

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS  
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA**



**Adapaleno e Tazaroteno: uma revisão sobre o uso destes retinóides de terceira geração**

**REBECA FACH DE OLIVEIRA**

**Porto Alegre, junho de 2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS  
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA**

Adapaleno e Tazaroteno: uma revisão sobre o uso destes retinóides de terceira  
geração

Trabalho de Conclusão de Curso da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Rebeca Fach de Oliveira

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sílvia Stanisçuaski Guterres

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Msc. Karina Paese

Porto Alegre, junho de 2011

## APRESENTAÇÃO

O trabalho em questão é de conclusão da disciplina de Estágio Curricular em Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, é pré-requisito para a obtenção do grau de Farmacêutico, foi elaborado no formato de artigo científico, de acordo com as normas da *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Em anexo ao trabalho, seguem as normas para a formatação de artigos a serem submetidos à revista em questão para a análise da banca examinadora.

# **Adapaleno e Tazaroteno: uma revisão sobre o uso destes retinóides de terceira geração**

Rebeca Fach de OLIVEIRA<sup>1</sup>, Karina PAESE<sup>2</sup>, Sílvia Stanisçuaski GUTERRES<sup>3\*</sup>

## **RESUMO**

A acne é uma dermatose inflamatória, que apresenta características multifatoriais e afeta os folículos pilossebáceos. Além das lesões físicas, a acne pode levar ao surgimento de cicatrizes que afetam aspectos comportamentais causando baixa auto-estima, ansiedade e depressão. Os tratamentos utilizados na acne devem se adequar às características clínicas do paciente, observando aspectos como eficácia, efeitos adversos e toxicidade. Os retinóides representam a classe farmacológica mais utilizada no tratamento da acne e desempenham um papel fundamental neste tratamento, pois reduzem as lesões inflamatórias e não inflamatórias. Na década de 90, foi lançada uma nova geração de retinóides tópicos, dentre eles destacando-se o adapaleno e o tazaroteno. Este artigo traz uma revisão sobre os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia, tolerabilidade e segurança destes retinóides. Os estudos clínicos analisados demonstraram que o adapaleno e o tazaroteno são novas

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia, UFRGS. E-mail: rebecafach@hotmail.com

<sup>2</sup> Professora substituta da disciplina de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFRGS.

<sup>3\*</sup> Professora da disciplina de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFRGS. Departamento de Produção e Controle de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, CEP: 90680-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

alternativas para o tratamento tópico da acne com alta eficácia e poucos efeitos colaterais.

**Unitermos:** Acne. Adapaleno. Tazaroteno. Retinóides tópicos.

## **ABSTRACT**

Acne is an inflammatory dermatosis which presents multifactorial characteristics and affects the pilosebaceous follicles. In addition to physical injuries, acne can lead to the appearance of scars that affect behavioral aspects causing low self-esteem, anxiety and depression. The treatment must suit the individual patient, observing his clinical features and aspects such efficacy, adverse effects and toxicity. Retinoids represent a pharmacological class most used to treat acne and play a key role in this treatment because they reduce the inflammatory and noninflammatory lesions. In the 90s, there was launched a new generation of retinoids topics including: adapalene and tazarotene. This article presents a review of clinical trials evaluating the efficacy, tolerability and safety. These analyzed clinical studies showed that adapalene and tazarotene are good choices for topical treatment of acne with high efficacy and few adverse effects.

**Uniterms:** Acne. Adapalene. Tazarotene. Topical retinoids.

## 1 INTRODUÇÃO

A acne é a afecção dermatológica mais comum e, apesar de poder estar presente em todas as idades, tem alta prevalência na segunda década de vida, com prevalência geral entre 35% a 90% em adolescentes. Esta afecção ocorre em todas as raças, embora tenha uma menor incidência em orientais e negros. Seu aparecimento é maior entre os pacientes do sexo masculino devido à influência androgênica e sua suscetibilidade pode ser determinada geneticamente, entre os fatores associados estão o controle hormonal, a hiperqueratinização folicular e a secreção sebácea (Costa et al., 2008).

A acne é uma doença decorrente de alterações na unidade pilossebácea que é constituída por um folículo piloso imaturo, por uma glândula sebácea e um músculo eretor do pêlo. Ela se caracteriza, dependendo da gravidade, por apresentar comedões, lesões inflamatórias e cicatrizes principalmente no rosto e tronco (Costa et al., 2008).

Na acne não são apenas os fatores físicos que afetam a integridade do paciente. Os fatores psíquicos e comportamentais, como baixa auto-estima, ansiedade e depressão, pela alteração da aparência, podem causar muitos prejuízos e com isso aumentar o sofrimento do paciente. Portanto, não se deve desprezar os fatores emocionais, pois estes muitas vezes desencadeiam ou agravam a acne. O aspecto físico, em especial o da face, altera-se no início pelas lesões em atividade e depois pelas conseqüentes cicatrizes permanentes de lesões em geral não tratadas. No entanto, os estigmas físicos e psicológicos dessa afecção podem ser prevenidos devido ao seu fácil diagnóstico clínico e pelo início precoce da terapêutica, logo no início da doença (Thiboutot, 2000; Ramos e Silva et al., 2003).

Os tratamentos prescritos para tratar a acne devem se adequar às características clínicas do paciente, observando todos os aspectos que envolvem a terapia, como os prováveis efeitos adversos e a toxicidade. No tratamento da acne, os retinóides têm sido utilizados há mais de 30 anos, desde a descoberta da tretinoína. Os retinóides desempenham um papel fundamental no tratamento da acne, pois reduzem as lesões acnéicas tanto inflamatórias quanto as não inflamatórias. Na década de 90, foi lançada uma nova geração de retinóides tópicos dentre eles: o adapaleno e o tazaroteno (Gollnick et al., 1998, Leyden, 2003).

O adapaleno é uma molécula derivada do ácido naftóico e possui propriedades biológicas muito similares as do ácido retinóico. Suas propriedades farmacológicas conferem-lhe habilidade para controlar, em especial, a diferenciação celular epidérmica, mas também sua proliferação e para prevenir e eliminar comedões, além de ter eficiente atividade antiinflamatória (Ramos e Silva et al., 2003). Já o tazaroteno é derivado da família dos retinóides acetilênicos e além de ser utilizado no tratamento da acne leve a moderada, também é prescrito em psoríase e no fotoenvelhecimento (Bershad et al., 2002).

O objetivo deste trabalho foi apresentar temas relacionados à acne e aos retinóides tópicos, em especial o adapaleno e tazaroteno, tais como: histórico, mecanismo de ação, aspectos clínicos e farmacotécnicos.

## **2 METODOLOGIA**

Para a realização deste trabalho foi realizado um levantamento de dados científicos, durante os meses de março, abril e maio de 2011, baseado na análise de artigos relacionados com o assunto em questão. As bases de dados pesquisadas

foram PubMed, Scielo, Science Direct, ISI Web of Knowledge, além de busca em livros e sites de órgão oficiais, como o da ANVISA. A pesquisa foi realizada sem limite de data e utilizando as seguintes palavras-chave: *acne*, *adapalene*, *adapaleno*, *tazarotene*, *tazaroteno*, *acne and adapalene*, *acne e adapaleno*, *acne and tazarotene* e *acne e tazaroteno*.. A seleção dos estudos foi restrita a artigos publicados em inglês, espanhol e português.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 ACNE

A *acne vulgaris* é uma dermatose inflamatória que afeta os folículos pilossebáceos. As lesões características da acne são comedões (cravos), pápulas, pústulas, nódulos e cistos e ocorrem mais comumente no rosto, mas pescoço, peito, costas e ombros também podem ser afetados (Kraft e Freiman, 2011).

O comedão, que é a lesão inicial, é constituído de sebo e queratina, já as pápulas e pústulas derivam da inflamação dos comedões e os cistos de uma retenção maior do sebo nos folículos sebáceos (Ramos e Silva et al., 2003).

A patogênese da acne é um processo multifatorial e há quatro principais fatores que podem estar relacionados, que são: a produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas, a proliferação bacteriana do *Propionibacterium acnes* causando inflamação e destruição do folículo, a alteração na descamação do epitélio do ducto da glândula sebácea causando hiperqueratinização e a obstrução folicular e liberação de enzimas que induzem a resposta humoral e celular relacionada à

inflamação. Além desses processos outros também podem estar envolvidos, como a produção de andrógenos pelo organismo e a hiperplasia da glândula sebácea pela seborréia (Babayeva et al., 2010; Nguyen e Su, 2010).

