

Dissertação com vista à atribuição do grau de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP

IMPACTO PSICOSSOCIAL DA ACNE: INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA

Estudante: Maria João Cunha Dias

Orientadora: Dra. Glória Cunha Velho, CHP-HSA

Ano letivo 2013/2014

ÍNDICE DE CONTEÚDOS

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
Revisão da literatura	12
Desenho do estudo	12
População e amostra	12
Instrumentos de recolha de dados	13
Dados sócio-demográficos.....	14
Dados clínicos.....	14
Avaliação de impacto psicossocial da acne (Cardiff Acne Disability Index)	15
Avaliação de impacto emocional da acne (Termómetros Emocionais)	16
Aprovação do estudo	17
Tratamento estatístico	17
RESULTADOS	18
Dados pré-tratamento	18
Tratamento instituído	23
Adesão à terapêutica	24
Resposta à terapêutica	24
DISCUSSÃO	28
Caracterização da acne ao diagnóstico	28
Tratamento instituído	29
Impacto Psicossocial da Acne	29
CONCLUSÕES	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
AGRADECIMENTOS	38
ANEXOS.....	39
LISTA DE ANEXOS	39
Anexo 1: Consentimento informado	40
Anexo 2: Questionário sócio-demográfico	41
Anexo 3: Formulário para registo de dados clínicos	43
Anexo 4A: Versão original do Cardiff Acne Disability Index.....	45
Anexo 4B: Versão portuguesa do Cardiff Acne Disability Index.....	46

Anexo 4C: Correspondência com o autor do CADI.....	47
Anexo 5A: Emotion thermometers (original version)	49
Anexo 5B: Termómetros emocionais (versão portuguesa)	50
Anexo 5C: Correspondência com o autor dos Termómetros Emocionais.....	51
Anexo 6: Suplemento - Tratamento estatístico dos dados.....	52

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

CADI, *Cardiff Acne Disability Index*

CHP, Centro Hospitalar do Porto

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica

DT, *Distress Thermometer*

ET, *Emotional Thermometers*

Gravidade N/E, Gravidade da acne de acordo com o número e extensão

HSA, Hospital de Santo António

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

MIM, Mestrado Integrado em Medicina

PAAB, *Portuguese Acne Advisory Board*

TE, Termómetros Emocionais

UP, Universidade do Porto

VPN, Valor Preditivo Negativo

VPP, Valor Preditivo Positivo

A acne é uma doença crónica, altamente prevalente e associada a sofrimento do doente, sendo o impacto psicossocial e emocional, muitas vezes, negligenciado.

O presente trabalho, desenvolvido ao longo de dois anos letivos, no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP), com a finalidade de obtenção do grau de Mestre em Medicina, teve como principais objetivos perceber o impacto psicossocial e emocional da acne no doente e avaliar o efeito do tratamento com isotretinoína nestes aspetos.

Resultou de uma proposta de projeto de investigação, elaborada durante o ano letivo 2012/2013, aprovada pelo Centro Hospitalar do Porto (CHP), tendo sido executado no ano letivo 2013/2014, no Serviço de Dermatologia do CHP, sob a orientação da Dra. Glória Cunha Velho e com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima, docente responsável pela DIIC, com a colaboração da Dra. Margarida Branco e do Dr. André Melo.

RESUMO

Introdução: A acne é uma doença comum na adolescência e idade adulta, de reconhecido impacto psicossocial. A isotretinoína tem sido usada com sucesso no tratamento da acne severa e/ou refratária, tendo, no entanto, sido levantada a hipótese deste fármaco potenciar/desencadear depressão, sintomas psicóticos, ideação suicida e tentativa de suicídio.

Objetivos: Serve o presente estudo para avaliar o impacto psicossocial e emocional da acne no doente e para estudar a influência do tratamento com isotretinoína nestas variáveis.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional e prospetivo, realizado em doentes com acne seguidos no Serviço de Dermatologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal, subdivididos em dois grupos, um grupo de doentes tratados com isotretinoína e um grupo de doentes submetidos a outros tratamentos, de acordo com os protocolos terapêuticos em vigor no referido serviço. No âmbito do estudo, foram registados os dados clínicos relevantes para avaliar o tipo e gravidade da acne e a sua resposta ao tratamento e aplicados três questionários/escalas: um de natureza sócio-demográfica, outro para testar o impacto psicossocial (*Cardiff Acne Disability Index*, CADI) e ainda outro para avaliar o impacto emocional (Termómetros Emocionais, TE - sofrimento emocional, ansiedade, depressão, revolta e necessidade de ajuda) da acne, no grupo “Isotretinoína”, antes (0 meses), durante (2 meses) e após (8 meses) o tratamento e no grupo “Outros tratamentos”, apenas antes e após o tratamento.

Resultados: Foram avaliados 46 doentes com acne, 23 no grupo “Isotretinoína” (mediana de idades 23 anos, 48% mulheres) e 23 doentes no grupo “Outros tratamentos” (mediana de idades 19 anos, 61% mulheres). Antes do tratamento, a acne era mais grave no grupo “Isotretinoína” (ligeira: 8.7%, moderada: 78.3%; severa: 13.0%), quando comparado com o grupo “Outros tratamentos” (ligeira: 78.3%, moderada: 21.7%, severa: 0%), assim como era maior o impacto psicossocial nos doentes, avaliado pelo CADI (pontuação 6.1 ± 4.0 e 4.2 ± 2.2 , respetivamente). No entanto, no que respeita aos TE, só foi possível evidenciar diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para a escala “Depressão”, com pontuações mais elevadas no grupo “Isotretinoína”. Todos os doentes responderam ao tratamento, tendo sido a taxa de respostas completas no grupo “Isotretinoína” (83.0%) superior à observada no grupo “Outros tratamentos” (61.0%). A

evolução do impacto psicossocial e emocional ao longo dos momentos de avaliação foi estatisticamente significativa em ambos os grupos, com diminuições nas pontuações do CADÍ de 65% e 63%, para os grupos “Isotretinoína” e “Outros tratamentos”, respetivamente, e com diminuições nas pontuações dos TE variando entre 60 e 72% no grupo “Isotretinoína” e entre 50% e 68% no grupo “Outros tratamentos”, dependendo da escala.

Conclusões: A acne tem um impacto psicossocial e emocional importante na vida do doente, sendo que o tratamento ajuda a minorar esse impacto, contribuindo para melhorar o bem-estar do doente. Torna-se premente sensibilizar o doente, familiares e médicos para esta realidade, dado que temos disponíveis terapêuticas eficazes no combate a esta doença. São necessários mais estudos, com desenho mais adequado e amostras de maior tamanho de forma a tirar conclusões mais precisas.

Palavras-chave: acne; isotretinoína; impacto emocional; impacto psicossocial; Cardiff Acne Disability Index; Termómetros Emocionais.

ABSTRACT

Introduction: Acne is a common disease in adolescence and adulthood, with recognized psychosocial impact. Isotretinoin has been used successfully in the treatment of severe and / or refractory acne - however, it have been hypothesized this drug potentiate / trigger depression, psychotic symptoms, suicidal ideation and suicide attempt.

Objectives: The present study will serve to assess the psychosocial and emotional impact of acne on the patient and to study the influence of isotretinoin in these variables.

Methodology: An observational prospective study was performed in patients with acne followed at the Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal, treated either with oral isotretinoin or with other topical and/or oral pharmacological therapies. Clinical data relevant to assess the type and severity of acne and its response to treatment were collected, and three questionnaires / scales were applied: one socio-demographic, other to test the psychosocial impact (Cardiff Acne Disability Index, CADI) and another to evaluate the emotional impact (Emotion Thermometers, ET - Distress, Depression, Anxiety, Anger and Need of help). Patients treated with isotretinoin were evaluated before (0 months, during (2 months) and after completing the treatment (8 months), whereas patients treated with other therapies were only evaluated before and after finishing therapy.

Results: Forty six patients with acne were evaluated, 23 patients in the "Isotretinoin" group" (median age 23 years-old, 48% females) and 23 patients in the "Other treatments" group (median age 19 years-old, 61% females). Before treatment, acne severity was higher in the "Isotretinoin" group (mild: 8.7%, moderate: 78.3%; severe: 13.0%), as compared to "Other treatments" group (mild: 78.3%, moderate: 21.7%, severe: 0%), as did its psychosocial impact on the patients as evaluated by CADI (6.1 ± 4.0 and 4.2 ± 2.2 , respectively). Concerning the evaluation of the emotional impact, using TE, the differences were statistically significant only for the "Depression" scale, higher score being observed in the "Isotretinoin" group. All patients responded to treatment, the fraction of complete responses being higher in the "Isotretinoin" (83.0%) than in the "Other treatments" group (61.0%). The evolution of psychosocial and emotional impact throughout all stages of evaluation was statistically significant in both groups, with decreases in CADI scores of 65% and 63% in the "Isotretinoin" and "Other treatments" groups, respectively, and decreases in ET scores ranging from 60 to 72% in the

“Isotretinoin” group, and from 50% to 68% in the “Other treatments” group, depending on the ET scale.

Conclusions: Acne has an important psychosocial and emotional impact on the patients, and treatment help improve the welfare. It is important to raise awareness in dermatologist and family doctor for this fact, as effective therapies are available to fight this disease. Further studies with a more appropriated design and larger samples are needed in order to achieve more conclusive results.

Keywords: acne; isotretinoin; psychosocial impact; emotional impact; Cardiff Acne Disability Index; Emotion thermometers.

INTRODUÇÃO

A acne é uma doença crónica da unidade pilossebácea, não infecciosa, multifactorial e com pleomorfismo clínico. Afecta 70-95% da população adolescente (1 em cada 12 doentes procura cuidados médicos), e 40% da população na idade adulta (definida como acne para além dos 25 anos), sendo mais comum na mulher.^{1,2} A etiopatogenia desta doença reside em quatro factores fisiopatológicos primários – hiperplasia sebácea, alterações da queratinização folicular, colonização por *Propionibacterium acnes* e libertação de mediadores inflamatórios – sendo os dois primeiros factores os principais responsáveis pela formação das lesões retencionais – comedões, que constituem a lesão elementar.³ O tipo e número de lesões, a extensão e gravidade das mesmas permitem classificar a acne como comedónica/pápulo-pustulosa ligeira, pápulo-pustulosa/nodular moderada e nodular/conglobata severa, servindo como base para um algoritmo de tratamento.^{5,6} Este tem por objectivo controlar os diferentes factores fisiopatológicos da doença, permitindo, de um modo geral, controlar todo o tipo de acne, evitar recaídas, minimizar o sofrimento dos doentes e prevenir sequelas da doença, com resultados visíveis apenas 6 a 8 semanas após o início do tratamento.^{5,6} O profundo impacto que esta doença pode ter em todos os aspectos da qualidade de vida do doente, em particular dos seus sentimentos e emoções, relações interpessoais, desporto, vida social, empregabilidade, (citado^{7,8}) potencial reprodutivo (citado⁹), entre outros, justifica sempre um tratamento adequado.^{5,6} O não tratamento da acne condiciona um sofrimento prolongado, por vezes de décadas, e ainda cicatrizes que persistem para toda a vida, sendo alguns estudos indicam que estas são identificadas em mais de 75% dos doentes.^{2,5,6}

Estudos anteriores sugerem que indivíduos acometidos pela acne têm baixa auto-estima, sentimentos de inutilidade, repulsa, diminuição da valorização pessoal e da satisfação com a sua imagem corporal, relativamente aos que não sofrem desta doença,⁸ sendo que o impacto psicossocial pode ser maior nas mulheres em relação aos homens.⁹ Por outro lado, a acne é muitas vezes negligenciada por não ter a gravidade de outras patologias. Todavia, tem sido documentado que o seu impacto psicossocial está ao mesmo nível do verificado em doentes com asma, epilepsia, diabetes e artrite. Alguns estudos concluíram ainda que os doentes com acne apresentam com mais frequência problemas de saúde mental,^{8,9} sendo que a probabilidade aumenta com a severidade da doença, assim como o próprio impacto psicossocial.⁸ O efeito psicossocial da acne é,

assim, bem reconhecido, mas também há evidência de que o próprio *stress* psicossocial é capaz de exacerbar a acne.⁷ A adolescência é um período de vida especialmente associado a distúrbios psicológicos, estando o indivíduo particularmente vulnerável às modificações do seu corpo e aparência⁸ – é assim uma fase propícia ao *stress* psicossocial e à própria acne. Todavia, no adulto, prevê-se que existam 40% de comorbilidades psiquiátricas.² A importância do tratamento efectuado no combate à acne reside também no aspecto psicossocial desta doença: quando este é eficaz, é capaz de reduzir os níveis de ansiedade e depressão nos doentes com acne (citado¹⁰).

