ADILSON DA COSTA

Estudo das mudanças quali e quantitativas da participação de ácidos graxos no sebo de pacientes com acne inflamatória, graus II ou III, em uso sistêmico de limeciclina e/ou suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Profa. Dra. Cidia Vasconcelos

Versão corrigida de acordo com a Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original encontra-se na Biblioteca da FMUSP.

São Paulo 2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Adilson da

Estudo das mudanças quali e quantitativas da participação de ácidos graxos no sebo de pacientes com acne inflamatória, graus II ou III, em uso sistêmico de limeciclina e/ou suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico / Adilson da Costa. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Dermatologia.

Orientadora: Cidia Vasconcelos.

Descritores: 1.Acne vulgar 2.Ácido linoleico 3.Ácidos graxos essenciais 4.Sebo 5.Glândulas sebáceas 6.Ácido gamalinolênico 7.Ácido oleico 8.Limeciclina

USP/FM/DBD-405/11

Dedicatória

Aos meus pais, Armando e Benedita, que, na sabedoria da senilidade, aprenderam a minimizar as saudades da ausência de seu filho caçula.

Aos meus amigos, Dra. Aline Cavalheiro Mário, Dra. Carla S. Albuquerque, Dra. Fabiana Amorim de L. Amábile, Dra. Liliana Bechelli de O. Torloni, Sr. Erich de Fusco Novelli, Sr. João Francisco Vitali e Sr. Ricardo Furlan, companheiros e torcedores pelo sucesso de meus projetos.

Ao Sr. Watson Roni Possato, pela presença nos momentos de esmorecimento e conselho constante de que a insistência sempre merece um crédito a mais.

Aos meus irmãos, Armando F°, Maria Aparecida e Marcia.

Aos meus sobrinhos, Danilo e Giovanna, e sobrinhos-netos, Sabrina e Kauê.

Aos meus dois filhos "caninos", os whippets, Albert e Milo, pela companhia nas minhas várias noites em claro, durante os estudos de artigos e confecção deste trabalho.

Deus, sabeis que não preciso expressar o agradecimento por todos os bons presentes que me destes em toda a minha vida.

Agradecimentos

À Dra. Cidia Vaconcellos, ilustre mestra, orientadora deste trabalho, que, no seu vanguardismo acadêmico, apoiou-me no desafio de desvendar um pouco mais os conhecimentos desta dermatose tão frequente e companheira da prática clínica diária do dermatologista.

À Dra. Mirian Nacagami Sotto, pela receptividade, atenção, apoio e crença neste pós-graduando até então desconhecido.

Aos demais professores, pós-graduandos, residentes, aperfeiçoandos e funcionários do Departamento de Dermatologia da Universidade de São Paulo, por me acolherem em seu seio.

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade "Celso Pierro" da Pontifícia Universidade Católica de Campinas que, através de seus residentes, aperfeiçoandos e médicos-voluntários, torceu a cada segundo para que este projeto se concretizasse.

À Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, por ter propiciado meus primeiros passos rumo ao estudo do *sebum* humano.

À Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo, que me conduziu desde os primórdios da graduação em Medicina até a conclusão de meus estudos iniciais em Dermatologia.

À Dra. Lúcia Helena Fávaro Arruda, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade "Celso Pierro" da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, meu agredecimento por todas as oportunidades proporcionadas nestes mais de cinco anos de orientação.

Aos Laboratórios Galderma do Brasil Ltda. e Arese Pharma Ltda., pelo fornecimento dos medicamentos utilizados durante todo o período deste estudo.

Aos Srs. Fábio Rodrigues, Felipe Martins, Felipe Silveira, Franciele Almeida, Marcelo Oliveira, Tatiane Lima e Rebeca Farias, do Laboratório CLS Tecnologia Analítica e Sistemas de Gestão Ltda., Campinas/SP – Brasil, pelo suporte técnico-administrativo para a condução das análises cromatográficas gasosas empregadas no estudo.

