

REVIEW ARTICLE

Pharmacological Therapies in Acne vulgaris

Opções Terapêuticas Farmacológicas na Acne vulgar

Received/Recebido
2021/02/27Accepted/Aceite
2021/04/19Published/Publicado
2021/06/30Tomás Esteves Caseiro Mendes de Freitas^{1*} , Glória Maria Cardoso da Cunha Velho² ¹Mestre em Medicina - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal²Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia; Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia da Unidade Curricular de Medicina I e Especialidades Médicas do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

ABSTRACT – Acne vulgaris is a chronic disease of the pilosebaceous unit characterized by cutaneous polymorphism, representing one of the most prevalent diseases in adolescence. It can lead to physical sequelae, such as disfiguring scars, and psychological, with a decreased quality of life and psychosocial function. Thus, an effective therapeutic strategy is essential in order to promote its resolution and minimize sequelae. Nowadays, there are several available drugs, but their choice requires biopsychosocial assessment of the patient. Recent studies have shown promising new therapeutic agents, as alternatives to topical retinoids, oral isotretinoin, oral antiandrogens, and antibiotics, which would allow a reduction in antibiotic resistance and a consequent increase in efficacy with a substantial reduction in adverse effects. Increasing security and tolerability of new drugs would improve the current approach of acne treatment.

KEYWORDS – Acne Vulgaris/drug therapy; Administration, Cutaneous; Administration, Oral; Dermatologic Agents.

RESUMO – A acne vulgar é uma patologia crónica da unidade pilossebácea caracterizada por polimorfismo cutâneo, sendo das mais prevalentes na adolescência. Pode originar sequelas físicas, como cicatrizes desfigurantes, e psicológicas, nomeadamente diminuição da qualidade de vida e função psicossocial. Assim, torna-se fundamental uma estratégia terapêutica eficaz de modo a promover a sua resolução e, simultaneamente, minimizar a presença destas sequelas.

Atualmente, os fármacos disponíveis são diversos, obrigando, na sua seleção, à avaliação biopsicossocial do doente. Estudos recentes têm apontado novos agentes terapêuticos promissores, nomeadamente alternativas aos retinóides tópicos, isotretinoína oral, antiandrogénios orais e antibióticos. Estes poderão permitir uma redução da resistência antibiótica e consequente aumento da eficácia com redução substancial dos efeitos adversos. O melhor perfil de segurança e tolerabilidade poderá otimizar a abordagem terapêutica atual.

PALAVRAS-CHAVE – Acne Vulgar/tratamento farmacológico; Administração Cutânea; Administração Oral; Fármacos Dermatológicos.

INTRODUÇÃO

A acne é uma patologia inflamatória crónica da unidade pilossebácea,¹ polimórfica,² que afeta sobretudo as regiões facial, cervical, dorsal e ombros.³

A sua prevalência excede os 90% na adolescência,⁴ sendo das patologias dermatológicas mais frequentes.⁵ O pico de incidência ocorre na faixa etária entre os 15 e os 17 anos⁶ e persiste na idade adulta em 12% a 14% dos indivíduos afetados.⁴

Apesar de não estar associada a mortalidade, exerce uma influência notória na aparência física e na função psicossocial,⁷ com relevante diminuição da autoestima e desvalorização pessoal, bem como um aumento da ideação suicida, risco de ansiedade e depressão.^{8,9} Assim, um plano terapêutico individualizado e precoce assume um papel fulcral na prevenção de sequelas físicas e psicológicas, requerendo, por vezes, uma abordagem multidisciplinar.^{10,11}

Dada a presença de efeitos adversos e recidivas frequentes com os fármacos atuais,¹² é pertinente a otimização da abordagem terapêutica, visando a minimização das sequelas,¹³ bem como o desenvolvimento de novos alvos farmacológicos, com a pretensão de otimizar a oferta atual.¹⁴

A presente dissertação tem como objetivo a revisão da terapêutica farmacológica utilizada atualmente, sendo também abordadas as novas terapêuticas em estudo.

MÉTODOS

Foram pesquisados artigos científicos na base de dados MEDLINE-PubMed entre os meses de janeiro e setembro de 2019, utilizando os seguintes termos MeSH do *Index Medicus* relativos a "Acne Vulgaris": "classification", "complications", "diagnosis", "diet therapy", "drug therapy", "epidemiology", "etiology", "pathology", "physiology", "physiopathology", "prevention and control", "psychology" e "therapy". Foram selecionados artigos publicados entre 01/01/2010 até 15/07/2019, tendo sido reunidos 3045 artigos. Os critérios de inclusão definidos foram: artigos escritos na língua inglesa e cuja tipologia fosse estudos originais, revisões clássicas e revisões sistemáticas. Excluíram-se os artigos cujos estudos não foram realizados na espécie humana. Os artigos foram inicialmente selecionados com base no título e resumo, obtendo-se 719 para leitura integral. Destes, foi possível aceder ao seu conteúdo em 488, tendo sido utilizados 78 artigos na elaboração da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos apresentam uma elevada complexidade, sendo influenciados por estímulos internos e externos.¹⁵ Apesar de não completamente compreendidos,¹⁶ consideram-se, atualmente, quatro etapas fundamentais: proliferação da bactéria *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) nos folículos, hiperqueratinização folicular, aumento da produção de sebo e libertação de mediadores inflamatórios na pele.¹⁷

