



TERAPIA RETINÓIDE NA ACNE VULGAR

RETINOID THERAPY ON ACNE VULGARIS

LA TERAPIA CON RETINOIDES EN ACNÉ VULGAR

Daniela Cristina Vinhal, Aline Oliveira Roberth, Vânia Oliveira Pereira Ortence,
Danielle Guimarães Almeida Diniz

Recebido em 18/12/2013, Aceito em 25/09/2014.

RESUMO: A acne vulgar é uma condição patológica da pele que acomete homens e mulheres de todas as idades. A terapia retinóide procura controlar a hiperprodução de sebo, hiperqueratinização folicular, colonização por bactérias e inflamação local. O objetivo deste artigo foi extrair da literatura dados essenciais sobre derivados retinóides utilizados no tratamento da acne vulgar, a fim de fornecer um estudo sistemático sobre a abordagem terapêutica nas diversas formas da acne. O uso dos retinóides como fármacos de primeira escolha no tratamento da acne deve-se a comprovada eficácia na melhora das lesões acnéicas não inflamatórias e inflamatórias. Entre os retinóides tópicos, o adapaleno e o tazaroteno destacaram-se por apresentarem melhor tolerabilidade cutânea e maior aderência do indivíduo ao tratamento. No tratamento sistêmico a isotretinoína apresenta-se como primeira escolha. Desta forma, pode-se concluir que na escolha do tratamento da acne é preciso avaliar o custo/benefício das abordagens terapêuticas disponíveis de acordo com o aspecto clínico das lesões e a aderência do paciente ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Acne; Retinóides; Adapaleno; Tazaroteno; Isotretinoína.

ABSTRACT: Acne vulgaris is a pathological condition of the skin that affects men and women of all ages. The retinoid therapy seeks to control the overproduction of sebum, follicular hyperkeratinization, bacterial colonization and local inflammation. The aim of this paper is excerpt essential information from the literature about retinoids used to treat acne vulgaris, thereby providing an systematic study of the



therapeutic approach in several forms. The use of retinoids drugs as first choice in the treatment of acne is due to proven effectiveness improving non-inflammatory and inflammatory acneic lesions. From detailed analyzes of studies conducted between topical retinoids, adapalene and tazarotene stood out for presenting often, better cutaneous tolerability and greater adherence of treatment. The systemic treatment isotretinoin presents itself as first choice. Therefore, can conclude that the choice of acne treatment is necessary to evaluate the cost and benefit of therapeutic approaches available and the best indications according to the clinical appearance of lesions and patient compliance with treatment.

KEYWORDS: Acne; Retinoids; Adapalene; Tazarotene; Isotretinoin.

RESUMEN: El acné vulgar es una patología de la piel que afecta a hombres y mujeres de todas las edades. La terapia con retinoides pretende controlar la sobreproducción de sebo, hiperqueratinización folicular, y la colonización bacteriana inflamación local. El objetivo de este trabajo era extraer información esencial de los retinoides derivados de la literatura se usan para tratar el acné vulgaris, para proporcionar así un estudio sistemático sobre el enfoque terapéutico en diversas formas de acné. El uso de retinoides como fármacos de primera elección en el tratamiento del acné se debe a la eficacia demostrada en la mejora de las lesiones acnéicas no inflamatorias e inflamatorias. Entre los retinoides tópicos, adapaleno y tazaroteno han tenido gran notoriedad mediante la presentación a menudo mejor tolerabilidad cutánea y mayor adherencia al tratamiento del individuo. En tratamiento sistémico la isotretinoína se presenta como primera elección. Por lo tanto, se puede concluir que la elección del tratamiento del acné es estimar los costos y beneficios de los enfoques terapéuticos disponibles de acuerdo con el aspecto clínico de las lesiones y la adhesión del paciente al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Acne; Retinoides; Adapalene; Tazaroteno; Isotretinoína.

INTRODUÇÃO

Acne vulgar é uma doença de pele comum, que afeta cerca de 70 a 80% de adolescentes e jovens. Representa um desafio devido à sua prevalência, complexidade e faixa de

expressão clínica e, se não tratada pode acarretar sérias consequências físicas e psicológicas^(1,2).

A acne é a condição patológica com maior número de diagnósticos em consultórios dermatológicos de acordo com pesquisas realizadas pela



Academia Americana de Dermatologia (AAD)^(3,4,5). Nos Estados Unidos da América tem-se registro de mais de cinco milhões de visitas médicas ao ano por motivo de acne, elevando os custos diretos a valores acima de US\$ 2 bilhões anuais^(6,7). Segundo dados americanos a acne afeta 80-85% dos indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 25 anos, caindo este número para 8% nos indivíduos entre os 25 e os 34 anos e para 3% entre os 35 e os 44 anos⁽⁸⁾.

No Brasil, a acne é mais frequente dos 14 aos 17 anos. Nos rapazes, pode chegar um pouco mais tarde, com maior frequência entre os 16 e 19 anos, apresentando incidência de 1% na população masculina e 5% na feminina, sendo geralmente mais grave nos homens e mais persistentes nas mulheres^(9,10), com acometimento menor em asiáticos e negros⁽¹⁰⁾. Tal manifestação está associada não só com alterações hormonais como também a distúrbios de ansiedade e estresse⁽¹¹⁾.

De acordo com estudos já relatados, a acne deve ser considerada doença crônica e não afecção limitada à adolescência^(12,13). Caracteriza-se por uma enfermidade inflamatória da unidade pilosebácea (UPS) da pele no qual há acúmulo de

secreções, lipídios, bactérias (*Propionibacterium acne*)⁽¹⁴⁾ e fragmentos celulares⁽¹⁵⁾. Além disso, pode se manifestar na forma de cravos, espinhas, cistos, caroços e cicatrizes na superfície cutânea⁽¹¹⁾.