A isotretinoína, ou ácido 13-cis-retinoico, é um derivado da vitamina A,^{10,12} utilizada em doses que variam entre 1-2 mg/kg/dia^{9,11} – mais recentemente, alguns autores sugerem doses de 0,5-1mg/kg, ou até de 0,3-0,4mg/kg.¹³ Está indicada para o tratamento da acne com tendência a evolução cicatricial e quando é grande o impacto psicológico (citado⁶). O seu mecanismo incide nos 4 factores principais da fisiopatologia da acne já referidos.¹⁴ Com uma eficácia superior a 75%, e muitas vezes com remissão completa da doença,¹² a isotretinoína pode acarretar inúmeros efeitos laterais, nomeadamente teratogenicidade, queilite, cefaleias, alopecia, hipertrigliceridemia, xerose cutânea, mialgias, artralgias, fotossensibilidade, entre outros.^{14,15} Atribui-se ainda à isotretinoína a possibilidade de potenciar/desencadear distúrbios psiquiátricos nos doentes – depressão, sintomas psicóticos, ideação suicida e tentativa de suicídio.^{9,12,14-18} Os resultados dos estudos publicados são divergentes, sugerindo diferentes efeitos da isotretinoína: tanto a deficiência como o excesso de ácido retinóico estão associados a alterações comportamentais que incluem sintomas depressivos; a exposição à isotretinoína resulta em comportamento depressivo-*like*; a exposição a isotretinoína aumenta a capacidade de aprendizagem e memória; a isotretinoína pode atuar como modulador de sistemas neurotransmissores que, hipoteticamente, podem agir como mediadores de sintomas depressivos; e o tratamento com isotretinoína no Homem pode conduzir a uma redução do metabolismo na região pré-frontal do córtex cerebral.¹⁹⁻²¹ Contudo, outros estudos propõem que este fármaco pode melhorar a capacidade de aprendizagem do hipocampo e da memória.¹⁹ A conclusão mais assertiva será a de que os eventos psiquiátricos estarão possivelmente associados aos inúmeros efeitos da isotretinoína no sistema neurotransmissor e com os variados tipos de vulnerabilidade dos indivíduos expostos.²⁰

Apesar de bastante estudada, a relação entre a isotretinoína, como factor causal, e os distúrbios psiquiátricos é ainda controversa, dada a disparidade dos resultados obtidos

nos diversos estudos, em que frequentemente existem falhas metodológicas, como a inclusão de um pequeno número de doentes, considerado insuficiente para validar resultados, e a não utilização de grupos controlo.^{20,21}

Perceber o impacto psicossocial e emocional da acne justifica-se pela sua elevada prevalência e por não existir sustentação da relação causal entre a utilização da isotretinoína e o desenvolvimento ou exacerbação de distúrbios psiquiátricos, como a depressão – hipoteticamente, estes poderão estar relacionados com o efeito cosmético da própria acne e com a idade dos doentes.

Face às questões que continuam por esclarecer, este estudo tem como objectivos avaliar: a) o impacto psicossocial e emocional da acne no doente, pré-tratamento; b) a influência do tratamento com a isotretinoína no impacto psicossocial e emocional da acne, em comparação com outros tipos de tratamento.

Em conclusão, levantam-se as seguintes hipóteses: a) a acne acarreta, *per si*, um impacto psicossocial e emocional no doente, b) o tratamento da acne permite uma redução dos níveis de ansiedade e depressão, c) a isotretinoína pode agravar/desencadear distúrbios psiquiátricos, d) a isotretinoína não altera ou até reduz o impacto psicossocial e emocional da acne dada a sua eficácia no tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão da literatura

Foi feita uma pesquisa acerca do tema proposto, recorrendo a ferramentas electrónicas de acesso a bases de dados bibliográficas (B-On e PubMed) e com o auxílio de motores de busca (Google), usando as palavras-chave “acne” (*acne*), “isotretinoína” e “impacto psicossocial”

Na sequência desta pesquisa, foram consultados artigos científicos originais e de revisão, redigidos em várias línguas (português, inglês, francês e espanhol), que permitiram colher informação sobre a investigação já efetuada a nível mundial.

Desenho do estudo

Estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter analítico, observacional, longitudinal, prospetivo, de tipo *coorte*.

População e amostra

Entre junho de 2013 e junho de 2014 (1 ano), foram seleccionados doentes com acne que frequentaram a Consulta de Dermatologia do CHP, com indicação para iniciar tratamento e em que era previsível continuarem a ser observados na consulta pelo menos até ao final da terapêutica instituída.

No total, foram avaliados 46 doentes, seleccionados de forma não aleatória, por conveniência (consecutiva), até atingir 23 doentes tratados com isotretinoína e 23 doentes submetidos a outros tratamentos.

Crítérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão foram considerados os seguintes: ser doente da consulta de Dermatologia do CHP, ter acne, ter indicação clínica para iniciar tratamento entre junho de 2013 e junho de 2014, ser previsível a permanência na consulta até ao final do tratamento e concordar em participar no estudo, assinando (o próprio ou o responsável legal, caso o primeiro fosse menor de idade), de forma livre e esclarecida, o termo de consentimento informado (**Anexo 1**). Não existiram critérios de exclusão.

Grupos de estudo

Foram avaliados dois grupos, ambos com 23 doentes: um grupo de doentes tratados com isotretinoína (grupo “Isotretinoína”), e o grupo sem necessidade de tratamento com isotretinoína, submetidos a outras modalidades terapêuticas (grupo “Outros tratamentos”).

Embora inicialmente fosse pretendido que o grupo “Isotretinoína” funcionasse como “grupo de investigação” e o grupo “Outros tratamentos” funcionasse como “grupo de controlo”, não foi possível garantir que as amostras fossem estatisticamente idênticas no que respeita a alguns parâmetros fundamentais, nomeadamente a gravidade da acne, pelo que, durante o decorrer do estudo foi decidido analisar estes grupos de uma forma independente.

Diagnóstico e decisão terapêutica

O diagnóstico e indicações terapêuticas foram determinados por Dermatologistas do Serviço de Dermatologia do HSA, CHP, com dosagens de isotretinoína entre 0.5 e 1 mg/kg/dia.

Recrutamento de doentes

Competiu aos médicos dermatologistas informar os doentes, solicitando a sua participação e a assinatura do termo de consentimento informado (do próprio ou o responsável legal, caso o primeiro fosse menor de idade).

Instrumentos de recolha de dados

Como instrumentos de recolha de dados, foram usados:

Formulário de dados sócio-demográficos (**Anexo 2**)

Formulário de registo de dados clínicos (**Anexo 3**)

Questionário de avaliação de impacto psicossocial – Cardiff Acne Disability Index (**Anexo 4**)

Escala de avaliação do estado emocional – Termómetros Emocionais (**Anexo 5**).

Foi da responsabilidade dos médicos dermatologistas preencher o formulário de registo dos dados clínicos e pedir aos participantes que preenchessem os formulários, questionários e escalas acima mencionados.

Fases de aplicação

Grupo “Isotretinoína”: os instrumentos de recolha de dados foram aplicados em três momentos diferentes – pré-tratamento (0 meses), durante o tratamento (2 meses) e pós-tratamento. A avaliação pós-tratamento ocorreu geralmente aos 8 meses depois do início do tratamento com isotretinoína (que habitualmente compreende um período de 6 meses).

Grupo “Outros tratamentos”: os instrumentos foram aplicados antes (0 meses) e após o tratamento, que teve diferentes períodos de duração, dado terem sido utilizados diferentes tipos de fármacos.

Em ambos os grupos, estes *timings* justificaram-se pela necessidade dos doentes comparecerem na consulta para monitorização do tratamento, não sendo necessária qualquer deslocação especial para efetuar este estudo. Somente o grupo “Isotretinoína” teve uma avaliação aos 2 meses, por ser necessário controlar a evolução do hemograma e da bioquímica do doente para vigilância de alguns efeitos secundários da isotretinoína.

Dados sócio-demográficos

O questionário permitiu registar os dados sócio-demográficos e foi preenchido pelos doentes, durante a consulta de Dermatologia, antes de iniciar tratamento (0 meses), em ambos os grupos.

Dados clínicos

O formulário de recolha de dados clínicos foi preenchido pelos médicos dermatologistas e permitiu registar o tipo e gravidade da acne, o tratamento instituído e avaliar a resposta ao mesmo e foi aplicado em todas as fases de avaliação do grupo “Isotretinoína” e do grupo “Outros tratamentos”.

Resumem-se assim as fases de aplicação do formulário:

1. Avaliação pré-tratamento (0 meses): são registados os tipos de lesões (comedões, pápulas, pústulas, nódulos, quistos, acne conglobatas, ulcerações e cicatrizes), a sua localização dessas lesões e a gravidade da acne
 - a. Gravidade de acordo com o número e extensão (Gravidade N/E): Ligeira, Moderada, Grave
 - b. Gravidade de acordo com o tipo de lesões:
 - i. Grau 1: apenas comedões
 - ii. Grau 2: pápulas inflamatórias

- iii. Grau 3: pústulas
- iv. Grau 4: nódulos, quistos

Nesta fase foi ainda efetuado o registo da terapêutica utilizada e a sua posologia.

2. Avaliação durante o tratamento (2 meses): verificação e registo da adesão total ou parcial ao tratamento, assim como da resposta total ou parcial ao mesmo.
3. Avaliação no final do tratamento: documentação da adesão total ou parcial, assim como da resposta total ou parcial ao tratamento.