A acne inicia-se habitualmente na adolescência por aumento da produção de androgénios e alterações na função da glândula pilosebácea com produção aumentada de sebo.¹⁶ Os androgénios promovem a comedogénese através da regulação de fatores de crescimento e de interleucina 1 α (IL-1 α), que estimulam o processo de hiperqueratinização dentro do ducto folicular e do infundíbulo.¹⁸ Além disso, há uma diferenciação anormal das células epiteliais foliculares com ligações intercelulares mais coesas, conduzindo a uma remoção mais lenta dos ceratinócitos¹³ que leva à formação de um microcomedão¹⁶ por acumulação de sebo e queratina no interior do folículo.¹⁵ Este passa por um processo de expansão progressiva que conduz à formação de comedões abertos ou fechados.¹³

O aumento quantitativo de sebo na unidade pilosebácea promove a proliferação de *C. acnes*, a principal bactéria comensal da flora cutânea, que, segregando lípases, hidrolisa os triglicérides do sebo em ácidos gordos livres, estimulando péptidos antimicrobianos e promovendo respostas inflamatórias.¹⁸ A *C. acnes* induz ainda a ativação da imunidade inata¹⁹ através de recetores *Toll* do tipo 2 (TLR2) e do tipo 4 (TLR4),²⁰ promovendo a libertação de citocinas e quimiocinas. Estas recrutam neutrófilos e macrófagos dirigidos ao folículo, culminando na rutura do epitélio folicular e inflamação por libertação do conteúdo para a derme circundante da unidade pilosebácea, cujo resultado clínico são as pápulas, pústulas, nódulos e cistos.¹³ As citocinas induzidas pela ativação dos TLR estimulam a proteína ativadora 1 (AP-1), promovendo a destruição tecidual e a formação de cicatrizes.¹⁸

Outros fatores intervenientes são diversos, nomeadamente os extrínsecos, como a dieta, tabaco, fármacos e cosméticos, e os intrínsecos, nomeadamente genéticos e hormonais.

2. Classificação Clínica

O predomínio de determinada lesão elementar permite classificar a acne em três tipos - comedónica, pápulo-pustulosa e nódulo-quística; contudo, também é classificada de acordo com a sua gravidade, extensão e número de lesões presentes, designando-se ligeira, moderada e grave (Tabela 1).¹⁶

3. Terapêutica

3.1. Terapêutica Tópica

Inclui retinoides, antibióticos, ácido azelaico e peróxido de benzoílo (PBO). Está indicada na acne ligeira a moderada, sendo utilizada como agente coadjuvante da terapêutica sistémica se moderada a grave.²⁵⁻²⁸

Numa fase inicial, causa frequentemente irritação cutânea, podendo ser introduzida inicialmente uma fórmula menos potente para maximizar a adesão.³

Pode ser usada em monoterapia ou associação com outros tópicos ou sistémicos,²⁸ existindo evidência crescente de eficácia superior da combinação farmacológica.³

3.1.1. Retinoides Tópicos

A tretinoína, o adapaleno e o tazaroteno estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA). O mecanismo de ação ocorre pela inibição da proliferação de queratinócitos, promoção da sua diferenciação e aumento do *turnover* folicular epitelial. Assim, é inibida a formação dos microcomedões, impedindo os restantes processos fisiopatológicos.²⁸⁻³¹

O efeito adverso mais comum é a dermatite irritativa.^{25,32} Devido à instabilidade de alguns fármacos perante a luz solar⁷ recomenda-se a aplicação noturna,¹⁶ e a associação a fotossensibilidade obriga ao uso de fotoproteção.¹⁵

Os retinoides tópicos estão contraindicados durante a gravidez.¹¹

3.1.1.1. Tretinoína

Está disponível em diversas formulações, nomeadamente gel, creme e solução, com concentrações entre 0,025% e 0,1%.³³

Algumas formulações são inativadas na presença de PBO, não se recomendando a sua administração concomitante.³³

3.1.1.2. Adapaleno

O adapaleno é um retinoide de terceira geração³⁴ existente nas formulações 0,1% em solução, gel e creme e 0,3% em gel.³¹

Estudos *pivot* em doentes com acne ligeira a moderada evidenciaram, em doze semanas, uma redução de 58% nas lesões não-inflamatórias, 52% nas inflamatórias e de 57% no número total de lesões.³³

Exibe uma tolerabilidade superior aos retinoides de primeira geração por provocar menor irritação cutânea e mantém a estabilidade em associação a PBO,³¹ sendo o único retinoide passível desta combinação.³⁵

Tabela 1 - Classificação dos tipos e severidade de acne vulgar.

