

Ácido azelaico no tratamento da acne vulgar leve e moderada: experiência clínica brasileira *

Bernardo Gontijo ¹ Elemir M. de Souza ² Evandro A. Rivitti ³ Humberto Ponzio ⁴
 Joel Lastória ⁵ José A. Sanches Jr. ⁵ Mauro Enokihara ⁶ Osmar Rotta ⁶
 Sílvia A. Marques ⁵ Silvania P. Rosa ²

Resumo: FUNDAMENTOS - O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico, antimicrobiano, que atua na normalização da queratinização do óstio folicular.

OBJETIVOS - Avaliar a eficácia do ácido azelaico na terapêutica tópica da acne vulgar leve e moderada em estudo multicêntrico brasileiro.

MÉTODO - O ácido azelaico a 20% em creme foi utilizado tópicamente para o tratamento da acne comedoniana e inflamatória, leve e moderada, em 99 pacientes de ambos os sexos, com idades variando entre 13 e 30 anos. A avaliação da eficácia concentrou-se, principalmente, na contagem periódica do número de lesões elementares da doença.

RESULTADO - O resultado terapêutico foi bom e excelente em 73,7% dos casos na avaliação médica e em 79,6% na avaliação dos pacientes. A fórmula cosmética foi considerada boa ou muito boa por 90,8% dos pacientes. Houve melhora significativa da seborréia. Não se observaram efeitos adversos sistêmicos, sendo observada irritação em 6,1% dos casos após um mês de uso do medicamento e em apenas 2,2% dos casos após cinco meses de uso. Ardor, dor, queimação e prurido foram referidos por 33,6% dos pacientes quando da segunda consulta e por 11% na última avaliação.

CONCLUSÃO - O ácido azelaico tópico se mostrou altamente eficaz e bem tolerado nos pacientes observados.

Palavras-chave: Acne; terapêutica.

Summary: BACKGROUND - Azelaic acid is a dicarboxylic acid having antimicrobial property, which acts by normalizing the keratinization in the follicular ostium.

OBJECTIVE - To evaluate the efficacy of azelaic acid in the treatment of mild and moderate acne vulgaris in a Brazilian multicentric study.

METHOD - Topical azelaic acid in a 20% cream was used in the treatment of 99 patients of both genders ranging in age between 13 and 30 years, afflicted with either mild or moderate comedonic and papulopustular acne. The efficacy of the treatment was mostly based on the periodic counting of elementary acne lesions.

RESULTS - The therapeutic result was good to excellent in 73,7% of the cases, according to medical evaluation, and in 79,6% according to patients evaluation. The cosmetic formula was considered good to excellent by 90,8% of the patients. Seborrhea was significantly improved. Adverse systemic events have not occurred. Irritation has been observed in 6,1% of the cases after one month of treatment and only in 2,2% of the cases after five months of its topical use. Symptoms referred as burning, pain, itching and prickling were reported by 33,6% of the patients at the second visit and by 11% at the last evaluation.

CONCLUSION - Azelaic acid has shown to be highly effective and well tolerated in the observed patients.

Key words: Acne; therapeutics.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.10.95.

* Azelan® (Ácido azelaico, Schering) gentilmente cedido pela Schering AG, Berlin.

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

² Serviço de Dermatologia, Hospital Municipal Dr. Mário Gatti de Campinas, SP.

³ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP.

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

⁵ Faculdade de Medicina de Botucatu, SP.

⁶ Escola Paulista de Medicina, SP.

