

Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos

Current guidelines in the treatment of acne vulgaris: from the approach in the acute phase to maintaining the clinical benefits

RESUMO

Afecção multifatorial presente no cotidiano dos consultórios médicos de modo geral, em especial nos dermatológicos, a acne tem sido foco constante de estudos que desvendam cada vez mais detalhes de sua fisiopatologia e possibilitam refinamento terapêutico de modo a atingir, senão todos, a maioria de seus fatores patogênicos. Este artigo visa destacar as associações e combinações terapêuticas no manejo da acne, ressaltando-a como doença crônica que cursa com recorrências e necessita de manutenção terapêutica não só eficaz, mas, principalmente, segura.

Palavras-chave: acne vulgar; acne vulgar/fisiopatologia; farmacorresistência bacteriana.

ABSTRACT

Acne is a multifactorial disease encountered on a daily basis by general medical practitioners and, especially, dermatologists. It has been a constant focus of studies that increasingly unveil details of its physiopathology and help refine treatments in order to address the majority - if not all - pathogenic factors. This article's objective is to draw attention to the therapeutic associations and combinations in acne management, highlighting its chronic disease character, typified by recurrence, and the requirement for continued treatment that is not only effective but also safe.

Keywords: acne vulgaris; acne vulgaris/pathophysiology; drug resistance, bacterial.

INTRODUÇÃO

Conforme estabelecido por membros da Global Alliance to Improve Outcomes in Acne (GAIOA) reunidos em 2009, a acne deve ser considerada doença crônica e não afecção limitada à adolescência.¹⁻³ Ela apresenta padrão de recidiva e curso prolongado, manifesta-se com erupção aguda ou início insidioso e apresenta impacto psicológico e social, características presentes em doenças crônicas.⁴ Há grande evidência de que a acne persista na idade adulta em cerca de 50% dos indivíduos.⁵

Essa afecção é foco de estudos atuais que têm apresentado avanços no conhecimento de sua fisiopatologia e terapêutica. A terapia combinada tem sido recomendada como de primeira escolha para sua abordagem.⁶ O tratamento deve ser precoce e agressivo para reduzir os impactos físico e emocional.⁷ A manutenção terapêutica é necessária para resultados favoráveis, a fim de minimizar o risco de recidiva.⁸⁻¹⁰

Artigo de Revisão

Autores:

Suelen Montagner¹
Adilson Costa²

¹ Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP) – São Paulo (SP), Brasil e residente de clínica médica do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti – São Paulo (SP), Brasil.

² Coordenador dos Ambulatórios de Acne, Cosmiatria e Dermatologia da Gravidez; coordenador do Núcleo de Pesquisa Clínica em Dermatologia; coordenador do Programa de Residência Médica em Dermatologia – Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Puccamp) – Campinas (SP) e mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP); Doutorando em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil

Correspondência para:

Suelen Montagner
Rua Maria Monteiro, 477 ap 21 – Cambuí
13025-150 – Campinas - SP
Tel/Fax: (19) 3295-4241
E-mail: suelen_montagner@yahoo.com.br

Recebido em: 20/04/2010
Aprovado em: 20/07/2010

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

FISIOPATOLOGIA

Há quatro fatores envolvidos na patogênese da acne: hipersecreção da glândula sebácea, alteração no processo de queratinização, colonização pelo *Propionibacterium acnes* e liberação de mediadores inflamatórios na pele.^{10,11}

Hipersecreção sebácea

A acne acomete primariamente face, tórax anterior e dorso, áreas com grande concentração de folículos pilossebáceos.¹²⁻¹⁵

Por volta dos sete anos de idade, as glândulas sebáceas e os queratinócitos foliculares são estimulados por hormônios androgênicos, implicando maior produção sebácea e hiperqueratose folicular, com formação de microcomedões e, posteriormente, lesões inflamatórias.^{16,17}

As células sebáceas e os queratinócitos possuem enzimas como 5 α -redutase, 3 β - e 17 β -hidroxiesteróide deidrogenase que são capazes de metabolizar os androgênios.¹⁸⁻²² Com o tempo, as células sebáceas se diferenciam e se rompem, liberando lipídios no ducto sebáceo e folículo.¹² De modo geral, a produção sebácea depende dos androgênios circulantes e da resposta da unidade pilossebácea.

Os lipídios sebáceos são regulados, em parte, por receptores ativados por proliferadores de peroxissoma e por um fator de transcrição denominado SREBP (Sterol Responsive Element Binding Protein).^{23,24} As glândulas sebáceas, por sua vez, representam funções endócrinas independentes na pele, com participação importante na maturação hormonal cutânea.^{25,26} Constituem órgão de função neuroendocrinoinflamatória que coordenam e executam a resposta local ao estresse.⁶

Distúrbio da queratinização folicular

A comedogênese ocorre pela descamação anormal de corneócitos (células queratinizadas) que se acumulam nos folículos sebáceos.²⁷ Esse processo resulta na formação do microcomedo, uma lesão microscópica. Com o passar do tempo, o folículo acumula lipídios, bactérias e fragmentos celulares, aumentando de tamanho e originando o comedo, lesão detectável clinicamente que pode ser não inflamatória (comedo fechado ou aberto) ou, ainda, inflamatória quando houver proliferação bacteriana e mediadores inflamatórios associados.^{28,29}