Tipos de Acne vulgar	
Comedónica	Comedão fechado e comedão aberto
Pápulo-pustular	Pápula: lesão cutânea primária, sólida (0,5 - 1 cm) Pustula: lesão cutânea primária, líquida, contendo pús (0,5 - 1 cm)
Nodular	Lesão primária, sólida (1 - 3 cm)
Classificação de severidade	
Ligeira	<20 comedões ou <15 lesões inflamatórias ou <30 lesões totais
Moderada	20-100 comedões ou 15-50 lesões inflamatórias ou 30-135 lesões totais
Severa	>5 nódulos ou >50 lesões inflamatórias totais ou >125 lesões totais

Adaptado de Botros et al.¹⁶

3.1.1.3. Tazaroteno

O tazaroteno é um retinoide sintético³⁶ ainda indisponível na Europa.¹¹ A concentração 0,1% é a única aprovada pela FDA, sendo a espuma adequada na acne moderada a severa em idade superior a 12 anos.³⁷

3.1.2. Peróxido de Benzoílo

O PBO é usado na indução terapêutica³⁸ e como fármaco de manutenção após a remissão das lesões.³⁹

É o agente bactericida *gold standard*, não havendo resistência bacteriana.⁴⁰ Exibe potente atividade antimicrobiana, atividade queratolítica ligeira a moderada e reduzida atividade anti-inflamatória.⁴¹ Assim, é mais eficaz no tratamento das lesões não-inflamatórias, apresentando efeito sobreponível aos antibióticos tópicos nas lesões inflamatórias. Pode ocorrer dermatite irritativa dose-dependente e descoloração da roupa e cabelo.²⁸

Encontra-se disponível em creme, loção e gel de limpeza, sem diferenças significativas em termos de eficácia, em concentrações 2,5%, 5% e 10%, sendo que as formulações menos potentes se associam a menos efeitos adversos.⁴²

Ainda que a irritação cutânea possa ser uma limitação, o PBO está recomendado em detrimento dos antibióticos.⁴³

3.1.3. Ácido Azelaico

O ácido azelaico manifesta propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e comedolíticas.⁴⁴ Está disponível em creme a 20% e gel a 15% e não existe evidência de resistência bacteriana, destacando-se o seu efeito benéfico como despigmentante. Os efeitos adversos são prurido, disestesias e sensação de queimadura e desconhecem-se interações medicamentosas.²⁸

3.1.4. Antibióticos Tópicos

Os antibióticos tópicos atuam como agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios.⁴⁵ Nesta classe, encontram-se a clindamicina, eritromicina, nadifloxacina e dapsona,³ sendo a eritromicina um bacteriostático cuja concentração varia entre 2% e 4% e a clindamicina um bactericida a 1%.⁴⁶ A administração simultânea de antibioterapia tópica e sistêmica está desaconselhada¹¹ pelo aumento das resistências bacterianas. Podem ser utilizados em monoterapia ou associação, nomeadamente com PBO.³ Em monoterapia, o tratamento não deve exceder um período de doze semanas,⁴⁷ com reavaliação após seis a oito semanas.²⁶ A sua eficácia é superior nas lesões inflamatórias, sendo limitada nas não-inflamatórias.¹⁵

A clindamicina é prescrita mais frequentemente do que a eritromicina por manter um nível de eficácia superior,¹⁵ sendo a clindamicina 1% em solução o antibiótico de eleição.⁷

A dapsona encontra-se aprovada em 5% e 7,5% gel, sendo considerado segura e eficaz no tratamento a longo-prazo.²⁸

3.1.5. Associações Terapêuticas Tópicas

A combinação farmacológica, através de mecanismos de ação distintos, confere uma eficácia superior, integrando a primeira linha terapêutica.¹¹

Pazoki-Toroudi *et al*, através de um estudo de 12 semanas duplamente cego e randomizado em 150 doentes com acne ligeira a moderada, compararam a eficácia e perfil de segurança da associação de ácido azelaico 5% gel + clindamicina 2% gel com ácido azelaico 5% gel e clindamicina 2% gel em monoterapia. Às 12 semanas, a diminuição do número total de lesões totais foi de 34,94 ± 2,67 ($p < 0,05$) no grupo com ácido azelaico 5%, 46,89 ± 3,62 ($p < 0,05$)

no grupo tratado com clindamicina 2% e 62,97 ± 3,62 ($p < 0,05$) no grupo tratado com a associação. Relativamente aos efeitos adversos, a incidência foi de 32% no grupo tratado com ácido azelaico 5%, 40% naquele com clindamicina 2% e no grupo com a associação foi de 22%. Conclui-se que a associação farmacológica é significativamente mais eficaz do que a monoterapia. Porém, a redução de efeitos adversos com a associação farmacológica não é estatisticamente significativa quando comparada com a monoterapia.⁴⁵

Num estudo duplamente cego, randomizado e multicêntrico, em doentes com idade superior a 11 anos, comparou-se a eficácia da associação adapaleno 0,1% e PBO 2,5% com estes fármacos isoladamente e veículo, durante 12 semanas. No final, verificou-se que a taxa de sucesso (percentagem de doentes quase ou sem lesões) foi significativamente superior ($p < 0,001$) no grupo sob associação farmacológica (27,5%-37,9%), comparativamente àqueles com adapaleno (15,5%-21,8%), PBO (15,4%-26,7%) ou veículo (9,9%-17,9%).⁴⁸

3.2 Terapêutica Sistémica

Os antibióticos e retinoides orais, bem como os anti-androgénicos em mulheres,⁴⁹ estão preconizados na acne moderada a severa.⁵⁰

