

# Estudo clínico aberto multicêntrico da efetividade e tolerabilidade do gel de adapaleno a 0,1%\* em pacientes com acne vulgar\*\*

## *Multicentric open clinical study of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel\* in patients with acne vulgaris\*\**

Marcia Ramos-e-Silva<sup>1</sup>Bernardo Faria Gontijo Assunção<sup>4</sup>Clarisse Zaitz<sup>7</sup>Sueli Coelho da Silva Carneiro<sup>2</sup>Alberto Eduardo Cox Cardoso<sup>5</sup>Iphis Campbell<sup>8</sup>Humberto Antonio Ponzio<sup>3</sup>Fernando Augusto de Almeida<sup>6</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - O adapaleno é um derivado do ácido naftóico, com propriedades biológicas similares às do ácido retinóico e utiliza-se no tratamento da acne vulgar.

**OBJETIVOS** - Avaliar a eficácia e a tolerabilidade do adapaleno 0,1% gel no tratamento da acne vulgar leve à moderada, em pacientes residentes no Brasil. **MATERIAIS E MÉTODOS** - Os pacientes aplicaram o gel à noite, durante 12 semanas, e foram avaliados quanto à efetividade pelo número de lesões em cada visita e quanto à tolerabilidade ao produto nas consultas da segunda e da décima segunda semana.

**RESULTADOS** - Dos 125 pacientes, 81,6% completaram as 12 semanas de tratamento, e 10,4% dos casos terminaram o estudo antes do período estabelecido por estarem livres de lesões. Os resultados permitem confirmar a marcante atividade antiinflamatória, antiproliferativa e na diferenciação celular dos ceratinócitos. Houve diminuição dos comedões e das lesões inflamatórias, com resposta satisfatória no eritema, no ressecamento e na descamação da pele. Efeitos adversos pouco graves foram relatados em apenas 9,6% dos pacientes.

**CONCLUSÕES** - O adapaleno, neste estudo e nos vários que o antecederam, vem-se mostrando uma das melhores opções de tratamento tópico para os casos leves a moderados de acne vulgar.

**Palavras-chave:** acne vulgar; terapêutica; tretinoína.

**Summary:** **BACKGROUND** - Adapalene, a naftoic acid derivative with biological properties similar to those of the retinoic acid, is indicated in the treatment of acne vulgaris.

**OBJECTIVES** - The present study was carried out to evaluate the therapeutic action of adapalene 0.1% gel and its tolerability in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in patients living in Brazil.

**MATERIAL AND METHODS** - Patients applied the gel at night for 12 weeks; and were evaluated regarding the efficacy and tolerability of the product according to the number of lesions observed at each of the 2-week and 12-week visits.

**RESULTS** - Out of 125 patients, 81.6% completed 12 weeks of therapy and 10.4% of the cases left the study before week 12 because they were found to be lesion-free. Results allow us to confirm its effect upon keratinocyte cellular differentiation with antiinflammatory and antiproliferative properties. Adapalene induces a marked decrease in comedos and inflammatory lesions. Mild adverse events were reported in less than 10% of patients.

**CONCLUSION** - Adapalene has been shown to be one of the best topical therapies for mild or moderate acne both in the present study and in previous studies.

**Key-words:** acne vulgaris; therapeutics; tretinoin.

Recebido em 12.12.2001. / Received in December, 12<sup>th</sup> of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.12.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in December, 10<sup>th</sup> of 2002.

\* Differin gel®

\*\* Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de São Paulo; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal de Alagoas; Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; e Universidade Federal de Brasília. / "Universidade Federal do Rio de Janeiro"; "Universidade Federal do Rio Grande do Sul"; "Universidade Federal de São Paulo"; "Universidade Federal de Minas Gerais"; "Universidade Federal de Alagoas"; "Santa Casa de Misericórdia de São Paulo"; e "Universidade Federal de Brasília".

<sup>1</sup> MD, PhD - Professor Adjunto e Chefe - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, HUCFF-UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. / MD, PhD - Associate Professor and Head of Dermatology Service and Post-Graduation Course, "HUCFF-UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro", Rio de Janeiro, RJ.

<sup>2</sup> MD, PhD - Dermatologista - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, HUCFF-UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro; e Professor Adjunto - Serviço de Dermatologia, HUPE-UERJ, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. / MD, PhD - Dermatologist - Dermatology Service and Post-Graduation Course, HUCFF-UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro; and Associate Professor - Dermatology Service, "HUPE-UERJ, Universidade do Estado do Rio de Janeiro", Rio de Janeiro, RJ.

<sup>3</sup> MD - Professor Adjunto de Dermatologia - ULBRA, Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, RS. / MD - Associate Professor of Dermatology - "ULBRA, Universidade Luterana do Brasil", Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> MD, PhD - Professor Adjunto - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. / MD, PhD - Associate Professor - Dermatology Service and Post-Graduation Course, "Universidade Federal de Minas Gerais", Belo Horizonte, MG.

<sup>5</sup> MD, PhD - Professor Adjunto - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP. / MD, PhD - Associate Professor - Dermatology Service and Post-Graduation Course, "Universidade Federal de São Paulo", São Paulo, SP.

<sup>6</sup> MD, PhD - Professor Titular e Chefe - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL. / MD, PhD - Titular Professor and Head of Dermatology Service and Post-Graduation Course, "Universidade Federal de Alagoas", Maceió, AL.

<sup>7</sup> MD, PhD - Professor Adjunto - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP. / MD, PhD - Associate Professor - Dermatology Service and Post-Graduation Course, "Santa Casa de Misericórdia de São Paulo", SP.

<sup>8</sup> MD - Dermatologista - Serviço de Dermatologia e Curso de Pós-Graduação, Hospital da Universidade Federal de Brasília, Brasília, DF. / MD - Dermatologist - Dermatology Service and Post-Graduation Course, "Hospital da Universidade Federal de Brasília", Brasília, DF.

©2003 by Anais Brasileiros de Dermatologia

## INTRODUÇÃO

A acne é doença genético-hormonal, de localização pilosebácea, caracterizada pela formação de comedões, pápulas e cistos. Quando há inflamação mais intensa, formam-se pústulas e abscessos que regridem em geral deixando cicatrizes. É doença típica dos adolescentes, de elevadíssima frequência (85%), que acomete tanto os do sexo feminino (60%) quanto os do masculino (70%). Embora mais precoce na adolescência feminina, aos 14 anos, do que na masculina, aos 16 anos, é o sexo masculino que apresenta as formas mais intensas e graves de acne. Observa-se regressão espontânea após os 20 anos de idade, e tem sido referido que é incomparavelmente mais usual nos caucasianos do que nos amarelos e negros.<sup>1,2,3,4</sup> Lucky *et al.*, em 1997,<sup>5</sup> no entanto, acompanharam 900 adolescentes durante cinco anos e não encontraram diferenças raciais ou nos níveis hormonais, mas constataram que houve aumento progressivo do número de lesões com a idade e a maturidade.

A seborréia caracteriza-se pelo aumento do fluxo sebáceo, que confere à pele aspecto luzidio, brilhante e sedoso, poros foliculares dilatados e pápulas amareladas e umbilicadas, que correspondem à hiperplasia das glândulas sebáceas. As áreas mais atingidas são a face, o couro cabeludo e a região superior do tronco.

