

# Comparação clínica entre peróxido de benzo lia t pico 2,5% e diclofenaco gel 1% versus peróxido de benzo lia 2,5% e placebo no tratamento da acne vulgar facial leve   moderada

*Clinical comparison between topical benzoyl peroxide 2.5% and diclofenac gel 1% versus benzoyl peroxide 2.5% and placebo in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201211439>

## RESUMO

**Introdução:** A inflamação pode desempenhar um papel crítico no desenvolvimento da acne facial. Mediadores pr -inflamatórios, tais como prostaglandinas e leucotrieno, têm sido implicados no início da acne.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e a segurança do diclofenaco gel 1% comparado ao gel com placebo no tratamento de pacientes com acne leve   moderada, durante 12 semanas.

**Métodos:** Um estudo comparativo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, individual e split-face foi realizado em 24 voluntários. Foram incluídos pacientes com acne vulgar leve a moderada, com idade entre 18 e 30 anos. Os pacientes receberam peróxido de benzo lia 2,5% combinado com diclofenaco gel 1% ou peróxido de benzo lia 2,5% com gel de placebo, aplicados regularmente em cada lado da face.

**Resultados:** 24 participantes com idade média (DP) de 25,92 anos foram incluídos no estudo. Foi observada uma diminuição estatisticamente significativa na média de comedões no grupo em uso de diclofenaco gel 1%, através da contagem de lesões de acne na semana 12 ( $P < 0,05$ ), superior ao gel de placebo. Além disso, a hiperpigmentação p s-inflamatória também apresentou diminuição estatisticamente significativa superior ao grupo placebo na semana 4.

**Conclusões:** O tratamento t pico com diclofenaco gel 1% mostrou boa eficácia clínica e segurança na diminuição dos comedões faciais na semana 12 e na pós-hiperpigmentação inflamatória após 4 semanas.

**Palavras-chave:** Acne vulgar; Diclofenaco; Inflamação; Hiperpigmentação

## ABSTRACT

**Introduction:** The inflammation may play a critical role in the development of facial acne. Pro-inflammatory mediators, such as prostaglandins and leukotriene, have been implicated in the initiation of acne.

**Objective:** This study aimed to evaluate the clinical efficacy and safety of 1% diclofenac gel compare with a placebo gel in the treatment of mild to moderate acne patients in 12 weeks.

**Methods:** A 12 weeks, randomizing, double-blind, individual and split-face comparative trial was conducted in 24 volunteers. Patients with mild to moderate acne vulgaris, aged 18 to 30 years were enrolled. They received 2.5% benzoyl peroxide with 1% diclofenac gel and 2.5% benzoyl peroxide with placebo gel apply regularly at each side of the face.

**Results:** 24 participants with mean (SD) age of 25.92 years were enrolled in the study. Statistically significant decrease in mean of comedone lesions was observed in 1% diclofenac gel group by acne lesion count at week 12 ( $P < 0.05$ ) superior than placebo gel. Moreover, post inflammatory hyperpigmentation also had statistically significant decrease superior to placebo group at week 4.

**Conclusions:** The 1% diclofenac gel topical treatment has shown good clinical efficacy and safety in decreasing facial comedones at week 12 and post-inflammatory hyperpigmentation in 4 weeks.

**Keywords:** Acne vulgaris; Diclofenac; Inflammation; Hyperpigmentation

## Artigo Original

### Autores:

Suthida Tantipunpipat<sup>1</sup>  
Sinee Weschawalit<sup>2</sup>  
Panlop Chakkavitumrong<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Divis o de Dermatologia, Colégio Internacional de Medicina Chulabhorn, Thammasat University, Pathum Thani, Tailândia

<sup>2</sup> Colégio Internacional de Medicina Chulabhorn, Thammasat University, Pathum Thani, Tailândia

### Correspondência:

Suthida Tantipunpipat  
Ratchatewi, 1674 - 575.  
CEP 10400 Thailand  
st.07160@gmail.com  
panlop078@yahoo.com

**Data de recebimento:** 31/10/2019

**Data de aprovação:** 10/03/2020

Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia, Colégio Internacional de Medicina Chulabhorn, Thammasat University, Pathum Thani, Tailândia.