Esse distúrbio da queratinização pode estar relacionado à diminuição sebácea de ácido linoleico,^{30,31} proliferação da via 5 α -redutase tipo 1 no infundíbulo e inclusões lipídicas anormais, por defeito na diferenciação corneocítica.^{29,32-34} As mudanças na composição do sebo podem irritar os queratinócitos infundibulares, liberando interleucina-1 (IL-1), mediadora inflamatória também relacionada à comedogênese.^{35,36}

Proliferação bacteriana

O *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactéria anaeróbica gram-positiva, prolifera no ducto folicular. Ele hidrolisa os triglicérides do sebo através de esterases, os quais resultam em ácidos graxos livres que irritam a parede folicular e induzem à queratinização.³⁷

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra as doenças infecciosas,³⁸ e o *P. acnes* participa da ativação dessa resposta.³⁹ Componentes do *P. acnes* podem ativar os TLR (*toll like receptor*-2),^{40,41} um homólogo mamífero de proteína da mosca drosófila.⁴¹ Existem 11 tipos de TLR,⁴² e descobriu-se que o *P. acnes* possui um fator solúvel que, na presença de linfócito CD14, é capaz de ativar o TLR, principalmente os TLR-2 e -4,¹¹ e induzir à síntese de fatores pró-inflamatórios locais, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina 1- β , prostaglandinas, leucotrienos e IL8.⁴³⁻⁴⁵

A redução do *P. acnes* parece correlacionar-se com a melhora clínica da acne, provavelmente devido à redução de mediadores inflamatórios induzidos pelo próprio micro-organismo.^{12,45,46}

Inflamação

As lesões inflamatórias incluem pápula, pústula ou nódulos, podendo haver progressão de um tipo de lesão para outro e até formação cicatricial.⁴⁷ A lesão inflamatória se inicia com a formação da pápula, estando o microcomedo previamente presente em 80% dessas lesões. Ocorre invasão do folículo por linfócitos CD4 e também por neutrófilos, e a ruptura do ducto implica extravasamento de lipídios, corneócitos e bactérias na derme.⁴⁷ Ocorre liberação de citocinas e mediadores neuroinflamatórios, já que os sebócitos parecem expressar neuropeptídeos, como a substância-P, que, por sua vez, interfere tanto no tamanho da glândula sebácea, quanto em sua produção. Com isso, contribui para o distúrbio na diferenciação e proliferação, além da síntese lipídica.⁴⁸

Recentemente, descobriu-se que as alterações imunológicas e as respostas inflamatórias precedem a hiperproliferação dos queratinócitos na patogênese da acne, semelhante à resposta imune tipo-IV, de hipersensibilidade tardia.⁴⁹

O excesso de produção sebácea e a alteração na integridade folicular estão relacionados à deficiência de ácido linoleico.^{11,31} Em resposta a essa deficiência, ocorre aumento de interleucina 1- α ,⁴⁹ contribuindo para essa inflamação. Além disso, linfócitos CD4 e macrófagos estão envolvidos com a produção de citocinas, que ativam células endoteliais locais, atraindo marcadores inflamatórios como a E-seletina, VCAM-1, ICAM-1 e HLA-DR na vasculatura ao redor dos folículos.⁴⁹

As metaloproteínases (MMPs) são endopeptidases produzidas por diferentes tipos celulares, queratinócitos incluídos, e são capazes de destruir os componentes da matriz extracelular.^{50,51} Ao provocar a ruptura do folículo pilossebáceo, as MMPs favorecem a disseminação da inflamação.⁵²

TERAPÊUTICA

A mais nova diretriz normativa na abordagem da acne vulgar contém as reflexões do GAIOA/2009.⁷ Com ela podemos sanar várias dúvidas a respeito da abordagem do paciente portador de acne vulgar e, principalmente, alinhar-nos com os demais dermatologistas no mundo a respeito não só da eficácia clínica, mas, sobretudo, da segurança terapêutica do que prescrevemos

para nosso paciente que porta tal foliculose. Nesse cenário é que atemos a produção deste artigo científico.

I. Classes terapêuticas clássicas

Retinoides tópicos

Existe consenso em relação ao uso dos retinoides tópicos (isolados ou em associação) como sendo de primeira linha no tratamento da acne leve a moderada. O seu uso tem como objetivo minimizar o uso de antibióticos.⁵³

Essa classe terapêutica afeta o *turnover* dos folículos epiteliais, reduzindo a descamação,^{54,55} além de possuir efeito anti-inflamatório, modulando a resposta imune.^{6,56} Os retinoides inibem a formação do microcomedo e alteram o folículo, facilitando a penetração de compostos, como o peróxido de benzoíla e os antibióticos tópicos.^{30,57-59}

De modo geral, os retinoides tópicos controlam o desenvolvimento do microcomedo, reduzem os comedões e as lesões inflamatórias já existentes e minimizam a formação de novas lesões acneicas.⁵⁵

Os retinoides tópicos, assim como o adapaleno e a tretinoína, reduzem os ácidos graxos livres produzidos pela metabolização de triglicérides através da enzima lipase do *P. acnes* no microcomedo. Com a interrupção do tratamento, porém, os microcomedos voltam a aparecer. O retinoide tópico, portanto, deve ser utilizado na terapia de manutenção para prevenir a recorrência.⁵⁵

Bactericidas e bacteriostáticos tópicos

Ao longo dos anos, produtos tópicos de caráter bacteriostático ou bactericida eficazes foram introduzidos no tratamento da acne vulgar. Nessa categoria, encontramos o peróxido de benzoíla, a eritromicina, a clindamicina e ácido azelaico.⁶⁰