É nos folículos pilosos que se instalam as lesões de acne decorrentes do aumento da secreção sebácea, da hiperqueratose do canal folicular com retenção do sebo e do desenvolvimento da flora bacteriana, que provoca alterações químicas do sebo, elevando os níveis dos ácidos graxos livres. Esse aumento da secreção sebácea é a mudança inicial, e sua retenção na glândula por obliteração acroinfundibular leva à formação do comedão. A partir da multiplicação de germes, principalmente do *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), que libera ácidos graxos livres irritantes, forma-se a pápula-pústula.<sup>6,7,8</sup> É provável que não haja influência de excesso de andrógenos nesse processo, apesar de serem verificados níveis plasmáticos de testosterona mais elevados em homens com acne do que nos controles.<sup>6</sup> Os ácidos graxos livres, principalmente C8 e C14, podem provocar até destruição da glândula e mesmo formar um granuloma na derme. Sabe-se que há dois tipos de *P. acnes*, o *P. acnes* I e o *P. acnes* II, este último com maior potência lipolítica,<sup>6,9-12</sup> e que no processo de acnegenese tomam parte também os estafilococos, muitos dos quais coagulase-positivos.<sup>12</sup> A resposta imunológica ao *P. acnes* tem sido revelada pela presença de elevados títulos de anticorpos fixadores de complemento, pela ativação direta do sistema do complemento, pela inibição da migração de macrófagos e transformação blástica linfocitária.<sup>1,2,3,4,6,8,13,14</sup>

A acne é a doença dermatológica mais comum e, apesar de poder estar presente em todas as idades, tem alta prevalência na segunda e menor na terceira década de vida.<sup>1,3,4,15,16</sup> Sua susceptibilidade é determinada geneticamente. É quadro que não ameaça a integridade física do paciente, mas afeta profundamente sua integridade psíquica por causar importante alteração da aparência e da auto-esti-

## INTRODUCTION

Acne is a disease of genetic and hormonal origin involving the pilosebaceous apparatus and characterized by the formation of comedos, papules, and cysts. In cases with more severe inflammation, pustules and abscesses develop, generally resulting in scars. It is a very frequent disease (85% of the population), which typically occurs in teenagers, affecting approximately 60% of women and 70% of men. Although it occurs earlier in girls (14 years old) than in boys (16 years old), the most severe and serious forms of acne are observed in boys. Spontaneous regression of acne is seen after the age of twenty, and it has been reported that acne is incomparably more common in Caucasians than in individuals of African or Oriental origin.<sup>1,2,3,4</sup> In 1997 Lucky *et al.*<sup>5</sup> observed nine hundred teenagers for five years and did not find any difference among individuals of different races or in the hormone levels. However they did notice a progressive increase in the number of lesions correlated to age and maturity.

Seborrhea is characterized by an increased sebaceous flow resulting in shiny, silky, and bright skin, dilated follicular pores, and umbilicated yellow papules, which correspond to the hyperplasia of sebaceous glands. The face, scalp and upper trunk are the most affected areas.

Hair follicles are the site of acne lesions due to increased sebaceous activity and hyperkeratosis of the follicular duct. The latter process is accompanied by sebum retention and development of bacterial flora induces chemical changes in the sebum with increased free fatty acid levels. The increase in sebaceous secretion is the initial change, and sebum retention due to acroinfundibular obliteration results in the formation of comedos. With bacterial multiplication, mainly of *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), that releases irritant free fatty acids, a papule-pustule develops.<sup>6,7,8</sup> The excess of androgens is likely to have no role in this process, although higher plasma levels of testosterone are found in men with acne than in controls.<sup>6</sup> The free fatty acids, mainly C8 and C14, can induce gland destruction and even granuloma in the dermis. Two types of *P. acnes*, *P. acnes* I and *P. acnes* II, are known, the latter having greater lipolytic potency.<sup>6,9-12</sup> It is also known that *Staphylococcus*, many of which are coagulase-positive, take part in acnegenesis.<sup>12</sup> The immune response to *P. acnes* has been confirmed by high titres of complement-fixing antibodies, direct activation of the complement system, inhibition of macrophage migration, and lymphocytic blast transformation.<sup>1,2,3,4,6,8,13,14</sup>

Acne is the most common skin disease and although it can occur at any age, the highest prevalence of the disease is in the second decade of life, and somewhat less in the third decade.<sup>1,3,4,15,16</sup> Individual susceptibility to the disease is genetically determined. It does not threaten the patient's physical integrity but deeply affects individual psychic integrity by markedly altering the patient's facial aspect and self-esteem. Therefore, the emotional factors trigge-

ma. Não se devem desprezar, portanto, os fatores emocionais, que muitas vezes desencadeiam ou agravam a acne. O aspecto físico, em especial o da face, altera-se no início pelas lesões em atividade e depois pelas conseqüentes cicatrizes permanentes de lesões em geral não tratadas. Os estigmas físicos e psicológicos dessa afecção podem ser prevenidos por seu fácil diagnóstico clínico precoce e pela instituição da terapêutica logo ao começar a doença.<sup>1,17,18</sup>

A erupção é polimorfa e caracteriza-se pela presença de comedões (cravos), pápulas, pústulas e cistos, com graus variáveis de inflamação e cicatrizes. A lesão inicial é o comedão, que é constituído de sebo e queratina. Glândulas sebáceas ativas são necessárias para o desenvolvimento da acne, e certas frações do sebo, tais como o squaleno e o ácido linoléico, têm papel relevante na formação do comedão. As pápulas e pústulas decorrem da inflamação dos comedões, enquanto os cistos, de uma retenção maior do sebo em determinados folículos sebáceos.<sup>3,4,8</sup> A acne localiza-se na face, principalmente na fronte, regiões malares e mento, e no tronco. O diagnóstico é clínico e se baseia na idade em que surgem as lesões, em seu polimorfismo e suas localizações. É doença crônica com períodos de exacerbação e acalmia.<sup>3,4,11,13,14,16,19</sup>

O ácido retinóico all-trans tópico (ou tretinoína) é efetivo no tratamento da acne, promovendo a descamação do epitélio anormal, alterando o microclima do microcomedo e favorecendo a penetração de outras drogas, como antimicrobianos.<sup>20,21,22,24,25</sup>

Em 1995, foi lançada uma nova molécula derivada do ácido naftóico, o adapaleno, com propriedades biológicas similares às do ácido retinóico. Suas propriedades farmacológicas conferem-lhe habilidade para controlar, em especial, a diferenciação celular epidérmica, mas também sua proliferação e para prevenir e eliminar comedões, além de ter eficiente atividade antiinflamatória.<sup>26,27,28</sup> A partir dessas constatações, muitas investigações com o novo medicamento foram realizadas na Europa e nos Estados Unidos; algumas multicêntricas, umas abertas, outras em estudos duplos cegos, comparando sua eficácia e grau de irritabilidade cutânea com os dos retinóides e veículos.<sup>29-41</sup> No Brasil foi feito o presente protocolo clínico multicêntrico aberto para avaliação da efetividade e tolerabilidade do adapaleno 0,1% em gel em pacientes com acne vulgar, residentes no Brasil, expostos às condições de um país com áreas de clima tropical e temperado, o que poderia levar a efeitos adversos, dada a maior fotossensibilidade. Além disso, as características populacionais, alimentares e de outros hábitos são bastante diferentes das dos estudos anteriores. Sete centros universitários brasileiros participaram do projeto, a saber: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Alagoas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Hospital da Universidade Federal de Brasília.