O diagnóstico é primariamente clínico e pode ser classificado de acordo com a gravidade das lesões em (Teixeira e França, 2007):

#### Acne não inflamatória - leve

- Acne comedônica (grau I) – presença de comedões abertos ou fechados, com poucas ou nenhuma pápula inflamatória e pústula.

#### Acne inflamatória - moderada a grave

- Papulopustulosa (grau II) – pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedões abertos;
- Nodulocística (grau III) – numerosas pápulas e pústulas e algumas lesões císticas e nodulares;
- Conglobata (grau IV) – presença das lesões anteriores associadas a nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas que drenam material purulento.

Nos casos leves, as lesões não-inflamatórias predominam, com pápulas ou pústulas ocasionais. Na acne moderada, além dos comedões, existem as pápulas inflamatórias e as pústulas, enquanto que na acne grave, lesões nodulares e cistos prevalecem (Purdy e Deberker, 2008).

### 3.2 HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA ACNE

Antes da década de 1940 não existia tratamento efetivo para a acne, aguardava-se a cura espontânea ou empregava-se as poucas opções existentes, tais como medicamentos tópicos de baixa eficácia (enxofre, resorcina e ácido salicílico, na sua maioria, agentes antimicrobianos). A partir da década de 1940, passou-se a ser administrado, por via oral objetivando-se ação sistêmica, os quimioterápicos e antibióticos como as tetraciclina, eritromicina, sulfas, os corticóides e os antiandrogênicos. Em seguida, surgiram outras opções como os derivados da eritromicina ou macrolídeos (roxitromicina e azitromicina) e das tetraciclina, que além da sua ação antibacteriana possuem uma atividade antiinflamatória inerente. No período de 1960 a 1990, produtos tópicos eficazes foram sendo introduzidos no tratamento da acne, como o peróxido de benzoíla (1965), retinóides, representados pela tretinoína (1969), utilizada principalmente em pacientes com lesões acnéicas não inflamatórias, antibióticos, como a eritromicina e a clindamicina (1983) e o ácido azeláico (1985). Aos tratamentos tópicos e/ou sistêmicos, associavam-se outros recursos, como extração de comedões, esfoliações ou *peelings* químicos, drenagem cirúrgica de cistos e abscessos (Leyden, 2003; Sampaio e Bagatin, 2008).

Na metade da década de 1990, foi lançada uma nova geração de retinóides tópicos, entre eles o adapaleno e o tazaroteno (Bershad, 2001).

Atualmente, a compreensão da etiopatogenia da acne ampliou-se de modo considerável. Além dos fatores já bem conhecidos, como a predisposição genética, o estímulo das glândulas sebáceas pelos androgênicos, com hipersecreção, a hiperqueratinização folicular, a colonização bacteriana dos folículos, principalmente

pelo *Propionibacterium acnes*, desenvolveram-se muitas pesquisas sobre o papel da imunidade inata e adquirida, e da inflamação. A partir do conhecimento destes fatores é possível escolher o tratamento mais adequado dentre todas as opções terapêuticas disponíveis (Leyden, 2003; Sampaio e Bagatin, 2008).

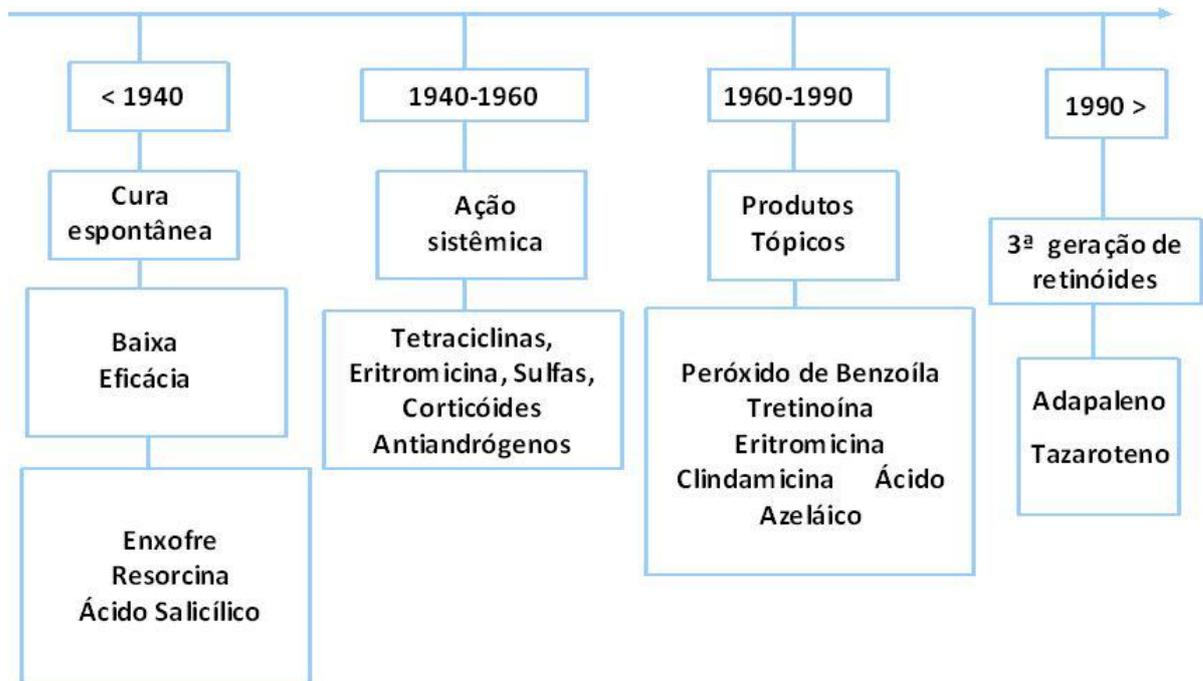


FIGURA 1 – Histórico do tratamento da acne

### 3.3 TRATAMENTO DA ACNE

A escolha mais adequada do tratamento da acne envolve a integração de múltiplos fatores como o tipo de lesão, a distribuição das lesões, tendência para a cicatrização e pigmentação da pele. A terapia, portanto se adequará para cada paciente, levando em conta a natureza e a gravidade da acne. Uma ampla gama de tratamentos tópicos e sistêmicos está disponível cobrindo todas as variantes da doença (Purdy e Deberker, 2008).

Para as formas de acne leve a moderada a indicação terapêutica mais recomendada é a tópica. Nas formas mais severas uma combinação de terapia tópica e sistêmica pode ser necessária. Os agentes tópicos utilizados no tratamento da acne são os retinóides tópicos, como a tretinoína e o adapaleno, o ácido azeláico, o peróxido de benzoíla, antibióticos tópicos como a clindamicina e a eritromicina, além de existir tratamentos que combinem as substâncias citadas acima (Gollnick e Schramm, 1998; Piskin e Uzunali, 2007; Purdy e Deberker, 2008).

Na terapia sistêmica, aplicada em quadros de acne severa, os medicamentos utilizados abrangem os antibióticos de uso oral como a eritromicina e a tetraciclina, a isotretinoína, um retinóide, além do uso de contraceptivos orais que combatem a acne de uma maneira indireta (Thiboutot, 2000).

### 3.4 RETINÓIDES TÓPICOS

Os retinóides são derivados da vitamina A (retinol) e classificam-se em três gerações: na 1ª Geração têm-se os retinóides não aromáticos (tretinoína e isotretinoína), na 2ª Geração os retinóides monoaromáticos (etretinato e acitretina – metabólito ativo do etretinato) e os retinóides de 3ª Geração que são retinóides poliaromáticos (adapaleno e tazaroteno) (Millikan, 2009).

Um retinóide é definido como uma molécula que se liga e ativa receptores do ácido retinóico diretamente ou por conversão metabólica e, assim, induz a transcrição dos genes do ácido retinóico (Thielitz et al., 2008).