Aos funcionários e colaboradores de meu consultório, Cristiane Racy, Eliane del Bosco Rodrigues, Eliane Sousa, Jefferson Peres e Maria Aparecida da Costa, por tolerarem os episódios esporádicos de mau-humor de causa acadêmica.

À Sra. Eli Maria de Freitas Ferreira, secretária do Departamento de Dermatologia da Universidade de São Paulo que, no rigor do cumprimento de suas obrigações, deixa-nos tranquilos com a certeza de que todas as pendências e inquietações sempre se resolverão.

À Profa. Dra. Thaís Montenegro, pela revisão lingüística.

À Profa. Dra. Patrícia Emília Braga e Profa. Érika Tiemi Fukunaga, pela análise estatística.

Aos sujeitos de pesquisa deste estudo, que aqui depositaram todas as suas expectativas, crenças e confiança, permitindo suas inclusões neste protocolo terapêutico.

Epígrafe

"If you have built castles in the air, your work need not be lost; that is where they should be. Now put the foundatios under them!".

Henry David Thoreau (1817-1862). Ensaísta, poeta, naturalista e filósofo estadunidense

Esta tese está de acordo com as seguintes normas (em vigor no momento desta publicação):

Referências adaptadas de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardosos, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de Figuras	
Lista de quadros	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
2.1 principal	10
2.2 secundários	10
3. REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 O sebo e a acne vulgar	12
3.1.1 Sebo normal	12
3.1.2 Sebo e acne vulgar	19
3.1.2.1 Os ácidos graxos livres no sebo da acne vulgar	22
3.1.2.1.1 Sebo e <i>Propionibacterium acnes</i>	25
3.1.3 Sebo e antibioticoterapia sistêmica	27
3.2 Ácidos graxos e a pele: da normalidade à acne vulgar	28
3.2.1 Os ácidos graxos	28
3.2.2 Ácidos graxos essenciais	32
3.2.3 Ácidos graxos essenciais e acne vulgar	36
3.2.4 Abordagem da acne vulgar baseada em ácidos graxos essenciais	40
3.2.4.1 Tópico	41
3.2.4.2 Sistêmico	43
3.2.4.3 Manejo alimentar indireto	45
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
4.1 Obtenção das amostras de sebo dos sujeitos de pesquisa do estudo	55
4.2 Análise laboratorial dos ácidos graxos (e do esqualeno)	56
4.3 Análise estatísitica dos dados clínicos e cromatográficos	62
4.3.1 Organização do banco de dados e softwares utilizados	63
5. RESULTADOS	64
5.1 Caracterísitcas da amostra de sujeitos de pesquisa que concluíram o estudo	65
5.2 Contagem das lesões	73
5.3 Avaliação de eficácia e segurança aos tratamentos	86
5.4 Análise dos achados da cromatografia gasosa	88
6. DISCUSSÃO	97
7. CONCLUSÕES	115
8. ANEXOS	118
9. REFERÊNCIAS	144

Lista de abreviaturas e siglas

AG Ácido(s) graxo(s)

AGE Ácido(s) graxo(s) essencial(ais)

AGL Ácido(s) graxo(s) livre(s)

AL Ácido linoleico

ALA Ácido alfa-linolênico

AV Acne vulgar

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

cm Centímetro(s)
dp Desvio padrão
EP Erro padrão

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GS Glândula sebácea

h Hora(s)

SD/HMCP-PUCCampinas Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade "Celso Pierro" da

Pontifícia Universidade Católica de Campinas

IGF-1 Insulin-like growth fator 1
IGFBP-3 IGF binding protein-3
IP Investigador Principal

LM Limeciclina

mAU Milli-absorbance unity

máx Máximo(a)
mg Miligrama(s)
min Mínimo(a)
mL Mililitro(s)
M Molar
N Normal

NP Não foi possível calcular

P. acnes Propionibacterium acnes

SB Sebo

seg Segundo(s)