©1995 by Sociedade Brasileira de Dermatologia

Gráfico 1: Número de lesões - redução percentual

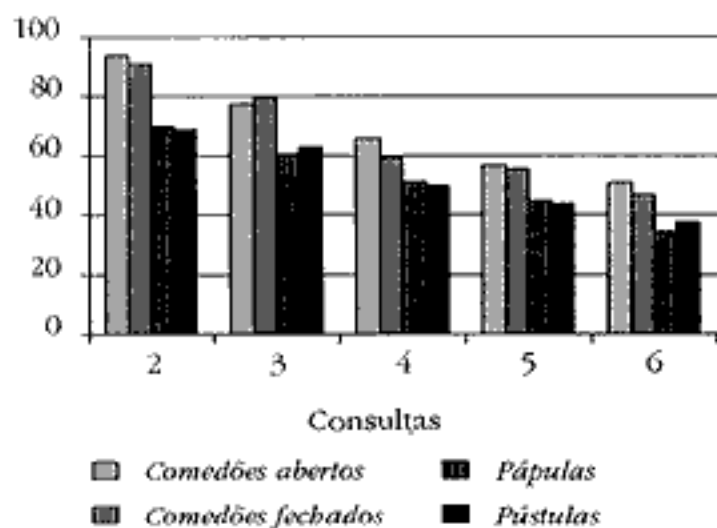
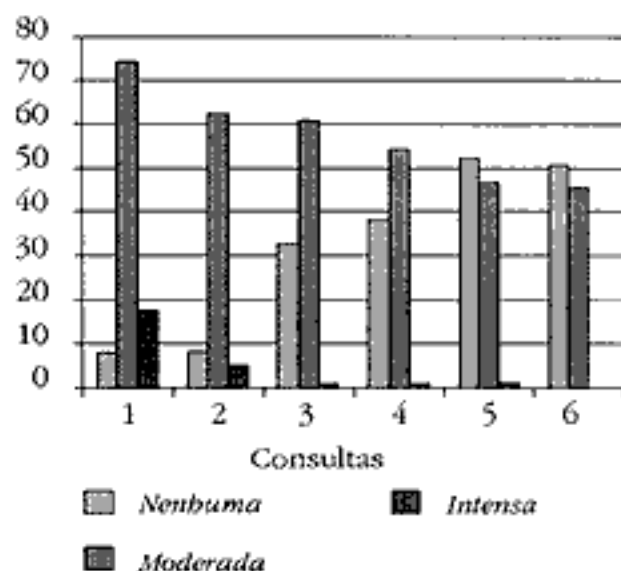


Gráfico 2: Seborréia - redução percentual



INTRODUÇÃO

A acne vulgar é doença freqüente que acomete até 80% dos adolescentes. Com o início da puberdade ocorre a produção de andrógenos que estimulam o funcionamento das glândulas sebáceas. Provavelmente, por predisposição genética, os óstios foliculares de determinadas áreas, como face e tronco, dos indivíduos com acne apresentam distúrbio da queratinização, gerando os comedões que levam à retenção da secreção sebácea. Bactérias que existem no interior dos folículos, principalmente a *Propionibacterium acnes*, produzem lipases que, atuando nessa secreção retida, geram ácidos graxos livres que são irritantes.

Por meio de outras enzimas liberadas há recrutamento de neutrófilos instalando-se um processo inflamatório.^{1,2} O tratamento da acne, combatendo esses fatores, visa manter a pele com aspecto saudável e evitar as indesejáveis cicatrizes inestéticas, em período tão importante do ponto de vista físico, psicológico e social, que é a adolescência.

O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico saturado, com nove carbonos, não tóxico, com propriedades terapêuti-

cas na acne vulgar.³ Foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* que atua na normalização da queratinização do óstio folicular^{4,5} e é antimicrobiano,^{6,7,8} e *in vitro* inibe a 5-alfa-redutase que poderia resultar na diminuição da formação da diidrotestosterona.^{9,10}

Por apresentar ação despigmentante nas melanoses com aumento do número ou do funcionamento melanocitário, também é utilizado em hiperpigmentos cutâneas com essas características.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 99 pacientes com acne de graus 1 e 2, leve e moderada. Todos os pacientes apresentavam lesões na face. Foram excluídas mulheres grávidas, em período de amamentação ou que estivessem fazendo uso de contraceptivos orais contendo antiandrogênicos, pacientes que requeressem terapêutica antiandrogênica ou com conhecida sensibilidade ao álcool cetilesteárfilico, ao propilenoglicol e ao ácido benzóico. Foram ainda excluídos doentes que tivessem sido submetidos a terapêutica para acne há menos de dois meses. Na primeira consulta todos responderam a um questionário para a verificação dos critérios de inclusão, exclusão e identificação, sendo submetidos a exame dermatológico com avaliação da seborréia e contagem do número de lesões acnéicas - comedões abertos, fechados, pápulas, pústulas,