Avaliação de impacto psicossocial da acne (Cardiff Acne Disability Index)

Para a avaliação do impacto psicossocial da acne foi usado o questionário Cardiff Acne Disability Index (CADI), derivado do *Acne Disability Index* (Motley and Finlay, 1989). Originalmente proposto e validado por Motley and Finlay, em 1992,²² este questionário tem sido largamente usado em adolescentes e jovens adultos com acne, para explorar o impacto psicossocial da acne no doente.⁷

No âmbito deste estudo foi feita a tradução do CADI para a língua portuguesa e a respetiva retroversão para a língua inglesa, processo do qual resultou a versão portuguesa do questionário (Anexo 4). Este processo decorreu após contato com o autor, Andrew Finlay, que posteriormente validou o processo de tradução / retroversão e aprovou a versão portuguesa do CADI, autorizando a sua utilização neste estudo (**Anexo 4**).

O CADI consiste em 5 questões, cada uma com quatro possibilidades de resposta, representadas por alíneas, de (a) a (d), pontuadas da seguinte forma: (a) 3 pontos; (b) 2 pontos; (c) 1 ponto; (d) 0 pontos. A pontuação CADI é calculada pela soma da pontuação das cinco questões, variando entre o mínimo de 0 pontos e o máximo de 15 pontos. Quanto maior a pontuação CADI, maior o impacto psicossocial da acne e a sua repercussão na qualidade de vida do doente. Se uma das questões não for respondida, o autor recomenda que lhe seja atribuída a pontuação “0”, sendo a pontuação CADI calculada através da soma dos quatro itens restantes, sem ajustamento; quando não houver resposta a mais de uma questão, a pontuação CADI não deve ser calculada.

O questionário CADI foi preenchido pelos doentes, durante a consulta de Dermatologia, nas mesmas fases de preenchimento do formulário de registo dos dados clínicos.

Avaliação de impacto emocional da acne (Termómetros Emocionais)

Para avaliar o impacto emocional da acne foram usadas as escalas *Emotion Thermometers* (**Anexo 5**), derivadas do *Distress Thermometer* e desenvolvidas por Alex Mitchell, estando validadas para avaliação do *distress* em doentes oncológicos.

O *Distress Thermometer* (DT) consiste numa escala de medida do sofrimento emocional, simples e de auto-avaliação, com pontuação de 0 a 10, em que a pontuação “0” significa ‘ausência de sofrimento emocional’ e a pontuação “10” significa ‘sofrimento emocional extremo’.²³

O *cut-off* inicialmente recomendado foi de 4v5 (isto é, pontuações superiores a 5 indicam sofrimento emocional), mas foi posteriormente foi sugerido adotar o *cut-off* 3v4, estudo de validação feito por Mitchell e tal, 2010.²⁵ Neste, o DT revelou: sensibilidade de 80.9% e especificidade de 60.2% (com valor preditivo positivo [VPP] de 32.8% e valor preditivo negativo [VPN] de 92.9%) para o diagnóstico de depressão; sensibilidade de 77.3%, especificidade de 56.6% (com VPP de 55.2% e VPN de 80.25%) para diagnóstico de ansiedade; sensibilidade de 77.1%, especificidade de 66.1% (com VPP de 55.6% e VPN de 84.0%) para deteção de sofrimento emocional.

O mesmo autor desenvolveu e validou, em 2007, uma extensão da DT, designada *Emotion Thermometers* (ET) com cinco escalas analógicas, visualizadas na forma de termómetros, que avaliam quatro dimensões emocionais – sofrimento emocional, ansiedade, depressão, revolta – e uma dimensão não emocional – necessidade de ajuda percecionada pelo doente – cada uma delas com pontuação de 0 a 10. Os resultados da validação desta escala em doentes oncológicos foram publicados em 2010,²⁵ mostrando-se esta superior à DT para a deteção de distúrbios emocionais.²⁶ No mesmo ano, a escala foi traduzida para português (Termómetros Emocionais, TE) por Pereira & Teixeira, Universidade do Minho.²⁷ (**Anexo 5**). Embora não existam estudos de validação dos “Termómetros Emocionais” (TE) no contexto específico da acne, estes foram já validados para deteção de distúrbios emocionais em doentes com várias patologias não oncológicas,^{28,29} salientando-se pela simplicidade e rapidez de resposta. A versão original

e as traduções, incluindo a versão portuguesa, estão disponíveis em <http://www.psych-oncology.info/ET.htm> tendo sido autorizado pelo autor, Alex Mitchell, a utilização desta última neste estudo (**Anexo 5**).

Os TE foram preenchidos pelos doentes, durante a consulta de Dermatologia, nas mesmas fases de preenchimento do formulário de registo dos dados clínicos e do questionário CADL.

Aprovação do estudo

O estudo foi autorizado pelo Conselho de Administração do CHP, com o Parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde e do Gabinete Coordenador da Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do Hospital.

Tratamento estatístico

Foi efetuada o estudo estatístico das diversas variáveis recolhidas no estudo. Para as variáveis discretas foram usadas frequências absolutas e relativas, e para as variáveis contínuas foram usadas as médias, os desvios padrão, as variâncias, as medianas e os valores mínimo e máximo.

Para comparação de médias entre os grupos, foi usado o teste t de Student. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis para averiguar se as evoluções das médias das pontuações do CADL e dos TE, ao longo de todas as fases de avaliação, eram estatisticamente significativas. Para a comparação de frequências foi usado o teste de Qui-Quadrado.

A análise estatística foi feita com programa Microsoft Excell® utilizando o DataPack analysis. Neste estudo foi utilizado um intervalo de confiança de 95%.

A informação detalhada sobre o tratamento estatístico consta no Material Suplementar, em anexo (**Anexo 6**).

RESULTADOS

Dados pré-tratamento

Dados sócio-demográficos

A caracterização sócio-demográfica dos doentes encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização sócio-demográfica dos doentes com acne incluídos no grupo “Isotretinoína” e no grupo “Outros tratamentos”, ao diagnóstico, antes do início do tratamento.

	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos” (n=23)
Idade (anos)		
Média ± DP	24.4±8.7	20.8±6.9
Mediana (m - M)	23.0 (12-45)	19.0 (10-35)
Género (n, %)		
Feminino / Masculino	11 (47.8%) / 12 (52.2%)	14 (60.9%) / 9 (39.1%)
Nível de escolaridade (n, %)		
Ensino básico	4 (17.4%)	7 (30.4%)
Ensino secundário	9 (39.1%)	12 (52.2%)
Ensino superior	10 (43.5%)	4 (17.4%)
Estado civil (n, %)		
Solteiros	21 (91.3%)	20 (87.0%)
Casados	1 (4.3%)	3 (13.0%)
Divorciados	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Viúvos	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nº de elementos do agregado familiar (n, %)		
0	1 (4.3%)	0 (0.0%)
1	2 (8.7%)	1 (4.3%)
2	1 (4.3%)	4 (17.4%)
3	7 (30.4%)	9 (39.1%)
4	11 (47.8%)	5 (21.7%)
Mais de 4	1 (4.3%)	4 (17.4%)

Abreviaturas: DP, desvio-padrão; m – M, mínimo – máximo

A mediana das idades dos doentes do grupo “Isotretinoína” era de 23 anos, variando entre os 12 e os 45 anos, e 52.2% eram do sexo masculino, enquanto no grupo “Outros tratamentos” a mediana de idades era de 19 anos, variando entre os 10 e os 35 anos, e 39.1% eram do sexo masculino. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao género ($p=0.407$; teste de Qui-Quadrado) e à idade ($p=0.126$; Teste t de Student).

Relativamente às habilitações literárias, a maioria dos doentes do grupo “Isotretinoína” tinha formação do ensino secundário (39.1%) ou superior (43.5%), enquanto a maioria dos doentes do grupo de controlo tinha formação no ensino básico (30.4%) ou secundário (52.2%). As habilitações literárias dos pais e conjugues não foram preenchidas por muitos doentes, descartando-se este dado da análise estatística. Praticamente todos os doentes de ambos os grupos eram solteiros (91.4% no grupo “Isotretinoína” e 87.0% no grupo de controlo) e em ambos os grupos predominavam os agregados familiares com 3 ou 4 elementos.

Caraterísticas da acne pré-tratamento

A caracterização clínica dos doentes, nomeadamente no que respeita localização, tipo e gravidade da acne, encontra-se na Tabela 2.

Quanto à localização, as lesões da acne ocorriam, quer no grupo “Isotretinoína” quer no grupo “Outros tratamentos”, predominantemente na face (91.3% e 100% dos casos, respetivamente). No entanto, os doentes do grupo “Isotretinoína” apresentavam mais frequentemente também lesões no tronco (43.5%) e nos ombros (17.4%), o que só foi observado numa minoria dos doentes do grupo “Outros tratamentos” (4.3% em ambas localizações).

Quer no grupo “Isotretinoína”, quer no grupo “Outros tratamentos”, predominavam as pápulas (100% dos casos em ambos os grupos) e os comedões (73.9% e 87.0% dos casos, respetivamente). No entanto, as pústulas e os nódulos foram encontradas com mais frequência no grupo “Isotretinoína” (87.0% e 13.0%, respetivamente), do que no grupo “Outros tratamentos” (47.8% e 0%, respetivamente). Apenas no grupo “Isotretinoína” encontramos nódulos (13.0%), e um doente de cada grupo apresentava quistos (4.3%). Não foram observadas ulcerações em nenhum dos grupos.

Tabela 2. Caracterização clínica dos doentes do grupo “Isotretinoína” e do grupo de “Outros tratamentos”, ao diagnóstico, antes do início do tratamento.

Caraterísticas das lesões	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos”(n=23)
Localização (n, %)		
Face	21 (91.3%)	23 (100.0%)
Ombros	4 (17.4%)	1 (4.3%)
Tronco	10 (43.5%)	1 (4.3%)
Outras	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tipo (n, %)		
Comedões	17 (73.9%)	20 (87.0%)
Pápulas	23 (100.0%)	23 (100.0%)
Pústulas	20 (87.0%)	11 (47.8%)
Nódulos	3 (13.0%)	0 (0.0%)
Quistos	1 (4.3%)	1 (4.3%)
Ulcerações	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gravidade (número e extensão) (n, %)		
Ligeira	2 (8.7%)	18 (78.3%)
Moderada	18 (78.3%)	5 (21.7%)
Grave	3 (13.0%)	0 (0.0%)
Gravidade (tipo) (n, %)		
Grau 1	0 (0.0%)	1 (4.3%)
Grau 2	16 (69.6%)	22 (95.7%)
Grau 3	6 (26.1%)	0 (0.0%)
Grau 4	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Cicatrizes (n, %)		
Presença de cicatrizes	8 (34.8%)	2 (8.7%)

Relativamente à gravidade das lesões, de acordo com o número e extensão, na fase de pré-tratamento, a maioria dos doentes do grupo “Isotretinoína” tinha lesões de gravidade moderada (78.3%), enquanto a maioria dos doentes do grupo “Outros tratamentos”, tinha lesões de gravidade ligeira (78.3%). ($p < 0.001$, teste de Qui-Quadrado). No que diz respeito à gravidade da acne de acordo com o tipo de lesões, na fase de pré-tratamento, a maioria dos doentes do grupo “Isotretinoína” possuía gravidade tipo 2 (69.6%) ou 3 (26.1%), sendo que praticamente todos os doentes do grupo “Outros tratamentos” (95.7%) apresentavam lesões de gravidade tipo 2 ($p=0.030$; teste de Qui-Quadrado).