Esta classe de fármacos de uso tópico são os agentes comedolíticos mais eficazes para o tratamento da acne vulgar, pois influenciam a proliferação e diferenciação celular e normalizam a descamação anormal do epitélio folicular

evitando a formação de novas lesões, além de diminuir a formação e o número de microcomedões. Eles também promovem a limpeza de comedões preexistentes e diminuem a lesão papulopustular (Piskin e Uzunali, 2007).

Os efeitos biológicos dos retinóides tópicos são mediados e regulados por dois tipos de receptores: ligado à proteína citosólica, proteína celular do ácido retinóico (CRABP) e uma série de receptores nucleares divididos em dois subtipos: o receptor do ácido retinóico (RARs), que pertencem à superfamília dos receptores de hormônios esteróides, tirosina e vitamina D3, e os receptores de retinóides X (RXRs) (Tapia, 1999).

Os receptores RAR e RXR são divididos em subtipos:  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$  que podem expressar diferentes isoformas de proteínas, e também apresentam afinidades distintas para o ácido retinóico. Além disso, estão distribuídos nos tecidos de forma diferentes: o RAR- $\gamma$  e o RAR- $\alpha$  são encontrados na epiderme e o RAR- $\beta$  é encontrado primariamente na derme e em outros tecidos do corpo (Piskin e Uzunali, 2007). A tretinoína tem uma alta afinidade por todos os subtipos do receptor RAR, já o adapaleno tem uma alta seletividade pelo subtipo RAR- $\beta$  e pelo RAR- $\gamma$  (Millikan, 2000).

Até a metade da década de 90, a tretinoína, que é a forma ativa de um produto metabólico da vitamina A, era o único retinóide tópico disponível. No entanto, seu uso é limitado por causar irritação local após o início da terapia. Este efeito secundário é um problema que foi minimizado com a descoberta dos retinóides tópicos de terceira geração, como o adapaleno (Millikan, 2000).

### 3.4.1 Adapaleno

O adapaleno (6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-ácido naftóico) é um ácido sintético, derivado do ácido naftóico, com propriedades biológicas similares ao ácido retinóico. Ele afeta a diferenciação celular, levando a redução e desenvolvimento dos comedões, modula a diferenciação e proliferação dos queratinócitos, o que confere a propriedade comedolítica, e ainda regula o processo inflamatório. O efeito antiinflamatório é devido à inibição da atividade da enzima lipoxigenase e também, pelo metabolismo oxidativo do ácido araquidônico (Piskin e Uzunali, 2007).

Como dito anteriormente o adapaleno possui uma maior afinidade para os receptores do ácido retinóico (RAR), subtipo RAR- $\beta$  e pelo RAR- $\gamma$ . Essa afinidade de ligação seletiva pelos receptores pode explicar sua maior tolerabilidade e seu baixo risco de irritação na pele, quando comparado a tretinoína. A absorção do adapaleno através da pele é muito baixa, uma vez que o fármaco tenha penetrado no estrato córneo, ele permanece na epiderme e no folículo piloso. Os efeitos adversos mais comuns observados incluem eritema, descamação e ressecamento (Rigopoulos et al., 2004; Irby et al., 2008; Kawashima et al., 2008). Segundo a classificação adotada pela Food and Drug Administration (FDA), que classifica o medicamento de acordo com o risco de causar defeitos congênitos e outros efeitos na reprodução e na gestação, o adapaleno é um medicamento de categoria C, ou seja, estudos em animais têm demonstrado que esse medicamento pode ter efeitos prejudiciais em embriões, mas não há estudos conclusivos em humanos, portanto deve ser utilizado com precaução em mulheres grávidas (Irby et al., 2008).

### 3.4.2 Tazaroteno

O tazaroteno [3,4-dihidro-(4,4-dimetil-2H-1-Benzotiopiran-6-il) etiléster-3-ácido piridinecarboxílico] é um retinóide sintético de terceira geração, derivado de uma molécula acetilênica, utilizada no tratamento de psoríase e acne. Quando aplicado penetra rapidamente na pele e é imediatamente convertido por ação de estearases em seu metabólito ativo, o ácido tazarotênico, que é menos irritante do que na forma de ácido livre. O ácido tazarotênico se liga aos três tipos de receptores do ácido retinóico (RAR), mas apresenta uma seletividade maior pelos subtipos RAR- $\beta$  e pelo RAR- $\gamma$ . A ligação a estes receptores afeta a expressão dos genes envolvidos na proliferação e diferenciação celular e na inflamação (Tapia, 1999).

O mecanismo de ação do tazaroteno no tratamento da acne vulgar pode estar baseado em suas propriedades anti-hiperproliferativas, normalizando a diferenciação celular e possuindo um efeito antiinflamatório, além de inibir a acumulação dos queratinócitos (Tapia, 1999; Thibout, 2000).

Estudos de segurança realizados com tazaroteno não apresentaram nenhum indício de mutagenicidade e carcinogenicidade apesar disso, sua classificação como medicamento é de categoria X, o que contra-indica sua utilização durante a gravidez e amamentação. Mulheres em idade fértil devem utilizar adequadamente medidas contraceptivas quando utilizarem o tazaroteno tópico. Os estudos realizados também não demonstraram nenhuma evidência de sensibilização alérgica, fototoxicidade, ou fotossensibilização (Marks, 1998; Tapia, 1999; Thielitz et al., 2008).

Irritação cutânea local de grau leve a moderado é relativamente comum em pacientes tratados com o tazaroteno e está relacionada principalmente com dois

fatores: dose e o tempo de exposição. Os efeitos adversos do tazaroteno são típicos de outros retinóides tópicos, dentre eles ressecamento, eritema, prurido, queimação e ardor da pele que pode ser reduzido por uma instituição mais gradual do tratamento, além da aplicação de curto contato com a pele (Tapia, 1999; Thibout, 2000; Bershad et al., 2002; Ogden et al., 2008).

A penetração do ácido tazarotênico inicia no estrato córneo onde rapidamente se difunde para a epiderme e mais lentamente para a derme. Tem baixa absorção e eliminação rápida (tempo de meia-vida de 1 a 2 horas) e seus efeitos sistêmicos são praticamente inexistentes (Tapia, 1999).

### 3.5 ENSAIOS CLÍNICOS

Os primeiros retinóides tópicos apresentavam inúmeros efeitos colaterais, além de apresentarem um complicado regime terapêutico, o que resultava em baixa adesão ao tratamento pelos pacientes com acne. Com a chegada dos retinóides de 3ª geração, adapaleno e tazaroteno, foi necessária a realização de novos estudos para verificar a eficácia e segurança destes novos medicamentos (Irby et al., 2008; Leyden, 2003).

Em 2003, um Comitê Internacional de Médicos e pesquisadores desenvolveu diretrizes para o tratamento da acne. Estas recomendações em grande parte foram baseadas nos processos envolvidos na patogênese da acne vulgar. Em consenso, determinaram que os retinóides tópicos são a melhor escolha como terapia de manutenção e devem ser utilizados como tratamento primário para a acne leve a moderada, incluindo a acne inflamatória, pois além de inibirem a formação do microcomedão, o precursor de todas as lesões da acne, possuem propriedades

antiinflamatórias. Antibiótico de uso sistêmico é o fármaco de escolha para o tratamento da acne moderada a grave, que deve estar associado a um retinóide tópico e deve ser utilizado no menor intervalo de tempo possível, variando de 8 a 12 semanas para impedir o desenvolvimento de resistência bacteriana. (Thielitz, et al., 2007; Irby et al., 2008).

Estudos clínicos têm avaliado diferentes parâmetros para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos. Os ensaios clínicos selecionados neste trabalho abordam diferentes temas para avaliar a eficácia, tolerabilidade, segurança e irritação cutânea cumulativa na utilização de retinóides de 3ª geração.

Devido à natureza multifatorial da patogênese da acne, uma combinação de diferentes classes de medicamentos que agem em diferentes áreas da fisiopatologia, por apresentar mecanismos de ações diferentes, é considerada racional. Dificilmente existirá uma terapêutica única que consiga abranger todas as causas da acne (Leyden, 2003). A seguir apresentam-se alguns ensaios que analisaram a combinação de terapias, com medicamentos de classes diferentes, para avaliar se o tratamento combinado é mais eficaz do que a monoterapia.