Gráfico 3: Sinais e sintomas em porcentagem

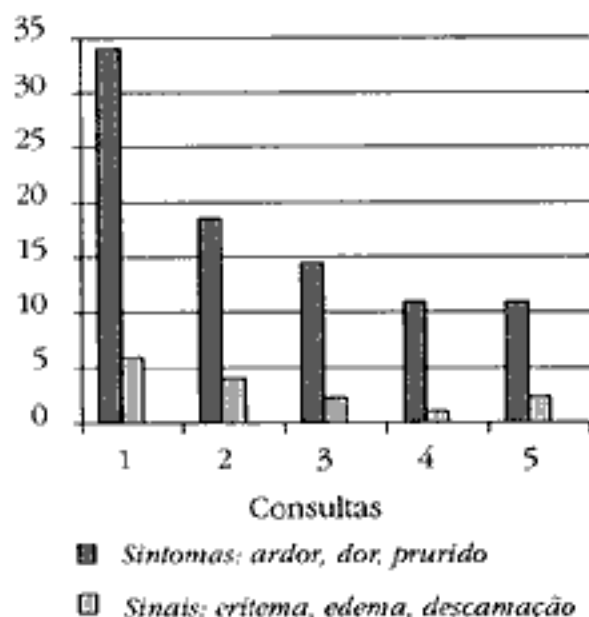


Gráfico 4: Avaliação médica

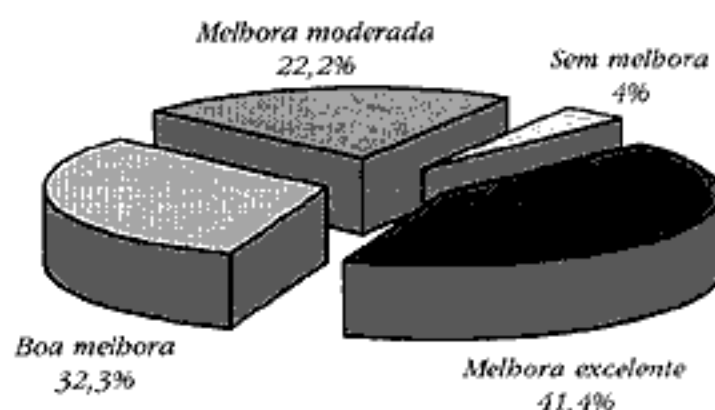


Gráfico 5: Avaliação pelo paciente

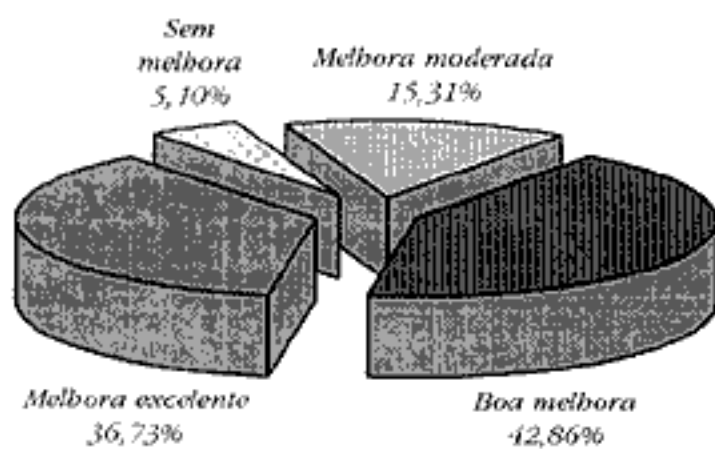
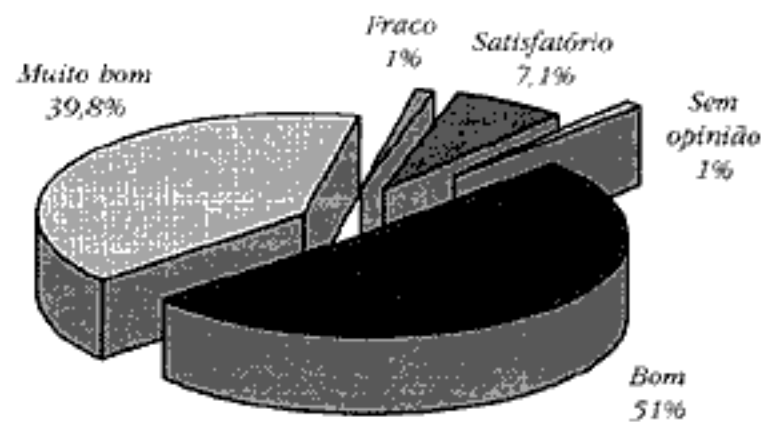