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG Triglicérides

TR Tempo de retenção
UVA Ultra-violeta A
% Porcentagem
°C Graus Celsius

Lista das figuras

Figura 1 -	Foto do aparelho de CG-DIC (GC 7890 A, Agilent Technologies Brasil Ltda., Barueri/SP, Brasil) utilizado no estudo	58
Figura 2 -	Carrosel de colocação do frasco de vidro, com a amostra de SB preparada, no aparelho de CG-DIC	59
Figura 3 -	Foto da coluna capilar utilizada no aparelho de CG-DIC	59
Figura 4 -	Traçado cromatográfico gasoso com presença de alguns picos de ácidos graxos livres em seus respectivos tempos de retenção	61
Figura 5 -	Número de comedões (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento	75
Figura 6 -	Número de pápulas (média ± erro padrão) segundo grupo e tempo de tratamento	75
Figura 7 -	Número de pústulas (média ± erro padrão) segundo grupo e tempo de tratamento	76
Figura 8 -	Número de cistos (média ± erro padrão) segundo grupo e tempo de tratamento	76
Figura 9 -	Número total de lesões (média ± erro padrão) segundo grupo e tempo de tratamento	77
Figura 10 -	Evolução clínica dos voluntários, Visita-a-Visita, dos três Grupos estudados	79
Figura 11 -	Concentração do ácido graxo C12:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	91
Figura 12 -	Concentração do ácido graxo C14:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	92
Figura 13 -	Concentração do ácido graxo C15:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	92
Figura 14 -	Concentração do ácido graxo C16:1 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	
Figura 15 -	Concentração do ácido graxo C18:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	93
Figura 16 -	Concentração dos ácidos graxos C18:1n9c+C18:1n9t (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento	94

Lista das quadros

Quadro 1	Ácidos graxos envolvidos nos caminhos metabólicos mais importantes (modificado de Tvrzicka et al., 2011)	31
Quadro 2	Critérios de inclusão obrigatoriamente cumpridos pelos sujeitos de pesquisa aptos a participarem do estudo clínico	49
Quadro 3	Critérios de exclusão que consideravam os sujeitos de pesquisa inaptos a participarem do estudo clínico	50
Quadro 4	Regimes terapêuticos possíveis para o estudo clínico	50
Quadro 5	Cronograma de procedimentos do estudo	54
Quadro 6	Tempo de retenção padrão dos ácidos graxos avaliados no estudo	60
Quadro 7	Comparação da idade e tempo de doença dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo, avaliados no início do estudo.	65
Quadro 8	Comparação da contagem das lesões dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo, avaliados no início do estudo	66
Quadro 9	Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo idade, suas características individuais e clínicas no início do estudo	68
Quadro 10	Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo resultados da cromatografia gasosa realizada no sebo na Visita 1	69
Quadro 11	Comparação do perfil graxo dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo do estudo, avaliados no início do estudo	70
Quadro 12	Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo idade, características da doença e terapêutica	72
Quadro 13	Estatística descritiva das lesões segundo grupo e tempo de tratamento	73
Quadro 14	Comparações múltiplas dos números de lesões nas Visitas para os Grupos de tratamento	80
Quadro 15	Comparações múltiplas do número de pústulas nos Grupos de tratamento	81
Quadro 16	Comparações múltiplas do número de pápulas nos Grupos de tratamento e em cada Visita	82
Quadro 17	Comparações múltiplas do número de pápulas de todas as Visitas em	83