*ring or worsening acne should not be neglected. Physical appearance, especially of the face, is first affected by active lesions and later by permanent scars of generally untreated lesions. Physical and psychological sequelae can be prevented when the disease is diagnosed at an early stage and appropriately treated since the onset of the disease.*<sup>1,17,18</sup>

*Skin eruption is polymorphic and characterized by comedones (blackheads), papules, pustules and cysts, with variable degrees of inflammation and scars. The initial lesion is a comedo composed of sebum and keratin. Active sebaceous glands are necessary for the development of acne. Certain fractions of the sebum, such as squalene and linoleic acid, play an important role in the formation of the comedo. Papules and pustules result from the inflammation of comedones while cysts result from greater retention of sebum within some sebaceous follicles.*<sup>3,4,8</sup> *Acne is generally located on the face, mainly on the forehead, cheeks, chin and the trunk. Its diagnosis is clinical and based on the time of onset of the lesions, as well as their polymorphism and location. It is a chronic disease with periods of recurrence and remission.*<sup>3,4,11,13,14,16,19</sup>

*Topical all-trans retinoic acid (or tretinoin) is effective in the treatment of acne, promoting the desquamation of the abnormal epithelium, modifying the microenvironment of the microcomedo, and favouring the penetration of other drugs, such as antimicrobial agents.*<sup>20,21,22,24,25</sup>

*In 1995, a new molecule derived from naftoic acid, adapalene, with biological properties similar to those of the retinoic acid was introduced. Its pharmacological properties enable adapalene to control the differentiation and proliferation of epidermal cells in particular, as well as to prevent and eliminate comedones. It also has efficient antiinflammatory activity.*<sup>26,27,28</sup> *Based on these findings several studies for the evaluation of this new agent were carried out in Europe and the United States. Some open and double-blind multicentric research compared the efficacy and the degree of skin irritability of this agent with those of retinoids and vehicles.*<sup>29-41</sup> *The present Brazilian, multicentric, open and clinical study was performed to evaluate the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel in acne vulgaris patients who live in Brazil. As such they are exposed to the conditions of a country with areas of tropical and temperate climate, which could induce adverse events due to increased photosensitization. In addition, the characteristics of the Brazilian population, namely its nutritional features and other habits, differ from those seen in previous studies. Seven university centers participated in the project: University Hospital Clementino Fraga Filho of the Federal University of Rio de Janeiro, Federal University of Rio Grande do Sul, Federal University of São Paulo, Federal University of Minas Gerais, Federal University of Alagoas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo and Hospital of the Federal University of Brasília.*

## OBJETIVO

Avaliar a ação terapêutica do gel de adapaleno a 0,1% e sua tolerabilidade no tratamento da acne vulgar leve a moderada em pacientes residentes no Brasil.

## Justificativa

Há vários trabalhos sobre a eficácia e tolerabilidade do adapaleno nos diversos tipos de acne, mas nenhum com pacientes com os tipos de pele e condições climáticas e alimentares a que está sujeita a população brasileira, que são muito diferentes das da população européia e americana, junto às quais a maioria dos trabalhos foi realizada.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo multicêntrico aberto, não comparativo, realizado em sete centros universitários. Os 125 pacientes apresentavam diagnóstico de acne vulgar, foram avaliados em quatro visitas - pré-tratamento e nas segunda, sexta e décima segunda semanas - e foram instruídos a usar gel de adapaleno a 0,1% uma vez à noite durante 12 semanas.

Os pacientes incluídos neste estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- pacientes de ambos os sexos com idade superior a 12 anos;
- pacientes com diagnóstico de acne vulgar variando de leve a moderada;
- pacientes com no mínimo 20 lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados) e cinco lesões inflamatórias (pápulas, pústulas) na face.

Não puderam ser incluídos no estudo os pacientes que apresentassem:

- alergia ou sensibilidade a qualquer componente do adapaleno gel a 0,1%.
- uso de qualquer outro tratamento tópico ou sistêmico para acne até 15 e 30 dias, respectivamente, do início do estudo;
- incapacidade de seguir o protocolo;
- gravidez;
- uso de substâncias como acetato de ciproterona e desogestrel.

A gravidade da acne dos pacientes no início do estudo foi avaliada pelo número de lesões. A sensibilidade da pele da face dos pacientes ao produto foi verificada quanto ao surgimento de eritema, ressecamento, descamação e queimação. Os pacientes receberam um tubo de 30g de gel de adapaleno a 0,1% e foram instruídos a aplicar o gel à noite durante 12 semanas. Também lhes foi entregue um frasco de loção não lipídica para limpeza da pele com instruções de com ela lavarem a face todas as noites, enxaguá-la, secá-la, e, após 10 minutos, aplicar o gel de adapaleno a 0,1%.

Os pacientes foram avaliados quanto à efetividade, pelo número de lesões, e quanto à tolerabilidade ao produto nas consultas da segunda e da décima segunda semana. O retorno na sexta semana teve o propósito de assegurar a adesão ao tratamento e verificar a tolerabilidade ao produto. Na consulta final, na décima segunda semana, os investigadores fizeram a avaliação da impressão global, e os pacientes preencheram um

## OBJECTIVE

The present study aimed to evaluate the therapeutic action of adapalene 0.1% gel and its tolerability in the treatment of mild or moderate acne vulgaris in patients living in Brazil.

## Justificative

There are many articles on the efficacy and tolerability of adapalene for various types of acne. However none of them deal with patients having the skin types, nutritional habits and climatic-condition exposure of the Brazilian population. It is important to emphasize how very different this population is from those seen in the European and North-American-based populations used in most of the previous studies.

## PATIENTS AND METHODS

The present study was a noncomparative multicentric open and clinical trial performed at seven university centers. The 125 patients with acne vulgaris were evaluated during the following four visits: before treatment and on weeks 2, 6, and 12, upon which patients were instructed to apply adapalene 0.1% gel once daily at night for 12 weeks.

The following inclusion criteria were used:

- male and female patients aged 12 years;
- patients with mild or moderate acne vulgaris;
- patients with at least 20 noninflammatory lesions (open and closed comedos) and five inflamed lesions (papules, pustules) in the face.

Patients were excluded from the study in the following cases:

- allergy or hypersensitivity to any components of adapalene 0.1% gel;
- use of any other topical or systemic therapy for acne within 15 and 30 days, respectively, before the beginning of the study;
- inability to follow the protocol;
- pregnancy;
- use of substances, such as cyproterone acetate and desogestrel.

The severity of acne at the beginning of the study was evaluated by counting the number of lesions. The sensitivity of patient's facial skin to the product was evaluated for erythema, dryness, desquamation, and burning sensation. All patients received a 30-g tube of adapalene 0.1% and were instructed to apply the gel at night for 12 weeks. All patients also received a bottle of non-lipidic lotion for skin cleansing. All patients were instructed to wash their faces with the lotion, rinse and dry them every night and apply adapalene 0.1% gel 10 minutes after washing.

All patients were evaluated for efficacy, number of lesions, and tolerability of the product at the 2-week and the 12-week visits. At the 6-week visit, the objective was to ensure therapy compliance and check product tolerability. At the final visit (12-week visit), the investigators evaluated the global impression and all patients completed a ques-

**Tabela 1: Dados demográficos (n = 125 pacientes).**  
**Table 1: Demograph data (n = 125 patients).**

Idade / Age (anos) / (years)	Média ± dp / mean ± SD	19,4 ± 5,1	
	Amplitude / range	12 – 41	
Sexo / Gender	Masculino / male	Nº	%
	Feminino / female	51	40,8
		74	59,2
Raça / Race	Branca / White	93	74,4
	Negra / Black	15	12,8
	Amarela / Yellow	5	4,1
	Hispânica / Hispanic	1	0,8
	Outra / Other	8	6,6
	Sem informação / not reported	3	

questionário para medir a aceitabilidade e a satisfação com o resultado do tratamento com gel de adapaleno a 0,1%.

## RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo multicêntrico 125 pacientes em sete centros universitários brasileiros. Desses pacientes, 81,6% completaram as 12 semanas de tratamento. Do grupo restante, que não completou o tempo total de uso da medicação, 10,4% dos casos terminaram o estudo antes do período estabelecido por estarem sem lesões, 3,2% interromperam o tratamento por falta de eficácia, 4% por efeito adverso e um caso de violação de protocolo (0,8%), pois o paciente não aderiu corretamente ao estudo.

### Dados demográficos

Amédia de idade dos pacientes incluídos no protocolo foi de 19,4 anos, com variação entre 12 e 41 anos. Houve ligeiro predomínio de pacientes do sexo feminino (59,2%). A raça branca predominou com 76,2% dos casos (Tabela 1).