Gráfico 6: Opinião do paciente quanto à aceitação da preparação cosmética



nódulos e cistos. Nas consultas subseqüentes, uma a cada mês, nova avaliação dermatológica foi efetuada, com recontagem do número de lesões e verificação de efeitos adversos locais e sistêmicos. Para efeito de avaliação da efetividade terapêutica apenas a face foi considerada.

Orientou-se no sentido de que o medicamento, na forma cremosa, fosse aplicado, pela manhã e à noite, nas áreas afetadas, após lavagem com água, friccionando-o suavemente até o completo evanescimento.

Para a análise estatística todos os dados foram representados por médias, desvios-padrão, medianas, máximos ou porcentagens. Os métodos estatísticos utilizados foram: 1. análise de variância para amostras repetidas e teste de Scheffé para contrastes, e 2. testes de qui-quadrado. O nível descritivo adotado para significância foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 99 pacientes avaliados, 53,5% (53) eram mulheres, e 46,5% (46) homens, com idade média de 18,9 anos. Do total de casos, 42,4% (42) apresentou acne predominantemente não inflamatória, e 57,6% (57), acne predominantemente inflamatória, com duração média de 42,8 meses. Apresentavam acne em outras localizações além da face (tórax e dorso) 41,4% (41) dos casos. Havia sido submetidos a alguma terapêutica prévia para acne 76,8% (76) dos pacientes (Tabela 1), sendo 22,4% (17) deles com sucesso.

Apresentavam outras doenças 11,1% (11) pacientes, e 12,1% (12) dos pacientes tomavam alguma medicação (Tabela 2, 3). Das 53 mulheres apenas 9,4% (5) faziam uso de anticoncepcional oral (Tabela 4).

Em relação à avaliação mensal das lesões, puderam-se observar reduções numéricas significativas para os comedões fechados e abertos, pápulas e pústulas. Para os comedões abertos pôde-se observar diminuição percentual média de 6% na segunda consulta, 22,8% na terceira consulta, 34,5% na quarta consulta, 43,3% na quinta consulta e 49,2% na sexta e última consulta. Para os comedões fechados as reduções foram semelhantes (Tabela 5 - Gráfico 1). Para as pápulas houve redução percentual, na segunda avaliação, de 30,1%, na terceira avaliação, de 39,6%, na quarta avaliação, de 48,9%, na quinta avaliação, de 55,3% e na sexta e última avaliação, de 65,3%. As pústulas mostraram reduções percentuais semelhantes às das pápulas (Tabela 5 - Gráfico 1). Nódulos e cistos mostraram-se praticamente inalterados.

Em relação à seborréia, na consulta inicial, apenas 8,2% (8/97) dos casos não a apresentavam, 74,2% (72/97) apresentavam intensidade moderada, e 17,5% (11/97) apresentavam forma importante. Na última consulta pôde-se observar que nenhum dos casos apresentava forma intensa, 45,4% (45/91) dos casos apresentavam forma moderada, e 50,5% (46/91) não apresentavam mais essa alteração (Gráfico 2).