Vários são os fatores que influenciam a gravidade do quadro e o surgimento da acne vulgar. Porém a elevação da carga hormonal inerente à puberdade associada às modificações características da pele são os principais responsáveis^(16,17). Além disso, existem evidências de que persista na fase adulta em 50% dos indivíduos⁽⁹⁾. Ademais, é possível que a acne possua componente genético na conformação do folículo, facilitando a obstrução^(18,19,20).

Sendo assim, é de extrema necessidade instituir um tratamento adequado e precoce, que reduza a frequência e a gravidade das exacerbações, bem como o número de cicatrizes. Por muitos anos a terapia combinada tem sido recomendada como de primeira escolha para a abordagem da acne vulgar. Contudo, a manutenção terapêutica através de fármacos mais eficazes, potentes e com menores efeitos adversos é necessária para obtenção de resultados satisfatórios, a fim de aumentar a aderência do



paciente ao tratamento e minimizar o risco de recidivas das lesões.

Desta forma, o presente estudo visa extrair da literatura dados, através de levantamento bibliográfico junta as bases de pesquisas medline, bireme, periodicos capes nos períodos 2000-2011, essenciais sobre derivados retinóides utilizados no tratamento da acne vulgar, seja uso tópico e sistêmico, a fim de fornecer um estudo sistemático sobre a abordagem terapêutica nas diversas formas da acne.

FISIOPATOLOGIA DA ACNE

A unidade pilosebácea (UPS) na pele normal é composta por glândulas sebáceas multilobulares, pêlo rudimentar e canal folicular revestido com epitélio escamoso estratificado^(21,22). O desenvolvimento normal, crescimento e diferenciação da UPS requerem a interação de andrógenos com vários outros fatores biológicos⁽²³⁾. Crescentes estudos tem ajudado a delinear o importante papel dos hormônios na patogênese da acne. Os andrógenos, tais como dehidrotestosterona e testosterona, contribuem para o desenvolvimento da acne, são eles os hormônios mais importantes no controle da atividade das glândulas sebáceas⁽²⁴⁾.

A UPS secreta uma substância oleosa chamada sebo que é constituído por triglicerídeos, ácidos graxos e resíduos de células adiposas⁽²⁵⁾. Este sebo possui a função de lubrificar os pêlos e de proteger a pele contra microorganismos. Contudo se o infundíbulo da UPS sofre progressiva oclusão devido ao excesso de sebo produzido pela glândula sebácea pode ocorrer a formação do microcomedão, que, embora clinicamente não visível, é o precursor de todas as lesões acnéicas^(21,26). Os hormônios andrógenos, a partir do início da puberdade, favorecem a hipertrofia, a hipersecreção e conseqüentemente a obstrução dos ductos sebáceos, levando ao aparecimento de óstios dilatados, principalmente nas áreas que apresentam maior quantidade de unidades pilosebáceas^(27,28) favorecendo a comedogênese⁽²⁹⁾.

Aos comedões ou lesões acnéicas inflamatórias pode-se associar a presença da bactéria *Propionibacterium acnes*, que ao instalar-se na glândula sebácea metaboliza os triglicerídeos por ação enzimática. Por conseguinte, há a liberação de substâncias irritantes que atuam como quimiotáticos para as células do sistema imunológico,



levando à formação de pápulas, pústulas, nódulos e cistos inflamatórios⁽²⁷⁾.

De modo geral os fatores envolvidos na patogênese da acne são hipersecreção da glândula sebácea, alteração no processo de queratinização, colonização pelo *Propionibacterium acnes* e liberação de mediadores inflamatórios na pele^(30,31). Ademais, a acne vulgar é caracterizada em inflamatória e não inflamatória, podendo ser graduada de I a V conforme a gravidade do quadro^(8,27,32).

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ACNE

O tratamento farmacológico da acne procura controlar os diferentes fatores que constituem a sua patogenia⁽³³⁾. Este não pode ser estereotipado, mas individualizado, e o sucesso da terapêutica está na escolha dos medicamentos adequados, após a avaliação clínica, a compreensão da doença e de seus mecanismos⁽³⁴⁾.

O tratamento da acne pode ser tópico, sistêmico e até cirúrgico. A escolha depende do grau de acometimento da pele, duração da doença, resposta passada e presente à terapia e tendência à cicatrização e pigmentação pós-inflamatória, além

da tolerância e do poder aquisitivo dos pacientes^(34,35,36,37). Muitas vezes as três modalidades de tratamento podem ser usadas simultaneamente para o controle mais rápido das lesões. No sexo feminino, o plano gestacional deve ser considerado⁽³⁸⁾.

Os objetivos terapêuticos são: reduzir a produção de sebo; reverter a hiperproliferação e normalizar a queratinização; eliminar os microcomedões e os comedões já existentes; reduzir a colonização por *Propionibacterium acnes* e a inflamação; prevenir o desenvolvimento de novos microcomedões e lesões inflamatórias; eliminar lesões acneicas inflamatórias existentes⁽²³⁾. Vários fatores requerem consideração quando da seleção de um regime terapêutico, sendo que o mais relevante deles inclui a severidade da acne⁽³⁹⁾.

Os tratamentos efetivos para a acne começaram a ser prescritos a partir da década de 40. Antes dos anos 40 as alternativas eram aguardar a cura espontânea, utilizar produtos tópicos de baixa eficácia *i.e.*, enxofre, resorcina, ácido salicílico ou tratamento sistêmico ineficaz com vários efeitos colaterais⁽⁴⁰⁾.