O peróxido de benzoíla, medicamento com ação bactericida, foi introduzido no tratamento da acne em 1934 e é considerado exemplar na terapia tópica. Bactérias anaeróbicas são reduzidas por mecanismos oxidativos. As formulações tópicas estão disponíveis nas concentrações de 2,5, 5, 10 e 20%. O efeito é dose dependente, assim como os efeitos irritativos.⁶¹

O ácido azelaico, por sua vez, também apresenta ação bactericida, sem ser antibiótico.^{61,62} Trata-se de ácido dicarboxílico saturado que atua na normalização da queratinização do óstio folicular^{63,64} e é antimicrobiano.⁶⁵⁻⁶⁷ Efeitos sistêmicos são incomuns, e é seguro para ser utilizado durante a gestação e lactação.⁶¹

Antibióticos tópicos, como a clindamicina e a eritromicina, estão disponíveis sob a forma de soluções, loção, gel e também em combinação com o peróxido de benzoíla. Eles reduzem a população de *P. acnes* no ducto pilosebáceo. Todos os antibióticos tópicos podem causar irritação local, mas outros efeitos adversos são menos significativos quando comparados aos causados pelos antibióticos sistêmicos.^{68,69} Existe, também, a possibilidade da aplicação tópica da tetraciclina, porém uma revisão científica de 1990 sugere que esse uso seja inefetivo para o tratamento da acne.⁶¹

Antibioticoterapia sistêmica

Desde a primeira vez que o GAIOA se reuniu, em 2003, estabeleceu-se como antibioticoterapia sistêmica para acne o seguinte:⁶

Posologia dos antibióticos orais no tratamento da acne

Primeira linha	Alternativas
Tetraciclina 500mg, 2x/dia	Eritromicina 500mg, 2x/dia
Doxiciclina 50-100mg, 2x/dia	Trimetoprim 300mg, 2x/dia
Limeciclina 150-300mg, 1x/dia	Sulfametoxazol-Trimetoprim 800/160mg
Minociclina 50-100 mg, 2x/dia	

A crescente resistência antimicrobiana à eritromicina e aos outros macrolídeos limita o uso desses agentes nos casos em que as tetraciclina estão contraindicadas ou não são toleradas, como gestação, lactação e ocorrência em crianças.^{4,27-30} situações nas quais o sulfametoxazol-trimetoprim, um agente de terceira linha, pode ser utilizado.²²

As tetraciclina de segunda geração, como minociclina, doxiciclina e limeciclina, induzem resposta clínica mais rápida do que as de primeira geração. Quando cessar ou diminuir o aparecimento de lesões inflamatórias, a dose deve ser reduzida gradualmente.³⁴ Para manter a remissão é necessário o uso de retinoide tópico. Os antibióticos orais costumam ser bem tolerados.^{4,23}

Os macrolídeos e as tetraciclina podem provocar intolerância gastrointestinal.^{4,33} As tetraciclina também podem inibir o crescimento axial em fetos e causar descoloração do esmalte dentário em crianças com menos de 10 anos.³³ A minociclina pode causar descoloração de cicatrizes e áreas fotoexpostas, além de hipertensão intracraniana benigna e lúpus induzido por drogas.^{22,35-37} Em mulheres, é possível observar candidíase na vigência de antibiótico.³³ A limeciclina demonstrou eficácia comparável à minociclina e melhor perfil de segurança.³⁸

Qualquer alternativa antibiótica sistêmica à referida e validada pelo GAIOA não leva em consideração a eficácia, tampouco a segurança clínica da abordagem da acne vulgar. No entanto, no Brasil, prática muito arrojada, mas pouco criteriosa, está em crescimento galopante: a pulsoterapia com azitromicina, o representante mais conhecido da classe dos macrolídeos.

A escolha do antibiótico não inclui apenas o conhecimento do patógeno e de sua susceptibilidade, mas também o espectro e as propriedades farmacocinéticas do antimicrobiano, evitando efeitos ecológicos como a seleção bacteriana.⁷⁰

Os macrolídeos são antibióticos bacteriostáticos que têm demonstrado eficácia contra diversas infecções de pele. Eles agem inibindo a síntese proteica do micro-organismo.⁷¹

Para o tratamento de acne vulgar, a azitromicina tem sido administrada na dose de 500mg/dia durante três dias, totalizando três ciclos intermitentes com intervalo de sete dias. Essa pulsoterapia demonstrou boa tolerabilidade, efetividade^{72,73} e ainda promoveu adesão do paciente ao tratamento.⁷² Muitos estudos têm sido realizados para avaliar a eficácia desse medicamento. A azitromicina também se mostra segura e efetiva no tratamento da acne vulgar em adolescentes e adultos, na dose de 500mg 3x/semana durante 12 semanas⁷⁴ e durante oito semanas em outro estudo realizado apenas com adolescentes.⁷⁵

Na comparação da azitromicina (na dose de 500mg/dia durante quatro dias em quatro ciclos com intervalo de dez dias) com a minociclina (na dose de 100mg/dia durante seis semanas)

observou-se que a primeira é tão efetiva e bem tolerada quanto a segunda.⁷⁶

A vantagem que leva alguns autores a prescrever a azitromicina na abordagem clínica da acne é sua posologia de fácil aderência (dose única diária durante três dias). No entanto, sua meia-vida plasmática é de 68 horas; a da claritromicina, por exemplo, é de apenas cinco a sete horas. Isso demonstra que a azitromicina pode persistir no plasma por pelo menos três a quatro semanas após o término do tratamento. Essa persistência em concentração subinibitória contribui para a resistência estreptocócica. Isso ocorre mais com a azitromicina do que com a claritromicina, havendo relatos de sua superioridade na resistência, também, contra *S. Aureus*, *Enterobacter spp* e *Klebsiella spp*.^{70,77}