Gráfico 7: Opinião do paciente comparação entre a atual terapia e a prévia

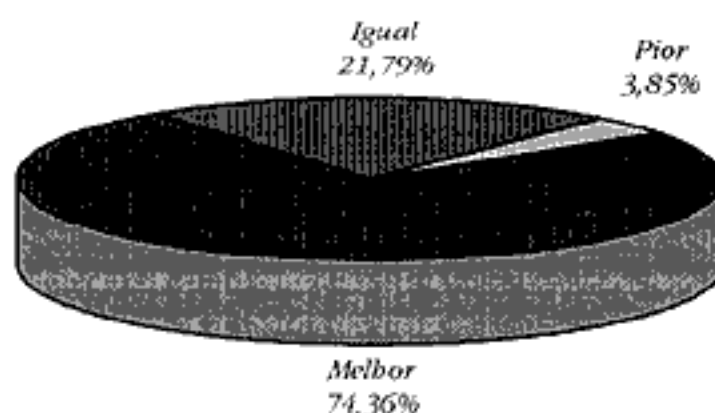
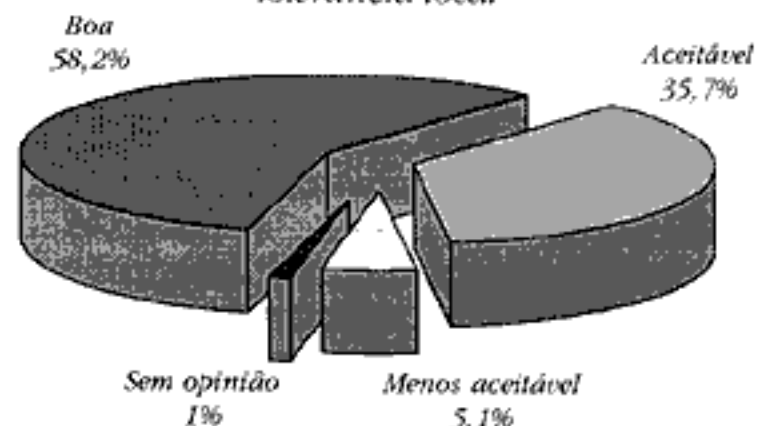


Gráfico 8: Opinião do paciente quanto à tolerância local



Na segunda avaliação apresentaram queixas de ardor, dor, queimação e prurido 33,6% (33/98) dos pacientes, e reações locais com eritema, edema e descamação 6,1% (6/98). Na terceira avaliação apresentaram queixas como ardor e prurido 18,5% (18/97), e reações locais como eritema, edema e descamação 4,1% (4/97) dos pacientes. Na quarta avaliação apresentaram queixas como ardor, queimação e

Tabela 1: Terapia prévia da acne

Terapia prévia da acne	No.	%
Nenhuma	23	23,2
Externa	54	54,5
Interna	1	1
Externa e interna	21	21
Total	99	100

Tabela 2: Doenças associadas

Doenças associadas	No.
Asma	1
Bronquite	1
Ovário policístico	1
Rinite, Obstipação intestinal	1
Rinite alérgica	3
Rinite alérgica, bronquite	1
Sinusite	1
Tinea cruris	1
Defeito mitral + ovário policístico	1

Tabela 3: Medicamentos utilizados

Medicamentos utilizados	No.
Salbutamol	1
Ácido acetilsalicílico	1
Bromidato de fenoterol / Aminofilina	1
Metronidazol	1
Laxante	1
Loratadina	1
Cloridrato de propranolol	1
Levonorgestrel, etinilestradiol	4
Contraceptivo oral não especificado	1

Tabela 4: Contraceptivos orais

Contraceptivos orais	No.	%
Não	48	90,6
Sim	5	9,4
Total	53	100

prurido 14,4% (14/97), e sinais como vermelhidão e descamação 2,1% (2/97) dos pacientes. Na quinta consulta apresentaram queixas como ardência, queimação e prurido 10,9% (10/92), e ocorreu descamação em 1,1% (1/92) dos pacientes. Na sexta e última avaliação apresentaram queixas como ardor e prurido 11% (10/91), e sinais com eritema e descamação 2,2% (2/91) dos pacientes (Gráfico 3). Apenas um paciente necessitou de diminuição na frequência de aplicações do produto e uso de hidrocortisona tópica para melhorar os fenômenos irritativos do ácido azelaico.

Dos 99 pacientes incluídos, 93,9% (93) completaram o estudo, um caso foi prematuramente eliminado por apresentar remissão antes do período previsto, e cinco casos foram descontinuados sendo que apenas um deles por efeito adverso local.