### Número de lesões faciais

A avaliação da gravidade e da melhora das lesões foi feita por meio da contagem das lesões faciais.

### Lesões não inflamatórias

O número médio de comedões abertos e fechados decresceu significativamente após as 12 semanas de tratamento. O número total de lesões não inflamatórias diminuiu de 41,2 lesões no pré-tratamento, para 20,2 lesões ao final do estudo (Tabela 2, Gráfico 1).

### Lesões inflamatórias

Tanto as pápulas como as pústulas apresentaram decréscimo estatisticamente significativo em suas médias ao final do estudo. O total das lesões inflamatórias apresentava média de 15,9 lesões no pré-tratamento, diminuindo para 7,6 lesões no pós-tratamento (Tabela 3, Gráfico 2).

### Avaliação da tolerabilidade da pele facial ao produto

A tolerabilidade da pele da face dos pacientes ao gel de adapaleno a 0,1% foi analisada quanto à presença de eritema, ressecamento, descamação e queimação.

### Eritema

Eritema foi descrito como vermelhidão anormal da pele e classificado como: ausente (nenhum eritema), leve

tionnaire in which the acceptability of and satisfaction with adapalene 0.1% gel were observed.

## RESULTS

One hundred and twenty-five patients from seven Brazilian University centers were admitted to the present study. Out of all patients, 81.6% completed 12 weeks of therapy. Out of the remaining patients who did not complete 12 weeks

of therapy, 10.4% of patients completed the study before week-12 because they were found to be free of lesions; 3.2% of patients discontinued the treatment because of inefficacy; 4% of patients had adverse events; and one patient (0.8%) violated the protocol.

### Demograph data

The mean age of patients admitted to the present study was 19.4 years (range: 12-41 years). Female patients (59.2%) and white patients (76.2%) predominated (Table 1).

### Number of facial lesions

Severity of lesions and improvement with therapy was evaluated by counting the number of facial lesions.

### Noninflammatory lesions

The mean number of open and closed comedos was significantly reduced after 12 weeks of therapy. The total number of noninflammatory lesions decreased from 41.2 lesions before treatment to 20.2 lesions at the end of the study (Table 2, Graph 1).

### Inflammatory lesions

Both papules and pustules showed a statistically significant decrease in their counts at the end of the study. The mean total of inflammatory lesions decreased from 15.9 lesions before treatment to 7.6 lesions after treatment (Table 3, Graph 2).

### Evaluation of facial skin tolerance to the product

The facial skin tolerability to adapalene 0.1% gel was evaluated for the presence of erythema, dryness, desquamation, and burning feeling.

### Erythema

Erythema is defined as an abnormal redness of the skin, and the following score scale was used: none (no ery -

**Tabela 2: Contagem das lesões faciais – Lesões não inflamatórias / Table 2: Count of facial lesions - Noninflammatory lesions**

		Visita 1 / Visit 1 Pré-tratam./Pretreat.	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2	Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12	Comparação estatística statistical comparison*
Comedões abertos <i>Open comedos</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	24,9 ± 25,4 0 – 153	22,2 ± 30,0 0 – 264	12,3 ± 20,7 0 – 180	p < 0,001
Comedões fechados <i>Close comedos</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	16,3 ± 16,2 0 – 97	15,2 ± 16,8 0 – 70	7,9 ± 10,3 0 – 70	p < 0,001
Total de lesões <i>Total of lesions</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	41,2 ± 31,4 20 – 203	37,5 ± 38,8 4 – 332	20,2 ± 25,5 0 – 210	p < 0,001

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's test: significant comparisons (pretreatment vs week 12)*

(levemente róseo), moderado (vermelhidão definida, facilmente conhecida), grave (vermelhidão intensa). Dos pacientes que apresentaram eritema a melhora foi estatisticamente significativa ao final do estudo, comparando-se com a segunda semana (Tabela 4, Gráfico 3).

### Ressecamento

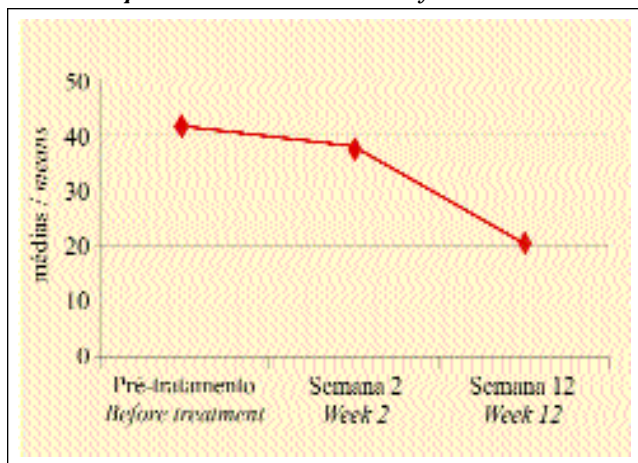
Ressecamento foi definido como a sensação de tensão e/ou rachadura da pele, e pontuado pelo pesquisador como: ausente (nenhum ressecamento), leve (ressecamento leve, mas definido), moderado (ressecamento moderado), grave (ressecamento marcante). Na comparação entre o ressecamento presente na segunda e na décima segunda semana, a melhora observada foi altamente significativa (Tabela 5, Gráfico 4).

*thema*), *mild* (pink skin), *moderate* (easily identified definite redness), *severe* (marked redness). As for erythema, a statistically significant improvement was seen in erythema scores obtained at the end of the study, as compared to those obtained at week 2 (Table 4, Graph 3).

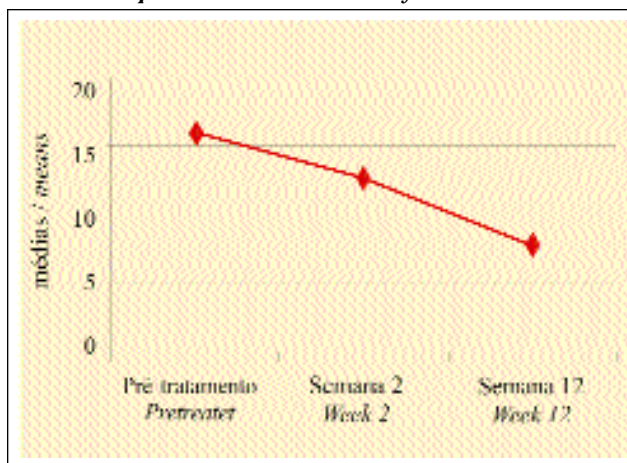
### Dryness

*Skin dryness is defined as a stretching feeling and/or skin fissure, and the following score scale was used: none* (no skin dryness), *mild* (definite mild roughness), *moderate* (moderate roughness), *severe* (marked roughness). A highly significant improvement of skin dryness was found when comparing scores obtained at week 2 and week 12 (Table 5, Graph 4).

**Gráfico 1: Total de lesões faciais / não inflamatórias  
Graph 1: Total of noninflammatory facial lesions**



**Gráfico 2: Total de lesões faciais inflamatórias  
Graph 2: Total of inflammatory facial lesions**





**Tabela 3: Contagem das lesões faciais – Lesões inflamatórias / Table 3: Count of facial lesions - Inflammatory lesions**

		Visita 1 / Visit 1 Pré-tratam./Pretreat.	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2	Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12	Comparação estatística statistical comparison*
Pápulas <i>Papules</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	10.3 ± 16.7 0 - 133	7.9 ± 6.6 0 - 40	4.4 ± 4.5 0 - 24	p < 0.001
Pústulas <i>Pustules</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	5.7 ± 5.3 0 - 33	4.7 ± 5.4 0 - 27	3.2 ± 4.8 0 - 25	p < 0.001
Total de lesões <i>Total of lesions</i>	média ± dp Amplitude <i>mean ± SD range</i>	15.9 ± 19.3 0 - 150	12.6 ± 10.1 0 - 52	7.6 ± 7.4 0 - 43	p < 0.001

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's test: significant comparisons (pretreatment vs week 12)*

**Descamação**

Tendo sido definida como o desprendimento da porção mais superficial da epiderme, ou seja, do estrato córneo, o pesquisador utilizou a seguinte pontuação para a descamação: ausente (nenhuma descamação), leve (desprendimento mal perceptível, notado apenas com escoriação leve ou fricção), moderado (desprendimento óbvio, mas não profuso), grave (produção intensa de escamas). A descamação também apresentou melhora bastante significativa entre a segunda semana e o final do estudo (Tabela 6, Gráfico 5).