**Suporte Financeiro:** Nenhum.

**Conflito de interesse:** Nenhum.



## INTRODUÇÃO

A acne vulgar é um distúrbio cutâneo crônico comum da unidade pilosebácea que geralmente acomete os adolescentes.<sup>1</sup> Possui vários fatores principais, incluindo a inflamação, que vem se destacando recentemente devido ao uso excessivo de antibióticos e o consequente aumento das bactérias resistentes.<sup>2</sup> O curso da acne pode ser autolimitado, mas é uma condição de angústia entre jovens adultos sensíveis à aparência, podendo também levar a cicatrizes permanentes.<sup>3,4</sup>

A sinalização inflamatória na unidade pilosebácea é um componente do início das lesões de acne. Acredita-se que a inflamação pode preceder formações de microcomedões, que surgem da oclusão dos queratinócitos, e acionar os tampões foliculares. O estudo de pacientes propensos à acne e lesões precoces de acne mostra aumento nas células dérmicas perifoliculares e papilares CD3+, CD4+, células T e citocina pró-inflamatória na pele não envolvida.<sup>5</sup> P. acnes induz inflamação ao estimular, via os receptores toll-like (TLRs), a regulação positiva de TLR2 e TLR4. O TLR2 nos macrófagos induz a liberação de múltiplas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias: interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), interleucina 12 (IL-12) e interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).<sup>6,7</sup> Em seguida, o patógeno é atacado por células PMNs ou NKs e/ou peptídeos antimicrobianos (AMPs).<sup>8</sup>

Ainda, a inflamação é induzida pela via metabólica da ciclooxigenase (COX) e pela via da lipoxigenase (LOX).<sup>9</sup> O principal mediador da inflamação na via COX são as prostaglandinas; elas agravam significativamente a inflamação e também estimulam a proliferação sebácea e a produção de sebo por vias mediadas pelo PPAR.<sup>10,11</sup> O LTB<sub>4</sub>, via LOX, ativa a atração local de neutrófilos e monócitos.<sup>11</sup> Além disso, o LTB<sub>4</sub> estimula a síntese de DNA e a proliferação de queratinócitos, que são as propriedades antipiréticas precoces e mostram ação dupla nos inibidores de COX e LOX.<sup>12</sup> Desta forma, a inibição da via LOX e COX pode ser outra maneira de tratar o distúrbio da acne.<sup>13,14</sup>

As lesões de acne são propensas a se resolver com sequelas. A produção e liberação de vários mediadores derivados de queratinócitos, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e muitas citocinas que afetam a proliferação de melanócitos e a produção de melanina, são promovidas pela inflamação da epiderme.<sup>15</sup> Embora a hiperpigmentação pós-inflamatória geralmente se resolva espontaneamente, ela pode durar de meses a anos.<sup>16</sup> Como a hiperpigmentação é uma consequência da inflamação, é importante controlar efetivamente a inflamação para prevenir e reduzir a gravidade da hiperpigmentação pós-inflamatória.<sup>16</sup>

Este estudo objetivou avaliar a eficácia clínica e a segurança da redução da acne vulgar facial, da hiperpigmentação pós-inflamatória e da qualidade de vida com acne em homens e mulheres com idade entre 18 e 30 anos, utilizando o efeito anti-inflamatório do diclofenaco gel 1%. A redução da contagem de lesões da acne e a gravidade da acne foi o objetivo primário.

## MÉTODOS

### A. Desenho do estudo

Este estudo foi desenhado como unicêntrico, compara-

tivo, randomizado, duplo-cego, individual, split-face. O estudo foi realizado no ambulatório de dermatologia do Benchakitti Park Hospital entre outubro de 2018 e abril de 2019. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética Humana da Universidade Thammasat.

### B. Participantes do estudo

Dezessete mulheres e sete homens com idade média de 25,92 anos foram inscritos (N=25). Os indivíduos elegíveis tinham pele tipo II-V pela escala Fitzpatrick, com acne vulgar facial leve à moderada. A acne vulgar foi avaliada pela contagem de lesões de acne e pelo índice global de gravidade da acne. Solicitou-se aos sujeitos que evitassem qualquer outro hidratante ou produto cosmético que tivesse efeito de redução da acne durante o estudo.<sup>13</sup> É comprovado que o diclofenaco, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Os critérios de exclusão foram indivíduos com doença sistêmica grave, alergia conhecida a AINEs, história de hirsutismo, doença do ovário policístico ou irregularidades menstruais significativas, gravidez e aleitamento. Os indivíduos que utilizavam antibióticos sistêmicos, anticoncepcionais orais e retinoides sistêmicos também foram excluídos. Um paciente não concluiu o estudo devido a um problema pessoal que o impediu de comparecer ao seguimento (N=1).