A avaliação médica final do resultado terapêutico (Tabelas 6,7) foi boa e excelente em 73,7% (73/99) dos casos, moderada em 22,2% (22/99) e sem melhora em 4% (4/99), e, pelos pacientes, foi boa e excelente em 79,6% (78/98) dos casos, moderada em 15,3% (15/98) e sem melhora em 5,1% (5/98) (Gráficos 4, 5). Em relação ao aspecto cosmético da preparação, 90,8% (89/98) dos pacientes acharam o medicamento bom e excelente, 7,1% (7/98) acharam satisfatório e 1% (1/98) classificaram-no como fraco (Gráfico 6). Dos pacientes que já haviam experimentado outras terapêuticas, 74,4% (58/78) julgaram a atual terapia melhor, 21,8% (17/78) acharam-na igual e 3,8% (93/78) acharam-na pior (Gráfico 7). Em relação à tolerância local, 58,2% (57/98) dos pacientes acharam-na boa, 35,7% (35/98), aceitável apesar de mínima irritação, e 5,1% (5/98), menos aceitável devido à irritação contínua (Gráfico 8).

DISCUSSÃO

Outros estudos têm demonstrado efeito benéfico do ácido azelaico, usado topicamente, no tratamento da acne. O ácido azelaico diminuiu significativamente o número de lesões não inflamatórias e inflamatórias, levando à melhora da doença.^{11,12} Comparativamente ao peróxido de benzofla, à tretinoína, à eritromicina tópica e à tetraciclina, o ácido azelaico mostrou resultados terapêuticos semelhantes em pacientes com acne leve e moderada, com, entretanto, menor incidência de efeitos adversos locais.^{13,14,15,16,17}

Neste estudo pôde-se verificar significativa diminuição dos comedões, pápulas e pústulas já a partir do primeiro mês de tratamento. Essa diminuição mostrou-se cada vez mais significativa nos exames subsequentes, chegando a uma melhora considerada boa a excelente em 73,7% dos pacientes na avaliação médica.

Houve também melhora significativa da seborréia, elevando-se o percentual de 8,2% de casos sem seborréia, no início do tratamento, para 50,5%, no término do tratamento, além de, nessa ocasião, não haver mais casos de seborréia intensa em comparação com o início da avaliação (17,5% de casos).

Do ponto de vista cosmético, o preparado foi muito bem aceito. Queixas como ardor, dor, queimação e prurido

Tabela 5: Diferenças percentuais médias em relação à fase inicial

	Comedões abertos (%)	Comedões fechados (%)	Pápulas (%)	Pústulas (%)
Consulta 2	-6,0	-8,8	-30,0	-31,2
Consulta 3	-22,8	-20,2	-39,6	-37,2
Consulta 4	-34,5	-40,8	-48,9	-50,1
Consulta 5	-43,3	-44,6	-55,3	-56,5
Consulta 6	-49,2	-53,1	-65,3	-62,4
	* P<0,0001	* P<0,0001	+ P<0,001	P<0,0001

* P<0,0001 para consultas 3,4,5 e 6 em relação à consulta 2
+ p<0,001 para consultas 2,3,5 e 6

Tabela 6: Situação do tratamento ao término do estudo

Situação do tratamento ao término do estudo	No.	%
Descontinuado	5	5
Completado após 5 meses	93	93,9
Prematuramente completado devido à remissão	1	1
Total	99	99,9

Tabela 7: Causas da descontinuidade do tratamento

Causas da descontinuidade do tratamento	No.
Eventos adversos	1
Falta de eficácia	2
Falta de aderência	0
Desvio de protocolo	1
Outras razões	1

foram relatadas com maior frequência na segunda consulta em 33 casos (33,6%); entretanto, sinais como eritema, edema e descamação foram observados em apenas 6,1% dos casos. Nas consultas subseqüentes houve diminuição das queixas e dos efeitos adversos locais, sendo que na última consulta apenas 11% dos casos relatavam ardor e prurido e 2,2% dos casos apresentavam eritema e descamação. Provavelmente a sintomatologia se deve ao caráter ácido do medicamento, e pode-se observar que é de curta duração e melhora com a persistência do uso. Consideram-se efeitos colaterais apenas os sinais clínicos observados e verifica-se que, como relatado anteriormente, aconteceu num número pequeno de casos, havendo também melhora gradativa e maior tolerância com a continuação do uso. Não foram observados efeitos adversos sistêmicos, podendo ser utilizado nos meses de maior insolação,¹⁸ na gravidez e lactação,¹⁹ e por períodos bastante prolongados.²⁰