Thiboutot e colaboradores (2005) realizaram um estudo multicêntrico, cego para o pesquisador, controlado e randomizado, com 467 pacientes com acne facial grave (com lesões inflamatórias e não inflamatórias) onde avaliaram a eficácia e a segurança do gel de adapaleno 0,1% associado à doxiciclina 100 mg (via oral) comparado com o tratamento somente de doxiciclina. Neste estudo os indivíduos foram randomizados e acompanhados por 12 semanas, para receber doxiciclina uma vez por dia no período da manhã e, ou adapaleno ou veículo uma vez por dia à noite. Para avaliar a eficácia dos tratamentos foi realizada a contagem do número total de lesões no início e no final do estudo, calculando a percentagem de redução

do número de lesões, além da realização de um score para medir a melhoria global da doença em relação ao início do tratamento, onde a escala de sucesso foi determinada de 0 a 1 (pele sem acne) e de falha de 2 a 4 (lesão leve à severa). A segurança e a tolerabilidade foram analisadas por meio de avaliações de tolerabilidade facial local e manifestação de efeitos adversos, onde o pesquisador visualizava no paciente a presença de eritema, descamação, ressecamento, ardência e queimação em uma escala de 0 (nenhum) a 3 (grave) (Thiboutot et al., 2005).

Os resultados deste estudo mostraram que a combinação de doxiciclina com o gel de adapaleno foi mais eficaz do que somente o uso de doxiciclina para o tratamento da acne vulgar. Na 12<sup>a</sup> semana, a combinação de doxiciclina mais adapaleno produziu reduções significativamente superiores à doxiciclina sozinha em relação à contagem de lesões comparada ao início do tratamento: lesões totais (61,2% vs 45,3%,  $p < 0,001$ ), lesões inflamatórias (64,6% vs 58,5%,  $p = 0,02$ ) e lesões não-inflamatórias (60,3% vs 40,5%,  $p < 0,001$ ). Analisando-se a avaliação da gravidade global usando a escala de sucesso ou fracasso, o grupo que utilizou adapaleno associado a doxiciclina obteve mais resultados de sucesso (pele sem acne) em relação ao grupo que utilizou a monoterapia (22,1% vs 13,1%;  $p = 0,02$ ) após 12 semanas de tratamento. Além disso, menos indivíduos do grupo tratado com doxiciclina mais adapaleno apresentaram lesões graves ou muito graves no final do estudo comparado com o grupo que utilizou apenas a doxiciclina (8,4% vs 13,6). Ambos os tratamentos foram bem tolerados e nenhum evento adverso sério foi relatado (Thiboutot et al., 2005).

Este estudo demonstrou que a combinação de adapaleno e um antibiótico oral proporcionou um benefício superior e mais rápido do que a terapia antibiótica sozinha, em indivíduos com acne grave (Thiboutot et al., 2005).

Stinco e colaboradores (2007) avaliaram a relação entre a atividade sebostática, a tolerabilidade e a eficácia de três medicamentos antiacnéicos de uso tópico: ácido azeláico, adapaleno e peróxido de benzoíla para tratar a acne leve à moderada. Sessenta e cinco pacientes com acne comedônica ou papulopustular localizadas na face foram divididos em três grupos randomicamente: 25 pacientes aplicaram ácido azeláico, uma vez por dia, 20 utilizaram peróxido de benzoíla e 20 adapaleno por um período de dois meses. Os pacientes foram acompanhados em períodos quinzenais para avaliação, até o final do tratamento (Stinco et al., 2007).

Em cada visita o nível de sebo na testa, queixo e bochecha foi medido utilizando um *sebumeter*, aparelho que mede a secreção sebácea. Este método é baseado na premissa de que os lipídios aumentam a transparência opaca do vidro do aparelho e esta é proporcional à quantidade de gordura presente. Essa variação da transparência devido à quantidade de lipídios absorvidos é medida por um fotômetro com valores numa escala entre 0 e 600. Além disso, durante o estudo de avaliação clínica foi realizada a contagem das lesões inflamatórias e não inflamatórias presentes na face. Para a tolerabilidade os principais sinais locais analisados foram eritema e ressecamento e os sintomas locais foram: ardor e prurido. Cada sinal e sintoma foi classificado em uma escala de 0 a 3, correspondendo a nenhuma, leve, moderada ou grave, respectivamente (Stinco et al., 2007).

Os três fármacos apresentaram melhora clínica nas lesões acnéicas com moderados efeitos adversos. No grupo que utilizou o ácido azeláico houve uma

redução na produção de sebo em todos os locais tratados: 13,9% na testa, 14,2% no queixo e 15,2% na bochecha. O grupo que utilizou peróxido de benzoíla mostrou um aumento na produção de sebo: 10,5% sobre a testa, 10,3% no queixo e 25,4% na bochecha. O grupo que utilizou o adapaleno mostrou uma redução de 0,2% na testa, 6,7% na bochecha e um aumento de 6,2% no queixo (Stinco et al., 2007).

O estudo confirmou que os três ingredientes tópicos agiram de forma diferente sobre a secreção sebácea. O ácido azeláico reduziu o nível de sebo, provavelmente devido sua capacidade de interferir na formação sebácea, direta e competitivamente, por inibir a enzima 5  $\alpha$ -redutase, que converte a testosterona a 5-dihidrotestosterona. Já o adapaleno e o peróxido de benzoíla mostraram poucos efeitos sebstáticos, possivelmente devido seus mecanismos de ação, que são direcionados para controlar a diferenciação celular e a queratinização folicular (Stinco et al., 2007).

Por fim este estudo nos permite confirmar que não há relação entre a atividade sebstática do ácido azeláico, peróxido de benzoíla e adapaleno com os bons resultados terapêuticos, pois estes não dependem da capacidade do fármaco de modificar a quantidade de sebo produzido (Stinco et al., 2007).

Outro estudo foi desenvolvido comparando a terapia com adapaleno tópico e peróxido de benzoíla. Loesche e colaboradores (2008) desenvolveram um estudo em um único centro, controlado, randomizado, cego para o pesquisador para comparar em indivíduos saudáveis a irritação cumulativa causada pelo gel de adapaleno combinado com o peróxido de benzoíla em uma concentração fixa (0,1% e 2,5% respectivamente) com a do gel de adapaleno na concentração de 0,1%, e géis de peróxido de benzoíla nas concentrações de 2,0 e 10,0 %, um controle negativo (veículo) e um controle positivo (gel de tazaroteno 0,1%).

O estudo contou com 25 voluntários saudáveis, para cada indivíduo foi aplicado em seis áreas selecionadas na parte superior das costas, um dos produtos em teste determinado aleatoriamente. Os diferentes produtos foram aplicados cinco vezes por semana por três semanas, totalizando 15 aplicações e 21 dias. Os produtos permaneciam em cada voluntário por aproximadamente 24 horas, exceto para o tratamento de sexta-feira, que permaneceu por cerca de 72 horas (Loesche et al., 2008).

As avaliações foram realizadas 24 horas após a aplicação do produto pelo pesquisador (72 horas na sexta-feira) antes da aplicação da próxima dose. A caracterização do eritema foi graduada em uma escala de cinco pontos onde 0 indicava nenhuma reação e 3 indicava a presença de eritema severo com 0,5, 1 e 2 pontos como os graus intermediários. A escala para o edema utilizou 4 pontos onde 0 indicava nenhum edema apresentado e 3 edema grave com os pontos 1 e 2 como os graus intermediários. Os efeitos adversos eram registrados em cada aplicação. Um índice de irritabilidade cumulativa média foi criado para cada produto a partir dos pontos obtidos a cada leitura. O estudo demonstrou que os números de reações cutâneas, incluindo eritema foram baixos para todos os produtos testados, exceto o controle positivo (tazaroteno 0,1% gel), que foi significativamente mais irritante do que qualquer um dos demais tratamentos testados. Em conclusão, os resultados do estudo demonstram que a combinação do gel de adapaleno/peróxido de benzoíla foi bem tolerada quando comparado ao uso do gel de adapaleno e peróxido de benzoíla separadamente em termos de irritação cumulativa e que a irritação cumulativa de peróxido de benzoíla não é aumentada pela adição de adapaleno (Loesche et al., 2008).