Na década de 40, os quimioterápicos e antibióticos sistêmicos *i.e.*, tetraciclina, eritromicina, sulfas e sulfona, corticóides e anti-andrógenos começaram a ser prescritos. Nas décadas de 60 a 90, foram introduzidos na terapia da acne vulgar alguns produtos tópicos eficazes como o peróxido de benzoíla (1965), retinóides (1969), antibióticos tópicos (1983) e o ácido azeláico (1985), bem como a associação das terapias medicamentosas a diversos procedimentos *i.e.*, extração dos comedões, esfoliações, peelings químicos, crioterapia com CO₂, drenagem cirúrgica dos cistos e abscessos, entre outros^(40,41).

O tratamento sistêmico deve ser considerado nas formas inflamatórias da acne e de difícil controle. Podem ser usados antibióticos (tetraciclina, eritromicina), antiandrógenos (acetato de ciproterona, espironolactona, contraceptivos orais) e retinóides sistêmicos (isotretinoína)⁽³⁸⁾.

O tratamento tópico tem papel importante em todos os pacientes com acne e pode ser usado isoladamente nas formas leves e moderadas. Os agentes tópicos mais utilizados no tratamento da acne são os retinóides tópicos (tretinoína,

adapaleno, tazaroteno), os antibióticos tópicos (clindamicina e eritromicina), peróxido de benzoíla, ácido azeláico e outras terapias tópicas (antiandrogênios, *peeling* químico, fototerapia, tratamento físico e agentes queratolíticos)⁽⁴²⁾.

Atualmente, a utilização de agentes terapêuticos com mecanismos complementares, associando retinóide tópico com antimicrobianos que não contribuem para resistência bacteriana, 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. Com destaque para 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.

TERAPIA RETINÓIDE

FARMACOLOGIA

Os retinóides são os agentes comedolíticos mais efetivos para o tratamento da acne. São análogos naturais e sintéticos do ácido retinóico, sendo os metabólitos ativos



da vitamina A, dos quais são moduladores específicos da proliferação celular, diferenciação e morfogenia dos vertebrados⁽⁴³⁾. No tratamento tópico inclui a tretinoína (ácido *todo-trans*-retinóico), adapaleno (ácido naftóico) e o tazaroteno (ácido acetilênico). No tratamento sistêmico tem-se, atualmente, somente a isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico)⁽⁴⁴⁾.

O principal mecanismo de ação dos retinóides consiste na normalização da descamação do epitélio infundibular, com consequente inibição da comedogênese. Ao inibirem a formação de novos microcomedões reduzem o número de comedões maduros e, conseqüentemente, de lesões inflamatórias. Sabe-se que os vários retinóides tópicos também têm propriedades anti-inflamatórias, embora no início da terapia, e em peles mais sensíveis, esta ação pode ser mascarada pelo seu potencial irritativo. Outras ações incluem a probabilidade de aumentar a penetração de outros medicamentos e a possibilidade de, em uso contínuo, manter a remissão da acne pela inibição de novas lesões retencionais^(45,46,47,48).

Os retinóides tópicos são vistos como primeira escolha no tratamento da acne vulgar de leve a moderada^(2,23,49). Possuem um importante papel na regulação, diferenciação e apoptose de muitos tipos celulares, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, do qual elege a epiderme como um dos maiores alvos de suas ações farmacológicas nos indivíduos⁽⁵⁰⁾.

Os mecanismos de ação dos retinóides foram elucidados após a descoberta dos receptores nucleares para o ácido retinóico no ano de 1987^(51,52). O ácido retinóico, obtido a partir da síntese do *todo-trans* retinol sistêmico, liga-se às proteínas de ligação CRABP1 e 2 sendo hidroxilado pela enzima CYP26⁽⁵³⁾. As proteínas de ligação CRABP2 são a forma majoritária nos queratinócitos e na pele e regulam a disponibilidade do ácido retinóico que irá se ligar aos receptores nucleares⁽⁵⁴⁾.

Os receptores para o ácido retinóico atuam como fatores de transcrição ligante-dependente que são ativados pelos diferentes isômeros e metabólitos do ácido retinóico. Conseqüentemente, a ativação dos receptores formam homodímeros RXR-RXR e heterodímeros RAR-RXR os quais se ligam à sequência de DNA chamada



elemento de resposta ao ácido retinóico (RARE) e regulam diversos genes incluindo aqueles envolvidos na diferenciação, metabolismo lipídico, transdução de sinais, apoptose e ciclo celular^(55,56,57).

De modo geral, os retinóides se ligam a dois tipos de receptores nucleares, sendo um receptor celular uma proteína citosólica (CRABP) e a superfamília de receptores hormonais nucleares classificados como receptores do ácido retinóico (RARs) e receptores X de retinóides (RXRs)^(51,58). Os receptores retinóicos RARs e RXRs são classificados em subtipos α , β e γ os quais são muito importantes no entendimento dos efeitos biológicos dos retinóides. Uma vez que os receptores têm diferentes afinidades pelas classes de retinóides, além de diversas características de distribuição tecidual no organismo^(59,60).

Na epiderme humana predominam os receptores RAR γ e RXR α ⁽⁶¹⁾ e na derme os receptores do tipo RAR β . Atualmente, não temos disponível no mercado retinóides que tenham eficiente ação no receptor RXR para tratamento da acne⁽⁶²⁾.