CONCLUSÕES

A acne vulgar acomete cerca de 80% dos adolescentes em algum grau. Mesmo nas formas leves e moderadas, causa grande desconforto aos seus portadores em fase tão importante da vida, quando a auto-imagem está sendo formada e fortalecida. Tratamentos tópicos bem conduzidos resultam em melhora e mesmo cura da doença; entretanto, freqüentemente causam irritação, manchas na pele e fotossensibilidade.^{16,21}

Demonstra-se que o ácido azelaico é medicamento de uso tópico eficaz e seguro para o tratamento da acne vulgar nos seus graus leves e moderados, sendo praticamente desprovido de efeitos adversos locais e sistêmicos. Além do uso isolado na indução da remissão da enfermidade, poderá também ser utilizado na manutenção da remissão e em associação com tratamentos sistêmicos. □

Agradecimentos

À Sra. Paula G. Strassman, pela confecção da análise estatística e tabulação dos dados.

À Dra. Sun Rei Dim, pelo auxílio prestado e confecção de gráficos e tabelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. *Textbook of Dermatology*. 5th ed. London: Blackwell Scientific 1992:1717-35.
2. Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1992:1477-92.
3. Nazarro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(6):1033-4.
4. Detmar M, Müller R, Stadler R, Orfanos CE. Dicarboxylic acids modulate protein synthesis and inhibit proliferation of keratinocytes *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1986;87:136.
5. Mayer-da-Silva A, Gollnick H, Detmar M et al. Another anti-acne property of azelaic acid: modulation of keratinization. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and related disorders*. London: Martin Dunitz 1989:249-54.
6. King K, Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora *in vivo* and *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1985;84:438.
7. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The *in vitro* antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol* 1986;115:551-6.
8. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ. The interaction of azelaic acid with *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1989;92:446.
9. Stamatiadis D, Bulteau-Portois MC, Mowszowiez I. Inhibition of 5 alpha reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1989;119:627-32.
10. Limburg JA, Zettergen JG, Swanson JE, Rizer RI. Topical effects of 6-methylene progesterone and azelaic acid on hamster ear sebaceous gland lipogenesis and morphology. *J Invest Dermatol* 1989;92:472.
11. Marsden JR, Shuster S. The effect of azelaic acid on acne. *Br J Dermatol* 1983;109:723-4.
12. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989;143:31-4.
13. Cavicchini S, Caputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989;143:40-4.
14. Blandon PT, Burke BM, Cunliffe WJ, Foster RA, Holland KT, King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986;114:494-9.
15. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989;143:35-9.
16. Hjorth N, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989;143:45-8.
17. A multicentre, controlled, double blind comparison of topical azelaic acid with topical erythromycin in the treatment of papulopustular acne. *Klinisches Dossier Schering* 1990;8943.
18. Sellem A. Skinoren® (Azelan®) et exposition solaire. *Extrait des Comptes Rendus de Thérapeutique et de Pharmacologie Clinique* 1991;1(92).
19. Mingrone G, Greco AV, Nazarro-Porro M, Passi S. Toxicity of azelaic acid. *Drugs Exp Clin Res* 1983;9:447-55.
20. Passi S, Nazarro-Porro M, Picardo M, Mingrone G, Fassella P. Metabolism of straight saturated medium chain length (C9 to C12) dicarboxylic acids. *J Lipid Res* 1983;34(9):1140-7.
21. Gollnick H, Grampe K. Azelaic acid for treatment of acne: comparative trials. *J Dermatol Treat* 1989;1:27-30.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

José A. Sanches Jr.

Rua Monte Alegre, 454 / 301

São Paulo SP 05014-000