O uso de antibióticos, de modo geral, não é inócuo. Os macrolídeos, por sua vez, representam um risco para o paciente por promover resistência bacteriana. Existem diversos mecanismos possíveis de induzir essa resistência. Um deles é o efluxo ativo da droga pela membrana plasmática bacteriana, codificado pelo gene “mef” (*macrolide efflux*). Esse mecanismo confere resistência baixa a moderada aos macrolídeos, aumentando sua concentração mínima inibitória (MIC). Outro mecanismo é o “erm(B)” gene, que codifica a metilase, alterando o sítio de ligação do antibiótico na subunidade 50S do ribossomo bacteriano.⁷⁷

A azitromicina seleciona quantitativamente os micro-organismos, logo após a terapia. Já a claritromicina, os seleciona qualitativamente através do “erm(B)” gene. Ambos os antibióticos apresentam elevada concentração extracelular nos tecidos respiratórios, como as mucosas nasal e oral. A flora comensal, exposta a esses antimicrobianos, pode funcionar como reservatório de resistência para potenciais bactérias patogênicas. A seleção prolongada da azitromicina eleva o risco de disseminação de micro-organismos resistentes na comunidade.⁷⁷

Um estudo recente realizado na Finlândia avaliou a resistência regional do *Streptococcus pneumoniae* aos macrolídeos, comparando-a à verificada com o uso local de todos os macrolídeos associados e da azitromicina isolada. A resistência à penicilina também foi avaliada e comparada com a decorrente do consumo de penicilinas de modo geral, cefalosporinas, todos os betalactâmicos associados e todos os macrolídeos associados.⁷⁸

A utilização dos macrolídeos, a azitromicina incluída, relaciona-se com elevação da resistência aos macrolídeos, e a de betalactâmicos e cefalosporinas, a pequeno aumento da resistência do *S. pneumoniae* à penicilina. Esses dados corroboram o fato de que prescrições indevidas de macrolídeo e de cefalosporinas devem ser evitadas.⁷⁸

Hormonioterapia e drogas controladoras da resistência periférica à insulina

A hormonioterapia é boa opção para mulheres que desejam utilizar contraceptivos orais ou como alternativa aos cursos repetitivos de isotretinoína. Pode ser administrada também em casos de mulheres que apresentam seborreia grave e sinais de hiperandrogenismo como alopecia androgenética, acne e hirsutismo; isto é, a síndrome Saha (seborreia, acne, hirsutismo e alopecia).⁵ Nesta condição, podemos ou não ter um estado de resistência periférica

à insulina, a qual deve ser tratada com medicamentos, quase sempre, associados a hormônios de caráter contraceptivo hormonal que serão aqui descritos.⁷⁹

Devemos, sempre, suspeitar de distúrbios endócrinos em mulheres com acne resistente aos tratamentos convencionais. Muitas vezes, cabe à habilidade do médico buscar outras queixas e examinar o paciente de forma global para confirmar um diagnóstico endocrinológico, não se fixando apenas às lesões acneicas que levam o paciente ao consultório. Daí a importância da formação generalista do dermatologista.

Nesse grupo medicamentoso, temos: 1) antiandrogênicos; 2) bloqueadores de hormônios ovarianos e adrenais; 3) controladores não-hormonais da resistência periférica à insulina; e, no futuro, os 4) inibidores de enzimas envolvidas com o metabolismo androgênico na pele.⁷⁹

1) Antiandrogênicos:

a) acetato de ciproterona: para acne precoce e grave ou suspeita de hipersensibilidade dos sebócitos aos androgênios periféricos, sendo um derivado da 17- α hidroxiprogesterona (inibe a secreção central da gonadotrofina e a atividade da 5- α redutase no receptor periférico).⁸⁰ A associação comercial mais usada é 17- α hidroxiprogesterona (2mg) com etinilestradiol (35mcg), a qual, em geral, inibe o quadro clínico de acne em 12 a 24 ciclos e em 30,6% ainda há hirsutismo após 60 dias de seu uso.⁷⁹ É utilizado na dose de 25 a 50mg, com melhora do hirsutismo dentro de 3 a 6 meses de tratamento.^{79,80}

b) Espironolactona: seu uso pode variar 2 a 24 meses, podendo ser associada a tratamentos tópicos e/ou sistêmicos, bem como contraceptivos hormonais orais.⁷⁹ Sua dose habitual pode variar de 100 a 200mg/dia; se houver evento adverso, porém, deve-se diminuir a sua dose (50 a 100mg).⁸⁰ Seus eventos adversos estão assim distribuídos: 57,7% das pacientes não os apresentam; 17,5%, apresentam alterações menstruais; 16,3%, apresentam alterações do sistema nervoso central, como letargia, fadiga, tontura e cefaleia.⁷⁹

c) Outros: por serem uso *off-label*, não consagrados (finasterida) ou proscritos (flutamida) em dermatologia, não serão aqui discutidos.