A manutenção do tratamento da acne é um processo que acontece a longo prazo na gestão da acne. Tem como objetivo, alcançar a remissão sustentada da acne, ou seja, evitar que microcomedões e, posteriormente, comedões e lesões inflamatórias retornem após a retirada da terapia inicial ter sido completada com sucesso. Antibióticos não são recomendados para esta terapia, pois nesta geralmente tem-se uso prolongado dos medicamentos o que poderia aumentar os riscos associados ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Visto isto os retinóides tópicos são amplamente considerados como agentes de primeira escolha para terapia de manutenção, pois impedem a formação de microcomedões que é o primeiro passo que antecede a formação da inflamação. No entanto, a longo prazo, essa ação sozinha pode não ser suficiente para impedir a recolonização da bactéria *P. acnes* na pele (Layton e Eady, 2009; Thielitz, et al., 2007, 2008).

Thiboutot e colaboradores (2006) deram seguimento ao estudo anterior que avaliou a eficácia e a segurança do gel de adapaleno 0,1% associada à doxiciclina 100 mg comparada com o tratamento somente da doxiciclina em pacientes com acne grave, realizando um estudo randomizado, controlado, investigador-cego utilizando o gel de adapaleno a 0,1%, como terapia de manutenção da acne vulgar.

Um total de 253 indivíduos com acne vulgar severa que apresentaram ao menos uma melhora moderada (melhoria de 50% do valor inicial), quando tratadas com adapaleno em gel mais doxiciclina via oral ou veículo mais doxiciclina oral no estudo de 12 semanas anterior foram randomizados para receber adapaleno gel 0,1%, ou um hidrogel sem ativo uma vez ao dia durante 16 semanas (Thiboutot et al., 2006).

A avaliação da eficácia neste estudo ocorreu na primeira semana e nas semanas 4, 8, 12 e 16 com o acompanhamento da taxa de manutenção (sujeitos a

manutenção de 50% de melhora na contagem das lesões a partir do estudo anterior de 12 semanas de terapia combinada). Além disso, a avaliação incluiu a contagem das lesões totais (inflamatórias ou não inflamatórias) e a avaliação da gravidade global da doença. Segurança e tolerabilidade cutânea foram determinadas por meio de avaliações de tolerabilidade facial locais analisando-se eritema, descamação, ressecamento e ardência ou queimação em uma escala de 0 (nenhum) a 3 (grave), além dos relatos de efeitos adversos mencionados pelos próprios pacientes (Thiboutot et al., 2006).

A tolerabilidade média de acordo com os scores que avaliaram eritema, descamação, ressecamento e ardência foram inferiores a 1 (leve) para todas as avaliações. A maioria dos indivíduos de ambos os grupos apresentaram ligeira ou nenhuma irritação. O número de indivíduos que tiveram efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos: 25% para adapaleno e 23% para veículo. Os resultados deste estudo demonstraram o benefício clínico do tratamento continuado com gel de adapaleno a 0,1% como terapia de manutenção da acne após a terapia com um antibiótico oral (Thiboutot et al., 2006).

Leyden e colaboradores (2006) desenvolveram um estudo de manutenção, multicêntrico, duplo-cego, randomizado onde avaliaram a eficácia de três tratamentos (tazaroteno tópico, cloridrato de minociclina oral, ou ambos) para sustentar a melhora da acne vulgar. Cento e oitenta e nove pacientes com acne vulgar de grau moderado à grave participaram do estudo. Todos os pacientes foram tratados com o gel tazaroteno 0,1% (uma vez à noite) e uma cápsula de 100 mg (duas vezes ao dia) de cloridrato de minociclina por até 12 semanas. Pacientes que obtiveram 75% ou mais de melhora global na 12<sup>a</sup> semana foram divididos aleatoriamente para continuar com a terapia de manutenção por mais 12 semanas

onde poderia ser utilizado o gel de tazaroteno mais cápsulas de placebo, gel sem o princípio ativo (veículo) mais cápsulas de minociclina, ou gel de tazaroteno mais cápsulas de minociclina.

Para avaliar a gravidade da doença em resposta ao tratamento foi determinada uma média da variação percentual do número de lesões não inflamatórias com a média da variação percentual do número de lesões inflamatórias, além de incluir eritema, ressecamento, ardor e prurido. A gravidade geral da doença foi avaliada em uma escala de 7 pontos, com 0 indicando nenhuma gravidade; 2, leve, 4, moderada e 6, grave, com 1, 3 e 5 pontos como os graus intermediários. A resposta global ao tratamento foi avaliada como a melhoria de 100%, 90%, 75%, 50%, 25%, sem alteração ou piora. Eritema, ressecamento, ardor, prurido foram classificados como nenhum, traços, leve, moderada, acentuada ou severa (Leyden et al., 2006).

As reduções médias das lesões não inflamatórias e inflamatórias no início e na 24ª semana do tratamento de manutenção foram respectivamente 60% e 54% com tazaroteno, 52% e 66% com minociclina, e 64% e 66% na associação tazaroteno-minociclina. A manutenção do tratamento da acne com tazaroteno em combinação com a minociclina apresentou uma tendência para uma maior eficácia, mas sem significância estatística quando comparado com o tratamento do gel de tazaroteno isoladamente. Por isso, utilizar um retinóide tópico em monoterapia para a manutenção da acne deve ser considerada por ajudar a minimizar a exposição do paciente aos antibióticos (Leyden et al., 2006).

Diferentes formas farmacêuticas também podem ser empregadas para o tratamento tópico da acne. Rao e colaboradores (2009) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado de fase IV, onde compararam a eficácia, segurança e

tolerabilidade de uma nova formulação de microesferas de adapaleno 0,1% frente ao uso de uma formulação convencional de gel de adapaleno 0,1%.

Este estudo foi realizado com 175 pacientes com acne que variava de grau leve a moderado. Os pacientes foram aleatoriamente designados para utilizar a formulação com as microesferas ou o gel de adapaleno convencional uma vez por dia, à noite, durante 12 semanas. A eficácia foi avaliada através da análise do número de lesões de acne facial: contagem de lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos) e de lesões não-inflamatórias (comedões abertos e fechados) no início e após o término do tratamento. A segurança e tolerabilidade foram analisadas através do acompanhamento dos pacientes pelos pesquisadores, onde avaliou-se a tolerabilidade facial e os efeitos adversos relatados. A incidência de eritema, ardor e prurido foi significativamente maior com o tratamento do gel de adapaleno convencional (74,7%) quando comparada com o tratamento com as microesferas de adapaleno (52,3%). O estudo concluiu que a terapia com as microesferas de adapaleno proporcionou uma melhor tolerabilidade com mínima irritação em comparação com o gel de adapaleno, sem comprometer a eficácia. Isso pode ser atribuído pelo fato de que o adapaleno incluso em microesferas garante uma liberação controlada reduzindo assim a dose de exposição do fármaco com a pele, o que poderia ser uma melhor opção terapêutica para a acne (Rao et al., 2009).

Para avaliar a eficácia e tolerabilidade do gel de adapaleno 0,1% no tratamento da acne leve a moderada em pacientes residentes no Brasil, Ramos e Silva e colaboradores (2003) realizaram um estudo clínico aberto e multicêntrico, não comparativo. Este estudo foi realizado com 125 pacientes que foram instruídos a usar o gel de adapaleno uma vez ao dia à noite por 12 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto à efetividade do tratamento através da contagem do número

de lesões, inflamatórias e não inflamatórias, nas semanas 1, 2 e 12. Já quanto à tolerabilidade ao produto foi verificada nas consultas da 2<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e da 12<sup>a</sup> semana através da sensibilidade da pele da face dos pacientes quanto ao surgimento de eritema, ressecamento, descamação e queimação. Na consulta final, na 12<sup>a</sup> semana, os investigadores realizaram a avaliação da impressão global e os pacientes preencheram um questionário para determinar a aceitabilidade e a satisfação com o resultado do tratamento com gel de adapaleno a 0,1%.

Após as 12 semanas de tratamento houve uma melhora moderada em 26,7% dos pacientes analisados, uma melhora marcante em 40%, a quase remissão em 16,7% e a remissão clínica total em 2,5%, atingindo 85,9% de sucesso. Esses resultados levam em conta tanto as lesões inflamatórias (pápulas e pústulas) como as lesões não inflamatórias (comedões). Os resultados demonstraram que o adapaleno é uma das melhores opções para o tratamento tópico da acne leve a moderada, pois foi confirmada sua atividade antiinflamatória e antiproliferativa. Houve também uma resposta satisfatória quanto à tolerabilidade ao adapaleno levando em conta os parâmetros analisados, além de poucos relatos de efeitos adversos, inclusive fotossensibilidade. A ausência de efeitos adversos relacionados à exposição solar é de grande importância para os pacientes residentes em um país tropical, como o Brasil, que estão sujeitos a alta incidência de raios solares (Ramos e Silva et al., 2003).