**Desquamation**

*Desquamation is defined as the shedding of the most superficial layer of the epidermis, that is, the stratum corneum. The following scale was used in the evaluation of desquamation: none (no desquamation), mild (almost imperceptible shedding characterized by mild excoriation or friction), moderate (obvious, but not abundant, shedding), severe (marked production of scales). A statistically significant improvement of desquamation was seen from the second week up to the end of the study (Table 6, Graph 5).*

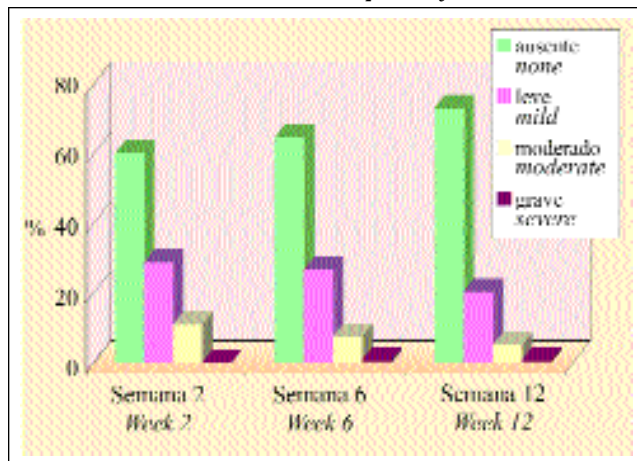
**Sensação de queimação**

A queimação foi classificada pelo pesquisador com base na descrição do indivíduo e pontuada como: ausente (nenhuma queimação), leve (leve calor, sem incômodo), moderada (calor definido, discreto incômodo), grave (quen-

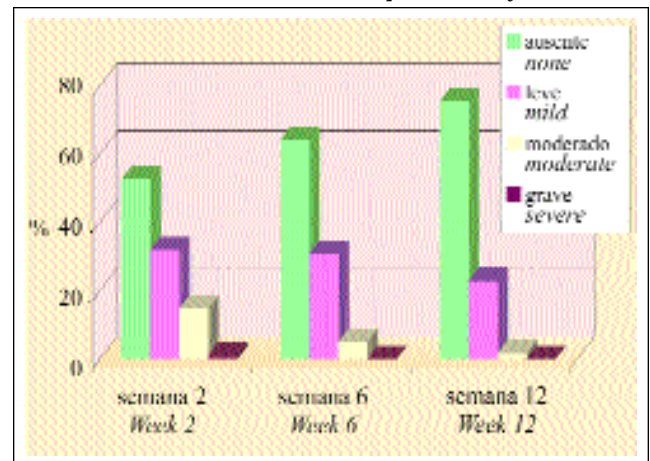
**Sting/burning feeling**

*The sting/burning feeling was evaluated by the investigator on the basis of the patient's description of the symptom: none (no sting/burning feeling), mild (warmth, sting feeling, with no discomfort), moderate (definite heat, sting,*

**Gráfico 3: Eritema / Graph 3: Erythema**



**Gráfico 4: Ressecamento / Graph 4: Skin dryness**



**Tabela 4: Avaliação da pele da face – Eritema / Table 4: Evaluation of the face skin - Erythema**

	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2		Visita 3 / Visit 3 Semana 6 / Week 6		Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12		Comparação estatística <i>statistical comparison*</i>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escores Ausente <i>scores none</i>	71	60.2	78	65.0	86	73.5	p < 0.001
Leve <i>mild</i>	34	28.8	32	26.7	24	20.5	
Moderado <i>moderate</i>	13	11	9	7.5	6	5.1	
Grave <i>severe</i>	–	–	1	0.8	1	0.9	
Total	118	100.0	120	100.0	117	100.0	
sem informação <i>not reported</i>	7		5		8		

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's test: significant comparison (pretreatment vs week 12)*

te, desconforto bem definido). Dos pacientes que apresentaram esse desconforto foi observada melhora significativa na visita da décima segunda semana, quando comparada ao início do sintoma, na segunda semana (Tabela 7, Gráfico 6).

#### Eventos adversos

Muitos dos efeitos adversos se superpunham nos mesmos pacientes. Os mais relatados foram eritema (dois pacientes), descamação (três pacientes), sintomas como prurido ou queimação (três pacientes) e piora das lesões (um paciente). Em sua maioria foram considerados de leve a moderado.

*mild discomfort), severe (burning, sting, well-defined discomfort). In patients with this symptom, a significant improvement was seen in sting/burning feeling scores obtained at week 12, as compared to those obtained at week 2 (Table 7, Graph 6).*

#### Adverse events

*Several cases of adverse effects were superposed in the same patients. The most frequent adverse events reported were erythema (two patients), desquamation (three patients), symptoms, such as pruritus or burning feeling (three patients), and worsening of the lesion (one patient). All adverse events were mild or moderate.*

**Tabela 5: Avaliação da pele da face – Ressecamento / Table 5: Evaluation of face skin - Dryness**

	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2		Visita 3 / Visit 3 Semana 6 / Week 6		Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12		Comparação estatística <i>statistical comparison*</i>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escores Ausente <i>scores none</i>	61	52.6	77	64.2	89	75.4	p < 0.001
Leve <i>mild</i>	37	31.9	37	30.8	27	22.9	
Moderado <i>moderate</i>	17	14.6	6	5.0	2	1.7	
Grave <i>severe</i>	1	0.9	-	-	-	-	
Total	116	100	120	100.0	118	100.0	
sem informação <i>not reported</i>	9		5		7		

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's Test: significant comparisons (pretreatment x week 12)*



**Tabela 6: Avaliação da pele da face – Descamação / Table 6: Evaluation of face skin – Desquamation**

	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2		Visita 3 / Visit 3 Semana 6 / Week 6		Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12		Comparação estatística <i>statistical comparison*</i>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escores Ausente <i>scores none</i>	59	48.7	75	63.6	84	71.2	p < 0.001
Leve <i>mild</i>	48	39.7	34	28.8	29	24.6	
Moderado <i>moderate</i>	11	9.1	9	7.6	5	4.2	
Grave <i>severe</i>	3	2.5	-	-	-	-	
Total	121	100.0	118	100.0	118	100.0	
sem informação <i>not reported</i>	4		7		7		

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's test: significant comparisons (pretreatment vs. week 12)*

Dois pacientes apresentaram febre, artralgias e exantema máculo-papuloso, tendo sido feito o diagnóstico epidemiológico e clínico de dengue.

Em cinco dos pacientes com efeitos adversos, o gel de adapaleno foi suspenso; em outros cinco o uso do adapaleno foi diminuído para dias alternados ou descontinuado temporariamente; e os dois pacientes com dengue mantiveram a medicação para acne em conjunto com as drogas sintomáticas para a virose. Apenas cinco tiveram efeitos adversos com definitiva relação com o adapaleno; em três pacientes a relação causa/efeito do efeito adverso foi possível, e em dois, provável. Nos dois pacientes que apresentaram dengue, o quadro de febre, artralgias e exantema máculo-papuloso não teve nenhuma relação com o adapaleno.