### C. Métodos

Neste estudo, o tratamento foi atribuído a cada paciente aleatoriamente de acordo com o grupo de intervenção. O grupo intervenção recebeu diclofenaco gel 1% para aplicar em um lado do rosto duas vezes por dia com peróxido de benzoíla 2,5% aplicado em ambos os lados do rosto diariamente antes de dormir. Também foi prescrita a aplicação de filtros solares anti-UVA e UVB de amplo espectro todos os dias. Outras aplicações tópicas ou produtos cosméticos que afetariam o resultado foram proibidos ao longo do estudo.

### D. Avaliações

O desfecho primário da eficácia clínica foi a alteração na acne vulgar facial da linha de base até a semana 12 pela contagem de lesões da acne e pelo escore global de gravidade da acne. O desfecho secundário foi a redução da hiperpigmentação pós-inflamatória pela imagem Antera 3D® (Miravex Ltda, Dublin 2, Ireland). A área de foco da imagem Antera 3D® (Miravex Ltda, Dublin 2, Ireland) foi obtida no mesmo ponto, usando a linha de interseção entre a linha imaginária do canto do olho até a base alar. Além disso, a fotografia foi tomada no dia inicial do estudo e em todas as visitas usando uma câmera digital (CANON 60D) na mesma configuração, iluminação e posicionamento fixo do paciente. Ainda, os sujeitos foram solicitados a responder ao índice de qualidade de vida em dermatologia e ao índice de incapacidade para acne de Cardiff para avaliar o impacto mental do distúrbio da acne. Foram feitas análises estatísticas. Os dados demográficos foram analisados usando estatística descritiva padrão. A mudança da linha de base na acne vulgar facial,

na hiperpigmentação pós-inflamatória e no índice de qualidade de vida foi apresentada como média (intervalo de confiança de 95%). O valor p corresponde ao teste t pareado com <0,05 sendo considerado estatisticamente significativo.

**Análise estatística**

Os dados demográficos foram analisados utilizando estatística descritiva padrão. A mudança da linha de base na acne vulgar facial, hiperpigmentação pós-inflamatória e índice de qualidade de vida foi apresentada como média (intervalo de confiança de 95%). O valor de p corresponde ao teste t pareado com <0,05 sendo considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS**

O estudo incluiu 24 participantes com acne vulgar facial leve à moderada. Os dados demográficos da linha de base estão apresentados na tabela 1.

Inicialmente, o número médio de lesões não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Ambos os grupos apresentaram gravidade da acne e a contagem de lesões não significativamente diferentes. Entre os pacientes tratados com peróxido de benzoila 2,5% + 1% diclofenaco gel 1% a contagem média de lesões basais de comedões (SD) foi de 15,13, diminuindo para 4,25 após 12 semanas, enquanto a contagem média de lesões basais de comedões de 14,5 para pacientes tratados com placebo diminuiu para 6,13. O número de comedões

reduziu significativamente em ambos os grupos nas semanas 2, 4, 8 e 12. Não houve diferença na eficácia do tratamento entre o grupo de intervenção e o grupo placebo, exceto na semana 12 em que o grupo de intervenção demonstrou-se significativamente superior ao grupo placebo (P<0,001). (Figura 1)

Em segundo lugar, o número médio de lesões de pápulas e pústulas basais (DP) foi de 3,33, diminuindo para 1,71 após 12 semanas, enquanto o número médio de lesões de pápulas e pústulas basais no grupo placebo diminuiu de 3,13 para 1,96. A redução da pápula e pústula apresentou melhora constante em ambos os grupos. O grupo de intervenção reduziu significativamente o número de pápulas e pústulas na semana 12, mas não demonstrou significância superior entre o grupo de intervenção e o placebo.