3.2.1. Antibióticos Oraís

Incluem as tetraciclina, macrólidos, dapsona, clindamicina, trimetoprim, cotrimoxazole e quinolonas e estão indicados na acne do tipo inflamatório ou em doentes com predisposição para pigmentações e cicatrizes, quando há contra-indicação ao uso de isotretinoína oral ou quando os tópicos foram ineficazes.⁵¹ Têm propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, reduzindo a população bacteriana no folículo pilosebáceo e a resposta inflamatória à sua presença. A terapêutica deve ser mantida até se observar ausência de desenvolvimento de novas lesões.¹⁵ O efeito anti-inflamatório superior das tetraciclina torna-as a classe mais frequentemente prescrita,⁵² sendo consideradas de primeira linha terapêutica, exceto perante contra-indicação, nomeadamente em idade inferior a 8 anos, gravidez ou alergia.⁷ A doxiciclina e a minociclina são os fármacos mais prescritos.⁵²

Entre os efeitos adversos transversais às tetraciclina encontram-se a diarreia, fotossensibilidade, esofagite, candidíase e hipertensão intracraniana benigna. A possível descoloração dos dentes em desenvolvimento e atraso no crescimento ósseo⁵² torna esta classe farmacológica desaconselhada em idade inferior 8 anos,⁵⁰ bem como em grávidas e mulheres a amamentar.⁵² Dada a semelhante eficácia entre as tetraciclina e os efeitos adversos mais exuberantes da minociclina, tem sido dada preferência à doxiciclina. De facto, a minociclina pode atravessar a barreira hematoencefálica e provocar efeitos vestibulares, bem como induzir descoloração azul-acinzentada cutânea permanente. Pode ainda associar-se a autoimunidade (por exemplo lúpus eritematoso sistémico⁷) e reações de hipersensibilidade potencialmente fatais.⁵²

Os macrólidos, como a eritromicina e azitromicina, são outra classe farmacológica bacteriostática utilizada. Em comparação com as tetraciclina, os macrólidos possuem menor poder anti-inflamatório, pelo que estão recomendados em casos em que estas estejam contra-indicadas. Apresentam a vantagem de poderem ser utilizados em grávidas e mulheres a amamentar, sendo que a azitromicina não está associada a fotossensibilidade e possui efeitos gastrointestinais mais atenuados. Importa destacar que a *C. acnes* é frequentemente resistente à eritromicina, comprometendo a sua eficácia.⁵²

Se não for observada uma melhoria após 3 a 4 meses com antibióticos orais e retinoides e/ou PBO tópicos, deve-se ponderar a sua substituição.⁵⁰

3.2.2. Resistência Antibiótica

As administrações antibióticas prolongadas levaram a alterações no microbioma e ao desenvolvimento de resistência em diversas espécies bacterianas, nomeadamente de *C. acnes*.⁵⁴ Consequentemente, desenvolveu-se um grave problema de saúde pública por redução da eficácia e aumento da patogenicidade de *C. acnes* e transferência da resistência para outros microrganismos.²⁶ A resistência antibiótica é um fenómeno global e, apesar de haver variações entre países, é mais prevalente a resistência à clindamicina e eritromicina quando comparadas com as tetraciclínas.^{55,56}

Recomenda-se, assim, a utilização dos antibióticos apenas como indução terapêutica, por um período máximo de 3 a 4 meses. Segundo as *guidelines* da Academia Americana de Dermatologia, está indicada uma reavaliação 6 a 12 semanas após a sua introdução, devendo proceder-se à descontinuação se não forem verificadas melhorias significativas.⁵²

4.2.3. Isotretinoína

A isotretinoína está indicada na acne severa, nodular e refratária, e na presença de cicatrizes,¹¹ sendo o único fármaco que atua nos 4 mecanismos fisiopatológicos: proliferação de *C. acnes* nos folículos, hiperqueratinização folicular, aumento da produção de sebo e libertação de mediadores inflamatórios na pele.⁴⁹

A dose diária recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia até se obter a dose cumulativa total de 120 a 150 mg/kg, não havendo evidência de benefício com uma dose superior.^{51,57,58} No primeiro mês, inicia-se uma dose de 0,5 mg/kg/dia, aumentando-a posteriormente até 1 mg/kg/dia. Assim, a duração média ronda as 20 semanas⁵⁷ e a taxa de sucesso os 85%.³ Contudo, recidiva em cerca de 30% dos doentes.⁵¹ No início, existe a possibilidade de um agravamento, podendo requerer associação a corticoide oral.⁵³ Dada a sua lipofilicidade e visando a otimização da absorção, recomenda-se a administração concomitante com as refeições.⁷

Têm sido realizados estudos que visam determinar a dose ótima de isotretinoína, com conclusões controversas. Na maioria destes, a utilização de doses cumulativas mais elevadas culminou em melhores resultados terapêuticos. Contudo, há evidência crescente de que doses mais reduzidas podem ser uma opção eficaz na acne moderada.^{29,59}

Lee *et al* desenvolveram um estudo prospetivo no qual compararam a eficácia de diferentes doses de isotretinoína em acne moderada. Os doentes receberam uma dose inicial <0,2 mg/kg, tendo sido aumentada em 5 mg a cada duas semanas até atingirem, individualmente, a dose máxima tolerada. Foram tratados até se obter a remissão completa das lesões, acrescentando-se ainda um mês de tratamento, independentemente da dose cumulativa total atingida. Seguidamente, foram submetidos a tratamento com adapaleno 0,1% creme durante um ano. Resultaram 4 grupos de pacientes consoante a dose cumulativa total que atingiram: <40 mg/kg (10 doentes, 2 recidivaram), 40-79 mg/kg (62 doentes, 7 recidivaram), 80-119 mg/kg (52 doentes, 3 recidivaram) e igual ou superior a 120 mg/kg (15 doentes, 1 recidivou), concluindo-se que, de acordo com o Teste de Qui-quadrado, não houve diferença estatisticamente significativa na recidiva entre os grupos.⁵⁹