2) Bloqueadores de hormônios ovarianos e adrenais:

a) Contraceptivos hormonais orais: eles inibem a secreção de gonadotrofinas, androgênios ovarianos ou adrenais, além de estimularem a síntese hepática de SHBG, o que reduz a concentração plasmática de testosterona livre.⁸⁰ Secundariamente, reduz os níveis de IGF-1 e 5- α redutase.⁷⁹ As associações mais usadas e efetivas são: etinilestradiol (35mg) com norgestimato trifásico (180mg/215mg/250mg); etinilestradiol (20mg) com noretindrona (100mg). A melhora clínica é atingida com 3 a 6 meses de uso contínuo.⁷⁹

b) Agonistas da liberação de gonadotropinas: são pouco usados, pois eliminam a função ovariana, criando sintomas indesejáveis de menopausa. Temos, como drogas de possível uso: buserelina, nafarelina ou leuprolide.^{6,79} Dada a complexidade do acompanhamento clínico das pacientes, quando da vigência

terapêutica desta classe, na imensa maioria das vezes, sua administração e condução terapêutica é realizada por endocrinologistas ou ginecologistas.

c) Glicocorticoides: são associados ao uso de contraceptivos hormonais orais. Eles inibem a produção de cortisol e de potentes precursores androgênicos. Só são indicados na vigência de hiperplasia adrenal congênita, por deficiência de 11 ou 21-hidroxilase. O esquema mais usado e seguro é a prednisona, 2,5mg a 5mg, ao deitar.^{6,79}

3) Controladores não-hormonais da resistência periférica à insulina:

a) Metformina: é um normoglicemiante oral, classificado como antidiabético da classe das biguanidas. Na resistência periférica à insulina presente na SOPC, ela diminui a atividade do LH, inibe a secreção de prolactina, estimula a ovulação, inibe a neoglicogênese hepática, inibe a absorção intestinal da glicose, estimula a sensibilidade periférica à insulina e diminui LDL/TG, além de favorecer o emagrecimento. No entanto, frequentes eventos adversos gastrointestinais, como diarreia, flatulência, náuseas e vômitos são observados dose-dependentes e adaptáveis com o uso contínuo. Sua dose habitual varia de 1.500 a 2.550mg/dia.⁷⁹⁻⁸¹

b) Glibenclâmida: é um hipoglicemiante oral, classificado como antidiabético da classe das sulfonilureias. Age estimulando a síntese de insulina. Este medicamento, diferentemente da metformina, por ser um hipoglicemiante, não um normoglicemiante como a metformina, pode ocasionar sintomas clássicos de hipoglicemia; além disso, pode gerar distúrbios hematopoiéticos e dissulfiram-like. Sua dose habitual é de 2,5 a 5,0mg/dia (máximo de 15mg/dia).⁸²

Retinoides orais

Criada em 1955, a isotretinoína, ou ácido 13-cis-retinoico, passou a ser utilizada em 1976 na Europa, em 1980 nos Estados Unidos e em 1982 no Brasil.⁶⁰

Trata-se de retinoide oral indicado para acne nodular severa ou acne severa não responsiva à terapia tópica.⁸³⁻⁸⁴ Tem como efeito a redução do volume da secreção da glândula sebácea, a normalização da queratinização folicular e a prevenção da formação de novos comedões. Com isso, o número de *P. acnes* é indiretamente reduzido.^{5, 85}

A dose inicial utilizada varia de um a 2mg/kg/dia, com possibilidade de redução após 45 a 60 dias, sendo a dose diária mínima de 0,5mg/kg/dia. A duração mínima do tratamento é de cinco meses, dependendo da dose diária e do peso do paciente, até a dose total mínima de 120mg/kg, podendo atingir 150mg/kg.^{60,84}

Os efeitos colaterais mais comuns são: secura labial ou queilite; ressecamento da mucosa nasal podendo causar epítaxias; xerofalmia; secura da pele com descamação e prurido que pode ser mais intenso nos indivíduos atópicos, e discreta alopecia. Outras reações mais raras são cefaleia, artralgias, dores musculares, principalmente em atletas, nervosismo, insônia, elevação do

colesterol e triglicérides.⁶⁰

Por tratar-se de droga teratogênica, é importante excluir o risco de gravidez antes de iniciá-la. O uso de anticoncepcional oral deve ser mantido durante todo o tratamento e até 30 dias após sua suspensão.³⁹

Em relação à interação medicamentosa, vale a pena lembrar que a vitamina A exacerba os efeitos tóxicos dos retinoides e o uso concomitante da tetraciclina favorece a ocorrência da síndrome do pseudotumor cerebral.⁸³

A recorrência é comum após a terapia com isotretinoína, Alguns pacientes respondem ao retratamento com terapia convencional, porém a maioria necessita de isotretinoína.⁶

A Aliança Global (GAIOA) pretende publicar artigo adicional sobre o uso da isotretinoína oral.⁷

II. Associações e combinações terapêuticas: a modernidade na abordagem da acne vulgar

Atualmente, a utilização de agentes terapêuticos com mecanismos complementares, como a associação de retinoide tópico com antimicrobiano não antibiótico, como o peróxido de benzoíla, tem sido apresentada como a primeira linha de tratamento da acne. O objetivo é abranger múltiplos fatores patogênicos, tratando, concomitantemente, lesões não inflamatórias e inflamatórias.^{6,69,85}

Quando observamos as diretrizes atuais do GAIOA, percebemos que as combinações e associações terapêuticas estão presentes em quase todos os graus e intensidade da acne vulgar, conforme demonstra a tabela 1.⁷