Retinóides

Retinóides tópicos têm sido estudados e utilizados na terapia

contra a acne desde 1962⁽⁶³⁾. A primeira geração consiste da tretinoína (ácido todo-*trans*-retinóico) e da isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico). Membros da segunda geração são isômeros monoaromáticos do ácido retinóico, que incluem etretinato e acitretina, usados para psoríase. Os retinóides da terceira geração são isômeros poliaromáticos do ácido retinóico, denominados arotinóides, o adapaleno e o tazaroteno⁽⁶⁴⁾.

A tretinoína foi o primeiro retinóide tópico estudado pertencente à primeira geração juntamente com a isotretinoína oral⁽⁶⁵⁾, e possui elevada especificidade de ligação aos três subtipos de receptores RAR como também ao receptor celular. Além disso, se liga aos receptores RXR, porém com baixa especificidade⁽²¹⁾. A tretinoína é amplamente utilizada no tratamento tópico de várias afecções dermatológicas como acne, psoríase, câncer de pele e fotodano; regulação e diferenciação do crescimento epitelial celular; produção de sebo e síntese de colágeno^(21,66).

No tratamento da acne, a tretinoína age pelo aumento da renovação celular epitelial e pela aceleração da descamação dos corneócitos normalizando a



queratinização e diminuindo a comedogênese^(65,67). Por conseguinte, este medicamento mostrou redução no fator inflamatório da acne pela diminuição da expressão do receptor 2 do tipo toll e das citocinas induzidas pelo *P. acne*⁽⁶⁸⁾.

O principal efeito adverso do uso da tretinoína, comum a todos os retinóides, é a irritação da pele levando a baixa tolerabilidade e dificuldades de aderência ao tratamento⁽²³⁾. Além disso, a tretinoína ainda possui alta instabilidade na presença de luz, ar e calor, no qual verificou-se que depois de 10 minutos de irradiação de luz ultravioleta, uma loção aplicada topicamente apresenta somente 30% da concentração inicial de tretinoína^(69,70).

Entre os retinóides naturais e sintéticos avaliados para uso em humanos, somente a isotretinoína oral é capaz de promover significativa remissão da acne^(71,72). O ácido todo-*trans*-retinóico também apresenta a capacidade de inibir a secreção sebácea e, embora seu uso via oral no tratamento da acne tenha demonstrado menor eficiência do que com o ácido 13-*cis*-retinóico, seu emprego no tratamento tópico da acne é bastante difundido^(72,73).

Apesar de possuir vários dos efeitos farmacológicos da vitamina A, a aplicação terapêutica do ácido todo-*trans*-retinóico via oral é bastante limitada, também, devido aos intensos efeitos colaterais de hipervitaminose, os quais ocorrem mesmo em concentrações terapêuticas. Por este motivo, a isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico) oral é considerada o único retinóide natural que apresenta aplicação clínica através de terapia sistêmica para tratamento de acne^(66,72,73).

A isotretinoína demonstra grande eficiência terapêutica relacionada à indução e controle da diferenciação epitelial nos tecidos secretores de muco ou queratinizantes; à produção de prostaglandinas E2, de colágeno, de precursores da queratina, como os tonofilamentos e tonofibrilas; e ao controle da proliferação de *Propionibacterium acne*. Uma vez que o desenvolvimento das glândulas sebáceas e a exacerbação de sua atividade secretora são fatores essenciais para a ocorrência de lesão inflamatória associada à acne, o bloqueio na produção de sebo provocado pela isotretinoína constitui fator determinante de sua atividade



farmacológica no tratamento desta afecção^(66,72,74).

A isotretinoína tópica não reduz o tamanho das glândulas sebáceas ou diminui a produção de sebo, como acontece quando é usada oralmente⁽⁷⁵⁾. As indicações convencionais do tratamento com isotretinoína oral são acne nódulo-cística e acne resistente ao tratamento convencional. A dose diária é calculada de acordo com o peso do paciente e varia de 0,5 a 1,0 mg/kg. Para prevenir as recidivas é recomendada uma dose cumulativa entre 100 e 150 mg/kg. O custo-benefício quando relacionado aos efeitos colaterais é um fator que ainda limita seu uso por parte dos médicos e pacientes⁽⁷⁶⁾.

Dermatologistas têm usado a isotretinoína oral para tratar pacientes com acne menos severa, mas que leva a formação de cicatrizes ou desgastes psicológicos e sociais. Em outros casos é indicada a pacientes com acne que se mostra resistente a outros tratamentos convencionais, como antibióticos orais⁽⁷⁷⁾.

O uso da isotretinoína oral no tratamento da acne persistente na mulher adulta demonstrou significativa melhora clínica mesmo naquelas que não apresentavam acne severa, mas

que não respondiam a outras terapias convencionais. Nestes casos podem-se administrar doses mais baixas e o tratamento intermitente pode ser proposto. As dosagens podem variar de 10-20 mg/dia por 6-8 meses. Contudo, devido a sua elevada teratogenicidade, estas mulheres devem ser advertidas quanto ao seu uso devido os riscos para o feto e da necessidade de contracepção adequada, que deverá ser mantida até um mês após o tratamento. Deve ser feito o teste de gravidez antes do tratamento e só iniciá-lo após a menstruação^(78,79).

O adapaleno e o tazaroteno são moléculas sintéticas pertencentes à terceira geração dos retinóides que possuem atividade seletiva pelos receptores nucleares RAR β e RAR γ , mas não se ligam ao receptor celular CRABR^(80,81).