Quadro 18	Comparações múltiplas do número total de lesões nos Grupos de tratamento e em cada Visita	84
Quadro 19	Comparações múltiplas do número de qualquer lesão em todas as Visitas para cada terapêutica aplicada	85
Quadro 20	Distribuição das respostas dos sujeitos de pesquisa ao tratamento em cada retorno	87
Quadro 21	Distribuição das respostas ao tratamento em cada retorno para terapêutica recebida	88
Quadro 22:	Descrição dos resultados da cromatografia gasosa dos ácidos graxos, segundo Grupo de Tratamento e Visita	89
Quadro 23	Comparações múltiplas das médias dos ácidos graxos, segundo grupo de tratamento	94
Quadro 24	Comparações múltiplas das médias dos ácidos graxos, segundo tempo de tratamento	96

Resumo

Costa A. Estudo das mudanças quali e quantitativas da participação de ácidos graxos no sebo de pacientes com acne inflamatória graus, II ou III, em uso sistêmico de limeciclina e/ou suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 189p.

Introdução: Acne é uma dermatose que apresenta o padrão do sebo alterado, tanto quali, quanto quantitativamente. Objetivos: Estudar as possíveis alterações quali e quantitativas dos ácidos graxos encontrados no sebo de portadores de acne vulgar graus II ou III mediante ao uso diário de limeciclina e/ou suplemento oral a base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico. Métodos: Quarenta e cinco sujeitos de pesquisa masculinos, de 12 a 40 anos de idade, portadores de acne vulgar graus II ou III, submeteram-se a 90 dias de uso de: Grupo A, 300mg/dia de limeciclina; Grupo B, 540mg de ácidos gamalinolênico, 1.200mg linoleico e 510mg oleico/dia; Grupo C: Grupos A+B. A cada 30 dias, eles tinham amostra de sebo da fronte coletada para análise cromatográfica dos ácidos graxos nele presentes. Resultados: Quarenta sujeitos de pesquisa (88,9%) concluíram o estudo, os quais ingeriram todas as doses dos produtos, sem apresentarem eventos adversos em qualquer dos Grupos. O número de comedões, pústulas e cistos reduziu com o tempo (p<0,001, para todos), nos três Grupos. Com relação ao número total de lesões, houve uma maior quantidade de lesões em pacientes do Grupo B, quando comparados aos do Grupo A (p=0,033) e aos do Grupo C (p=0.030). Sete ácidos graxos apresentaram mudanças de seu padrão durante o estudo. De um modo geral, as mudanças que se tornaram mais evidentes foram: 1) a concentração de esqualeno no SB não reduziu em qualquer Grupo de estudo; 2) C12:0, C14:0 e C16:1 tiveram suas respectivas concentrações aumentadas nos três Grupos com o tempo de terapêuticas: 3) há indicativo de aumento de C18:1n9c+C18:1n9t na associação das duas classes terapêuticas estudadas: 4) limeciclina e/ou ingestão de ácido linoleico não aumentaram a participação do ácido linoleico no sebo; 5) ácido y-linolênico teve sua concentração aumentada e, depois diminuída com o uso de LM e/ou com sua própria suplementação oral. Conclusões: A administração diária de limeciclina e/ou ácidos gamalinolênico, linoleico e oleico pode alterar o comportamento de alguns dos ácidos graxos presentes no sebo de pacientes portadores de acne vulgar graus II ou III. Os ácidos gamalinolênico, linoleico e oleico, se no uso sistêmico, não são considerados agentes terapêuticos na abordagem da acne; mais estudos precisam ser realizados a fim de se inferir a existência de possível benefício clínico de seu uso isolado e/ou associado na abordagem desta dermatose.

Descritores: 1.Acne Vulgar 2.Ácido linoleico 3.Ácidos graxos essenciais 4.Sebo 5.Glândulas sebáceas 6.Ácido gamalinolênico 7.Ácido oleico 8.Limeciclina

Summary

Costa A. Study of qualitative and quantitative changes of fatty acids in the sebum of patients with inflammatory acne, grade II or III, under systemic use of lymecycline and/or oral supplementation based on linoleic, gamma-linolenic, and oleic acids using gas chromatography [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 189p.