Acrescenta-se que 34.8% dos doentes do grupo “Isotretinoína” já tinham cicatrizes por acne aquando da avaliação inicial, enquanto estas estavam presentes apenas em 8.7% dos doentes do grupo “Outros tratamentos”. ($p=0.032$; teste de Qui-Quadrado).

Impacto psicossocial da acne pré-tratamento (CADI)

No grupo “Isotretinoína”, a mediana da pontuação obtida no CADI aos 0 meses, isto é, antes do início do tratamento, foi de 5 pontos, variando entre 0 e 14 pontos, enquanto no grupo de controlo a mediana da pontuação obtida no CADI, foi de 4 pontos, variando entre 1 e 10 pontos (Tabela 3).

Tabela 3. Impacto psicossocial da acne nos doentes do grupo “Isotretinoína” e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliado pelo CADI, ao diagnóstico

Impacto psicossocial da acne CADI (pontuação)	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos (n=23)	p
Média $\pm$ DP	6.1 $\pm$ 4.0	4.2 $\pm$ 2.2	0.024*
Mediana (m - M)	5 (0-14)	4 (1-10)	-

Abreviaturas: CADI, Cardiff Acne Disability Index

* t-Test, para comparação de médias

Dado que $p < 0.05$, conclui-se que estas amostras são estatisticamente distintas, o que se compreende pelos graus de gravidade da acne nestes dois grupos, mas que inviabiliza o seu estudo comparativo (**Anexo 6**).

Impacto emocional da acne pré-tratamento (TE)

Os Termómetros Emocionais (TE) avaliam independentemente 5 parâmetros: Sofrimento Emocional, Ansiedade, Revolta, Depressão e Necessidade de ajuda para lidar com estes sentimentos. O impacto emocional da acne, avaliado pelos 5 termómetros emocionais, na data do diagnóstico, encontra-se sistematizado na tabela 4.

Dado que $p > 0.05$ em todas as escalas dos TE, excepto na escala “Depressão”, conclui-se que, apenas para este parâmetro existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos “Isotretinoína” e “Outros tratamentos” (**Anexo 6**).

Tabela 4. Impacto emocional da acne nos doentes do grupo “Isotretinoína” e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliado pelos Termómetros Emocionais, ao diagnóstico.

Impacto emocional (TE) (pontuação)	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos” (n=23)	p
Sofrimento emocional			
Média ± DP	4.0±3.5	2.8±3.0	0.241*
Mediana (m - M)	4 (0-10)	2 (0-10)	
Pontuação≥4	13 (56.5%)	8 (34.8%)	0.139**
Ansiedade			
Média ± DP	4.8±3.7	3.3±3.0	0.115*
Mediana (m - M)	6 (0-10)	2 (0-10)	
Pontuação≥4	14 (60.9%)	9 (39.1%)	0.140**
Depressão			
Média ± DP	3.2±3.7	1.3±1.8	0.045*
Mediana (m - M)	1 (0-10)	0 (0-7)	
Pontuação≥4	9 (39.1%)	2 (8.7%)	0.016**
Revolta			
Média ± DP	4.0±3.8	2.5±2.5	0.118*
Mediana (m - M)	4 (0-10)	2 (0-8)	
Pontuação≥4	12 (52.2%)	8 (34.8%)	0.234**
Necessidade de ajuda			
Média ± DP	1.8±1.9	1.5±2.3	0.634*
Mediana (m - M)	2 (0-5)	0 (0-6)	
Pontuação≥4	5 (21.7%)	4 (17.4%)	0.710**

Abreviaturas: TE, termómetros emocionais; DP, desvio-padrão; m – M, mínimo – máximo

* t-Test, para comparação de médias

** Teste de Qui-Quadrado, para comparação de frequências

Tratamento instituído

Todos os doentes do grupo “Isotretinoína” foram submetidos a tratamento com isotretinoína, 10 a 40 mg/dia, por via oral, tendo esta sido iniciada na dose de 20 mg ou 30 mg na maioria dos casos (52.2% e 26,1% respetivamente) (Tabela 5).

Os tratamentos instituídos nos doentes do grupo “Outros tratamentos” consistiram várias associações de fármacos aplicados por via tópica, 2 a 3 vezes por semana (retinóides, tretinoína, peróxido de benzoilo, adapaleno), e antibióticos administrados por via tópica (eritromicina, clindamicina, metronidazol) e/ou oral (doxiciclina) (Tabela 5).

Os retinóides (78,3%) e o peróxido de benzoilo (52.2% dos casos), aplicados por via tópica, foram os medicamentos usados com mais frequência, e a administração tópica de tretinoína e de peróxido de benzoilo em dias alternados, foi a terapêutica mais frequentemente utilizada (30.4% dos casos).

Tabela 5. Terapêuticas instituídas no grupo “Isotretinoína” e no grupo “Outros tratamentos”

Tratamento instituído	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos” (n=23)
Isotretinoína oral		
10 mg/dia	1 (4.3%)	NA
20 mg/dia	12 (52.2%)	NA
25 mg/dia	3 (13.0%)	NA
30 mg/dia	6 (26.1%)	NA
40 mg/dia	1 (4.3%)	NA
Outros medicamentos		
Retinóides tópicos	NA	18 (78.3%)
Peróxido de benzoilo	NA	12 (52.2%)
Eritromicina tópica	NA	2 (8.7%)
Clindamicina tópica	NA	1 (4.3%)
Metronidazol tópica	NA	2 (8.7%)
Doxicilina oral	NA	4 (17.4%)

Adesão à terapêutica

Aos 2 meses de tratamento todos os doentes do grupo “Isotretinoína”, exceto um, tinham aderido à terapêutica, tendo sido necessário reduzir a dose no caso referido de 20 mg/dia para 10mg por dia, por xerose e eczema marcados; para além disso, um dos doentes medicado com 25 mg/dia reduziu para 20 mg/dia e o único doente que tinha iniciado isotretinoína na dose de 10 mg/dia aumentou para 20 mg/dia.

Na consulta de avaliação final, a adesão ao tratamento tinha sido completa em todos os doentes do grupo “Isotretinoína” e em 21 (91.3%) doentes do grupo “Outros tratamentos”.

Resposta à terapêutica

Evolução das lesões da acne com o tratamento

Todos os doentes responderam ao tratamento, sendo que no grupo “Isotretinoína” houve resposta total em 83.0% dos casos, enquanto no grupo “Outros tratamentos” a fração de doentes com resposta total foi de 61.0% (Tabela 6).

Tabela 6. Resposta à terapêutica nos doentes do grupo “Isotretinoína” e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliada no final da mesma

Resposta no final do tratamento (%)	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos” (n=23)
Ausência de resposta	0.0%	0.0%
Resposta parcial	17.0%	39.0%
Resposta total	83.0%	61.0%

Evolução do impacto psicossocial da acne com o tratamento (CADI)

O impacto psicossocial da acne, avaliado pelo CADI, evoluiu favoravelmente em ambos os grupos (Tabela 7). A pontuação do CADI, no final do tratamento, teve uma queda de 65.2% no grupo “Isotretinoína”, em relação à pontuação registada antes do início do tratamento, enquanto que no grupo “Outros tratamentos”, a queda foi de 62.5% (Tabela 8).

A partir do teste de Mann-Whitney, conclui-se que a evolução da pontuação do CADI no grupo “Isotretinoína”, mostrou ser significativa entre os 0 meses e o final do

tratamento e entre os 2 meses e o final do tratamento, com 95% ou mais de confiança. Entre os 0 meses e os 2 meses, a evolução não foi estatisticamente significativa. Com o teste de Kruskal-Wallis, verificamos que a evolução ao longo das 3 fases de avaliação foi, também ela, estatisticamente significativa com 95% de confiança ($p=0.00104$).

Por sua vez, e usando novamente o teste de Man-Whitney, a evolução da pontuação do CADI no grupo “Outros tratamentos” mostrou ser estatisticamente significativa entre os 0 meses e o final do tratamento, com 95% de confiança.

Tabela 7. Evolução do impacto psicossocial com o tratamento, nos doentes do grupo “Isotretinoína”, avaliados antes (0 meses), durante (2 meses) e no final (8 meses) do tratamento e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliados antes (0 meses) e no final do tratamento

CADI (pontuação)	Grupo “Isotretinoína” (n=23)			Grupo “Outros tratamentos”(n=23)	
	A	D	F	A	F
Média $\pm$ DP	6.1 $\pm$ 4.0	4.4 $\pm$ 3.4	2.1 $\pm$ 2.2	4.3 $\pm$ 2.2	1.6 $\pm$ 1.8
Mediana (m - M)	5 (0-14)	4 (0-11)	2 (0-6)	4 (1-10)	1 (0-5)

Abreviaturas: A, antes do tratamento; D, durante o tratamento; F, no final do tratamento; DP, desvio-padrão; m – M, mínimo – máximo

Tabela 8. Variação do impacto psicossocial da acne nos doentes do grupo de “Isotretinoína” e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliada pela variação das pontuações obtidas nos diferentes CADI no final do tratamento, em relação às observadas antes do início do mesmo.

CADI	Grupo “Isotretinoína”(n=23)	Grupo “Outros tratamentos”(n=23)
Variação da pontuação entre o início de fim do tratamento	-65,2%	-62,5%

Abreviaturas: CADI, Cardiff Acne Disability Index

Evolução do impacto emocional da acne com o tratamento (TE)

O impacto emocional da acne, avaliado pelos TE “Sofrimento Emocional”, “Ansiedade”, “Depressão” e “Revolta” evoluiu favoravelmente em ambos os grupos, “Isotretinoína” e “Outros tratamentos”, sendo isso acompanhado por uma diminuição correspondente da “Necessidade de Ajuda” (Tabela 9).