O adapaleno é um derivado do ácido naftóico⁽⁸²⁾. Sua estrutura química é mais estável à luz e à oxidação quando comparada à tretinoína. Em estudos *in vivo* e *in vitro* de formulações contendo adapaleno e tretinoína, observou-se que 95% de tretinoína degradam-se dentro de 24 horas na presença de luz solar e peróxido de benzoíla, enquanto que o adapaleno não



apresentou degradação significativa sobre as mesmas condições até 72 horas de exposição^(83,84).

Variados estudos demonstraram a eficácia de formulações com adapaleno na redução da formação de comedões^(47,80,85) e seu efeito anti-inflamatório^(80,82) através da observação clínica no tratamento da acne inflamatória e não inflamatória em comparação com a tretinoína do qual apresentou significativa tolerabilidade cutânea^(31,82,86,87,88,89). Devido sua estabilidade química ele pode ser usado em combinações com outros ativos tópicos como peróxido de benzoíla ou antibióticos⁽⁹⁰⁾, como observado nas combinações de adapaleno e clindamicina tópica⁽⁹¹⁾ adapaleno e doxiciclina oral⁽⁹²⁾ adapaleno e peróxido de benzoíla em gel os quais foram significativamente mais eficazes do que quando usados como monoterapia e seus veículos⁽⁹³⁾.

O tazaroteno é um retinóide acetilênico do qual é rapidamente hidrolisado pelas esterases a ácido tazarotênico, seu metabolito ativo ao nível dos queratinócitos^(94,95). O tazaroteno é indicado na Europa para o tratamento da psoríase e nos Estados Unidos para o tratamento da acne vulgar⁽⁹⁶⁾. Está disponível na forma de gel em concentrações de

0,05% e 0,1%⁽²⁾. Alguns estudos demonstraram a eficácia do tazaroteno 0,1% em creme na redução de comedões e lesões inflamatórias de pacientes com acne vulgar facial⁽⁹⁷⁾. Já em estudos comparativos, o tazaroteno 0,1% gel apresentou-se mais eficiente que a tretinoína 0,05% gel na redução de pápulas e comedões abertos. Contudo, ambos tiveram resultados similares na redução de comedões fechados, além de tolerabilidade cutânea semelhante^(98,99).

Pode-se inferir que a primeira geração de retinóides (tretinoína e isotretinoína) é potencialmente irritativa para pele e pode limitar a aderência ao tratamento⁽¹⁰⁰⁾. Os efeitos adversos associados a todos retinóides incluem eritema, sequeidão da pele, sensação de queimação e descamação excessiva, os quais podem ser ocasionados devido ao afinamento do estrato córneo⁽⁶⁷⁾. A associação de agentes pode aumentar a eficácia e diminuir os efeitos colaterais. Estratégias para aumentar a tolerabilidade aos retinóides incluem o uso de análogos de retinóides, como o adapaleno ou novos sistemas de liberação, tais como microesfera de tretinoína^(101,102).



Atualmente, tem-se alcançado progresso substancial no desenvolvimento de veículos que melhoram a liberação da tretinoína nas células, como nanopartículas sólidas de núcleo lipídico, nanoemulsões, microesferas e lipossomas com o objetivo de diminuir os efeitos irritativos na pele e melhorar a estabilidade da molécula do ácido retinóico⁽¹⁰³⁾.

Estudos demonstram o desenvolvimento de formulações lipossomais e microesferas de tretinoína, além de outras formulações contendo poliisopropilímero 2 (PP-2), as quais auxiliam na retenção do fármaco na superfície e nas camadas superiores da pele. Esse material retém o fármaco sobre a pele prevenindo uma absorção percutânea rápida e excessiva, reduzindo irritação provocada pelos géis e cremes comercialmente disponíveis^(104,105).

No sistema de microesferas disponível comercialmente (Retin-A® Micro; Ortho Dermatological, Raritan, NJ, EUA), a tretinoína encapsulada é gradualmente liberada. Esse sistema parece oferecer proteção contra a fotodegradação da tretinoína^(106,107), além de ter demonstrado ser menos irritante, pois tais partículas

localizam-se seletivamente nos folículos reduzindo a concentração do fármaco sobre a pele^(23,108). Comparativamente, o gel contendo microesfera de ácido retinóico a 0,1% demonstrou menor toxicidade local do que cremes convencionais de ácido retinóico na mesma concentração, mostrando-se tão efetivo quanto às formas disponíveis comercialmente^(109,110).

O desenvolvimento de nanopartículas contendo ácido retinóico vem sendo profundamente estudado⁽¹¹¹⁾, desenvolveram formulações de gel contendo nanocápsulas poliméricas de núcleo lipídico com tretinoína demonstrando, *in vitro*, maior fotoestabilidade aos raios ultravioleta UVA e UVC e capacidade de controlar a permeabilidade da tretinoína na pele, quando comparado a solução de tretinoína alcoólica^(111,112).

É preciso enfatizar que durante o tratamento com retinóides os pacientes devem ser acompanhados quanto aos exames de hemograma, a função hepática e renal e os lipídios plasmáticos, além disso, o β -HCG deve ser solicitado em mulheres em idade fértil, mesmo que em anticoncepção. A anormalidade laboratorial mais significativa em



pacientes com uso de retinóides é a elevação dos níveis de triglicerídeos plasmáticos. Pode ocorrer também um aumento moderado do HDL e do colesterol total. Certa toxicidade hepática pode ocorrer em aproximadamente 15% dos pacientes, e constitui-se na elevação da atividade das enzimas hepáticas. Todos estes efeitos são reversíveis com a parada da medicação⁽³⁸⁾.