Este fármaco exibe múltiplos efeitos adversos dose-dependentes, nomeadamente mucocutâneos. Estes são os mais frequentes e ligeiros, sendo a queilite e xerose uma consequência quase universal. É também frequente a secura e inflamação das mucosas nasais e conjuntivais, podendo resultar em epistaxe ou conjuntivite. A nível sistémico, são frequentes as mialgias e artralhas. Diversos distúrbios

psiquiátricos têm sido associados à isotretinoína, nomeadamente a depressão, ideação suicida e psicose.⁵¹

Este fármaco pode induzir alterações analíticas, estando recomendada a avaliação da função hepática e perfil lipídico. Esta avaliação deve ser realizada antes do início do tratamento, 1 mês após o mesmo e, posteriormente, de 3 em 3 meses.⁶⁰

O efeito adverso mais importante é a teratogenicidade pela possibilidade de indução de graves alterações no feto, assim como taxas elevadas de aborto espontâneo.^{61,62} Assim, devem ser realizados dois testes de gravidez através de dois métodos diferentes, devendo o resultado ser negativo em ambos.⁵¹ O teste de gravidez deverá ser repetido mensalente. Relativamente aos métodos contraceptivos, deverão ser utilizados dois, iniciando-se um mês antes do tratamento e mantidos até um mês após.⁵⁴ Assim, está absolutamente contraindicada na gravidez e aleitamento materno, bem como a doação de sangue durante a sua utilização até 1 mês após a suspensão.⁵⁷

Antes de ser iniciada, é pertinente informar de algumas interações medicamentosas, nomeadamente a não utilização concomitantemente com tetraciclínas, dada a potenciação da hipertensão intracraniana e por ambas terem metabolização hepática. O consumo excessivo de álcool também deve ser evitado, já que, além do comprometimento hepático, pode diminuir a eficácia da isotretinoína.⁵⁷

Em 2012, a FDA aprovou o uso da isotretinoína-CIP no tratamento da acne nodular severa. Nesta formulação, não é necessária a administração após uma refeição de elevado conteúdo lipídico, podendo ser utilizada independentemente da ingestão alimentar. Relativamente à sua eficácia e efeitos adversos, não existe evidência de que as formulações sejam significativamente distintas.⁶³

3.3. Terapêutica Hormonal

Os fármacos que atuam na produção androgénica e respetivos recetores constituem uma importante opção terapêutica⁶⁴ em doentes do género feminino.⁴⁹

Constituem a segunda linha na acne moderada e severa, estando indicada em mulheres adultas com envolvimento preferencial da face e pescoço, mulheres com acne associada a hirsutismo, seborreia e irregularidade do ciclo menstrual (na presença ou não de hiperandrogenismo) e em mulheres sexualmente ativas com lesões inflamatórias e com agravamento pré-menstrual.^{65,66} Habitualmente não está recomendada como monoterapia pelo início de ação mais tardio.⁴⁹ Assim, é prescrita frequentemente em associação com tópicos,⁶⁵ podendo ainda ser utilizada concomitantemente com a isotretinoína⁵¹ e antibióticos orais.⁶⁵

A terapêutica hormonal é composta pelos fármacos contraceptivos e não-contracetivos.⁶⁶

3.3.1. Fármacos Contraceptivos

Estes compreendem associações compostas por estrogénios e progestativos. A eficácia deve-se ao papel da progesterona como inibidor competitivo da 5- α redutase e redução da atividade da glândula pilosebácea, bem como da redução da produção endógena de androgénios promovida pelos estrogénios.⁶⁶ Porém, cada geração de progestativos possui graus diferentes de atividade androgénica, podendo potenciar o agravamento das lesões. Dos progestativos de segunda geração, os que têm menor atividade androgénica são o diacetato de etinodiol, noretindrona e levonorgestrel. Os de terceira geração são aqueles que apresentam menor atividade androgénica,⁶⁴ como o desogestrel, gestodeno e norgestimato.⁶⁷ Existem ainda os progestativos de quarta geração, à qual pertence a drospirenona, cloromadinona e dienogest.^{7,24} Os contraceptivos orais combinados

(COC) que possuem progestativos e doses superiores de estrogénios apresentam eficácia superior.⁵¹ Pode ocorrer um agravamento das lesões no início da terapêutica⁶⁴ e, se não ocorrer melhoria das lesões após 6 ciclos de terapia, pode-se considerar a associação com espirolactona.⁶⁷

Os COC têm vários efeitos adversos, nomeadamente acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso, e risco ligeiramente aumentado de cancro da mama. Assim, estão contraindicados em doentes com antecedentes pessoais de oclusão coronária, tromboflebite, patologia cerebrovascular, distúrbios da coagulação, metrorragias, enxaquecas e alterações da função hepática. Também não é recomendado em fumadoras com mais de 35 anos e em doentes com elevado risco de desenvolver cancro da mama. Também podem ocorrer náuseas, vômitos, aumento da sensibilidade mamária, metrorragias, cefaleias, aumento de peso e edema dos membros inferiores.⁶⁴