Tabela 9. Evolução do impacto emocional da acne nos doentes do grupo “Isotretinoína”, avaliada pela pontuação obtida nos diferentes termómetros emocionais, antes (0 meses), durante (2 meses) e no final do tratamento e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliados antes (0 meses) e no final do tratamento

Termómetros emocionais (pontuação)	Grupo “Isotretinoína” (n=23)			Grupo “Outros tratamentos” (n=23)	
	A	D	F	A	F
Sofrimento emocional					
Média ± DP	4.0±3.5	3.1±3.1	1.3±1.9	2.8±3.0	1.2±2.3
Mediana (m - M)	3 (0-10)	2 (0-10)	0 (0-6)	2 (0-10)	0 (0-8)
Pontuação≥4	13 (56.5%)	9 (39.1%)	4 (17.4%)	8 (34.8%)	3 (13.0%)
Ansiedade					
Média ± DP	4.8±3.7	3.8±3.5	1.9±2.4	3.3±3.0	1.6±2.8
Mediana (m - M)	6 (0-10)	3 (0-10)	1 (0-7)	2 (0-10)	0 (0-10)
Pontuação≥4	14 (60.9%)	11 (47.8%)	4 (17.4%)	9 (39.1%)	4 (17.4%)
Depressão					
Média ± DP	3.2±3.7	2.5±3.2	0.9±2.0	1.3±1.8	0.7±1.7
Mediana (m - M)	1 (0-10)	1 (0-10)	1 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-8)
Pontuação≥4	9 (39.1%)	7(30.4%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)
Revolta					
Média ± DP	4.0±3.8	2.8±3.0	1.1±2.1	2.5±2.5	0.9±1.5
Mediana (m - M)	4 (0-10)	1 (0-10)	0 (0-7)	2 (0-8)	0 (0-5)
Pontuação≥4	12 (52.2%)	8 (34.8%)	2 (8.7%)	8 (34.8%)	2 (8.7%)
Necessidade de ajuda					
Média ± DP	1.8±1.9	0.9±1.7	0.5±1.1	1.5±2.3	0.5±1.3
Mediana (m - M)	2 (0-5)	0 (0-7)	0 (0-3)	0 (0-6)	0 (0-6)
Pontuação≥4	5 (21.7%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)

Abreviaturas: TE, termómetros emocionais; A, antes do tratamento; D, durante o tratamento; F, no final do tratamento; DP, desvio-padrão; m – M, mínimo – máximo

Adotado o valor de cut-off 3 vs 4 para deteção de distress emocional, conforme sugerido por Mitchel *et al*, 2010.²⁵

Usando o teste de Mann-Whitney, conclui-se que a evolução da pontuação do TE no grupo “Isotretinoína” mostrou ser estatisticamente significativa entre os 2 meses e o final do tratamento somente para o TE “Sofrimento Emocional”, e entre os 0 meses e o final do tratamento para todos os parâmetros avaliados, com 95% ou mais de confiança. Entre os 0 meses e os 2 meses, a evolução não foi estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros. Com o teste de Kruskal-Wallis, verificamos que a evolução ao longo das 3 fases de avaliação foi estatisticamente significativa com 95% de confiança (todos os $p < 0.05$).

Por sua vez, e usando novamente o teste de Man-Whitney, a evolução da pontuação do TE no grupo “Outros tratamentos”, mostrou ser estatisticamente significativa entre os 0 meses e o final do tratamento, com 95% de confiança, para todos os TE, excepto para a o TE “Depressão” e “Necessidade de Ajuda”.

A queda das pontuações obtidas nos diferentes TE no final do tratamento, em relação aos valores iniciais, foi superior no grupo “Isotretinoína”, em relação ao observado no grupo “Outros tratamentos” (Tabela 10).

Tabela 10. Variação do impacto emocional da acne nos doentes do grupo de “Isotretinoína” e nos doentes do grupo “Outros tratamentos”, avaliada pela variação das pontuações obtidas nos diferentes Termómetros Emocionais no final do tratamento, em relação às observadas antes do início do mesmo.

Termómetros emocionais	Grupo “Isotretinoína” (n=23)	Grupo “Outros tratamentos” (n=23)
Sofrimento emocional	-68,1%	-60,9%
Ansiedade	-60,0%	-50,7%
Depressão	-71,6%	-50,0%
Revolta	-71,4%	-65,5%
Necessidade de ajuda	-71,4%	-67,6%

DISCUSSÃO

A prevalência elevada da acne e o possível efeito da isotretinoína enquanto potenciador / desencadeador de distúrbios psiquiátricos conferem a este estudo pertinência e importância.

A intenção inicial de usar o grupo “Isotretinoína” como grupo de investigação e o grupo “Outros tratamentos” como um grupo de controlo, foi inviabilizada pelo desenho do estudo. Assim, o facto de se tratar de um estudo observacional, em que os critérios para decisão terapêutica foram determinados pelos protocolos em vigor no Serviço de Dermatologia, estabelecidos de acordo com o estado da arte, e em que foi usado um método de amostragem não aleatório, estabelecido por conveniência de forma consecutiva até atingir 23 doentes por grupo, determinaram que fosse instituído tratamento com isotretinoína aos doentes com formas mais graves de acne. Desta forma, os dois grupos mostraram ser estatisticamente diferentes no que respeita à gravidade da acne à data da primeira avaliação, antes do tratamento, pelo que foram tratados como grupos independentes.

Embora no grupo “Isotretinoína” houvesse um predomínio de doentes do género masculino (52.2%) em relação ao observado no grupo “Outros tratamentos” (39.1%), a diferença não era estatisticamente significativa. Da mesma forma, embora a mediana das idades dos doentes do grupo “Isotretinoína” (23 anos) fosse superior à mediana do grupo “Outros tratamentos” (19 anos) o que, por si, pode justificar o nível de escolaridade de Ensino Superior mais elevado no primeiro grupo (43% vs 17%, respetivamente), também não havia diferenças estatisticamente significativas entre as idades dos dois grupos. Sendo a população em estudo maioritariamente constituída por indivíduos jovens, em ambos os grupos prevalece o estado civil de solteiro.

Caracterização da acne ao diagnóstico

Ao diagnóstico, o grupo “Isotretinoína” mostrou possuir acne mais severa, e com uma maior percentagem de cicatrizes presentes no momento do diagnóstico (em 34.8% dos doentes), relativamente ao grupo “Outros tratamentos” (em 8.7% dos doentes). Estes dados eram esperados, dado a isotretinoína ser um fármaco reservado para a acne grave ou refratária, com tendência a evolução cicatricial.⁶

Também ao diagnóstico, verificou-se que a acne, em ambos os grupos, predominava na face o que, dado ser o local de maior visibilidade, poderá ser o local que mais influencia o impacto psicossocial e emocional. Dado estar presente em 91.3% e 100% dos doentes dos grupos “Isotretinoína” e “Outros tratamentos”, respetivamente, não foi possível fazer tal inferência.

Tratamento instituído

A dosagem de isotretinoína variou, na maioria dos doentes do grupo de “Isotretinoína” entre 20 a 30 mg/dia (>90%). Este resultado demonstra a preocupação na prescrição de baixas dosagens, pois são menos suscetíveis de provocar efeitos secundários,¹⁰ que levam os doentes a interromper a terapêutica com maior frequência. Doses elevadas podem também potenciar o estado inflamatório. Sendo objetivo uma dose cumulativa total de isotretinoína entre 100 a 120 mg/Kg, presume-se que a prescrição de doses mais elevadas foi reservada a doentes com maior peso. Com adesão ao tratamento em 100% da amostra, a isotretinoína mostrou também ser altamente eficaz, com uma resposta total em 83.0% dos 23 doentes, que vai de encontro ao descrito na literatura, onde lhe é atribuída uma eficácia superior a 75%, e muitas vezes com remissão completa da doença.¹²

No grupo “Outros tratamentos”, o tratamento anti-acne incidiu maioritariamente nos retinóides e no peróxido de benzoílo, sendo a aplicação, em dias alternados, de peróxido de benzoílo e a tretinoína, a terapêutica mais usada. Estes resultados vão de encontro às linhas de orientação propostas pelo Portuguese Acne Advisory Board (PAAB).⁶ No seu conjunto, e dada a elevada adesão total ao tratamento (22 doentes, sendo que o 23º aderiu parcialmente), as terapêuticas instituídas neste grupo mostraram uma taxa de eficácia elevada, 61%, mas ainda assim, menor que a isotretinoína. Ao obter-se resposta parcial, é usual ocorrer um *switch* de terapêuticas, de forma a otimizar o tratamento, dado existir mais do que uma opção viável para cada tipo de acne, conforme podemos depreender do algoritmo de tratamento da acne vulgar, proposto pela PAAB.⁶

Impacto Psicossocial da Acne

Avaliação pré-tratamento

Aos 0 meses, o impacto psicossocial da acne, avaliado pela pontuação obtida no CADL, teve uma mediana superior no grupo de “Isotretinoína”, sendo a diferença entre os

dois grupos estatisticamente significativa. Pode-se supor tal diferença seja devido à maior gravidade da acne neste grupo. Yap *et al*, 2012, observaram que em 200 doentes (59.5% destes com acne ligeira, 28.5% com acne moderada e 12% com acne grave) a média da pontuação do CADÍ era de 5.1 ± 3.9 .³⁰ Comparativamente ao presente estudo, este valor situa-se entre a média do CADÍ ao diagnóstico dos doentes do grupo “Isotretinoína” (6.1 ± 4.0) e dos doentes do grupo “Outros tratamentos” (4.2 ± 2.2). Aghaei *et al*, 2006, observaram, numa amostra de 100 doentes (16% com acne ligeira, 78% com acne moderada e 6% com acne grave) uma média da pontuação do CADÍ ao diagnóstico de 7.6 ± 2.9 ,³¹ valor este mais próximo do observado nos doentes do grupo “Isotretinoína” do presente estudo, em que a percentagem de casos com acne moderada ou grave era de 78.3% e 13.0%, respetivamente; salienta-se no entanto, que 85% dos doentes incluídos nesse estudo eram do género feminino, por comparação com 60.9% observado no grupo “Isotretinoína” do presente estudo que poderá influenciar estes resultados.

Evolução do impacto psicossocial com o tratamento

A evolução do impacto psicossocial ao longo de todas as fases de avaliação foi estatisticamente significativa em ambos os grupos, com queda dos valores de CADÍ na ordem dos 65.2 e 62.5%, nos grupos “Isotretinoína” e “Outros tratamentos”, respetivamente, no final do tratamento. Presume-se, desta forma, uma melhoria da qualidade de vida do doente após o tratamento da acne.

Impacto Emocional da acne

Avaliação pré-tratamento

Ao diagnóstico, a mediana das pontuações obtidas em todos TE era superior, mais uma vez, no grupo de “Isotretinoína”, mostrando um maior impacto emocional nestes doentes, o que se supõe ser devido à maior gravidade da acne da acne nos doentes deste grupo. Por outro lado, a percentagem de casos com pontuação igual ou superior a “4”, o que, de acordo com o sugerido por Mitchell *et al*, 2010,²⁵ define o *cut-off* para se considerar que existe *distress* emocional, foi superior no grupo “Isotretinoína”, em relação às observadas no grupo “Outros tratamentos”, em todas as escalas dos TE. Tais achados poderiam levar a supor que as formas mais graves de acne, predominantes no grupo “Isotretinoína”, condicionassem um maior impacto em termos de “sofrimento emocional”, “ansiedade”, “depressão”, sentimento de “revolta” e perceção de “necessidade de ajuda”. No entanto, as diferenças entre os dois grupos só foram estatisticamente significativas

para a pontuação obtida na escala TE “Depressão”, o que pode eventualmente ser explicado pelo tamanho pequeno da amostra.

Nesta fase de avaliação, encontramos uma associação entre idades mais elevadas e um maior impacto emocional no doente do grupo “Isotretinoína” – novamente, é um dado relevante, todavia derivado de uma amostra de 23 doentes, e com uma mediana de idades de 24.4 anos, não sendo possível comparar com a literatura, que aponta o período da adolescência como o mais susceptível, emocionalmente, à acne.⁶

Evolução do impacto emocional da acne com o tratamento

A evolução do impacto emocional ao longo de todas as fases de avaliação foi estatisticamente significativa em ambos os grupos, com queda dos valores dos parâmetros dos TE entre os 60 e os 72%, no grupo “Isotretinoína” e entre os 50% e os 68%, no grupo “Outros tratamentos” e com diminuição da percentagem de casos com pontuações iguais ou superiores a “4”, em ambos os grupos e em todas as escalas dos TE. Observou-se, assim, uma melhoria do “sofrimento emocional”, da “ansiedade”, da “depressão” e do sentimento de “revolta” após o tratamento da acne, assim como da “necessidade de ajuda” para lidar com esses sentimentos.