De modo geral as lesões acneicas tendem a recorrer ao longo dos anos, contudo, pode-se verificar que a utilização da monoterapia antibiótica não é recomendada devido à indução de resistência microbiana⁽¹¹³⁾. Desde 2003, as diretrizes internacionais já apresentam o uso de retinóide tópico como droga de escolha na manutenção terapêutica da acne vulgar⁽²³⁾. Dentre eles o adapaleno 0,1% que tem se destacado entre os retinóides devido à diminuição significativa das lesões acnéicas segundo a Associação Japonesa de Dermatologia, além de apresentar menor incidência de efeitos colaterais^(114,115).

Enquanto isso, os médicos devem enfatizar recomendações baseadas em evidências, incluindo o uso de retinóides tópicos e evitar a

monoterapia com antibiótico no tratamento da acne. Além disso, os profissionais de saúde devem continuar a buscar estratégias inovadoras, como outros recursos tecnológicos a fim de melhorar a gestão da acne e limitar o fardo substancial desta doença prevalente.

CONCLUSÕES

Atualmente a acne vulgar é considerada uma doença crônica. Ao longo de décadas os retinóides demonstraram eficácia no tratamento e manutenção das lesões acneicas.

O ácido retinóico é o retinóide tópico mais prescrito pelos profissionais da saúde, contudo, apresenta variados efeitos colaterais, como irritação cutânea e fotossensibilidade, e ainda possui a desvantagem de alta instabilidade molecular em contato com ar, luz e calor. O desenvolvimento de nanopartículas apresenta-se como alternativa para tornar o uso da tretinoína eficaz e seguro.

Os retinóides da terceira geração usados no tratamento da acne vulgar, adapaleno e tazaroteno, apresentam maior estabilidade molecular e maior tolerabilidade cutânea, além de serem eficazes no



tratamento e manutenção das lesões acneicas leves a moderadas.

Pacientes acometidos com acne vulgar grave, necessitam de maior acompanhamento de um profissional de saúde, e a isotretinoína parece ser o único retinoide de uso oral capaz de promover a remissão das lesões acneicas graves.

A grande prevalência da acne traz a necessidade de outros

especialistas, além do dermatologista, de conhecerem a fisiopatologia e as opções atuais de tratamento. Somente a combinação de estudos fisiopatológicos com novas orientações do processo inflamatório, além da inovação tecnológica podem, em conjunto, proporcionar o melhor tratamento para essa condição.

REFERÊNCIAS

- 1- Federman DG, Kirsner RS. Acne Vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Amer Manag Care*. 2000;6(1):78-89.
- 2- Gollnick H, Krautheim A. Acne: Topical treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):398-407.
- 3- Thompson TT, Feldman SR, Fleischer AB. Only 33% of visits for skin disease in the US in 1995 were to dermatologists: is decreasing the number of dermatologists the appropriate response? *J Dermatol Online*. 1998;4(1):3.
- 4- Stern RS. Dermatologists and office-based care of dermatologic care in the 21st century. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):126-130.
- 5- American Academy of Dermatology (AAD). Acne: diagnostic, treatment, and outcome. 2012. Disponível em: <<http://www.aad.org/skin-conditions/dermatology-a-to-z/acne/diagnosis-treatment/acne-diagnosis-treatment-and-outcome>>. Acesso em: 26 de fevereiro, 2012.
- 6- Fleischer AB Jr, Feldman SR, Rapp SR. Introduction. The magnitude of skin disease in the United States. *Dermatol Clin*. 2000;18(2):15-19.
- 7- Bickers DR, Lim HW, Margolis D. The burden of skin diseases: 2004. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490-500.
- 8- Usatine R, Quan M, Strick R. Acne vulgar: Atualização terapêutica. *Hosp Pract*. 1999;3(5):13-23.
- 9- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):577-580.



- 10- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austein KF, Goldsmith LA, Katz SL. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th. ed. New York: McGraw Hill; 2003.
- 11- Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Acne. 2012. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/doenca/acne.aspx>>. Acesso em: 21 de janeiro, 2012.
- 12- 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):279-284.
- 13- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Classifications of diseases and functioning and disability. In: Classifications of diseases and functioning and disability. National Center for Health Statistics. 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>>. Acesso em: 23 de janeiro, 2012.
- 14- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3rd. ed. São Paulo: Artes médicas; 2007.
- 15- Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment and Needs Assessment. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):99-106.
- 16- Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol*. 1997;38(3):115-123.
- 17- Collier CN, Harper JC, Cantree WC, Wang W, Foster KW, Elewisk BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):56-59.
- 18- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatol*. 2003;206(1):07-10.
- 19- Dreno B, Bettoli V, Oschendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European expert group on oral antibiotics in acne. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004;14(6):391-399.
- 20- Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2136-2141.
- 21- Zouboulis CC. Acne and Sebaceous Gland Function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360-366.
- 22- James WD, Berger T, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 10th. ed. Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2006.
- 23- Gollnick H, Cunliffe W, Benson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):S1-37.
- 24- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27(3):188-196.