Introduction: Acne is a dermatosis that presents an altered sebum pattern, quantitatively and qualitatively. Objectives: To study the possible quantitative and qualitative changes of fatty acids found in the sebum of patients with acne vulgaris grade II or III, through the daily use of lymecycline and/or oral supplementation based on linoleic, gamma-linolenic, and oleic acids. Methods: Fortyfive male research subjects, ages 12 to 40, presenting acne vulgaris grade II or III, were submitted to a 90-day use of: Group 1, 300mg of lymecycline per day; Group 2, 540mg of gamma-linolenic acid, 1,200mg of linoleic acid, and e 510mg of oleic acid per day; Group 3: Groups A+B. Every 30 days, a sample of the sebum of their forehead was collected for chromatographic analysis of the fatty acids contained therein. Results: Forty research subjects (88.9%) concluded the study. They ingested all dosages of the products, without presenting side effects in any of the Groups. The number of comedones, pustules, and cysts reduced with time (p<0.001, for all), in all the 3 Groups. With respect to the total number of lesions, Group B's patients presented a larger quantity of lesions, as compared to those of Group A (p=0.033) and Group C (p=0.030). Seven fatty acids presented pattern changes during the study. In general, the changes that became more evident were: 1) the squalene concentration in the sebum did not diminish in any Group under study; 2) C12:0, C14:0, and C16:1 had their respective concentrations increased in the 3 Groups over the time of the treatments; 3) there is an indication for increasing of C18:1n9t+C18:1n9c when both of therapies are associated; 4) lymecycline and/or the ingestion of linoleic acid did not increase the participation of linoleic acid in the sebum; and 5) gama-linolenic acid had its concentration increased during the first 60-day and diminished during the last 30-day therapies period using lymecycline and/or with its own oral supplementation. Conclusions: The daily administration of lymecycline and/or gamma-linolenic, linoleic, and oleic acids may alter the behavior of some fatty acids present in the sebum of patients with acne vulgaris grade II or III. Gamma-linolenic, linoleic, and oleic acids, under systemic use, are not considered therapeutic agents in the treatment of acne; more studies need to be carried out in order to infer the existence of a possible clinical benefit of their isolated use and/or association in the treatment of this dermatosis.

Key words: 1.Acne vulgaris 2.Linoleic acid 3.Fatty acids, essential 4.Sebum 5.Sebaceous glands 6.Gamma-linolenic Acid 7.Oleic Acid 8.Lymecycline



A acne vulgar (AV) é uma dermatose crônica, comum em adolescentes, acometendo o folículo pilossebáceo, em cuja fisiopatologia interferem vários fatores, tais como: hormonal, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, aumento da colonização de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e inflamação dérmica peri-glandular (Winston; Shalita, 1991; Hassun, 2000; Talarico Filho; Hassun, 2001; Steiner, 2002; Bagatin et al., 2008; Costa et al., 2008).

A AV possui uma tendência familiar importante, o que é conhecido desde a antiga Roma (Sobral Filho et al., 1997). Porém, tal influência é exercida sobre os fatores hormonal, hiperqueratinização folicular, secreção sebácea e a imunogênese, mas não sobre o componente infeccioso (há muitos pacientes com *P. acnes* e estafilococos que não apresentam vestígios de regência genética na gênese da AV) (Walton et al., 1988; Sobral Filho et al., 1997).

A AV afeta a maioria dos indivíduos, em algum período de suas vidas, ocorrendo, principalmente, durante a adolescência. Para algumas pessoas, no entanto, há uma manifestação mínima, quase imperceptível, e assim permanece durante toda a vida. Em outros, porém, as lesões tornam-se mais evidentes e polimorfas, de intensidade variável, perturbando a qualidade de vida, desencadeando ou agravando problemas emocionais que podem tornar-se extremamente graves (Sampaio; Rivitti, 2007; Green; Sinclair, 2001).