Diferentes concentrações de adapaleno também podem ser utilizadas e para avaliar o tratamento com estas diferentes concentrações Thiboutot e colaboradores (2006a) realizaram um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, de fase III comparando a eficácia, segurança e tolerabilidade do gel de adapaleno 0,3% frente ao gel de adapaleno 0,1% utilizados no tratamento da acne.

Seiscentos e cinquenta e três pacientes com lesões faciais inflamatórias e não inflamatórias foram randomizados para receber o gel de adapaleno a 0,3%, gel de adapaleno a 0,1%, ou veículo uma vez por dia durante 12 semanas. A análise de eficácia foi realizada nas semanas 1, 2, 4, 8 e 12 através da taxa de sucesso pela avaliação global da eficácia onde a escala variou de 0 a 4, em que zero indicava pele sem acne e 4 a pele com lesões severas. Também avaliou-se a redução percentual das lesões (total, inflamatória e não-inflamatória) (Thiboutot et al., 2006a).

A taxa de sucesso, após as 12 semanas, dos pacientes avaliados que apresentaram a pele sem acne foi de 23,3% para o gel de adapaleno 0,3%, 16,9% para o gel de adapaleno a 0,1% e 10% para o veículo. Os resultados demonstraram que o gel de adapaleno 0,3% é eficaz no tratamento da acne vulgar. Um efeito consistente e significativo na resposta dose-dependente foi observado com o gel de adapaleno 0,3% em todas as avaliações de eficácia clínica, proporcionando uma resposta superior em relação à formulação de 0,1%. Quanto à segurança e tolerabilidade foram observados sinais e sintomas de irritação da pele com ambas as concentrações de adapaleno, mas a maioria foi leve ou moderada e transitória e apesar do aumento na concentração do adapaleno a incidência de irritação foi baixa e comparável entre os dois grupos de tratamento (Thiboutot et al., 2006a).

Muitos estudos foram desenvolvidos no intuito de confirmar a eficácia e a segurança do tratamento tópico com adapaleno. Kawashima e colaboradores (2007) desenvolveram um estudo controlado randomizado, multicêntrico, investigador-cego, avaliando a eficácia e a segurança do gel de adapaleno 0,1% em relação ao gel sem o fármaco em pacientes japoneses com acne vulgaris.

Durante 12 semanas 200 pacientes foram randomizados para receber o gel de adapaleno 0,1% ou o veículo uma vez por dia com aplicação na face, antes de

dormir. As avaliações de eficácia, segurança e tolerabilidade ocorreram no início do tratamento e nas semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12. Para avaliar a eficácia foi analisado o percentual de redução na contagem total das lesões (soma das lesões não inflamatórias e inflamatórias) após as 12 semanas. Segurança e tolerabilidade foram avaliadas pelo relato de efeitos adversos apresentados em cada visita e avaliações laboratoriais (exames hematológicos, bioquímicos e de urina) (Kawashima et al., 2007).

Os resultados na redução das lesões totais foi significativamente maior no grupo do adapaleno a 0,1% (63,2%) comparada ao grupo que recebeu gel sem o fármaco (36,9%). A média percentual da redução de lesões não inflamatórias e inflamatórias também foi significativamente maior, 64,6% e 63,7% respectivamente, quando comparada ao grupo que recebeu apenas o veículo, 38,1% e 45,8% respectivamente. Os resultados evidenciam que o gel de adapaleno 0,1% foi mais eficaz do que o veículo e bem tolerado para o tratamento de pacientes japoneses com acne. O gel contendo o fármaco produziu melhoria na redução das lesões inflamatórias e não-inflamatórias fornecendo maior satisfação dos pacientes e tendo uso seguro e efetivo (Kawashima et al., 2007).

Bershad e colaboradores (2002) realizaram um estudo randomizado, controlado e com aplicação de gel de tarazoteno 0,1% em um curto contato com a pele para avaliar a melhora da acne facial e tolerabilidade.

Todos os pacientes receberam cartões de instrução detalhando o método de curto contato. A dosagem do gel por aplicação foi aproximadamente de 0,6 g para ser espalhado no rosto, duas vezes ao dia. O contato inicial do produto, após a lavagem do rosto, era de 2 minutos cronometrados. Os pacientes foram orientados a aumentar o período de contato em incrementos de 1 minuto com intervalos de 3

dias, se o produto fosse bem tolerado, chegando até o máximo de 5 minutos. Caso ocorresse eritema, ardor ressecamento ou coceira os pacientes deveriam reduzir o tempo de contato para 30 segundos. Os pacientes foram instruídos a manter um registro de todas as aplicações diárias anotando qualquer reação durante o período de estudo. Durante 12 semanas, 99 voluntários foram divididos aleatoriamente em 3 grupos de 33 pacientes. Um grupo recebeu gel de tazaroteno 0,1% para ser aplicado pela manhã e à noite, outro grupo recebeu gel de tazaroteno 0,1% para ser utilizado à noite e gel sem princípio ativo (somente o veículo) para ser utilizado pela manhã e um terceiro grupo recebeu apenas gel sem princípio ativo para ser aplicado pela manhã e à noite (Bershad et al., 2002).

Os pacientes foram avaliados quando o tratamento foi iniciado e novamente na 2ª, 4ª, 8ª e 12ª semanas de tratamento. Em cada visita, os médicos utilizaram três métodos para avaliar a eficácia do tratamento da acne. Primeiro a contagem das lesões faciais foi realizada e as mesmas foram divididas em lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias (pápulas e pústulas) e nódulos. O segundo método utilizou a resposta global que foi avaliada comparando a condição do paciente no momento da análise com fotografias obtidas no início do tratamento, neste caso as lesões foram classificadas em uma escala de 0 a 6 em que 0 é a pele totalmente limpa e 6 é a piora das lesões. E a terceira avaliação foi realizada através da análise da gravidade global da doença e foram classificados de acordo com um escore de 0 a 6 em que o intervalo de 0-3, corresponde ao sucesso do tratamento e o intervalo de 4 a 6 falha na terapia (Bershad et al., 2002).

Após as 12 semanas o sucesso global do tratamento foi definido de acordo com escore de classificação que incluía o intervalo de 0 a 3 (50%-100% de melhora). O grupo que recebeu o gel de tazaroteno 0,1% para ser aplicado pela

manhã e à noite e o grupo que recebeu gel de tazaroteno 0,1% para ser utilizado apenas à noite obtiveram mais sucesso (64% e 61% respectivamente) do que o grupo que recebeu apenas gel sem princípio ativo (15%) (Bershad et al., 2002).

Na 12<sup>a</sup> semana os grupos que utilizaram o gel de tazaroteno tanto pela manhã e noite quanto só à noite obtiveram uma melhora significativamente maior das lesões acnéicas do que aqueles que utilizaram apenas o veículo. Os efeitos adversos relatados não diferiram significativamente entre os três grupos após a quarta semana de tratamento. Desta forma os autores concluíram que a terapia com o gel de tazaroteno 0,1% de contato curto, utilizada para minimizar efeitos adversos, é um método seguro e eficaz no tratamento da acne (Bershad et al., 2002).

Na Tabela I estão sumarizados todos os estudos clínicos apresentados acima, cujos resultados estão descritos no texto.