- 25- Youn SW. The Role of Facial Sebum Secretion in Acne Pathogenesis: Facts and Controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):08-11.
- 26- Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J. Lip. Res.* 2007;49(2):271-281.
- 27- Bershad SV. The modern age of acne therapy: a review of current treatment options. *Mont Sinai J Med.* 2001;68(4-5):279-286.
- 28- Baldwin H, Bergfeld WF. Toward optimal health: the experts discuss facial skinand related concerns in women. *J Womens Health.* 2003;12(6):533-539.
- 29- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austein KF, Goldsmith LA, Katz SL. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th. ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
- 30- Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. *An Bras Dermatol.* 2008;83(5):451-459.
- 31- Thiboutot DM. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):S1-50.
- 32- Habif TP. Clinical Dermatology. 4th. ed. US: Mosby; 2003.
- 33- 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 II: Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. *Rev Port Clin Ger.* 2011;27(1):66-76.
- 34- Ramos & Silva M, Nogueira A, Reis C, Sodr e S, Hexsel D, Alves G. Brazilian Acne Consensus. *Exp Rev Dermatol.* 2006;1(1):151-186.
- 35- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):231-240.
- 36- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):S200-210.
- 37- Strauss J, Krowchuk DP, Leyden J. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;6(4): 651-663.
- 38- Brenner FM, Rosas FMB, Gadens GA, Sulzbach ML, Carvalho VG, Tamashiro V. Acne: um tratamento para cada paciente. *Rev Ciênc Méd.* 2006;15(3):257-266.
- 39- Tanghetti EA. Combination therapy is the standard of care. *Cutis.* 2005;76(Suppl 2):08-14.
- 40- Sampaio SAP, Bagatin E. Experi ncia de 65 anos no tratamento da acne de 26 anos com isotretino ina oral. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-367.



- 41- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004;22:439-44.
- 42- Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/ tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):73-81.
- 43- Carter EL, Chren MM, Bickers DR. Fármacos utilizados em distúrbios dermatológicos. In: Craig CR, Stitzel RE. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6th. ed. Morgantown-WV-USA: Editora Guanabara Koogan; 2005.
- 44- Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):13-19.
- 45- Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinyer L, Whitmore C, Baker M, Czernielewski JA. comparison of the efficacy and safety of adapaleno gel 0,1% and tretinoin gel 0,025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996;34(3):482-485.
- 46- Kligman AM. The treatment of acne with topical retinoids: one man's opinions. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(6):S92-95.
- 47- Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(Suppl.2):S43-49.
- 48- Millikan LE. The rationale for using a topical retinoid for inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):75-80.
- 49- Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):64-72.
- 50- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* 2012;379(9813):361-72.
- 51- Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature.* 1987;330(6147):444-450.
- 52- Brand N, Petkovich M, Krust A, Chambon P, Marchio A, Tiollais P, Dejean A. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature.* 1988;332(6167):850-853.
- 53- Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *Faseb J.* 1996;10(9):1002-1013.
- 54- Astrom A, Tavakkol A, Pettersson U, Cromie M, Elder JT, Voorhees JJ. Molecularcloning of two human cellular retinoic acid-binding proteins (CRABP). Retinoic acidinducedexpression of CRABP-II but not CRABP-I in adult human skin *in vivo* and in skinfibroblasts *in vitro*. *J Biol Chem.* 1991;266(26):17662-17666.



- 55- Gann AA, Gates PB, Stark D, Brockes JP. Receptor isoform specificity in a cellular response to retinoic acid. *Proc Biol Sci.* 1996;263(1371):729-734.
- 56- Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *Faseb J.* 1996;10(9):940-954.
- 57- Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2009;220(2): 427-439.
- 58- Del Rosso JQ. Retinoic acid receptors and topical acne therapy: establishing the link between gene expression and drug efficacy. *Cutis.* 2002;70(2):127-139.
- 59- Elder JT, Fisher GJ, Qing-Yu Z, Drore E, Andree K, Philippe K, Pierre C, John JV. Retinoic acid receptor gene expression in human skin. *J Invest Dermatol.* 1991;96(4):425-433.
- 60- Kang S. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis.* 2006;75(Suppl 2):10-13.
- 61- Fisher GJ, Talwar HS, Xiao JH, Datta SC, Reddy AP, Gaub MP, Rochette-Egly C, Chambon P, Voorhees JJ. Immunological identification and functional quantitation of retinoic acid and retinoid X receptor proteins in human skin. *J Biol Chem.* 1994;269(32):20629-20635.
- 62- Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *J Clin Dermatol.* 2004;22(5):408-411.
- 63- Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):272-279.
- 64- Bershada SV, Akhavan A. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):473-492.
- 65- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):24-30.
- 66- Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoid. *Pharmacol Ther.* 1989;40(1):1-27.
- 67- Leyden JJ, Lavker RM, Torne EG. An ultrastructural study of the effects of topical tretinoin on microcomedones. *Clin Ther.* 1992;14(6):773-780.
- 68- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol.* 2005;174(5):2467-2470.
- 69- Brisaert M, Plaizier-Vercammen J. Investigation on the photostability of a tretinoin lotion and stabilization with additives. *Int J Pharm.* 2000;199(1):49-57.
- 70- Shah KA, Date AA, Joshi MD, Patravale V.B. Solid lipid nanoparticles of tretinoin: potential in topical delivery. *Int J Pharm.* 2007;345(1-2):163-171.



71- Farrel LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-*cis*-retinoic acid. Evaluation of sebum production and clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(6):602-611.

72- Saurat JH, Hirschel-Scholz S, Siegenthaler G. Isotretinoin differs from other synthetic retinoids in its modulation of human cellular retinoic acid binding protein (CRABP). *Br J Dermatol*. 1989;120(5):639-644.

73- Hommel L, Geiger JM, Harms M, Saurat JH. Sebum excretion rate in subjects treated with oral *alltrans*-retinoic acid. *Dermatol Basel*. 1996;193(2): 127-130.

74- Fonseca A, Prista LN. Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia. São Paulo: Roca; 1993.

75- Melnik B, Kinner T, Plewig G. Influence on oral isotretinoin treatment on the composition of comedonal lipids. Implications for comedogenesis in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(8):97-102.