A AV pode ocorrer em 80% dos adolescentes e em 10% dos adultos, estimando-se que 45 milhões de pessoas tenham AV nos EUA (Winston; Shalita, 1991). Stathakis et al. (1997) observaram que sua prevalência varia em torno de 35% a 90% dos adolescentes em alguma idade, podendo chegar a 100% em ambos os sexos durante a adolescência.

O aparecimento é precoce (11 anos de idade para meninas e 12 anos para meninos), mas com prevalência significativa maior entre os homens, o que se explica pela influência androgênica muito mais exacerbada nesse gênero (Dreno; Poli, 2003; Schäfer et al., 2001). Na maioria dos casos, a resolução é espontânea, no final da adolescência ou da 2ª década de vida (Hassun, 2000; Talarico Filho;

Hassun, 2001; Dreno; Poli, 2003), sem dependência de mudanças na composição do sebo para tal (Marsden et al., 1986).

De um modo geral, em média, assume-se que atinja 85% da população entre 12 e 25 anos (Shalita, 1983). Com relação ao sexo, vê-se que acomete 95% dos meninos e 83% das meninas com 16 anos de idade, dos quais, aproximadamente, 20% necessitam de um médico para tratamento (Munro-Ashman, 1963; Burton et al., 1971). A frequência na população, contudo, aumenta com a idade, o sexo (homens>mulheres) e a existência de histórico familiar (Dreno; Poli, 2003).

Esta dermatose ocorre em todas as raças, embora seja menos intensa em orientais e negros; manifesta-se de forma mais grave no sexo masculino (Winston; Shalita, 1991; Steiner, 2002).

O sebo (SB) tem papel importante no desenvolvimento da AV. Em ambos os sexos, a produção sebácea é maior entre os 26 e 40 anos, seguida pela faixa etária dos 16 aos 25 anos, dos 41 aos 60 e, por fim, dos menores de 15 anos de idade. Até os 15 anos de idade, a secreção nas meninas é maior que a dos meninos, sendo ainda mais exacerbada entre as meninas de 11 a 15 anos de idade, que já têm ciclo menstrual estabelecido, até mesmo em comparação àquelas da mesma idade sem menarca. Acima dos 15 anos de idade, porém, a secreção sebácea masculina é significativamente maior que a feminina (Cotterill et al., 1972).

Já é recorrente na literatura que a composição lipídica do SB de indivíduos acneicos é alterada, em comparação aos indivíduos normais. Acreditava-se que, em ambos os grupos, a proporção de ácidos graxos livres (AGL) era similar (11%-18%), o mesmo ocorrendo com o esqualeno (10%-12%) e colesterol e ésteres de colesterol (juntos, menor que 5%). A proporção de triglicérides (TG) que no primeiro grupo seria de 46%-52%, contra 60%-68%, que no segundo. Ésteres de cera seria maior entre os indivíduos acneicos (20%-26%) que entre os não-portadores de AV (9%-12%) (Powell; Beveridge, 1970). Porém, estudos mais

recentes apontam para uma participação maior do esqualmo no SB dos portadores de AV (Dappas et al., 2009).

Não há relação entre gravidade da acne e fração de excreção de SB (Fray; Ramsay, 1966; Powell; Beveridge, 1970; Youn et al., 2005); o SB, por si, já é responsável pelo surgimento da AV, tanto que, ao se injetar SB na derme, há formação de inflamação, à custa dos ácidos graxos livres (AGL) aí presentes; esta característica é menos expressada se este lípide for removido de um experimento-controle; a mesma reprodução, também, é observada quando se injeta exclusivamente o *P. acnes* (Strauss, 1980).

Um dos motivos pelos quais se explicaria tal padrão irritativo do SB é a presença estrutural de ácidos graxos (AG). Quando os AG estão livres no SB (ou seja, os AGL), eles têm potencial citotóxico *in vitro*, para 100% dos leucócitos mononucleares; a remoção destes lípides, elimina esta situação e, consequentemente, contribui para a atenuação da inflamação peri-glandular dérmica (Tucker et al., 1980). Percebe-se, porém, que a capacidade irritante dos AGL é mais vista em pacientes com AV, e menos nos pacientes sem acne (Voss, 1974).