4.3.2. Fármacos Não-Contracetivos

4.3.2.1. Espironolactona

Apesar de não aprovada pela FDA, é o antiandrogénico mais utilizado nos EUA,⁶⁷ representando uma opção terapêutica possível na acne. O mecanismo de ação baseia-se na redução da atividade da 5 α -redutase e dos níveis de testosterona livre circulante.^{66,68} Está preconizada na acne moderada a severa refratária à terapia convencional.^{11,64}

Demonstrou-se uma redução de 30% a 50% na taxa de excreção de sebo e melhoria das lesões com doses bi-diárias entre 50 a 100 mg.⁶⁴

Os efeitos adversos são geralmente transitórios⁶⁷ e dose-dependentes. Habitualmente a dose diária até 50 mg é bem tolerada; porém, a posologia de 100 mg diários aumenta a probabilidade de ocorrência de hipercalcémia. Entre os efeitos adversos mais comuns encontram-se a amenorreia e metrorragias, hipersensibilidade mamária, hipercalcémia, hipotensão ortostática e diminuição da libido.⁶⁶ Está contraindicada nas doentes com risco aumentado de desenvolvimento de cancro da mama⁶⁹ e durante a gravidez, pela associação a feminização dos fetos masculinos. Assim, recomenda-se a associação a contraceptivo nas mulheres em idade fértil,⁶⁵ não devendo ser utilizada no género masculino pelo risco de ginecomastia.⁷⁰

4.3.2.2. Acetato de Ciproterona

O acetato de ciproterona é um antiandrogénico progestativo⁶⁴ que reduz a produção de sebo e a comedogénese. Está indicado na acne recidivante associada a síndrome do ovário poliquístico.⁶⁵

É utilizado na Europa como COC, sendo combinado com etinilestradiol.⁶⁷ Contudo, foi demonstrada a sua eficácia em monoterapia em mais de 75% das doentes, usado na posologia diária de 50 a 100 mg, 71 do 1º ao 10º dia do ciclo menstrual.⁶⁹

Este fármaco está contraindicado durante a gravidez.⁶⁵ O efeito adverso mais relevante é a hepatotoxicidade,⁷¹ não estando aprovado nos EUA,⁶⁷ e a sua utilização na acne é progressivamente menos frequente.⁷⁰

4. Novas Terapêuticas

Apesar das diversas opções terapêuticas presentes atualmente, o desenvolvimento de estirpes resistentes, a ocorrência de efeitos adversos e a necessidade de atuação em diferentes vertentes fisiopatológicas tornou imperativa a investigação de novos agentes farmacológicos.⁶³

5.1. Propionato de 17 α -cortexolona

O propionato de 17 α -cortexolona (C17AP) é um potente antagonista androgénico que, pela sua utilização por via tópica, não apresenta os efeitos adversos hormonais sistémicos.⁶³ Num estudo piloto comparativo, randomizado, duplamente cego e duração de 8 semanas, foi comparada a eficácia do C17AP 1% creme com a tretinoína 0,05% creme, tendo-se concluído que o C17AP foi mais eficaz na redução das lesões inflamatórias e não-inflamatórias ($p=0,0017$). No final das 8 semanas a tolerância entre os dois fármacos foi semelhante.¹⁴

5.2. Óxido Nítrico

O óxido nítrico, usado como tópico, tem propriedades antiandrogénicas, o que leva à diminuição da proliferação de sebócitos, lipogénese e produção de sebo.⁴³ Atualmente, estes processos ocorrem com diversos fármacos sistémicos, mas não com nenhum dos tópicos já conhecidos, representando uma promissora alternativa terapêutica.⁶³ Um estudo de fase II/III, randomizado, multicêntrico, duplamente cego, com controlo de veículo e duração de 12 semanas avaliou a tolerabilidade, segurança e eficácia de duas concentrações de gel NVN1000 (1% e 4%), um agente libertador de óxido nítrico. Às 4 semanas, verificou-se que ambas as formulações foram mais eficazes do que o veículo na redução das lesões inflamatórias e não-inflamatórias ($p<0,05$). Completaram este estudo cerca de 129 doentes, e mostrou-se uma redução média das lesões inflamatórias de 62%, não tendo sido reportados efeitos adversos graves ao longo do estudo. Concluiu-se ainda que, em 12 semanas, houve uma redução da produção de sebo de 80%.⁴³

5.3. Minociclina Tópica

A sua formulação tópica tem como principal vantagem a evicção dos efeitos adversos da via sistémica. Num estudo de fase II com a minociclina em espuma evidenciou, às 12 semanas, uma eficácia significativamente superior ao placebo na redução das lesões inflamatórias ($p = 0,0001$) e não-inflamatórias ($p = 0,0197$).¹⁴

5.4. Zileuton

O zileuton é um inibidor oral da 5-lipoxigenase que impede a produção de sebo. Um estudo de fase II, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multicêntrico, e realizado em doentes com acne moderada a severa, concluiu que este fármaco é eficaz na redução do número de lesões inflamatórias em 41,6% dos casos ($p=0,025$).⁴³