Por fim, a contagem média de lesões císticas e nodulares basais da acne (DP) foi de 0,5, diminuindo para 0,38 após 12 semanas, enquanto a contagem média de lesões císticas e nodulares basais da acne passou de 0,75 em pacientes tratados com placebo para 0,63. A redução da acne cística e nodular apresentou melhora constante nos dois grupos. O grupo placebo reduziu significativamente o número de acne cística e nodular nas semanas 2, 4 e 8, mas não demonstrou significância superior entre o grupo intervenção e o grupo placebo.

**Redução de melanina pela imagem do Antera 3D®**

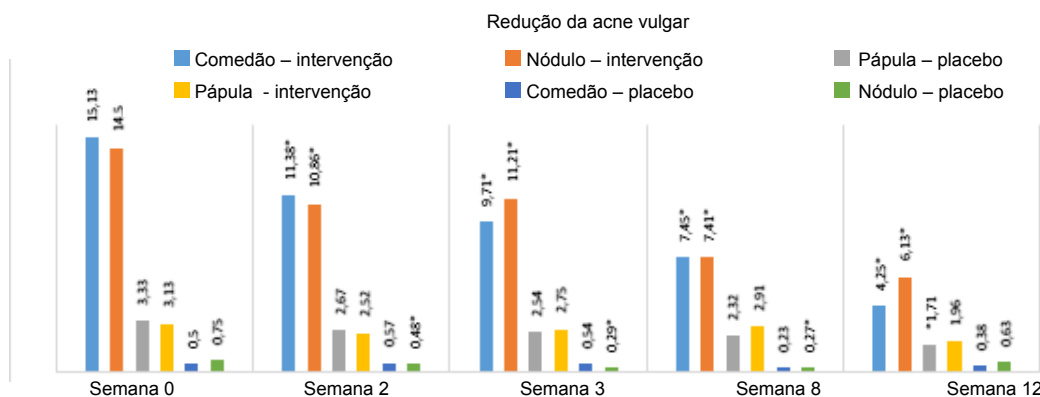
As avaliações do Antera 3D para melanina demonstraram melhora da hiperpigmentação após 12 semanas nos grupos intervenção e placebo. Entre os pacientes tratados com peróxido de benzoila 2,5% + diclofenaco gel 1%, a média (DP) no escore de hiperpigmentação basal no grupo de intervenção foi de 0,4, reduzindo para 0,36 após 12 semanas, enquanto no grupo placebo foi de 0,42, caindo para 0,38. Não houve diferenças na linha de base dos dois grupos. Na semana 4, o grupo peróxido de benzoila 2,5% + diclofenaco gel 1% apresentou uma redução superior significativa no escore de hiperpigmentação em relação ao grupo peróxido de benzoila 2,5% + gel de placebo. No final do estudo, o escore de hiperpigmentação não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. (Figura 2).

**Avaliação de eventos adversos**

Os eventos adversos foram pontuados pelo paciente e pelo médico usando o questionário de eventos adversos. As

TABELA 1: DADOS DEMOGRÁFICOS BASAIS

	Total (N=24)
<b>Idade (anos)</b>	
Média (DP)	25.92
Intervalos	18-30
<b>Sexo, N(%)</b>	
Homens	7 (29.2%)
Mulheres	17 (70.8%)
<b>Escore global de gravidade da acne</b>	<b>N(%)</b>
Leve	19 (79.2%)
Moderado	5 (20.8%)



**FIGURA 1:** Alteração média da linha de base para a semana 12 da contagem de lesões de acne

\* p < 0,05 é derivada do teste t pareado

avaliações do médico e do paciente sobre a gravidade de descamação, eritema, queimação, picada e coceira foram bastante semelhantes. Os eventos adversos permaneceram baixos nos dois grupos e os escores de gravidade variam de 0 a 1 para 80-90% dos pacientes no final do estudo. Os eventos adversos mais comuns foram eritema leve e descamação. Esses eventos adversos leves não levaram à descontinuação do tratamento.

**Escore de melhora**

O escore de melhora foi registrado por pacientes e médico. Para a perspectiva do paciente no lado da intervenção, a linha de base média (DP) da melhora da acne é de 1 a 25%. Após 12 semanas de tratamento, a média (DP) da melhora da acne é de 26% a 50%. Para o lado do placebo, a linha de base média (DP) da melhora da acne é de 1% a 25% e uma melhora de 1% a 25% na semana 12. Tanto o grupo de intervenção quanto o grupo do placebo apresentaram melhora significativa da acne na semana 12, mas não demonstraram significância superior entre o grupo intervenção e o grupo placebo.