O que se vê na literatura é que os AG que estão mais presentes na formação do SB dos seres humanos sem acne, grosso modo, os de cadeia C14, C16 e C18 (Nordstrom; Noble, 1985; Stewart et al., 1989; Kotani; Kosu, 2002); cadeias menores, principalmente na faixa de C8 a C14, são raras e mais relacionadas com irritação, principalmente o C12:0 (Kellum, 1968; Stillman et al., 1975). Para Kligman et al. (1970), esta lista comedogênica é ainda maior: C12, C14, C16:1, C18:1 e C18:2.

Os AG constituem parte fundamental dos lípides corpóreos e representam 30% do total de energia ingerida pelos humanos. Têm cadeia variando entre 2 a 36 átomos de carbono, podendo ser saturados (ligações simples entre carbonos) ou insaturados (duplas ligações entre carbonos) (Tvrzicka et al., 2011). No corpo de mamíferos, encontram-se mais abundantemente AG de cadeia composta por 12 a 24 carbonos, com 0 a 6 duplas ligações em suas moléculas. Em baixas

concentrações, são encontradas cadeias menores que 14 e maiores que 22 carbonos (Tvrzicka et al., 2011).

Dá-se o nome de ácidos graxos essenciais (AGE), àqueles AG que o organismo não tem a capacidade de produção, como é o caso do ácido linoleico (AL, 18:2n-6) e do alfa-linolênico (ALA, 18:3n-3). Isso ocorre pois o corpo humano não possui as enzimas Δ 12- e Δ 15-desaturases, presentes apenas em plantas e algas marinhas, razão pela qual são obtidos através da dieta (Tvrzicka et al., 2011). No corpo humano, os AGE são principalmente encontrados nos fosfolípides (constituindo membranas plasmáticas ceratinocíticas, por exemplo) e na composição de TG, participando da formação de SB (Prottey, 1976).

A ingestão de AL, em particular, é obrigatória pelo ser humano, pois ele é necessário para a síntese de outros ácidos graxos (AG) de cadeia longa da série ω-6 (Rosenfield et al., 1999), cuja deficiência em animais acarreta descamação. Nos pacientes com AV, ele está reduzido no SB, não sendo verificado no interior dos comedões; por este motivo, tal redução lipídica no SB é incriminada como agente causal para a formação da hiperceratose folicular (Downing et al., 1986; Cunliffe et al., 2003), hiperprodução de SB (Costa et al., 2007; Costa et al., 2008; Costa et al., 2010) e inflamação dérmica periglandular (Jeremy et al., 2009).

Tais manifestações clínicas da deficiência de AGE, da série dos Ω -6, ocorrem, pois estes elementos lipídicos são importantes no reparo da barreira epidérmica, já que atuam na formação das ceramidas; uma deficiência da ingestão desses AGE levará à deficiência nas quantidades de AL (Wright, 1989; Wright, 1991; Berbis et al., 1990).

A participação do AL na constituição da barreira epidérmica se dá pois ele está presente na epiderme ao se ligar a ácidos ω -hidróxidos, que contêm de 30 a 40 átomos de carbonos, os quais estão unidos à esfingosina ou glicoesfingosina por ligações amidas. Com isso, o AL entra na composição da acilglicosilceramida, importantíssima na composição dos corpos lamelares do extrato córneo, conferindo integridade estrutural à epiderme, logo, participando da formação da excelência da barreira epidérmica (Berbis et al., 1990).

Trabalhos científicos demonstram que alguns antibióticos têm a capacidade de alterar a composição do SB de pacientes portadores de AV; as tetraciclinas são mais efetivas que as eritromicinas (a clindamicina é a mais potente desta classe) neste objetivo (Pablo; Fulton Jr., 1975). Mostra-se uma redução nas quantidades de AGL em prol de um aumento dos TG (Feinkel et al., 1965; Beveridge; Powell, 1969).