CONCLUSÕES

Tanto quanto é do nosso conhecimento, e apesar de haver numerosos estudos publicados, a nível mundial, que avaliam o impacto psicossocial da acne com o questionário CADI, este foi o primeiro estudo realizado em Portugal, o que exigiu a tradução prévia do questionário para a língua portuguesa e respetiva retroversão para a língua inglesa, com a concordância e validação do respetivo autor.

Da mesma forma, tanto quanto pudemos avaliar, este foi também o primeiro estudo, a nível mundial, em que os “Termómetros Emocionais” foram usados para avaliar o impacto emocional da acne, nas suas diversas vertentes (sofrimento emocional, ansiedade, depressão e sentimento de revolta) assim como da perceção, por parte do doente, da necessidade de ajuda. Com os resultados obtidos fica patente a utilidade dos TE na avaliação do impacto emocional da acne, pois estes funcionam como uma ferramenta de análise complementar do CADI, que permite avaliar a componente psico-emotiva da acne.

Este estudo teve ainda a vantagem de ser um estudo prospetivo, em que foi avaliado o impacto psicossocial e emocional da acne em dois grupos distintos de doentes, submetidos ao tratamento com isotretinoína ou a outros tratamentos.

Na execução do estudo, deparamo-nos com algumas dificuldades e limitações, desde o tempo acrescido de consulta para o preenchimento destes formulários e questionários, até ao tamanho da amostra, passando pelo carácter observacional do estudo e seleção não aleatória dos doentes, que impediu o emparelhamento dos grupos em análise, para variáveis como gravidade da acne. Dentro desta realidade limitada, foi, apesar de tudo, possível tirar algumas conclusões interessantes e pertinentes para a prática clínica quotidiana, assim como algumas ilações úteis para a elaboração de estudos futuros mais direccionados e, acredito, mais eficientes na procura de respostas.

Esta análise torna-se importante, nomeadamente no desenho de um estudo futuro, mostrando os obstáculos da mesma. A amostra deve ser, assim, aumentada, e, caso se pretenda que o grupo “Outros tratamentos” funcione como um “grupo de controlo” em relação ao grupo “Isotretinoína”, é necessário o emparelhamento para algumas variáveis, como a gravidade da acne, de forma a permitir comparação dos resultados. Seria também importante perceber quem foi o principal impulsionador da procura da ajuda médica – se o próprio, se terceiros – para se poder inferir acerca do impacto das habilitações literárias

do próprio e dos pais, fatores esses sujeitos a mau preenchimento por parte de alguns doentes. Para além disso, seria interessante considerar a hipótese de avaliar uma segunda fase de tratamento no grupo “Outros tratamentos” para os doentes que não tiveram resposta total. As terapêuticas usadas no grupo “Outros tratamentos” têm com maior frequência respostas parciais, sendo habitual ocorrer ao *switch* para outra terapêutica na procura de uma resposta mais eficaz. Deste modo, far-se-ia uma avaliação mais fidedigna do impacto psicossocial e emocional, com o aumento do número de respostas totais. Finalmente, poderiam ser usadas escalas de gravidade da acne contínuas, por exemplo, escalas do tipo VAS (*Visual Analogue Scale*), variando entre 0 e 10 graus de gravidade, de forma a permitir um estudo estatístico melhorado do seu impacto psicossocial e emotivo.

Em suma, este estudo evidenciou que a acne tem um impacto psicossocial e emocional importante na vida dos doentes, sendo que o tratamento ajuda a melhorar o seu bem-estar. Mostrou ainda que quer o tratamento com isotretinoína quer os restantes fármacos usados no tratamento da acne têm um impacto positivo nas repercussões psicossociais e emocionais da acne, tal como sentidas pelo próprio doente. Torna-se premente sensibilizar os doentes, familiares e médicos para esta realidade, dado que temos disponíveis terapêuticas eficientes no combate a esta doença e são necessários mais estudos com desenho, metodologias e ferramentas mais adequadas, para poder aprofundar estas questões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amado JM, Matos ME, Loureiro L, Oliveira J, Verde A, Massa A. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1287-95. PMID: 17062047.
2. Krunger N, Kumar C. A clinico-epidemiology study of adult acne: Is it different from adolescent acne? *Ind J Dermatol Ven Lepr*. 2012;226:167-71. PMID: 22565434
3. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, Resende C, Rebelo C, Brandão FM, Pinto GM, Oliveira HS, Selores M, Gonçalo M, Bello RT. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferenciais e estudos complementares. *Rev Port Clin Ger* 2011;27:59-65. (Artigo de revisão)
4. 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*. 2011;131:363-70. PMID: 20844551
5. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005;95:881-92. PMID: 16344888. (Artigo de revisão)
6. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, Resende C, Rebelo C, Brandão FM, Pinto GM, de Oliveira HS, Selores M, Gonçalo M, Bello RT. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistémico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. *Rev Port Clin Ger* 2011;27:66-76. (Artigo de revisão)
7. Walker N, Lewis-Jones MS. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:45-50. PMID: 16405607
8. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol*. 2011;131:290-2. doi: 10.1038/jid.2010.375. PMID: 21228811
9. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273-82. PMID: 10233222

10. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:688-94. PMID: 22016276
11. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136:1231-6. PMID: 11030769
12. Ng CH, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37:78-84. PMID: 12534661 (Artigo de revisão)
13. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2014;59:316. PMID: 24891681
14. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol*. 2005;15:484-8. PMID: 16280305
15. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:515-9. PMID: 11568740
16. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Patients' perceptions of isotretinoin, depression and suicide--a qualitative study. *Aust Fam Physician*. 2005;34:795-7. PMID: 16184217
17. Madeira N, Santos T, Santos Z, Marques AR. isotretinoína, depressão e suicídio. *Rev Psiq Clin* 2012;39:76-7.
18. Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol*. 2008;144:1197-9; discussion 1234-5. PMID: 18794466
19. Ormerod AD, Thind CK, Rice SA, Reid IC, Williams JH, McCaffery PJ. Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221:667-74. PMID: 22193726
20. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:2. PMID: 19154613 (Artigo de revisão)

21. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:37-50. PMID: 21903028 (Artigo de revisão)
22. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin. Exp. Dermatol*. 1992;17:1-3. PMID: 1424249
23. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1998;82:1904-8. PMID: 9587123
24. Mitchell AJ. Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *J Clin Oncol*. 2007;25:4670-81. PMID: 17846453 (Artigo de revisão)
25. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psychooncology*. 2010;19:125-33. PMID: 19296462
26. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Park B, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part II. What is the optimal combination of Emotion Thermometers? *Psychooncology*. 2010;19:134-40. PMID: 19296461
27. Pereira MG, Teixeira R, Figueiredo AP. Rastreo emocional breve de doentes em quimioterapia: um projecto português. Comunicação apresentada no 11º Congresso Brasileiro de Psico-Oncologia, IV Encontro Internacional de Cuidados Paliativos em Oncologia, Copacabana, Brasil, 2010.
28. Rampling J, Mitchell AJ, Von Oertzen T, Docker J, Jackson J, Cock H, Agrawal N. Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia*. 2012;53:1713-21. PMID: 22765759
29. Mitchell AJ, Morgan JP, Petersen D, Fabbri S, Fayard C, Stoletniy L, Chiong J. Validation of simple visual-analogue thermometer screen for mood complications of cardiovascular disease: the Emotion Thermometers. *J Affect Disord*. 2012;136:1257-63. PMID: 21723618
30. Yap FB. Cardiff Acne Disability Index in Sarawak, Malaysia. *Ann Dermatol*. 2012;24:158-61. PMID: 22577265

31. Aghaei S, Mazharinia N, Jafari P, Abbasfard Z. The Persian version of the Cardiff Acne Disability Index; Reliability and validity study .Saudi Med J 2006;27:80-2. PMID: 16432599

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à Dra. Glória Cunha Velho, pela ajuda inestimável em todas as fases do trabalho. O meu mais profundo e sincero agradecimento por toda a disponibilidade, apoio e, acima de tudo, pela motivação que desde o primeiro momento me transmitiu.

À Professora Doutora Margarida Lima, deixo a minha gratidão por permitir aos estudantes do ICBAS ter uma Unidade Disciplinar que preconiza a máxima do nosso Instituto. Obrigada pela dedicação e ajuda, do início ao término deste projecto.

Ao Dr. Andrew Finlay (© Cardiff Acne Disability Index. R J Motley, A Y Finlay 1992) e ao Dr. Alex Mitchell (© Emotion Thermometers. Alex Mitchell, 2010), por autorizarem o uso das duas principais ferramentas de estudo deste trabalho.

À Dra. Margarida Branco, por toda a ajuda no arranque deste projecto, elevando a importância do impacto emocional da acne.

À Dra. Iolanda Fernandes, pelo auxílio na revisão desta dissertação.

Ao meu amigo, Dr. André Melo, por toda a orientação no mundo da estatística e dos seus softwares obscuros. Que a minha amizade prove ser digna de tanto tempo investido em mim!

À minha amiga e colega Marta Silva, que me acompanhou nesta tese como em todo o nosso curso: uma parceira de guerra. Muito obrigada pela força, compreensão, e, especialmente, por acreditares sempre em mim!

Ao meu pai, pela preciosa ajuda, lucidez e inigualável compreensão. À minha mãe, pelo apoio incondicional e assertividade. Aos meus irmãos, Francisco Dias e Ana Isabel Dias, que nunca deixam de acreditar nos meus projectos. Muito obrigada!

ANEXOS

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Termo de consentimento informado

Anexo 2: Formulário para registo de dados clínicos

Anexo 3: Questionário sócio-demográfico

Anexos 4 (4A, 4B, 4C): Cardiff Acne Disability Index

Anexos 5 (5A, 5B, 5C): Termómetros Emocionais

Anexo 6: Cálculo da validade estatística

Anexo 1: Consentimento informado

Consentimento informado, livre e esclarecido de acordo com a Declaração de Helsínquia¹ e a Convenção de Oviedo²

Este estudo teve parecer favorável da Comissão de Ética e foi autorizado no Centro Hospitalar do Porto. O estudo é de carácter voluntário, não havendo qualquer prejuízo, assistencial ou outro, caso não deseje participar. Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se tiver dúvidas, não hesite em pedir mais informações. Se concordar em participar, queira assinar este documento.

Título do estudo: IMPACTO PSICO-SOCIAL DA ACNE: INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA

Enquadramento: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Objetivos do estudo: Avaliar a influência do tratamento com isotretinoína no impacto psico-social da acne

Explicação do estudo: Neste estudo será solicitado o preenchimento de 2 questionários antes de iniciar o tratamento, e 1 questionário 2 meses após o tratamento e aquando a sua finalização, aos 8 meses. Os participantes selecionados para grupo de investigação serão aqueles que padeçam de acne e que tenham indicações para iniciar tratamento com isotretinoína, sendo que neste estudo também participará um grupo controle, constituído por doentes com acne com indicações para realizar tratamento que não passe pela toma de isotretinoína. Os questionários serão aplicados nas consultas que irá fazer para controlo da doença.