TABELA I – Resumo dos artigos apresentados

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>n</b>	<b>Tempo de estudo</b>	<b>Formulações avaliadas</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>
Bershad <i>et al.</i>	2002	Randomizado Controlado	99	12 semanas	Gel de tazaroteno 0,1%	Eficácia e tolerabilidade
Ramos e Silva <i>et al.</i>	2003	Multicêntrico Aberto Não-comparativo	125	12 semanas	Gel de adapaleno 0,1%	Eficácia e tolerabilidade
Thiboutot <i>et al.</i>	2005	Multicêntrico Investigador-cego Controlado Randomizado	467	12 semanas	Gel de adapaleno 0,1% mais doxíciclina 100 mg vs doxíciclina 100 mg	Eficácia e segurança

Thiboutot <i>et al.</i>	2006	Pesquisador-cego Controlado Randomizado	253	16 semanas	Gel de adapaleno 0,1%	Eficácia, segurança e tolerabilidade
Leyden <i>et al.</i>	2006	Multicêntrico, Duplo-cego, Randomizado	189	12 semanas	Gel de tarazoteno 0,1% mais minociclina 100mg	Eficácia
Kawashima <i>et al.</i>	2007	Controlado Randomizado Multicêntrico Pesquisador-cego	200	12 semanas	Gel de adapaleno 0,1%	Eficácia e segurança
Stinco <i>et al.</i>	2007	Randomizado	65	8 semanas	Cremes: ácido azelaico, adapaleno e peróxido de benzoíla	Atividade sebostática, tolerabilidade e eficácia
Loesche <i>et al.</i>	2008	Único centro Controlado Randomizado Pesquisador-cego	25	3 semanas	Adapaleno gel 0,1% + Peróxido de benzoíla 2,5% vs adapaleno gel 0,1%, BPO gel 2%, BPO gel 10%	Irritação cumulativa
Rao <i>et al.</i>	2009	Multicêntrico Randomizado Fase IV	175	12 semanas	Microesferas de adapaleno 0,1% vs gel de adapaleno 0,1%	Eficácia, segurança e tolerabilidade

### 3.6 ASPECTOS FARMACOTÉCNICOS

Os retinóides de 1ª e 2ª geração sabidamente apresentam instabilidade química e devido a isto sua manipulação requer alguns cuidados especiais. Diferentemente a isto o adapaleno e o tazaroteno são fármacos de mais fácil manuseio (Ferreira, 2008, Layton e Eady, 2009; Piskin e Uzunali, 2007; Thielitz, et al 2008).

O adapaleno (Figura 1) é um pó branco a esbranquiçado, que é solúvel em tetrahydrofurano, moderadamente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em água. Sua fórmula molecular é  $C_{28}H_{28}O_3$  e seu peso molecular é 412,52 g/mol. O adapaleno geralmente é utilizado em duas formas farmacêuticas diferentes: gel aquoso nas concentrações de 0,1 e 0,3% e creme na concentração de 0,1% (Piskin e Uzunali, 2007).

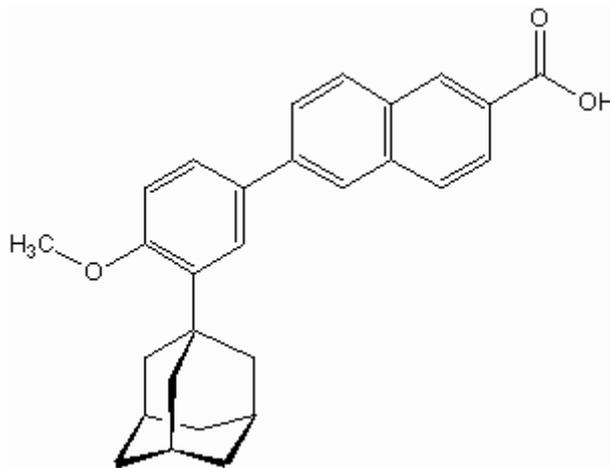


FIGURA 2 - Fórmula estrutural do Adapaleno<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Figura obtida do website Micromedex. Disponível em: <<http://tinyurl.com/66q4ko8>>. Acesso em: 9 jun. 2011.

O tazaroteno (Figura 2) possui fórmula molecular igual a  $C_{21}H_{21}NO_2S$  e seu peso molecular é 351,46 g/mol. Geralmente é utilizado em formulações na forma de creme ou gel nas concentrações de 0,05% a 0,1% (Tapia, 1999; Serri e Iorizzo, 2008).

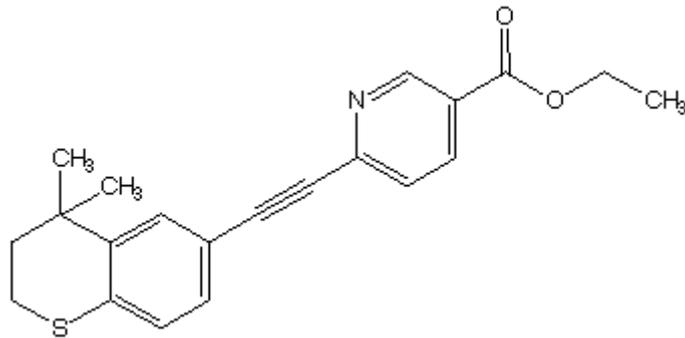


FIGURA 3 - Fórmula estrutural do Tazaroteno<sup>5</sup>

Retinóides tópicos de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração são muito sensíveis à luz, calor, e ao ar, sendo facilmente oxidáveis. Por isso para estes retinóides é aconselhável utilizar embalagens hermeticamente fechadas e fotorresistentes, por exemplo, para preparações semi-sólidas utilizar bisnaga de alumínio revestido e frasco de vidro âmbar para preparações líquidas, armazenados em temperatura ambiente, protegidos da luz. Já o adapaleno e o tazaroteno não apresentam estas características, e por isso, não requerem tantos cuidados e precauções em seu manuseio. Eles apresentam maior estabilidade à luz e a oxidação quando comparado a tretinoína, por exemplo, por isso são mais estáveis quimicamente, além de possuir alta lipofilia (Ferreira, 2008; Piskin e Uzunali, 2007; Thielitz, et al 2008).

<sup>5</sup> Figura obtida do website Micromedex. Disponível em: <<http://tinyurl.com/5t6qgwc>>. Acesso em: 9 jun. 2011.

Devido sua grande estabilidade o adapaleno pode ser combinado com outros medicamentos tópicos como peróxido de benzoíla ou antibióticos (Layton e Eady, 2009).

Na manipulação de retinóides tópicos em formulações do tipo emulsão a matéria-prima pode ser reduzida a um pó fino e incorporada à base (creme, loção cremosa) preparada previamente. No caso de géis pode-se dissolver o pó em álcool ou em solução propileno-alcoólica e incorporar ao gel previamente elaborado. Os derivados do ácido retinóico, diferente de outros ácidos, podem ser incorporados tanto em géis iônicos (gel de carbômero) quanto em géis não-iônicos (gel de hidroxietilcelulose) (Ferreira, 2008).

O adapaleno e o tazaroteno não são fotoirritantes, mesmo assim é aconselhável utilizá-los somente à noite. Durante o dia o ideal é minimizar a exposição da pele ao sol e aplicar um protetor solar não comedogênico no rosto. Este princípio ativo não deve ser utilizado em crianças menores de 12 anos, pois a segurança e eficácia para esta faixa etária não foram determinadas (Weiss et al., 1998; Thibout et al., 2006; Piskin e Uzunali, 2007; Irby et al., 2008).

A aplicação do medicamento após a lavagem do rosto com um detergente neutro deve ser realizado aplicando uma fina camada, uma vez por dia, à noite, em todo o rosto ou na área afetada e indicada pelo médico (Irby et al., 2008).

Deve-se ainda evitar o contato do adapaleno ou do tazaroteno com os olhos, lábios, mucosas, ângulos do nariz e em qualquer área sensível da face.

Segundo a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) número 147 de 28 de maio de 1999, que aborda a atualização das listas de substâncias sujeitas a controle especial, o adapaleno de uso tópico está disponível a

venda em farmácias, drogarias e farmácias magistrais somente sob prescrição médica sem retenção de receita.

Em 2003, a resolução da ANVISA nº 1.198, de 24 de julho de 2003 concedeu a suspensão temporária da fabricação do tazaroteno no Brasil, que era comercializado pela Allergan, com o nome de Zorac®. De acordo com uma pesquisa realizada no site da ANVISA, atualmente não existe nenhum produto comercializado no Brasil que contenha o retinóide tópico tazaroteno.

