420>
- Lee, J. B., Chung, W. G., Kwahck, H., & Lee, K. H. (2002). Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 28(11), 1017–1021; discussion 1021. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.02095.x>
- Leheta, T. M., Abdel Hay, R. M., & El Gareem, Y. F. (2014). Deep peeling using phenol versus percutaneous collagen induction combined with trichloroacetic acid 20% in atrophic post-acne scars; a randomized controlled trial. *The Journal of Dermatological Treatment*, 25(2), 130–136. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.674192>
- Minh, P. P. T., Bich, D. D., Hai, V. N. T., Van, T. N., Cam, V. T., Khang, T. H., Gandolfi, M., Satolli, F., Feliciani, C., Tirant, M., Vojvodic, A., & Lotti, T. (2019). Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scar: Effectiveness and Safety in Vietnamese Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(2), 293–297. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.098>
- Nguyen, T. T., & Park, J. H. (2018). Human studies with microneedles for evaluation of their efficacy and safety. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(3), 235–245. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1410138>
- Nilforoushadeh, M. A., Lotfi, E., Heidari-Kharaji, M., Nickhah, N., Alavi, S., & Mahmoudbeyk, M. (2020). Comparing cannula-based subcision with the common needle method: A clinical trial. *Skin Research and Technology: Official Journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 26(1), 39–44. <https://doi.org/10.1111/srt.12761>
- Permatasari, F., Hu, Y., Zhang, J., Zhou, B., & Luo, D. (2014). Anti-photoaging potential of Botulinum Toxin Type A in UVB-induced premature senescence of human dermal fibroblasts in vitro through decreasing senescence-related proteins. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 133, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.03.009>
- Rivera, A. E., & Spencer, J. M. (2007). Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.10.001>
- Rullan, P. P., Olson, R., & Lee, K. C. (2020). A Combination Approach to Treating Acne Scars in All Skin Types: Carbolic Chemical Reconstruction of Skin Scars, Blunt Bi-level Cannula Subcision, and Microneedling A Case Series. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 13(5), 19–23.
- Sadick, N. S., & Palmisano, L. (2009). Case study involving use of injectable poly-L-lactic acid (PLLA) for acne scars. *The Journal of Dermatological Treatment*, 20(5), 302–307. <https://doi.org/10.1080/09546630902817879>
- Shuo, L., Ting, Y., KeLun, W., Rui, Z., Rui, Z., & Hang, W. (2019). Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin treatment of oily skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(2), 451–457. <https://doi.org/10.1111/jocd.12866>
- Sumita, J. M., Bagatin, E., & Leonardi, G. R. (2017). Tretinoin peel: A critical view. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(3), 363–366. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201755325>
- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *Lancet (London, England)*, 379(9813), 361–372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
- Wohlrab, J., & Kreft, D. (2014). Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacology and Physiology*, 27(6), 311–315. <https://doi.org/10.1159/000359974>
- Wollina, U. (2015). Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue--a new concept. *Medical Hypotheses*, 84(4), 327–330. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.023>
- Zhang, H., Tang, K., Wang, Y., Fang, R., & Sun, Q. (2021). Use of botulinum toxin in treating rosacea: A systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 14, 407–417. <https://doi.org/10.2147/CCID.S307013>
- Zhu, J., Ji, X., Xu, Y., Liu, J., Miao, Y.-Y., Zhang, J.-A., Luo, D., & Zhou, B.-R. (2017). The efficacy of intradermal injection of type A botulinum toxin for facial rejuvenation. *Dermatologic Therapy*, 30(1). <https://doi.org/10.1111/dth.12433>