Confidencialidade e anonimato: A confidencialidade será mantida. Será construída uma base de dados, à qual apenas os investigadores terão acesso e na qual não constará a sua identificação. Os dados recolhidos serão usados exclusivamente para o presente estudo. Caso o médico pretenda usar estes dados em estudos posteriores, entrará em contacto consigo para obter autorização.

Agradeço imenso a sua colaboração!

Investigadora: Maria João Dias, estudante do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP
Telemóvel: 917326065; E-mail: mjoaocdias@gmail.com

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

Médico que solicita a participação no estudo:

Nome:

Assinatura: Data: / /

Participante no estudo:

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações que me foram fornecidas pelo médico que acima assina. Aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço.

Nome:

Assinatura: Data: / /

REPRESENTANTE LEGAL (se o menor tiver discernimento deve também assinar em cima, se consentir)

NOME: ASSINATURA:

GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO:.....

¹ http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20%C3%89tica/Ficheiros/Declaracao_Helsinquia_2008.pdf

² <http://dre.pt/pdf1sdip/2001/01/002A00/00140036.pdf>

Anexo 2: Questionário sócio-demográfico

ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 1 PÁGINA E FEITO EM DUPLICADO: UMA VIA PARA A INVESTIGADORA, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Nº processo _____

Código _____

Grupo de investigação ☐ Grupo de controlo ☐

✂ -----

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Código _____

Grupo de investigação ☐ Grupo de controlo ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐ -----

Questionário sócio-demográfico

Uma vez preenchido, este formulário entregue ao médico dermatologista para ser colocado em pasta específica do projeto de investigação, existente nas instalações da consulta. Obrigada pela sua colaboração.

a) **Género:** Feminino ☐ Masculino ☐

b) **Idade:** _____ anos

c) **Estado civil**

- Solteiro/a ☐ Casado/a ☐ Divorciado/a/Separado/a ☐ Viúvo/a ☐

d) **Composição do agregado familiar** _____

e) **Nº de filhos e idade dos mesmos**

- Nº _____
- Idade 1º filho _____ Idade 2º filho _____ Idade 3º filho _____ Idade 4º filho _____

g) **Habilitações literárias** (próprio e cônjuge ou pai e mãe no caso de estar integrado no agregado de origem)

	<u>Próprio</u>	<u>Conjuge</u>	<u>Pai</u>	<u>Mãe</u>
Não sabe ler nem escrever	☐	☐	☐	☐
Sabe ler/escrever sem escolaridade	☐	☐	☐	☐
1º ciclo	☐	☐	☐	☐
2º ciclo (5º e 6º anos)	☐	☐	☐	☐
3º ciclo (9º ano)	☐	☐	☐	☐
Ensino secundário (12º ano)	☐	☐	☐	☐
Ensino superior (bacharelato, licenciatura)	☐	☐	☐	☐
Ensino pós graduado (mestrado, doutoramento)	☐	☐	☐	☐

i) Condição perante o trabalho (próprio e cônjuge ou pai e mãe no caso de estar integrado no agregado de origem)

	<u>Próprio</u>	<u>Conjuge</u>	<u>Pai</u>	<u>Mãe</u>
Exerce uma profissão	☐	☐	☐	☐
Estudante	☐	☐	☐	☐
Trabalhador/estudante	☐	☐	☐	☐
Doméstica	☐	☐	☐	☐
Reformado	☐	☐	☐	☐
Desempregado	☐	☐	☐	☐
À procura do 1º emprego	☐	☐	☐	☐
Incapacitado para o trabalho	☐	☐	☐	☐
Outra situação	☐	☐	☐	☐

h) Profissão (próprio e cônjuge ou pai e mãe no caso de estar integrado no agregado de origem)

- Próprio _____
- Conjuge _____
- Pai _____
- Mãe _____

j) Situação na profissão (próprio e cônjuge ou pai e mãe no caso de estar integrado no agregado de origem)

	<u>Próprio</u>	<u>Conjuge</u>	<u>Pai</u>	<u>Mãe</u>
Trabalhador por conta própria com empregados (+ de 10)	☐	☐	☐	☐
Trabalhador por conta própria sem empregados	☐	☐	☐	☐
Trabalhador por conta de outrem	☐	☐	☐	☐

Anexo 3: Formulário para registo de dados clínicos

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Nº processo _____

Código _____

Grupo de investigação ☐ Grupo de controlo ☐

✂

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Código _____

Grupo de investigação ☐ Grupo de controlo ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐ Durante tratamento (2 meses) ☐ Pós-tratamento (8 meses) ☐

Grupo de controlo ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐ _____ Pós-tratamento (___ meses) ☐

Formulário para registo de dados clínicos

Este formulário deve ser colocado em pasta específica do projeto de investigação, existente nas instalações da consulta. Obrigada pela sua colaboração.

AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO (data ____/____/____) (0 meses)

Tipo de lesões

- ☐ Comedões ☐ Pápulas ☐ Pústulas ☐ Nódulos ☐ Quistos ☐ Lesões conglobatas ☐ Ulcerações
☐ Cicatrizes

Localização das lesões

- ☐ Face ☐ Ombros ☐ Tronco (☐ Face anterior; ☐ Face posterior) ☐ Outras

Gravidade da acne

De acordo com o número e extensão e tipo das lesões:

- ☐ Ligeira ☐ Moderada ☐ Grave

De acordo com o tipo de lesões¹

- ☐ Grau 1 (apenas comedões) ☐ Grau 2 (pápulas inflamatórias)
☐ Grau 3 (pústulas) ☐ Grau 4 (nódulos, quistos)

Classificação mista²

- | | |
|---|--|
| ☐ Comedónica ligeira | ☐ Comedónica moderada |
| ☐ Papulo-pustulosa ligeira | ☐ Papulo-postulosa moderada / grave |
| ☐ Nódular ligeira/moderada | ☐ Nódulo-quística grave |

¹ Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. S Afr Med J. 2005;95:881-92. PMID: 16344888.

² Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, Resende C, Rebelo C, Brandão FM, Pinto GM, de Oliveira HS, Selores M, Gonçalves M, Bello RT. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistémico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. Ver Port Clin Ger 2011;27:66-76.

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Código _____

TRATAMENTO INSTITUÍDO

☐ Tratamento tópico

☐ Antibióticos

☐ Outros anti-microbianos (☐ Peróxido de benzoila ☐ Ácido azelaico)

☐ Retinóides (☐ Tretinoína ☐ isotretinoína)

☐ Outros

Especifique tratamentos e doses _____

☐ Tratamento sistémico

☐ Tratamento hormonal

☐ Contracetivos orais

☐ Fármacos antiandrogénicos

☐ Acetato de ciproterona, ☐ Acetato de cloromadinona, ☐ Odienogest;

☐ Trimegestone, ☐ Espironolactona, ☐ Drospirenona; ☐ Flutamida

☐ Antibioterapia

☐ Tetraciclina; ☐ Eritromicina; ☐ Doxiciclina; ☐ Minociclina; ☐ Clindamicina;

☐ Sulfametoxazol-trimetoprima; ☐ Azitromicina

☐ isotretinoína oral

☐ Outros

Especifique tratamentos, ritmos e doses _____

☐ Outros tratamentos

☐ Cirurgia

☐ Laser

☐ Outro

Especifique _____

AValiação durante o tratamento (data ____/____/____) (____ meses)

Adesão à terapêutica: ☐ Não ☐ Sim (☐ Parcial ☐ Total)

Observações _____

Resposta à terapêutica ☐ Não ☐ Sim (☐ Parcial ☐ Total)

Observações _____

AValiação no final do tratamento (data ____/____/____) (____ meses)

Adesão à terapêutica: ☐ Não ☐ Sim (☐ Parcial ☐ Total)

Observações _____

Resposta à terapêutica ☐ Não ☐ Sim (☐ Parcial ☐ Total)

Observações _____

Anexo 4A: Versão original do Cardiff Acne Disability Index

The Cardiff Acne Disability Index (original version)

1. As a result of having acne, during the last month have you been aggressive, frustrated or embarrassed?	☐ ☐ ☐ ☐	(a) Very much indeed (b) A lot (c) A little (d) Not at all
2. Do you think that having acne during the last month interfered with your daily social life, social events or relationships with members of the opposite sex?	☐ ☐ ☐ ☐	(a) Severely, affecting all activities (b) Moderately, in most activities (c) Occasionally or in only some activities (d) Not at all
3. During the last month have you avoided public changing facilities or wearing swimming costumes because of your acne?	☐ ☐ ☐ ☐	(a) All of the time (b) Most of the time (c) Occasionally (d) Not at all
4. How would you describe your feelings about the appearance of your skin over the last month?	☐ ☐ ☐ ☐	(a) Very depressed and miserable (b) Usually concerned (c) Occasionally concerned (d) Not bothered
5. Please indicate how bad you think your acne is now:	☐ ☐ ☐ ☐	(a) The worst it could possibly be (b) A major problem (c) A minor problem (d) Not a problem

© Cardiff Acne Disability Index. R J Motley, A Y Finlay 1992

Disponível em: <http://www.dermatology.org.uk/quality/cadi/quality-cadi.html>

Publicação original:

Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. Clin. Exp. Dermatol. 1992; 17: 1-3.

Anexo 4B: Versão portuguesa do Cardiff Acne Disability Index

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Nº processo _____

Código _____

✂

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Código _____

Grupo de investigação ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐ *Durante tratamento (2 meses)* ☐ *Pós-tratamento (8 meses)* ☐

Grupo de controlo ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐ ----- *Pós-tratamento (___ meses)* ☐

The Cardiff Acne Disability Index (versão portuguesa)

Uma vez preenchido, este formulário entregue ao médico dermatologista para ser colocado em pasta específica do projeto de investigação, existente nas instalações da consulta. Obrigada pela sua colaboração.

1. Pelo facto de ter acne durante o último mês sentiu-se agressivo, frustrado ou embaraçado?	☐ (a) Muitíssimo ☐ (b) Muito ☐ (c) Um pouco ☐ (d) Nada
2. Acha que o facto de ter acne interferiu durante o ultimo 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 ultimo mês, evitou frequentar balneários públicos ou usar fatos 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 ultimo mês?	☐ (a) Muito deprimido e infeliz ☐ (b) Geralmente preocupado ☐ (c) Ocasionalmente preocupado ☐ (d) Não preocupado
5. Por favor, indique o que pensa quanto à severidade 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

© Cardiff Acne Disability Index. R J Motley, A Y Finlay 1992

Disponível em: <http://www.dermatology.org.uk/quality/cadi/quality-cadi.html>

Anexo 4C: Correspondência com o autor do CADI

Professor Andrew Y Finlay

Department of Dermatology

Cardiff University School of Medicine, Heath Park, CARDIFF CF14 4XN

Wales, United Kingdom

Telephone: + 44 (0) 29 20742884 Fax: + 44 (0) 29 20744312

e-mail: finlayay@cf.ac.uk

Dear Professor Andrew Y. Finlay,

I'm a 5th grade medical student from Abel Salazar's Biomedical Science Institute (ICBAS, Oporto University - Portugal), and I'm starting my thesis this year. It is about the acne's psychological impact in patient and the relationship of isotretinoin and depression. In my research, I found CADI, which I think it's appropriated for my project.