Noutro estudo, demonstrou-se que este fármaco diminuiu 71% das lesões inflamatórias ($p=0,007$) e 36% das não-inflamatórias, bem como uma redução da produção de sebo de 65% ($p=0,038$) após 12 semanas de tratamento.⁴³

5.5. Talarozole

O talarozole, inibidor do metabolismo do ácido retinoide (RAMBA) por ação nas enzimas do complexo CYP26, aumenta o nível de ácido retinóico, normalizando o processo de descamação do epitélio folicular e reduzindo a formação de comedões.⁴³

Foi conduzido um estudo randomizado de fase I em 16 doentes em que foi utilizado talarozole 0,35% e 0,70% em gel e concluiu-se que a inflamação foi menor do que com o ácido retinóico, pelo que o talarozole poderá constituir uma alternativa viável aos retinóides.⁴³

5.6. Péptidos Antimicrobianos

O pentahidroclorato de omiganano (MBI 226) é um péptido

catiônico com o qual foi realizado um estudo de fase II, duplamente cego, randomizado, controlado por veículo e multicêntrico. Durante 12 semanas, foi avaliada a eficácia e segurança do MBI 226 1,25% e 2,5% em 241 doentes. Após 6 semanas, os doentes tratados com MBI 226 2,5% evidenciaram uma redução significativa no número de lesões inflamatórias e não-inflamatórias.⁴³

5.7. Glasaretil Olumacostate

Este fármaco é um inibidor da síntese de ácidos gordos, atuando na diminuição da produção de sebo. Bissonnette *et al* realizaram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por veículo, com 108 doentes com acne moderada a severa com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do glasaretil olumacostate 7,5% em gel. Doze semanas depois, verificou-se uma redução de lesões inflamatórias em 63,9% no grupo sob fármaco e 45,9% no grupo veículo ($p=0,0006$). Quanto às lesões não inflamatórias, a redução foi de 48,1% no grupo do fármaco e 28,8% no grupo com veículo ($p=0,0025$). Apenas foram reportadas reações irritativas locais, a maioria ligeiras. Este estudo demonstrou a eficácia deste fármaco, a qual é semelhante à obtida com as associações farmacológicas, tendo sido bem tolerado. Assim, o perfil de eficácia e segurança representa uma alternativa promissora.⁷²

CONCLUSÃO

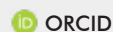
O tratamento da acne representa um desafio que requer uma abordagem individualizada e multidisciplinar. Apesar da comprovada eficácia das opções farmacológicas disponíveis, o crescente aumento de resistências bacterianas e os efeitos adversos comprometem, por vezes, o sucesso terapêutico, tornando necessária a alteração dos esquemas terapêuticos atualmente utilizados.

Perante as limitações terapêuticas existentes, têm sido realizados estudos com diversos fármacos que, por modificação da via de administração, se tornam mais vantajosos, podendo, no futuro, alterar os algoritmos terapêuticos. A ausência de efeitos adversos torna os RAM-BAs uma alternativa aos retinoides, enquanto a ação antimicrobiana, na ausência de efeitos adversos, faz com que o MBI 226 possa ser utilizado em vez dos antibióticos e PBO. A terapêutica antiandrogénica sistémica poderá ser substituída pela tópica, como a cortexolona e óxido nítrico. Dado reduzirem a produção de sebo sem absorção sistémica nem efeitos adversos, representam uma opção para os géneros masculino e feminino. Atualmente, conjectura-se se estes novos fármacos, através da redução da produção de sebo, poderiam normalizar a população de *C. acnes* e, assim, reduzir a inflamação e prescindir do uso de antibióticos na acne.

As novas terapêuticas em estudo evidenciam um elevado perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade, o que poderá permitir abordagens promissoras, e, deste modo, alterar o paradigma do tratamento da acne.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Suporte Financeiro:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Tomás E. C. M. de Freitas : <https://orcid.org/0000-0002-2657-2395>
Glória M. C. da Cunha Velho: <https://orcid.org/0000-0001-9242-8976>

Corresponding Author: Tomás Esteves Caseiro Mendes de Freitas
Address: Rua Professor Mota Pinto, 227, 4100-356 Porto
E-mail: tomasfreitas6165@gmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

REFERÊNCIAS

1. Amer SS, Nasr M, Mamdouh W, Samsour O. Insights on the use of nanocarriers for acne alleviation. *Curr Drug Deliv*. 2019;16:18-25.
2. Becker M, Wild T, Zouboulis CC. Objective assessment of acne. *Clin Dermatol*. 2017;35:147-55.
3. Williams H C, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379: 361-72.
4. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol*. 2017;35:179-82.
5. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepletowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;32:298-306.
6. Barnes LE, Levender MM, Fleischer AB, Feldman SR. Quality of Life Measures for Acne Patients. *Dermatol Clin*. 2012;30:293-300.
7. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:945-73.
8. Gieler U, Gieler T, Kupfer J. Acne and quality of life - impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:12-4.
9. Revol O, Milliez N, Gerard D. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. *Br J Dermatol*. 2015;172:52-8.
10. Jankovic S, Vukicevic J, Djordjevic S, Jankovic J, Marinkovic J, et al. Quality of life among schoolchildren with acne: Results of a cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:454.
11. Tsuchiy SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:5033.
12. Läubli S. Acne Vulgaris. *Curr Probl Dermatol*. 2011;42:140-6.
13. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatol Clin*. 2012;30: 99-106.
14. Trivedi MK, Bosanac SS, Sivamani RK, Larsen LN. Emerging therapies for acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:505-16.
15. Well D. Acne vulgaris. *Nurse Pract*. 2013;38:22-31.
16. Botros PA, Tsai G, Pujalte GG. Evaluation and management of acne. *Prim Care*. 2015;42, 465-471.
17. Kim RH, Armstrong AW. Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatol Online J*. 2011;17(3):2.
18. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15: 479-88.
19. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31: 8-12.
20. 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: 3-11.
21. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol*. 2015;172:13-9.
22. Smith EV, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:119-22.
23. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol*. 2011;21: 323-33.
24. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Viera MS, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:812-9.
25. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1-7.