**Razão para o término/interrupção do estudo**

Em 81,6% dos pacientes o tratamento foi concluído

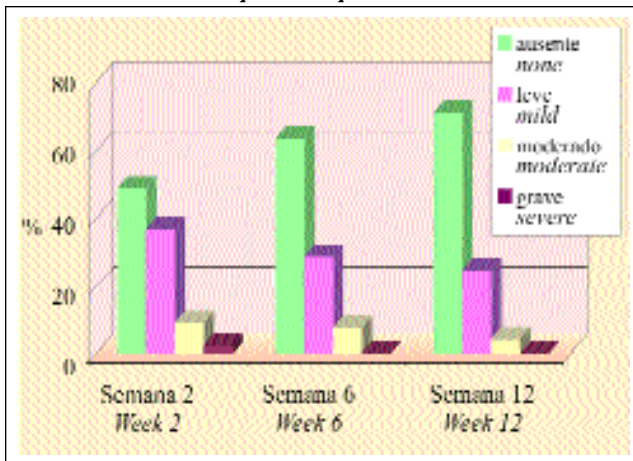
Two patients had fever, arthralgias and maculopapular exanthema, with a clinical and epidemiological diagnosis of dengue fever.

In five of the patients with adverse reactions, adapalene gel was discontinued; in the other five patients, the adapalene gel regimen was changed to one application every other day or temporarily discontinued. The two patients with dengue fever received concomitant therapies for acne and dengue fever. Only five patients had adverse events definitely related to adapalene; in three patients, the relationship between the drug under study and the adverse event was possible and, in two, probable. In the two patients with dengue fever, arthralgia, maculopapular exanthema, and fever were not related to adapalene.

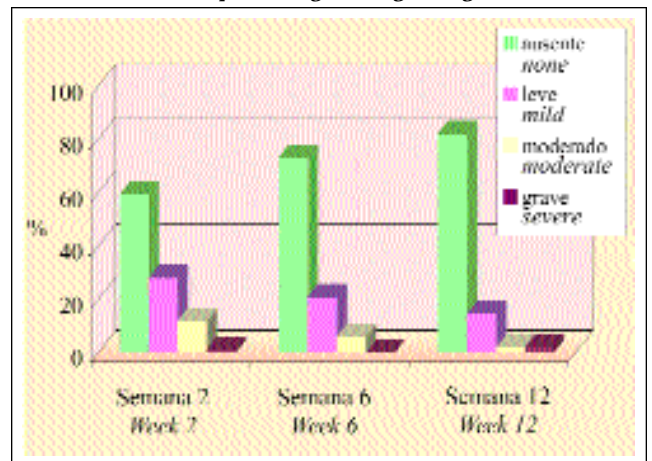
**Reason for study termination/discontinuation**

In 81.6% of patients the treatment was completed as

**Gráfico 5: Descamação  
Graph 5: Desquamation**



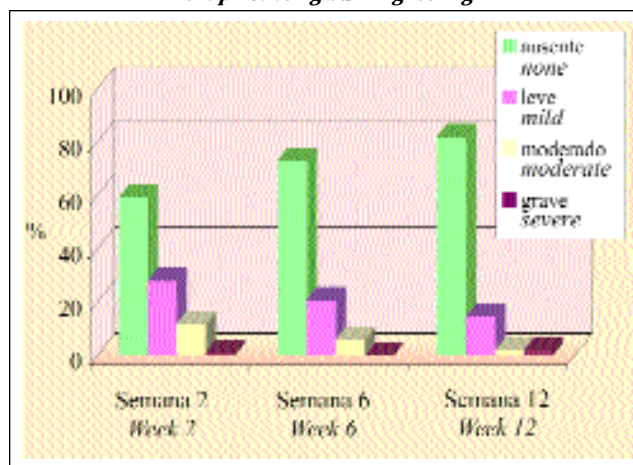
**Gráfico 6: Sensação de picadas / queimação  
Graph 6: Sting/burning feeling**



**Tabela 7: Avaliação da pele da face – Sensação de queimação / Table 7: Evaluation of the face skin - Sting/burning feeling**

	Visita 2 / Visit 2 Semana 2 / Week 2		Visita 3 / Visit 3 Semana 6 / Week 6		Visita 4 / Visit 4 Semana 12 / Week 12		Comparação estatística <i>statistical comparison*</i>
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escores Ausente <i>scores none</i>	72	59.5	88	73.3	97	82.2	p < 0.001
Leve <i>mild</i>	34	28.1	25	20.9	17	14.14	
Moderado <i>moderate</i>	14	12.7	7	5.9	2	1.7	
Grave <i>severe</i>	1	0.8	-	-	2	1.6	
Total	121	100.0	120	100.0	118	100.0	
sem informação <i>not reported</i>	4		5		7		

\* Teste de Friedman: comparações significativas (pré x semana 12) / *Friedman's test: significant comparisons (pretreatment vs x week 12)*

**Gráfico 6: Sensação de picadas / queimação  
Graph 6: Sting/burning feeling**

normalmente. Cerca de 10,4% dos pacientes tiveram remissão antecipada e não precisaram completar as 12 semanas do estudo. Dois pacientes interromperam o tratamento por falta de eficácia, cinco pela ocorrência de efeitos adversos e um paciente não aderiu corretamente ao tratamento.

### Questionário do paciente

Ao final do estudo 114 pacientes preencheram um questionário para medir a aceitabilidade e a satisfação com o tratamento com gel de adapaleno a 0,1%. As respostas obtidas estão descritas na tabela 8.

Dos 114 pacientes que responderam ao questionário, 90,4% disseram que o odor de gel de adapaleno a 0,1% é agradável, 99,1% que é de fácil aplicação e 95,6% que a consistência do gel é agradável. O gel de adapaleno a 0,1% não irritou a pele em 70,2% dos casos e melhorou a acne de 90,4% dos pacientes. Cento e três pacientes (91,2%) responderam que continuariam o tratamento de acne com o referido produto.

Cerca de 67,5% dos pacientes haviam utilizado anteriormente outras substâncias tópicas para acne, sendo os mais citados: eritromicina tópica, peróxido de benzoíla e tretinoína em variadas formulações. Os produtos utilizados

previously planned. In approximately 10.4% of patients premature remission was seen; in these cases, the treatment was terminated before week 12 of the study. Two patients were withdrawn from the study for lack of efficacy; five patients were withdrawn because of adverse events; and one patient was withdrawn from the study for lack of therapy compliance.

### Questionnaire completed by the patient

At the end of the study, 114 patients completed a questionnaire evaluating the acceptability and satisfaction with the treatment using adapalene 0.1% gel. The answers obtained are summarized in table 8.

Out of 114 patients who completed the questionnaire, 90.4% said that the smell of adapalene 0.1% gel was pleasant; 99.1% said that adapalene 0.1% gel was easy to apply; and 95.6% said that the consistency of adapalene 0.1% gel was pleasant. Adapalene 0.1% gel did not cause any irritation in 70.2% of cases and improved the acne in 90.4% of patients. One hundred and three patients (91.2%) said that they would maintain the treatment with the drug under study.

Approximately 67.5% of patients had used other topical preparations for acne, among which the most frequently reported products were topical erythromycin, benzoyl pero-

**Tabela 8: Questionário do paciente (n = 114 pacientes) / Table 8: Questionnaire completed by patient (n = 114 patients)**

	Differin Gel® tem odor agradável? <i>Is the smell of Differin Gel® pleasant?</i>	
	Nº.	%
Sim / Yes	103	90.4
Não / No	11	9.6
Total	114	100
	Differin Gel® é de fácil aplicação? <i>Is Differin Gel® easy to apply?</i>	
	Nº.	%
Sim / Yes	113	99.1
Não / No	1	0.9
Total	114	100
	Differin Gel® tem consistência agradável? <i>Is the consistency of Differin Gel® pleasant?</i>	
	Nº.	%
Sim / Yes	109	95.6
Não / No	5	4.4
Total	114	100
	Differin Gel® irritou sua pele? <i>Did Differin Gel® cause any skin irritation?</i>	
	Nº.	%
Não / No	80	70.2
Sim / Yes	34	29.8
Total	114	100
	Differin Gel® melhorou sua acne? <i>Did Differin Gel® improve your acne?</i>	
	Nº.	%
Sim	103	90.4
Não	11	9.6
Total	114	100

previamente ao estudo foram receitados por médicos em 82,9% dos casos.