Outro aspecto em destaque é a limitação do uso dos antibióticos, tópicos e/ou sistêmicos, tanto em frequência quanto em duração, para evitar a resistência bacteriana, que piora com a utilização do antibiótico sistêmico.⁷

Quando o uso do antibiótico tópico se faz necessário, recomenda-se fazê-lo em associação com o peróxido de benzoíla (PBO), dando preferência à clindamicina como antibiótico associado.^{89,90} Estudo duplo-cego, randomizado, acompanhou durante dez semanas o uso tópico de BPO 5% com clindamicina 1% em gel em pacientes com acne moderada a severa. Concluiu-se que essa associação é mais eficaz do que o uso isolado de seus componentes, com boa tolerância da fórmula.⁸⁹

Outro estudo duplo-cego, randomizado, comparou o uso da associação clindamicina 1% com BPO 5% gel *versus* clindamicina 1% gel em monoterapia, durante 16 semanas. Houve aumento da resistência do *P. acnes* em 1600% durante o uso da clindamicina isolada.⁹⁰ Isso demonstra a importância das associações terapêuticas no tratamento da acne.

Segundo a diretriz atual, quando o uso de antibiótico se faz necessário por período prolongado, é indicado utilizar um agente antimicrobiano não-antibiótico, como o peróxido de benzoíla (PBO), pois este possui elevada ação bactericida, reduzindo o desenvolvimento de resistência bacteriana.^{53,91-93}

Com o passar dos anos, percebeu-se que o uso tópico de um retinoide sistêmico, o adapaleno, tinha ação potencializadora da eficácia clínica da antibioticoterapia, seja tópica, seja

Tabela 1 - Algoritmo para o tratamento da acne.

Acne leve		Moderada		Grave
Comedogênica	Papulopustulosa	Papulopustulosa	Nodular	Nodular/Conglobata
Retinoide tópico	Retinoide tópico + Antimicrobiano tópico	Retinoide tópico + Antibiótico oral +/- BPO	Retinoide tópico + Antibiótico oral + BPO	Isotretinoína oral
Alt. Retinoide tópico ou Ácido azelaico ou ácido salicílico	Alt. Retinoide tópico, antimicrobiano + alt. retinoide tópico ou ácido azelaico	Alt. antibiótico oral + alt. Retinoide tópico +/- BPO	Isotretinopina oral ou alt. Antibiótico oral + alt. Retinoide tópico +/- BPO/ ácido azelaico	Atibiótico oral em dose alta + retinoide tópico + BPO
—	—	Antiandrogênicos + retinoide tópico/ ácido azelaico +/- antimicrobiano tópico tópico	Antiandrogênicos + retinoide tópico/ +/- antibiótico oral +/- antimicrobiano tópico	Antiandrogênicos em dose alta + retinoide tópico +/- antimicrobiano
Retinoide tópico		Retinoide tópico +/- BPO		

■ Primeira escolha

■ Alternativas

■ Alternativas para o sexo feminino

■ Terapia de Manutenção

Fonte Adaptada: Thiboutot D, et al.⁷

sistêmica. Estudos clínicos mostraram que o uso tópico do adapaleno à clindamicina tópica ou à limeciclina sistêmica aumenta a eficácia da abordagem clínica da acne vulgar, em comparação ao uso isolado de um ou outro antibiótico isolado.⁶

De acordo com estudos duplo-cegos, publicados em 2007 e 2009, o uso tópico de adapaleno 0,1% associado ao BPO 2,5%, em um único produto, demonstrou resultados superiores, quando comparado à monoterapia ou ao uso do veículo isolado.^{84,90} O adapaleno, com suas propriedades anticomedogênica, comedolíticas e anti-inflamatórias, associado ao BPO, que é um potente agente bactericida (mais efetivo que antibióticos tópicos), determinou redução das lesões inflamatórias e não-inflamatórias com menos de uma semana de uso.⁹⁴

O sinergismo antiinflamatório do adapaleno e do BPO resultou: 1) eliminação do P. acnes, pelo BPO, e 2) efeito de “downregulation” por parte do adapaleno sobre os TLR-2, utilizados pelo P. acnes para induzir à produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a penetração do BPO é facilitada quando combinado ao retinóide.⁹⁴

Com relação à tolerabilidade cutânea, a associação do adapaleno a 0,1% com BPO a 2,5%, por ambas as substâncias se encontrarem em uma menor dose efetiva, obtém-se irritação potencial em um nível aceitável para o tratamento de aplicação diária.⁹⁵

Novas expectativas são esperadas da associação terapêutica tópica na abordagem da acne: as triplas combinações. Relatos clínicos apontam para o possível benefício do uso do adapaleno/tretinoína associado ao BPO e à clindamicina.⁷

A associação do adapaleno com BPO e clindamicina tem

sido avaliada. Foi realizado um estudo multicêntrico com 3 grupos de tratamento: 1) clindamicina/BPO durante 4 semanas seguido por clindamicina/BPO e adapaleno; 2) adapaleno em monoterapia por 12 semanas; 3) clindamicina/BPO e adapaleno por 12 semanas. Houve melhor redução das lesões nos pacientes do terceiro grupo.⁹⁶