Para a perspectiva do médico no lado da intervenção, a linha de base média (DP) da melhora da acne não é uma melhoria. Após 12 semanas de tratamento, a média (DP) de melhora da acne é de 1% a 25%. No lado do placebo, a linha de base média (DP) da melhora da acne também não é uma melhoria. Após 12 semanas de tratamento, a média (DP) de melhora da acne é de 1% a 25%. Tanto o grupo de intervenção como o grupo placebo apresentaram melhora significativa da acne nas semanas 8 e 12, mas não demonstraram significância superior entre o grupo de intervenção e o grupo de placebo. Ainda, a satisfação geral em relação ao tratamento dos pacientes foi de 7,63 em 10 na semana 12.

Índice Cardiff de Incapacidade da Acne (Cardiff Acne Disability Index - CADI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index – DLQI)

Para comprometimento da qualidade de vida induzido pela acne medido pelo escore CADI, um escore 1-5 indica um comprometimento leve; 6-10, comprometimento moderado, enquanto uma pontuação 11-15 indica um comprometimento grave. Na semana 0, houve prejuízo leve (CADI = 1-5) por se sentir agressivo, frustrado ou envergonhado pela acne. Houve redução significativa no impacto do constrangimento, interferência na vida social e no relacionamento, preocupação com a

aparência e incômodo com a acne. Houve leve comprometimento do uso de roupas de banho e da aparência. A gravidade da acne dos pacientes foi considerada de comprometimento leve (CADI = 1-5). (Tabela 2)

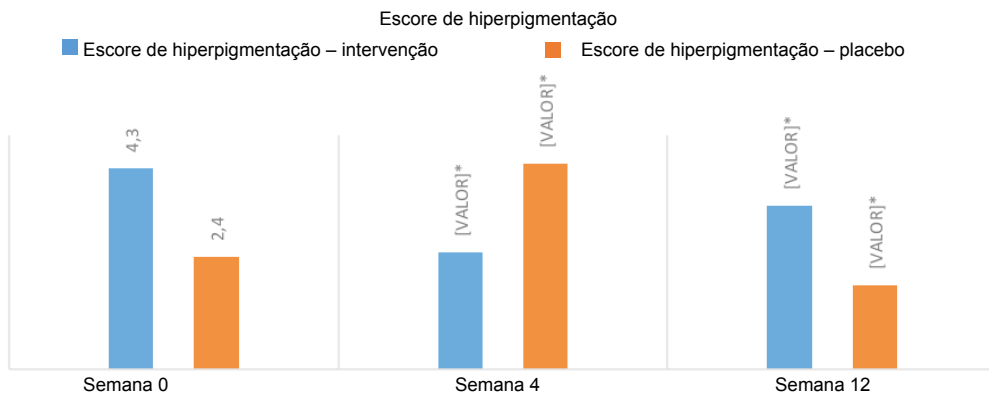
**DISCUSSÃO**

A acne vulgar é um dos distúrbios cutâneos mais comuns, comumente localizado na face, na região anterior do tórax, e nas costas. É predominante entre os adolescentes entre 15-18 anos.<sup>17</sup> O objetivo do tratamento é encontrar sua causa, reduzir sua gravidade, prevenir a formação de novas lesões, e diminuir o sofrimento psicológico e as cicatrizes.<sup>18</sup> Alguns pacientes com acne acreditam que é um distúrbio estressante que pode levar à depressão e à falta de autoestima.<sup>3</sup> No estudo DLQI de 110 pacientes com acne na Tailândia, a média do escore total do DLQI foi de 8,95 (variação de 0-24). O estudo apontou que o fator que mais incomoda da acne é o constrangimento. Nosso estudo mostrou apenas comprometimento leve das lesões. Da mesma forma, o fator que mais incomodou foi o constrangimento ou a autoconsciência. Ainda, nosso estudo também avaliou o CADI.