Na comparação entre o tratamento com o gel de adapaleno a 0,1% e aquele com o produto anterior que o paciente havia utilizado, foram encontradas as seguintes respostas:

- a efetividade do gel de adapaleno a 0,1% foi maior em 67,1% dos casos;
- a comodidade de aplicação do gel de adapaleno a 0,1% foi maior em 44,7% dos casos e igual em 55,3%; e
- a tolerabilidade ao gel de adapaleno a 0,1% foi maior em 64,1% dos casos.

### Avaliação global da melhora

Após as 12 semanas de tratamento, os investigadores avaliaram globalmente a melhora em 120 pacientes. Somando-se a melhora moderada (26,7%), a melhora marcante (40%), a quase-remissão (16,7%) e a remissão clínica total (2,5%), o índice atingiu 85,9% (Tabela 9, Gráfico 7).

### Estatística

Para a avaliação estatística da contagem das lesões optou-se pela utilização do teste não paramétrico, Teste de Friedman, devido à grande variação dos valores observados, isto é, o desvio-padrão foi muito grande, chegando a ultrapassar a média calculada. O nível de significância em todos os testes aplicados foi fixado em 5%. A melhora dos pacientes foi comprovada pela diminuição significativa das médias do número de lesões ao final das 12 semanas de tratamento, quando comparadas às médias iniciais.

### DISCUSSÃO

Os fatores mais relevantes na acne são a diferenciação alterada dos ceratinócitos no infundíbulo da unidade pilosebácea e o aumento na secreção do sebo. Essa diferenciação anormal pode aumentar a coesão entre os corneó-

xide, and several formulations of retinoic acid. The products used before the beginning of the study were prescribed by physicians in 82.9% of cases.

When the patient was asked to compare adapalene 0.1% gel with the previously used therapy, the most frequent answers were the following:

- the efficacy of adapalene 0.1% gel was greater in 67.1% of the cases;
- the convenience of the application of adapalene 0.1% gel was greater in 44.7% of the cases and similar in 55.3%;
- the tolerability of adapalene 0.1% gel was greater in 64.1% of cases.

### Overall evaluation of therapy outcome

After 12 weeks of therapy, the investigators performed an overall evaluation of improvement in 120 patients. Considering the categories of moderate improvement (26.7%), marked improvement (40%), incomplete remission (16.7%), and complete remission (2.5%), the rate was 85.9% (Table 9, Graph 7).

### Statistical Analysis

A nonparametric test (Friedman's test) was used in the statistical evaluation of the lesion count because of the great variability in the observed values, that is, the standard deviation was very high, exceeding the calculated mean. The significance level was set at 5% for all tests. The improvement of the patients was confirmed by the significant decrease of the mean number of lesions after 12 weeks of therapy, as compared to basal means.

### DISCUSSION

The most relevant factors in acne are the abnormal differentiation of keratinocytes in the infundibulum of the pilosebaceous unit and the increased secretion of sebum. The abnormal differentiation can lead to an increased cohesion

**Tabela 9: Avaliação global da melhora**  
**Table 9: Overall evaluation of therapy outcome**

(Visita final – semana 12) / (Final visit - week 12)		
Escores / Scores	Nº	%
remissão / Remission (100%)	3	2,5
quase-remissão Incomplete remission (90-99%)	20	16,7
melhora marcante Marked improvement (75-89%)	48	40
melhora moderada Moderate improvement (50-74%)	32	26,7
melhora mínima Minimal improvement (25-49%)	15	12,5
sem melhora No change (0-24%)	0	–
piora Worsening	2	1,7
Total	120	100
Sem informação Not reported	5	

citados, resultando no acúmulo e obstrução do ducto pilosebáceo, o que permite a colonização bacteriana.<sup>3,4,8</sup> O adapaleno é muito eficaz no tratamento da acne porque atua na diferenciação dos ceratinócitos, na proliferação dos sebócitos e na inflamação.<sup>26,27,30,34</sup>

O adapaleno causa menor irritação da pele quando comparado aos clássicos retinóides agonistas, ácido *all-trans-retinóico*, tanto em modelos farmacológicos<sup>27,42</sup> quanto em estudos isolados ou multicêntricos.<sup>21,22,26-33,37-44</sup> Mesmo sua aplicação imediata após a limpeza da pele não aumenta a irritabilidade do produto,<sup>38</sup> liberando o paciente para usá-lo no contexto de seus hábitos de vida, colaborando para melhor aceitação do tratamento.

A compatibilidade química e a estabilidade apresentada pelo adapaleno quando combinado com peróxido de benzoíla, além de sua ausência de fotossensibilidade, são de grande interesse para os dermatologistas, pois é imprescindível ter este tipo de segurança para a terapêutica da acne.<sup>35</sup>

Sabe-se que comedões abertos e fechados representam o primeiro sinal de acne e podem surgir muitos anos antes da menarca, em meninas com idade entre seis e nove anos. Tais lesões devem ser tratadas tão logo apareçam, já que o desencadeamento precoce de comedões parece ser um dos mais fiéis indicadores de uma futura acne grave.<sup>5</sup> Considerando, portanto, a eficácia e tolerabilidade do adapaleno, o tratamento precoce da acne é cada vez mais seguro e obrigatório.

Os resultados do presente estudo foram semelhantes aos já encontrados em outros grandes centros e concordaram com todos os já publicados<sup>21,22,26-33,37-44</sup> quanto à marcada atividade antiinflamatória, antiproliferativa e na diferenciação celular. Houve diminuição dos comedões e das lesões inflamatórias, com resposta satisfatória no eritema, no ressecamento e na descamação da pele. Concordou também quanto à satisfação dos pacientes e à aceitabilidade cosmética do produto.<sup>21,22,26-33,37-44</sup> Efeitos adversos pouco graves foram relatados: houve eritema (dois pacientes), descamação (três pacientes), prurido e/ou queimação discretos (quatro pacientes) e piora das lesões (dois pacientes).

A razão mais importante para a realização deste estudo foi o fato de os pacientes brasileiros terem tipos de pele

among corneocytes, thus resulting in sebum accumulation and obstruction of the pilosebaceous duct, which favours bacterial colonization.<sup>3,4,8</sup> Adapalene is highly effective in the treatment of acne because of its effects on keratinocyte differentiation, sebocyte proliferation, and inflammation.<sup>26,27,30,34</sup>

Adapalene causes less skin irritation, as compared to the classical retinoid agonists, *all-trans-retinoic acid*, both in pharmacological models<sup>27,42</sup> and in isolated or multicentric studies.<sup>21,22,26-</sup>

<sup>33,37-44</sup> Even when the product is applied to skin immediately after skin cleaning, the irritability of the product is not increased,<sup>38</sup> which allows the patient to use the product, with no interference with their daily activities. This characteristic of the product increases therapy compliance.

Adapalene chemical compatibility and stability, even in combination with benzoyl peroxide, and the lack of photosensitization are of great interest since a good safety profile is required for acne therapy.<sup>35</sup>

It is known that open and closed comedones are the first sign of acne and can appear many years before menarche in girls aged 6 to 9 years. This type of lesion should be treated as soon as it appears since the early appearance of comedones seems to be one of the most reliable predictors of a future severe acne.<sup>5</sup> If one takes into account the efficacy and tolerability of adapalene, the early treatment of acne is increasingly safer and mandatory.