A tretinoína também tem sido estudada em associação com o BPO e a clindamicina. Em estudo controlado comparou-se 3 grupos de tratamento: 1) clindamicina/BPO; 2) clindamicina/BPO e tretinoína 0,025%; 3) clindamicina/BPO com tretinoína 0,025% e clindamicina. Nesse caso, a combinação tripla de mostrou mais efetiva na redução das lesões inflamatórias (69%), seguida pelo primeiro grupo (66%) e depois pelo terceiro grupo (52%). As lesões inflamatórias também foram reduzidas pela terapia tripla (61%), seguida pela clindamicina/BPO (57%) e depois por tretinoína e clindamicina (50%). Porém, essas associações ainda estão no nível III de evidência e aguardam mais estudos para que sua utilização seja segura.⁹⁷

III. Terapêutica de Manutenção

As lesões acneicas tendem a recorrer ao longo dos anos, principalmente diante da interrupção terapêutica.^{1,30,98} Desse modo, manter a terapia é uma maneira de evitar o reaparecimento das lesões. Por muito tempo, os antibióticos foram utilizados por períodos prolongados nos pacientes com acne. Porém, essa prática não é recomendada devido à indução de resistência microbiana.⁹¹ Os antibióticos não previnem o desenvolvimento de microcomedos, precursores das lesões

acneicas, como fazem os retinóides.

Desde 2003, as diretrizes internacionais já apresentam o uso de retinóide tópico como droga de escolha na manutenção terapêutica da acne vulgar.⁶ Os retinóides tópicos previnem o desenvolvimento de novas lesões e resolvem lesões já existentes, por isso devem ser preferidos como monoterapia na manutenção terapêutica da acne.⁶

Dependendo da severidade da inflamação, outros agentes antimicrobianos podem ser associados ao retinóide tópico, como o peróxido de benzoíla (BPO) ou uma combinação de BPO com antibiótico.⁷

Os retinóides tópicos estão disponíveis em diversas concentrações e formulações. A escolha deve considerar a rotina do paciente para garantir melhor adesão. Além do mais, a adesão terapêutica será facilitada através da compreensão, por parte do paciente, da gravidade e comportamento clínico da afecção. Os retinóides também atenuam a hiperpigmentação pós-

inflamatória e esse pode ser um forte argumento para conquistar a adesão do paciente.

CONCLUSÕES

Disponibilizamos de diversos medicamentos para o controle da acne. Ao abordá-la como uma doença crônica, ressaltamos a importância da terapia de manutenção para evitar possíveis recorrências. Para isso, é imprescindível a adesão do paciente. Investir na relação médico-paciente pode ter grande valia nesse sentido. Explicar o comportamento da doença e adaptar a administração dos medicamentos à rotina do paciente também podem favorecer a adesão.

A acne é um campo constante de pesquisas. O avanço na compreensão de sua fisiopatologia contribui com o aperfeiçoamento da terapêutica, que abrange cada vez mais fatores e promete ao paciente maior satisfação em relação ao resultado. ●

REFERÊNCIAS

- Gollnick H, Finlay AY, Shear N, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we describe acne as a chronic disease? If so, how and when?. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(5):279-84.
- Centers for Disease Control and Prevention. Classifications of diseases and functioning and disability. In: Classifications of diseases and functioning and disability. Vol 2008. National Center for Health Statistics; 2001 definition of disability reference. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>. Accessed February 23, 2009.
- O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICD-9. *Fam Pract*. 2004;21(4):381-6.
- Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris: evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology*. 1998;196(1):108-15.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):577-80.
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(Suppl):S1-37.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 suppl):S1-50.
- Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(6):372-8.
- Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):605-12.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):597-602.
- Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. *An. Bras. Dermatol*. 2008;83(5):451-9.
- Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(5 pt 3):S15-S25.
- Gollnick HPM, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis-related treatment of acne. *J Dermatol*. 1991;18(9):489-99.
- Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne: diagnosis and management. London: Martin Dunitz, Ltd; 2001.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 2000.
- Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol*. 1979;73(1):108-11.
- Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol*. 1974;62(3):191-201.
- Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimisi G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5-alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol*. 1995;105(2):209-14.
- Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in the infundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology*. 1998;196(1):38-42.
- Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5-alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):166-71.
- Chen W, Zouboulis CC, Fritsch M, Kodelja V, Orfanos CE. Heterogeneity and quantitative differences of type 1 5-alpha-reductase expression in cultured skin epithelial cells. *Dermatology*. 1998;196(1):51-2.
- Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):793-800.

23. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol.* 2006;126(9):2002-9.
24. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1226-32.
25. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007;39(2):85-95.
26. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens).* 2004;3(1):926.
27. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1084-91.
28. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch.* 1971;242(1):12-29.
29. Kurokawa I, Mayer-da-Silva A, Gollnick H, Orfanos CF. Occurrence and distribution of cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit: an immunocytochemical study. In: Marks R, Plewig G, editors. *Acne and related disorders.* London: Martin Dunitz; 1989. p. 19-22.
30. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(2 pt 1):221-5.
31. Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An. Bras. Dermatol.* 2007; 82(2): 129-34.
32. Thielitz A, Helmdach M, Roepke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):19-27.
33. Lavker RM, Leyden JJ. Lamellar inclusions in follicular horny cells: a new aspect of abnormal keratinization. *J Ultrastruct Res.* 1979;69(3):362-70.
34. Kluznik AR, Wood EJ, Cunliffe WJ. Keratin characterization in the pilosebaceous ducts of acne patients. In: Marks R, Plewig G, editors. *Acne and related disorders.* London: Martin Dunitz; 1989. p. 113-5.
35. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology.* 1998;196(1):32-7.
36. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1992;98(6):895-901.
37. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 3ed. São Paulo: Artes médicas; 2007. p. 384.
38. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature.* 2000; 406(6797):782-7.
39. Koreck A, Pivarski A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003; 206(2):96-105.
40. Krutzik SR, Sieling PA, Modlin RL. The role of toll-like receptors in host defense against microbial infection. *Curr Opin Immunol.* 2001;13(1):104-8.
41. Kapetanovic R, Cavaillon JM. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(6):907-18.
42. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1522-6.
43. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169(3):1535-41.
44. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun.* 1995;63(8):3158-65.
45. Webster GF, Tsai C-C, Leyden JJ. Neutrophil lysosomal release in response to *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 1979;72:209.
46. Webster GF, Kligman AM. A method for the assay of inflammatory mediators in follicular casts. *J Invest Dermatol.* 1979;73(4):266-8.
47. Cunliffe WJ. The sebaceous gland and acne-40 years on. *Dermatology.* 1998;196(1):9-15.
48. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc.* 2001;34(1):29-40.
49. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20-7.
50. Charvat S, Serres M. Métalloprotéinases et épiderme. In: Schmitt D. *Biologie de la Peau Humaine.* Inserm;1997. p. 101-15.
51. Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* 1997; 6(5):199-213.
52. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1105-13.
53. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004; 14(6): 391-9.
54. Ad Hoc Committee report: systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris: efficacy and safety. *Arch Dermatol.* 1975; 111(12):1630-6.
55. Taylor MB. Treatment of acne vulgaris. Guidelines for primary care physicians. *Postgrad Med.* 1991; 89(8): 40-2, 45-7.
56. Oral treatment of acne. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Presse Med.* 1999; 28(37): 2044-5.
57. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol.* 1988; 118(2): 205-8.
58. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KT. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne; *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol.* 2002; 146(2): 202-9.
59. American Academy of Dermatology. Guidelines for care of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22(4): 676-80.
60. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-7.
61. Worret WJ, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4(4): 293-300.
62. GONTIJO B. Ácido azelaico no tratamento da acne vulgar leve e moderada: experiência clínica brasileira. *An bras Dermatol.* 1995; 70(6):571-22.
63. Detmar M, Müller R, Stadler R, Orfanos CE. Dicarboxylic acids modulate protein synthesis and inhibit proliferation of keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1986;87(1):136.
64. Mayer-da-Silva A, Gollnick H, Detmar M et al. Another anti-acne property of azelaic acid: modulation of keratinization. In: Marks R, Plewig G, editors. *Acne and related disorders.* London: Martin Dunitz; 1989. p. 249-54.
65. King K, Leeming JP, Holland KT, Cunliffe W J. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol.* 1985;84(5):438.
66. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1986;115(5):551-6.
67. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ. The interaction of azelaic acid with *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1989;9(3):2446.
68. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 suppl):S200-10.
69. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology.* 1998;196(1):130-4.
70. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection.* 2001; 29(5): 251-6.

71. Parsad D, Pandhi R, Dogra S. A Guide to Selection and appropriate Use of Macrolides in Skin Infections. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(6):389-97.
72. Antonio JR, Pegas JR, Cestari TF, Do Nascimento LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(4):210-5.
73. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):217-21.
74. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol*. 2004;43(10):766-7.
75. Bardazzi F, Savoia F, Parente G, Tabanelli M, Balestri R, Spadola G, et al. Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. *Dermatol Online J*. 2007;13(4):4.
76. Gruber F, Grubisić-Greblo H, Kastelan M, Brajac I, Lenković M, Zamolo G. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. *J Chemother*. 1998;10(6):469-73.
77. Kumar S, Lammens C, Coenen S, Herck VK, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369(9560):482-90.
78. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppälä H. Macrolide and azithromycin use are linked to increase macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3646-50.
79. Sá CMD. Acne: Tratamento Atualizado. In: Sá CMD. Acne: Tratamento Atualizado. EPUB; 2002. p. 45-55
80. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Talarico Filho S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An Bras Dermatol*. 2005;80(4):395-410.
81. Medley [Internet]. Bula. [acesso 24 set. 2010]. Disponível em: www.medley.com.br/bula/cloridrato_de_metformina_comp_rev.pdf
82. Anvisa.org [Internet] Brasília: Ministério da Saúde, c 2003. [acesso 24 set. 2010]. Disponível em: www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/.../BM%5B26382-1-0%5D.PDF
83. Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology*. 1997;195(suppl 1):34-40.
84. Cunliffe W, van de Kerkhof P, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997;194(4):351-7.
85. Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol*. 1986;86(4):390-3.
86. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ed. São Paulo: Artes médicas, 2007. p. 1460.
87. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*. 2004; 14(1):4-12.
88. Gollnick H, Draelos Z, Glenn M, Rosoph L, Kaszuba A, Cornelison R, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol*; 161(5): 1180-9.
89. Tschen EEH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001;67(2):165-9.
90. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *ClinTher*. 2002;24(7):117-33.
91. Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):127-32.
92. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol*. 1996;134(1):107-13.
93. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):331-6.
94. Thiboutot D, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):791-9.
95. Andres P, Pernin C, Poncet M. Adapalene-benzoyl peroxide once-daily, fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a randomized, bilateral (split-face), dose-assessment study of cutaneous tolerability in healthy participants. *Cutis*. 2008;81(3):278-84.
96. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(6):616-22.
97. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: a randomized, blinded study. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(5):611-8.
98. Stone AC. Facing up to acne. *Pediatr Nurs* 1982;8(4):229-34.