**TABELA 2: ALTERAÇÃO MÉDIA DA LINHA DE BASE NO CADI ANTES E APÓS O ESTUDO**

	Antes do estudo	Depois do estudo	Valor de p
Sente-se agressivo, frustrado ou envergonhado devido sua acne	242±1,18	1,88±0,95	0,038*
A acne interferiu com sua vida social e relacionamentos com o sexo oposto	2,46±0,98	2,08±0,88	0,033*
Evitou usar roupa de banhos ou roupas que poderia expor áreas do corpo com acne	1,63±0,92	1,33±0,56	0,052*
Sentiu-se preocupado com a aparência devido à acne	2,71±1	2±0,83	<0,001*
Incômodo com a acne	2,42±0,97	2±0,78	0,013*

\* p <0,05 é derivada do teste t pareado



**FIGURA 2:** Mudança média da linha de base à semana 12 da contagem de lesões de acne

\* p <0,05 é derivada do teste t pareado

Os pacientes relataram comprometimento leve da acne. Após o tratamento, os pacientes relatam diminuição da ansiedade, menor efeito em sua vida diária, redução da interferência na vida social e diminuição significativa da preocupação com a aparência.

A inflamação tem sido reconhecida como um dos principais fatores desencadeados pela acne. O estudo de pacientes com tendência à acne e lesões precoces de acne mostrou aumento nas células T CD3+ e CD4+ na derme perifolicular e papilar, na citocina pró-inflamatória IL-1 e em muitos sinais pró-inflamatórios na pele não envolvida.<sup>5</sup> Na resposta imune inata, quando o patógeno *P. acnes* penetra pela epiderme, este é rapidamente reconhecido pelos TLRs e então atacado pelas células (PMNs ou NKs) e/ou substâncias secretadas como peptídeos antimicrobianos (AMPs).<sup>9</sup> TLR-2 e TLR-4 são responsáveis pela patogênese da acne.<sup>6</sup> O AMP aumentado induz as quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e também estimula a produção de queratinócitos.<sup>5</sup> *P. acnes* melhora a lipogênese sebácea, que oxida e induz a produção de mediadores inflamatórios em queratinócitos cultivados.<sup>5</sup> Outros subprodutos lipídicos pró-inflamatórios, AA, são metabolizados em prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT).<sup>8</sup> O LTB4 atrai neutrófilos e monócitos locais.<sup>11</sup> A PGE2 estimula a formação de histamina e bradicinina.<sup>19</sup> Isso sugeriu que as vias COX e LOX induziam inflamação na acne, o que abriu novas oportunidades para o tratamento da acne. (Figura 3)

O diclofenaco, AINEs, é um medicamento anti-inflamatório que parece ter um efeito tanto na via da lipoxigenase quanto na via da ciclooxigenase.<sup>20</sup> Estudo anterior demonstrou que camundongos sem receptor LTB4 apresentavam menor inflamação.<sup>20</sup> O estudo do banoxapofeno mostrou melhora do distúrbio da acne.<sup>21</sup> Um estudo comparando cloridrato de tetraciclina em cápsulas com ibuprofeno em comprimidos (2.400mg/dia) por dois meses demonstrou resultado eficaz. Outro estudo combinando minociclina em cápsulas (150mg/dia) e ibuprofeno em comprimidos (1.200mg/dia) também demonstrou ótimos resultados.<sup>22</sup> Rofecoxibe 50mg para profilaxia diária da acne pré-menstrual. Um estudo apontou que 101 pacientes apresentaram diminuição significativa da acne inflamatória utilizando zileuton.<sup>23</sup> Este estudo esclareceu que diclofenaco gel 1%, inibidor da via COX e LOX, pode ajudar a diminuir uma pequena inflamação, com melhora de comedões estatisticamente

superior ao grupo placebo. No entanto, pápulas/pústulas e acne cística/nodular apresentaram resultados promissores, mas ainda não estatisticamente superiores ao grupo placebo. Além disso, os resultados também demonstraram um número decrescente de acne nos grupos intervenção e placebo. Isso pode ser devido ao BPO 2,5%, que é o tratamento padrão da acne. Uma maior diferença na contagem de lesões de acne pode ocorrer se o estudo possui um grupo maior de pacientes.