76- Feldman SR, Yentzer BA, Mc Clain RW. Do topical retinoids cause acne to "flare"? *J Drugs Dermatol*. 2009;8(9):799-801.

77- Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Pediatr Drugs*. 2003;5(5):301-313.

78- Vaz AN. Acne vulgar: bases para o seu tratamento. *Rev Port Clin Geral*. 2003;19:561-570.

79- Williams C, Layton AM. Persistent acne in women. Implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(5):281-290.

80- Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6):S96-103.

81- Nagpal S, Chandraratna RA. Recent developments in receptor-selective retinoids. *Curr Pharm Des*. 2000;6(9):919-931.

82- Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *Int J Dermatol*. 2000;39(10):784-788.

83- Martin B, Meunie RC, Montels D, Watt SO. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol*. 1998;139(52):08-11.

84- Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby J. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(3):05-12.

85- Ramos & Silva M, Carneiro SCS, Ponzio HÁ, Assunção BFG, Cardoso AEC, Almeida FA, Zaitz C, Campbell I. Estudo clínico aberto multicêntrico da efetividade e tolerabilidade do gel de adapaleno a 0,1% em pacientes com acne vulgar. *An Bras Dermatol*. 2003;78(2):155-168.



86- Caron D, Sorba V, Clucas A, Verschoore M. Skin tolerance of adapalene 0,1% gel in combination with other topical antiacne treatments. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(6):S113-115.

87- Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, Berger RS, Mills OH, Baker M, Verschoore M, Loesche C. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1998;139(52):41-47.

88- Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol.* 1998;139(52):34-40.

89- Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras N, Meynadier G, Alizerai M, Finlay C, Soto J, Poncet A, Verschoore M, Clucas K. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol.* 1998;139(52):26-33.

90- Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Adol Health.* 2008;43(5):421-424.

91- Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, Baker MD, Liu YS, Czernielewski J. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):S211-217.

92- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S. 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.

93- Feldman SR, Tan J, Poulin Y, Dirschka T, Kerrouche N, Manna V. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1085-1091.

94- Tang-Liu DD, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(4):273-287.

95- Guenther LC. Topical tazarotene therapy for psoriasis, acne vulgaris, and photoaging. *Skin Ther Lett.* 2002;7(3):01-04.

96- Foster RH, Brogden RN, Benfield P. Tazarotene. *Drugs.* 1998;55(5):705-711.

97- Shalita AR, Berson DS, Thiboutot DM, Leyden JJ. Effects of tazarotene 0.1% cream in the treatment of facial acne vulgaris: pooled results from two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled, parallel-group trials. *Clinic Therapeut.* 2004;26(11):1865-1873.

98- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, Herbert AA, Hickman JG, Maloney JM, Miller BH, Tschen EH, Chandraratna RA, Gibson JR, Lew-Kaya DA, Lue JC, Sefton J.



VINHAL, D.C., ROBERTH, A.O., ORTENCE, V.O.P., DINIZ, D.G.A.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),80-101, 2014.

Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 1999;63(6):349-354.

99- Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):197-202.

100- Feldman MD, Irby CE, Yentzer MD. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Adolesc Health*. 2008;48(5):421-424.

101- Webster G. Mechanism-based treatment of acne vulgaris: the value of combination therapy. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(3):281-288.

102- Bettoli V, Sarno O, Zauli S, Borghi S, Minghetti S, Ricci M, Mantovani L, Toni G, Virgili A. What's new in acne? New therapeutic approaches. *An Dermatol*. 2010;137(5):34-38.

103- Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(7):657-661.

104- Skov MJ, Quigley JW, Bucks DA. Topical delivery system for tretinoin: research and clinical implications. *J Pharm Sci*. 1997;86(10):1138-1143.

105- Quigley JW, Bucks DA. Reduced skin irritation with tretinoin containing polyolprepolymer-2, a new topical tretinoin delivery system: a summary of preclinical and clinical investigations. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(4):S5-10.

106- Nyrady M, Lucas C, Yusuf M, Mignone P, Wisniewski S. The stability of tretinoin in tretinoin gel microsphere 0.1%. *Cutis*. 2002;70(5):295-298.

107- Ioele G, Cione E, Risoli A, Genchi G, Ragno G. Accelerated photostability study of tretinoin and isotretinoin in liposome formulations. *Int J Pharm*. 2005;293(1-2):251-260.

108- Lara VCD. Desenvolvimento de nanocápsulas contendo ácido retinóico para tratamento tópico da acne. [Dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, UFMG; 2008.

109- Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *The Lancet*. 1998;351(9119):1871-1876.

110- Webster GF. Topical tretinoin in acne therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2):S38-44.

111- Ourique AF, Melero A, de Bona da Silva C, Schaefer UF, Pohlmann AR, Guterres SS, Lehr CM, Kostka KH, Beck RC. Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: development of a semisolid nanomedicine. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;79(1):95-101.

112- Castro GA, Oliveira CA, Mahecha GAB, Ferreira LAM. Comedolytic effect and reduced skin irritation of a new formulation of all-trans retinoic acid-loaded solid



VINHAL, D.C., ROBERTH, A.O., ORTENCE, V.O.P., DINIZ, D.G.A.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),80-101, 2014.

lipid nanoparticles for topical treatment of acne. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(7):513-520.

113- Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist. *Dermatol Clin.* 2007;25(2):127-32.

114- Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K. The guideline for the treatment of acne vulgaris. *Jpn J Dermatol.* 2008;118:1893-1923.

115- Hayashi N, Kawashima M. Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: Comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem. *J Dermatol.* 2012;39(6):511-515.