26. Goh CL, Abad-Casintahan F, Aw DC, Baba R, Chan LC, Hung NT et al. South-East Asia study alliance guidelines on the management of acne vulgaris in South-East Asian patients. *J Dermatol*. 2015;42:945–53.
27. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Aaraviskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1480–90.
28. Kosmadaki M, Katsambas A. Topical treatments for acne. *Clin Dermatol*. 2017;35:173–8.
29. Simonart T. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:357–64.
30. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:345–65.
31. Imahiyeroba-Ip JI, Dinulos JG. Changing the topography of acne with topical medications. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:121–5.
32. Veraldi S, Barbareschi M, Benardon S, Schianchi R. Short contact therapy of acne with tretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:374–6.
33. Hsu P, Litman GI, Brodell RT. Overview of the treatment of acne vulgaris with topical retinoids. *Postgrad Med*. 2011;123:153–61.
34. Leyden J. Recent advances in the use of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% to treat patients with moderate to severe acne. *J Dermatolog Treat*. 2016;27: S4–S13.
35. Gonzalez P, Vila R, Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2012;11:251–60.
36. Maiti R, Sirka CS, Ashique Rahman MA, Srinivasan A, Parida S, Hota D. Efficacy and Safety of Tazarotene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel Versus Adapalene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel in Facial Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2017;37:1083–91.
37. Smith JA, Narahari S, Hill D, Feldman SR. Tazarotene foam, 0.1%, for the treatment of acne. *Exp Opin Drug Saf*. 2015;15:99–103.
38. Ahluwalia J, Borok J, Haddock ES, Ahluwalia RS., Schwartz EW, Hosseini D, et al. The microbiome in preadolescent acne: Assessment and prospective analysis of the influence of benzoyl peroxide. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:200–6.
39. Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: Comparison between Japanese and Western patients. *J Dermatol*. 2016;44:1212–18.
40. Gold LS, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tangheff E. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3 %/ benzoyl peroxide 2.5 % gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:293–303.
41. Draelos ZD, Ertel K, Rom D. Five-day study to judge the short-term effect of a benzoyl peroxide 3% gel on acne lesions. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15:350–7.
42. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughling L, Small A, et al. Topical Antimicrobial Treatment of Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:141–52.
43. Valente Duarte de Sousa IC. Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:1389–410.
44. Sieber MA, Hegel JK. Azelaic Acid: Properties and Mode of Action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27: 9–17.
45. Pazoki-Toroudi H, Nilforoushadeh MA, Ajami M, Jaffary F, Aboutaleb N, Nassiri-Kashani M et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:286–91.
46. Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1485–92.
47. Fox L, Csongrad C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21:1063. doi: 10.3390/molecules21081063.
48. Keating GM. Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12: 407–20.
49. Gollnick H, Ahanmi AA, Al-Enezi M, Al Hammadi A, Galadari I, Kibbi AG, et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:4–35.
50. Eichenfield LF, Fowler JF, Fried RG, Friedlander SF, Levy ML, Webster GF. Perspectives on therapeutic options for acne: an update. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29: 13–16.
51. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic Considerations for Severe Nodular Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:7–14.
52. Farrar G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*. 2016;29:377–84.
53. Bagatin E, Florez-White M, Arias-Gomez, M. I., Kaminsky A. Algorithm for acne treatment: Ibero-Latin American consensus. *An Bras Dermatol*. 2017;92:689–93.
54. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlov SJ. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:469–90.
55. Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017;35:163–7.
56. Dumont-Wallon G, Moysé D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol*. 2010;49:283–8.
57. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther*. 2013;26:377–89.
58. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2012;54:157–62.
59. Sandoval LF, Hartel JK, Feldman SR. Current and future evidence-based acne treatment: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;15:173–92.
60. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;1:1–29.
61. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1435–42.
62. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;30:e12483.
63. Aslam I, Fleischer A, Feldman S. Emerging drugs for the treatment of acne. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;20:91–101.
64. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:17–23.
65. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;12:39–51.
66. Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther*. 2015;28:166–72.
67. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2), 168–172.
68. Mwanthi M, Zaenglein AL. Update in the management of acne in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:492–8.
69. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:322.
70. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:455–65.
71. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*. 2015;172:37–46.
72. Bissonnette R, Poulin Y, Drew J, Hofland H, Tan J. Olumacostat glasaretil, a novel topical sebum inhibitor, in the treatment of acne vulgaris: A phase IIa, multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:33–9.