I would like to have your permission to use CADI in my thesis and, for that I would need to translate it into Portuguese language.

About the translation process, would you prefer to run it in UK or run it in Portugal?

Sincerely grateful for you attention.

With my best regards,

Maria João Cunha Dias

Dear Maria,

Thank you for your interest in the CADI. We are happy to give you permission to use the CADI in your proposed research.

Concerning your question about translating the CADI into Portuguese, there are various criteria for the creation of a validated translation. Please read the enclosed document for methodology details. It is not acceptable simply to organise a one-way translation into another language.

Would you be able to organise a full validated translation? We would be involved in checking back-translations, but you would need to organise the process.

There is more information about CADi and our other quality of life measures at www.dermatology.org.uk.

Yours sincerely,

Andrew Finlay

Dear Professor Andrew Finlay,

First of all, Happy New Year!

CADI have been translated into Portuguese, using the back forward translation, as we agreed I send to you the Portuguese version and the back translation, and I will wait for your approval to start testing it.

The translation was faithful to the original version, but I would like to mention that question 2 can incite some discrimination, because it refers to the "opposite sex". Have this question ever been a problem in your country/in other countries?

Thank you once again for the opportunity!

Regards,

Maria Dias

Dear Maria Dias,

Thank you for sending this detailed information concerning the validation of the translation of the CADi into Portuguese. I apologise for my delay in replying. I have reviewed this in detail and am happy to approve this translation. However it is essential that you add at the end of the translation the copyright statement: "© Cardiff Acne Disability Index. R J Motley, A Y Finlay 1992". Please can you send me another version of the translation with this inserted at the end of the questionnaire.

I look forward to hearing from you.

Yours sincerely,

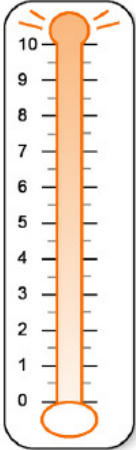
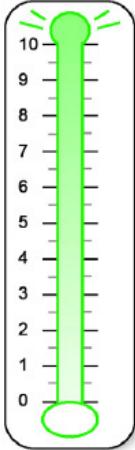
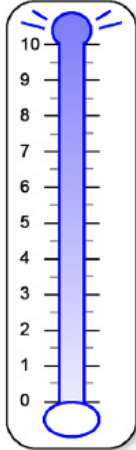
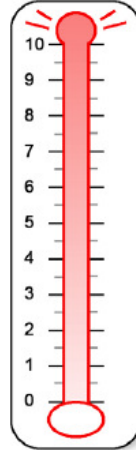
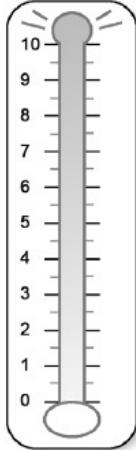
Andrew Finlay

Anexo 5A: Emotion thermometers (original version)

Emotion Thermometers 5 items

Instructions

In the first four columns, please mark the number (0-10) that best describes how much emotional upset you have been experiencing in the past week, including today.
In the last column please indicate how much you need help for these concerns.

	1. Distress	2. Anxiety	3. Depression	4. Anger	5. Need Help	
Extreme						Desperately
						Need to talk with someone
None						Can manage by myself

Adapted from the NCCN Distress Thermometer, Alex J Mitchell © 2012

Disponível em: <http://www.pscho-oncology.info/ET.htm>

Publicações originais:

Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the Emotion Thermometers tool. *Psychooncology*. 2010;19:125-33. doi: 10.1002/pon.1523. PMID: 19296462

Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Park B, Granger L, Symonds P. Can the Distress Thermometer be improved by additional mood domains? Part II. What is the optimal combination of Emotion Thermometers? *Psychooncology*. 2010;19:134-40. doi: 10.1002/pon.1557. PMID: 19296461

Anexo 5B: Termómetros emocionais (versão portuguesa)

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Nº processo _____

Código _____

✂

Estudo de investigação: Impacto psicossocial da acne: influência do tratamento com isotretinoína

Código _____

Grupo de investigação ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐
meses) ☐

Pós-tratamento (8 meses) ☐

Durante tratamento (2

Grupo de controlo ☐

Pré-tratamento (0 meses) ☐

Pós-tratamento (___ meses) ☐

Termómetros emocionais (versão portuguesa)

Uma vez preenchido, este formulário entregue ao médico dermatologista para ser colocado em pasta específica do projeto de investigação, existente nas instalações da consulta. Obrigada pela sua colaboração.

Termómetros Emocionais

Alex Mitchell ©

Versão de Investigação de Pereira & Teixeira, Universidade do Minho, 2009

Instruções:

Nas primeiras quatro colunas, por favor marque o número (0-10) que melhor descreve o seu grau de alteração emocional na última semana, incluindo o dia de hoje. Na última coluna por favor indique o quanto precisa de ajuda para lidar com essas alterações.

	1. Sofrimento Emocional	2. Ansiedade	3. Depressão	4. Revolta	5. Necessidade de Ajuda	
Extremo						Desesperadamente
Nenhum						Consigo Resolver Sozinho(a)

Disponível em: <http://www.psych-oncology.info/ET.htm>

Anexo 5C: Correspondência com o autor dos Termómetros Emocionais

Professor Alex J Mitchell (Mitchell AJ)

University of Leicester, Cancer Studies & Molecular Medicine

Department of Cancer & Molecular Medicine, Leicester Royal Infirmary, University of Leicester, Leicester LE1 5WW, UK

E-mail: alex.mitchell@leicspart.nhs.uk

Dear Professor Alex J. Mitchell,

I'm a 5th grade medical student from Abel Salazar's Biomedical Science Institute (ICBAS, Oporto University - Portugal), and I'm starting my thesis this year. It is about the acne's psychological impact in patient and the relationship of isotretinoin and depression. In my research, I found the Emotion Thermometers, which I think it's appropriated for my project, due to its simple and fast filling. Can you give me your permission to use the Portuguese version?

Sincerely grateful for you attention

With my best regards,

Maria Dias

Dear Maria

Yes I hereby grant you permission for a period of 2 years beginning 1-april-2013 with no fee.

Kind regards,

Alex Mitchell

Anexo 6: Suplemento - Tratamento estatístico dos dados

I – CADI AOS 0 MESES

Comparando as médias do CADI aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0,024270648, ou seja, $P < 0.05$, rejeitando-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 1. *t-Test de comparação de amostras relativamente às médias do CADI aos 0 meses: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

<i>t-Test: Paired Two Sample for Means</i>	<i>Estudo</i>	<i>Controlo</i>
Mean	6.130434783	4.173913043
Variance	16.11857708	4.695652174
Observations	23	23
Pearson Correlation	0.331658421	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	22	
t Stat	2.419214988	
P(T<=t) one-tail	0.012135324	
t Critical one-tail	1.717144335	
P(T<=t) two-tail	0.024270648	
t Critical two-tail	2.073873058	

Comparando as variâncias do CADI aos 0 meses com um t-Test, $P(T=t)$ de duas caudas é $0,045675591$, ou seja, $P < 0.05$, rejeitando-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 2: *t-Test de comparação de amostras relativamente às variâncias do CADI aos 0 meses: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

<i>t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances</i>	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Mean	6.130434783	4.173913043
Variance	16.11857708	4.695652174
Observations	23	23
Pooled Variance	10.40711462	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	44	
t Stat	2.05668807	
P(T<=t) one-tail	0.022837796	
t Critical one-tail	1.680229977	
P(T<=t) two-tail	0.045675591	
t Critical two-tail	2.015367547	

Dado a amostra do grupo “Outros tratamentos” não ser estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Isotretinoína”, os próximos testes irão utilizar os dois grupos de uma forma independente.

II – Termómetros emocionais aos 0 meses

II.1 Sofrimento Emocional

Comparando as médias do TE aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0.240566805, ou seja, $P > 0.05$, aceita-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 3. *t-Test de comparação de amostras relativamente às médias TE-Sofrimento Emocional: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

t-Test: Paired Two Sample for Means	Variable 1	Variable 2
Mean	3,956521739	2,782608696
Variance	12,22529644	9,268774704
Observations	23	23
Pearson Correlation	-0,013738532	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	22	
t Stat	1,206161612	
P(T<=t) one-tail	0,120283402	
t Critical one-tail	1,717144335	
P(T<=t) two-tail	0,240566805	
t Critical two-tail	2,073873058	

II.2 Ansiedade

Comparando as médias do TE aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0.114471383, ou seja, $P > 0.05$, aceita-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 4. *t-Test de comparação de amostras relativamente às médias TE-Ansiedade: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

<i>t-Test: Paired Two Sample for Means</i>	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Mean	4,782608696	3,260869565
Variance	13,72332016	8,837944664
Observations	23	23
Pearson Correlation	0,129204233	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	22	
t Stat	1,643619044	
P(T<=t) one-tail	0,057235691	
t Critical one-tail	1,717144335	
P(T<=t) two-tail	0,114471383	
t Critical two-tail	2,073873058	

II.3 Depressão

Comparando as médias do TE aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0.045474, ou seja, $P < 0.05$, rejeita-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 5. *t-Test de comparação de amostras relativamente às médias TE-Depressão: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	Variable 1	Variable 2
Mean	3,217391	1,304348
Variance	13,63241	3,403162
Observations	23	23
Pearson Correlation	-0,1236	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	22	
t Stat	2,120524	
P(T<=t) one-tail	0,022737	
t Critical one-tail	1,717144	
P(T<=t) two-tail	0,045474	
t Critical two-tail	2,073873	

II.4 Revolta

Comparando as médias do TE aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0.059021, ou seja, $P > 0.05$, aceita-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 6. t-Test de comparação de amostras relativamente às médias TE-Revolta: *grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

t-Test: Paired Two Sample for Means	Variable 1	Variable 2
Mean	3,956522	2,521739
Variance	14,2253	6,16996
Observations	23	23
Pearson Correlation	0,133531	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	22	
t Stat	1,626691	
P(T<=t) one-tail	0,059021	
t Critical one-tail	1,717144	
P(T<=t) two-tail	0,118042	
t Critical two-tail	2,073873	

II.5 Necessidade de Ajuda

Comparando as médias do TE aos 0 meses com um t-Test, o P (T=t) de duas caudas é de 0,634386, ou seja, $P > 0,05$, aceita-se a hipótese nula de que a amostra do grupo “Isotretinoína” é estatisticamente idêntica à amostra do grupo “Outros tratamentos”.

Tabela 6. *t-Test de comparação de amostras relativamente às médias TE-Necessidade de Ajuda: grupo “Isotretinoína” vs grupo “Outros tratamentos”*

t-Test: Paired Two Sample for Means	Variable 1	Variable 2
Mean	1,826087	1,478261
Variance	3,695652	5,079051
Observations	23	23
Pearson Correlation	-0,36812	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	22	
t Stat	0,482259	
P(T<=t) one-tail	0,317193	
t Critical one-tail	1,717144	
P(T<=t) two-tail	0,634386	
t Critical two-tail	2,073873	