Nos Estados Unidos, segundo o site do FDA, o tazaroteno possui licença para ser comercializado e ele é utilizado no tratamento de psoríase e *acne vulgaris*. Já na Europa de acordo com o site European Medicines Agency (EMA) não existe nenhum medicamento com o retinóide tazaroteno como princípio ativo.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Há mais de quarenta anos os retinóides tópicos têm sido usados na terapia da acne. Sua eficácia no tratamento clínico está muito bem estabelecida por ensaios clínicos, apesar de apresentar algumas desvantagens como efeitos colaterais, irritação cutânea, instabilidade química e fotossensibilidade. O desenvolvimento dos retinóides de terceira geração, adapaleno e tazaroteno, parece ter minimizado as principais desvantagens, pois eles possuem eficácia comparável com os antigos retinóides apresentando menos efeitos colaterais.

Além disso, a compatibilidade química e a estabilidade apresentada pelo adapaleno e o tazaroteno permitem que eles sejam combinados com outros fármacos o que auxilia na terapêutica da acne.

Em resumo, os estudos clínicos analisados demonstram que o adapaleno e o tazaroteno são boas escolhas para o tratamento tópico da acne com alta eficácia e menos efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS

BABAYEVA, L.; AKARSU, S.; FETIL, E. Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, n. 25, p. 328-333, 2010.

BERSHAD, S. Development in topical retinoid therapy for acne. **Seminars and Cutaneous Medicine and Surgery**, n. 20, p. 154-161, 2001.

\_\_\_\_\_.; SINGER G. K.; PARENTE, J. E.; TAN, M. H.; SHERER, D. W.; PERSAUD, A. N.; LEBWOHL, M. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 4, p. 481-489, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução nº 147 de 28 de maio de 1999**. Aprova a atualização das listas de substâncias sujeitas a controle especial. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/147\\_99.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/147_99.htm)>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução nº 1.198 de 24 de julho de 2003**. Suspensão temporária da fabricação do tazaroteno no Brasil. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/1198\\_03re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/1198_03re.htm)>. Acesso em: 25 abr. 2011.

COSTA, A.; ALCHORNE, M. M. A.; GOLDSCHMIDT, M. C. B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 5, p. 451-459, 2008.

FERREIRA, A. O. Formas farmacêuticas semi-sólidas. In: \_\_\_\_\_. **Guia prático da farmácia magistral**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1, cap. 6, p. 327-328.

GOLLNICK, H.; SCHRAMM, M. Topical drug treatment in acne. **Dermatology**, n. 196, p. 119-125, 1998.

IRBY, C. E.; YENTZER, B. A.; FELDMAN, S. R. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. **Journal of Adolescent Health**, v. 43, n. 5, p. 421-424, 2008.

KAWASHIMA, M.; HARADA, S.; LOESCHE, C.; MIYACHI, Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. **Journal of Dermatological Science**, v. 49, n. 3, p. 241-248, 2008.

KRAFT, J.; FREIMAN, A. Management of acne. **Canadian Medical Association Journal**, n.183, p. 430-435, 2011.

LAYTON, A. M.; EADY, E. A. Benzoyl peroxide and adapalene fixed combination: a novel agent for acne. **British Journal of Dermatology**, v. 161, n. 5, p. 971-976, 2009.

LEYDEN, J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 3, p. 200-210, 2003.

\_\_\_\_\_; THIBOUTOT, D. M.; SHALITA, A. R.; WEBSTER, G.; WASHENIK, K.; STROBER, B. E.; SHUPACK, J. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. **Archives of Dermatology**, v. 142, n. 5, p. 605-612, 2006.

LOESCHE, C.; PERNIN, C.; PONCET, M. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% as a fixed-dose combination gel is as well tolerated as the individual components alone in terms of cumulative irritancy. **European Journal of Dermatology**, v. 18, n. 5, p. 524-526, 2008.

MARKS, R. Early clinical development of tazarotene. **British Journal of Dermatology**, v.135, n.49, p. 26-31, 1996.

\_\_\_\_\_. Pharmacokinetics and safety review of tazarotene. **Journal of the American Academy of Dermatology**, n. 39, p. 134-138, 1998.

MILLIKAN, L. E. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. **International Journal of Dermatology**, v. 39, n. 10, p. 784-788, 2009.

NGUYEN, R.; SU, J. Treatment of acne vulgaris. **Paediatrics and Child Health**, v. 21, n. 3, p. 119-125, mar. 2011.

OGDEN, S.; SAMUEL, M.; GRIFFITHS, C. E. A review of tazarotene in the treatment of photodamaged skin. **Journal of Clinical Interventions in Aging**, v. 3, n. 1, p. 71-76, 2008.

PISKIN, S.; UZUNALI, E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 4, p. 621-624, 2007.

PURDY, S.; DEBERKER, D. Acne vulgaris. **Clinical Evidence**, v. 2008, 2008.  
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907987/>>. Acesso em: 25 abr. 2011.

RAMOS E SILVA, M.; CARNEIRO, S.; PONZIO, H.; ASSUNÇÃO, B.; CARDOSO A.; ALMEIDA, F.; ZAITZ C.; CAMPBELL, I. Estudo clínico aberto multicêntrico da efetividade e tolerabilidade do gel de adapaleno a 0,1%\* em pacientes com acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 2, p.155-168, 2003.

RAO, G. R. R.; GHOSH, S.; DHURAT, R. Efficacy, safety, and tolerability of microsphere adapalene vs. conventional adapalene for acne vulgaris. **International Journal of Dermatology**, n. 48, p. 1360-1365, 2009.

RIGOPOULOS D.; IOANNIDES, D.; KALOGEROMITROS, D.; KATSAMBAS, A. D. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. **Clinics in Dermatology**, v. 22, n. 5, p. 408-411, 2004.

SAMPAIO, S. A. P.; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 4, p. 361-367, 2008.

SERRI, R.; IORIZZO, M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 6, p. 633-635, 2008.

STINCO, G.; BRAGADIN, G.; TROTTER, D.; PILLON, B.; PATRONE, P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, n. 3, p. 320-325, 2007.

TAPIA, A. G. Tazarotene: a new topical retinoid. **Actas Dermosifiliograficas**, v. 90, n. 3, p. 71-78, 1999.

TEIXEIRA, M. A. G.; FRANÇA E. R. Mulheres adultas com acne: aspectos comportamentais, perfis hormonal e ultrasonográfico ovariano. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, n. 1, p. 39-44, 2007.

THIBOUTOT, D. New treatments and therapeutic strategies for acne. **Archives of Family Medicine**, n. 9, p. 179-187, 2000.

\_\_\_\_\_.; PARISER, D. M.; EGAN, N.; FLORES, J.; HERNDON, J. H.; KANOF, N. B.; KEMPERS, S. E.; MADDIN, S.; POULIN, Y. P.; WILSON, D. C.; HWA, J.; LIU, Y.; GRAEBER, M. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 2., p. 242-250, 2006a.

\_\_\_\_\_.; SHALITA, A. R.; YAMAUCHIT, P. S. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. **Archives of Dermatology**, n. 142, p. 597-602, 2006.

\_\_\_\_\_.; SHALITA, A. R.; YAMAUCHI P. S.; DAWSON, C.; ARSONNAUD, S.; KANG, S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. **Skinmed Journal: dermatology for the clinician**, v. 4, n. 3, p. 138-146, 2005.

THIELITZ A. et al. Topical retinoids in acne an evidence based overview. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, n.1 p. 15- 23, 2008.

U.K. Science Medicines Health. **EMA – European Medicines Agency**. Disponível em: <<http://tinyurl.com/5rps92u>>. Acesso em 26 mai. 2011.

U.S. Department of Health and Human Services. **FDA – Food and Drug Administration**. Disponível em: <<http://tinyurl.com/3hc7w6h>>. Acesso em: 26 mai. 2011.

WEISS, J.S.; SHAVIN, J.S. Adapalene for the treatment of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, n.39, p. 50-54, 1998.

## **ANEXO – Normas da Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**

Normas para publicação de artigos na Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas:

### 1. Estrutura dos originais

#### **1.1.Cabeçalho:** constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

**1.2 Resumo (em português):** deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

**1.3 Unitermos:** devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

**1.4 Introdução:** deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

**1.5 Material e Métodos:** a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

**1.6 Resultados e Discussão:** deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

**1.7 Conclusões:** Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

**1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT):** deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

**1.9 Unitermos em inglês:** devem acompanhar os unitermos em português.

**1.10 Agradecimentos:** devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

**1.11 Referências:** devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.