Os eventos adversos mais comuns neste estudo foram descamação e eritema leves. Tanto o grupo intervenção quanto o placebo não foram estatisticamente diferentes. Esses eventos adversos foram causados tanto pelo BPO quanto pelo diclofenaco gel 1%. A incidência de eventos adversos foi de 84% no grupo BPO 2,5% com 450 voluntários japoneses em 52 semanas.<sup>24</sup> O tratamento com diclofenaco foi bem tolerado, com os pacientes reportando tolerabilidade “razoável” a “excelente”. Alguns pacientes experimentaram reações locais geralmente leves, como secura da pele, eritema e prurido.<sup>25</sup> Quanto maior a concentração de diclofenaco, maior o evento adverso.<sup>26</sup> Em conclusão, o diclofenaco gel 1% para o tratamento de acne leve à moderada é seguro com baixo índice de eventos adversos.

O estudo anterior demonstrou que o fator inflamatório influencia a proliferação de melanócitos.<sup>27</sup> Além disso, PGE2 e PGD2 são responsáveis pela ativação e/ou proliferação de células de pigmento epidérmico.<sup>28</sup> O knock-down da COX-2 nos melanócitos resultou em diminuição da expressão de tirosinase, proteína relacionada à tirosinase 1 (TRP-1) e fator de transcrição associado à melanogênese (MITF), bem como atividade enzimática da tirosinase reduzida.<sup>29</sup> Este estudo mostrou uma melhora significativa do escore de hiperpigmentação do grupo de intervenção superior ao grupo placebo na semana 4. No entanto, ao final do estudo, o escore de hiperpigmentação não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Isso pode sugerir que o diclofenaco gel 1% ajuda a reduzir a melanina mais rapidamente do que o placebo.

Além disso, apesar do fator de inflamação, existem vários fatores que têm impacto no distúrbio da acne.<sup>2</sup> Para atingir o objetivo do tratamento da acne vulgar facial, são necessárias várias modalidades de terapia. Sugere-se que o diclofenaco gel 1% seja um dos tratamentos alternativos da acne vulgar facial leve à moderada. Uma melhor compreensão do processo de inflamação ajudaria a criar uma nova possibilidade de tratamento da acne no futuro.

### CONCLUSÃO

Este estudo randomizado, split-face e duplo-cego demonstrou que peróxido de benzoila 2,5% combinado com diclofenaco gel 1% é uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com comedões. Houve uma diminuição estatisticamente significativa nas lesões de comedões, e a medicação causou pouca ou nenhuma irritação. Este estudo também sugeriu que peróxido de benzoila 2,5% combinado com diclofenaco gel 1% ajuda a reduzir a hiperpigmentação pós-inflamatória após 4 semanas. Embora o estudo de pápulas/ pústulas e nódulos/ acne cística não tenha sido estatisticamente significativo. No entan-

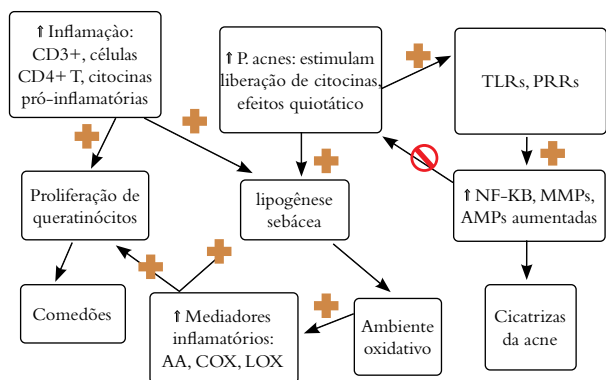


FIGURA 3: Inflamação e acne vulgar



to, o resultado demonstrou pouca melhora em todas as lesões. Os dados favoreceram consistentemente o peróxido de benzoíla 2,5% combinado com diclofenaco gel 1% em relação ao placebo para tratar a acne vulgar e a hiperpigmentação pós-inflamatória.

Este estudo é o primeiro, em meu conhecimento, a demonstrar a eficácia clínica e a segurança dos desfechos primários e secundários da mudança da linha de base da acne vulgar e da hiperpigmentação pós-inflamatória em mulheres e homens entre 18 e 30 anos com acne vulgar facial leve à moderada pela avaliação da contagem de lesões de acne, GAGs e imagem Antera 3D®. Este pode ser um estudo valioso que ajudará as pesquisas sobre inflamação e acne vulgar no futuro. No entanto, apresenta algumas limitações, por ser apenas um pequeno estudo com li-

mitado tamanho amostral. O acompanhamento a longo prazo e um maior número de pacientes são sugeridos para confirmar a eficácia e a segurança.

#### Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao professor assistente Panlop Chakkavittumrong M.D da faculdade de medicina da Universidade Thammasat. Ele sempre deu bons conselhos e ajudou a resolver o problema que enfrentei. Também gostaria de agradecer ao professor que me ajudou no projeto de pesquisa: Prof. Associado Neti Waranuch, Ph.D., Prof. Associado Pichit Suvanprakorn, M.D. e Sinee Weschawalit, M.D. Também gostaria de agradecer a todos os voluntários desta pesquisa. Sou grato por seu valioso compromisso com esta tese. ●

#### REFERÊNCIAS

- Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:13-25.
- Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e23-33.
- Ritvo E, Del Rosso JQ, Stillman MA, La Riche C. Psychosocial judgments and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. *Biopsychosoc Med*. 2011;5(1):11.
- Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and Treatment of Acne. *Am Fam Physician*. 2004;69(9):2123-30.
- Rico J. The Role of inflammation in acne vulgaris. *Practical Dermatology*. 2013;22-33.
- Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1105-13.
- Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):27-35.
- Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(Suppl 5):1-7.
- Dréno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(Suppl 4):3-11.
- Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.
- Tsai HH, Lee WR, Wang PH, Cheng KT, Chen YC, Shen SC. Propionibacterium acnes-induced iNOS and COX-2 protein expression via ROS-dependent NF- $\kappa$ B and AP-1 activation in macrophages. *J Dermatol Sci*. 2013;69(2):122-31.
- Alestars T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(1):75-87.
- Friedman ES, LaNatra N, Stiller MJ. NSAIDs in Dermatologic Therapy: Review and Preview. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(5):449-59.
- Aslan I, Özcan F, Karaarslan T, Kirac E, Aslan M. Decreased eicosapentaenoic acid levels in acne vulgaris reveals the presence of a proinflammatory state. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017;128-129:1-7.
- Morelli JG, Norris DA. Influence of Inflammatory Mediators and Cytokines on Human Melanocyte Function. *J Invest Dermatol*. 1993;100(2 Suppl):191S-195S.
- Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):591-605.

17. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*. 2003;206(1):37-53.
18. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(Suppl 1):1-14.
19. Tehrani R, Dharmalingam M. Management of premenstrual acne with Cox- 2 inhibitors: A placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70(6):345-8.
20. Fiorucci S, Meli R, Bucci M, Cirino G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5- lipoxygenase. A new avenue in anti- inflammatory therapy? *Biochem Pharmacol*. 2001;62(11):433-8.
21. Allen B. Benoxaprofen and the skin. *Br J Dermatol*. 1983;109:361-4.
22. Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology*. 2003;206(1):68-73.
23. Zoubolis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):188-92.
24. Kawashima M, Nagare T, Katsuramaki T. Open-label, randomized, multicenter, phase III study to evaluate the safety and efficacy of benzoyl peroxide gel in long-term use in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *J Dermatol*. 2017;44(6):635-643.
25. Taylor RS, Fotopoulos G, Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta- analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):605-22.
26. Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koç P, Özkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(5):479-84.
27. Lévesque M, Feng Y, Jones RA, Martin P. Inflammation drives wound hyperpigmentation in zebrafish by recruiting pigment cells to sites of tissue damage. *Dis Model Mech*. 2013;6(2):508-15.
28. Nordlund JJ, Collins CE, Rheins LA. Prostaglandin E2 and D2 but Not MSH Stimulate the Proliferation of Pigment Cells in the Pinnal Epidermis of the DBA/ 2 Mouse. *J Invest Dermatol*. 1986;86(4):433-7.
29. Kim JY, Shin JY, Kim MR, Hann SK, Oh SH. siRNA-mediated knock-down of COX- 2 in melanocytes suppresses melanogenesis. *Exp Dermatol*. 2012;21(6):420-5.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Suthida Tantipunpipat** |  ORCID 0000-0002-0130-7691

Coleta, análise e interpretação de dados; participação ativa na orientação de pesquisa; revisão crítica do manuscrito; preparação e redação do manuscrito; análise estatística.

**Sinee Weschawalit** |  ORCID 0000-0003-1838-8464

Revisão crítica do manuscrito.

**Panlop Chakkavittumrong** |  ORCID 0000-0003-4158-4789

Revisão crítica da literatura; coleta, análise e interpretação de dados; participação ativa na orientação de pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; preparação e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.