The results of the present study were similar to those found in other large centers and consistent with those published in the literature,<sup>21,22,26-33,37-44</sup> regarding the great antiinflammatory, antiproliferative activity, and the marked effect upon cellular differentiation. A decrease in comedones and inflammatory lesions was seen, with a satisfactory remission of erythema, skin dryness, and skin desquamation. As for the patient's satisfaction and cosmetic acceptability of the product, the results were consistent with those published.<sup>21,22,26-33,37-44</sup> Not very severe adverse events were reported, including erythema (two patients), desquamation (three patients), mild pruritus and/or burning feeling (four patients), and worsening of the lesions (two patients).

The most compelling reason for performing the present study is that Brazilian patients have different types of skin, as compared to those of European and

diversos dos europeus e americanos, e estarem sujeitos à exposição solar e condições climáticas e alimentares diferentes. Os pacientes não apresentaram fenômenos de fotosensibilidade, o que é de extremo interesse num país tropical como o Brasil.

## CONCLUSÃO

No tratamento da acne, o adapaleno, no presente estudo e nos vários que o antecederam, vem-se mostrando uma das melhores opções para os casos leves a moderados. Possui grande aceitabilidade por parte dos pacientes, é cosmeticamente agradável e tem sua atividade principal sobre a diferenciação celular, sendo também antiinflamatória e antiproliferativa, todas características amplamente comprovada pelos testes *in vitro*, assim como na clínica. Leva à diminuição acentuada dos comedões e das lesões inflamatórias e mostra rápida recuperação nos poucos casos em que provoca eritema, ressecamento e/ou descamação da pele no início do tratamento, além de não apresentar fenômenos de fotossensibilidade.

Os efeitos adversos são contornáveis, podendo desaparecer com a insistência do uso do medicamento ou, se necessária, a suspensão; há desaparecimento completo da reação adversa. Além disso, o efeito farmacológico muitas vezes se confunde com as próprias lesões da acne.

A ausência de efeito adverso relacionado à exposição solar é de grande importância para pacientes brasileiros, porque esses, mesmo quando avisados, com frequência se expõem em demasia ao sol. □

*North-American individuals, and are exposed to sunlight and different weather conditions and nutritional habits. Our patients did not present any photosensitization, which is of paramount importance in a tropical country, such as Brazil.*

## CONCLUSION

*Adapalene has been shown to be one of the best therapies for mild or moderate acne both in the present study and in previous studies. Patient's acceptability of the product is high, the product is cosmetically pleasant, and its main effect is upon cellular differentiation with antiinflammatory and antiproliferative properties. Moreover, all these characteristics are widely confirmed in *in vitro* tests and in clinical practice. It induces a marked decrease in comedones and inflammatory lesions; in the few cases in which erythema, skin dryness, and/or desquamation develop soon after the beginning of therapy, a fast recovery is usually seen. In addition, the product did not induce a photosensitization phenomenon.*

*The adverse reactions are easily manageable, disappearing with insistent use of the medication. Or, were discontinued to become necessary, adverse effects would disappear. Besides these facts, the pharmacologic effect of this drug often simulates an aspect of acne lesions.*

*The lack of adverse events related to sun exposure is of great importance in the treatment of Brazilian patients because they are often overexposed to sun despite the recommendation of physicians.* □

## AGRADECIMENTO

Estudo realizado com o auxílio da Galderma Brasil Ltda.

## ACKNOWLEDGEMENT

*This study was sponsored by Galderma Brasil Ltda.*

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Tur E. Disorders of the sebaceous, apocrine and eccrine glands. In Parish L, Brenner S & Ramos-e-Silva M eds. *Women's Dermatology*. Lancaster: Parthenon; 2001:109-120.
2. Tur E. Physiology of the skin - differences between women and men. *Clin Dermatol* 1997;15:5-16.
3. Cunliffe WJ, Simpson N. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 1998:1927-2002.
4. Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of the sebaceous glands. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1999:769-84.
5. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: result of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30-9.
6. Beylot C. Seborrhea and its complications. *Rev Pract* 1993;15;43(18):2320-5.
7. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
8. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998;351:1871-6.
9. Strauss JS, Jackson EM, Engasser PG et al. American Academy of Dermatology Invitation Symposium on Comedogenicity. Special Report. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 272-7.
10. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Ver* 1989;69:383-416.
11. Pochi PE, Straus JS, Dowing DT. Age related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1997;73:108-11.
12. Azulay RD, Azulay DR. Acne e doenças afins. In: Azulay DR, *Dermatologia*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999:267-72.
13. Odom RB, James WD, Berger TG. Acne. In *Andrew's diseased of the skin. Clinical Dermatology*. 9ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:284-306.

14. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000; 143(2):399-404.
15. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato U. Fatty acid composition of sebum as esters and urinary androgen level in normal human individuals. *J Dermatol Sci* 1990;1:269-76.
16. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S34-7.
17. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AR. The development of an acne quality of life scale: reliability, validity, and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78:4561-6.
18. Abramovits W, Gonzalez-Serva A. Sebum, cosmetics and skin care. *Dermatol Clin* 2000;18:617-20.
19. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne-grading system. *J Dermatol Treat* 1998;9:215-20.
20. Leyden JJ, Shalita AR. Rational therapy for acne vulgaris: An update on topical J Am Acad Dermatol 1986;15:907-14.
21. Kligman AM. The treatment of acne with topical retinoids: one man's opinions. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S02-5.
22. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997;336:1156-62.
23. Shapiro SS, Latriano L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic considerations of retinoids tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:S13-16.
24. Webster GF. Topical tretinoin in acne therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S38-44.
25. Gollnick H, Schramm M. Topical Drug Treatment in Acne. *Dermatology* 1998;196:119-25.
26. Shroet B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S96-103.
27. Verschoore M, Poncet M, Czernielewski J, Sorba V, Clucas A. Adapalene 0.1% gel has skin-irritation potential. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S104-9.
28. Brogden RN, Goa KL. Adapaleno. *Drugs* 1997;53:511-8.
29. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:S126-34.
30. Caron D, Sorba V, Kerrouche N, Clucas A. Split-face comparison of adapalene 0.1% gel and tretinoin 0.025% gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S110-2.
31. Caron D, Sorba V, Clucas A, Verschoore M. Skin tolerance of adapalene 0.1% gel in combination with other topical antiacne treatments. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S113-5.
32. Clucas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernielewski J. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S116-8.
33. Alec J, Chatelus A, Wagner N. Skin distribution and pharmaceutical aspects of adapalene gel. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S119-25.
34. Michel A, Jomard A, Démarchez M. Pharmacology of adapalene. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):3-7.
35. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):8-11.
36. Griffiths CEM, Ancian P, Humphries J et al. Adapalene 0.1% gel and adapalene 0.1% cream stimulate retinoic acid receptor mediated gene transcription without significant irritative effects in the skin of healthy human volunteers. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):12-16.
37. Dunlap FE, Mills OH, Tuley MR, Baker MD, Plott RT. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):17-22.
38. Dunlap FE, Baker MD, Plott RT, Verschoore M. Adapalene 0.1% gel has low skin irritation potential even when applied immediately after washing. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):23-25.
39. Galvin AS, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):34-40.
40. Ellis VN, Millikan LE, Smith EB et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):41-7.
41. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):48-56.
42. Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *Int J Dermatol* 2000;39:784-8.
43. Taole JWP, Lockhart L, Potrebka J et al. *J Cutan Med Surg*, 1999;3:298-301.
44. Leyden JJ. Topical treatment of acne vulgaris: retinoids and cutaneous irritation. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S1-S4.

---

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:**

**Marcia Ramos-e-Silva**

**Rua Sorocaba, 464 / 205**

**Rio de Janeiro RJ 22271-110**

**Tel/Fax: (21) 2286-4632**

**E-mail: ramos.e.silva@dermato.med.br**