A limeciclina (LM) é um antibiótico derivado semissintético do grupo das tetraciclinas, grupo este considerado, através de seus representantes tetraciclina, doxiciclina, minociclina e a própria limeciclina, a primeira escolha no tratamento da AV (Gollnick et al., 2003; Bossuyt et al., 2003). Assim como as demais tetraciclinas, pode ser indicada na abordagem da AV inflamatória de intensidades moderada a grave (tanto por sua capacidade antibacteriana propriamente dita, quanto por sua capacidade anti-inflamatória) (Dubertret et al., 2003), pois é um antibiótico que atinge altas concentrações no soro e na pele (Schreiner; Digranes, 1985).

A LM é considerada a segunda geração das ciclinas, como é o caso da doxiciclina e da minociclina, as quais não sofrem influência alimentar em sua absorção (Dréno et al., 2004; Agwuh; MacGowan, 2006), o que favorece maior eficácia e menor resistência bacteriana a essa segunda geração, podendo ser ingeridos uma ou duas vezes ao dia, aumentando a adesão terapêutica (Dréno et al., 2004). Dos alimentos, o que principalmente diminui a absorção das tetraciclinas é o leite; porém, com a limeciclina, esta relação está totalmente afastada (Ericson; Gnarpe, 1979; Dréno et al., 2004).

A dose diária de LM pode varia de 150mg a 300mg (Gollnick et al., 2003; Ramos-e-Silva et al., 2006), embora seja apontado não se esperar diferenças no tocante à sua eficácia e segurança, seja na dose de 150mg/dia ou 300mg/dia, por 12 semanas de tratamento (Dubertret et al., 2003). Atualmente, sugere-se que sua dose deva ficar entre 300mg/dia a 600mg/dia (Dréno et al., 2004), pois, segundo Layton et al. (1992), quando há hiperseborreia, a dose das ciclinas deve ser aumentada (podendo chegar a 600mg/dia de LM e 200mg/dia de doxiciclina e

minociclina), porque se crê que a redução quantitativa dilucional do antibiótico do SB pode ser fator limitante para a sua eficácia.

A LM, em comparação isolada com a minociclina (as doses de LM e minociclina foram, respectivamente, de 300mg/dia/2 semanas, seguidas de 150mg/dia/10semanas, e de 100mg/dia/12semanas), tem eficácia e segurança comparáveis (Cunliffe et al., 1998; Bossuyt et al., 2003). De modo geral, a eficácia global da LM, segundo análise da literatura realizada por Dréno et al. (2004), é de 50,6% a 72,7% ao fim de 3 meses de tratamento, na dose regressiva de 300-150mg/dia.

Do ponto de vista econômico, embora existam políticas de venda diferenciadas para cada país e continente, o custo-eficácia da LM, em estudo farmacoeconômico realizado na Bélgica, apontou-a como uma droga quatro vezes mais econômica que a minociclina (Cunliffe et al., 1998; Bossuyt et al., 2003).

A LM é um antibiótico que atinge concentrações séricas maiores que a doxiciclina, apresentando meia-vida menor (respectivamente, 10 e 12 horas) (Schreiner; Digranes, 1985; Dréno et al., 2004) e menor capacidade fotossensibiliante (Bjellerup; Ljunqqren, 1987, 1994). Sua meia-vida é de 10 horas e tem uma taxa de ligação proteica sérica de 50% (Dréno et al., 2004). Tem ampla distribuição cutânea, penetrando profundamente nas lamelas lipídicas epidérmicas, ficando intimamente ligada às células epidérmicas, antes de ser excretada no SB (Bossuyt et al., 2003).

No entanto, até a presente data, não existiam relatos na literatura médica sobre a influência da LM no padrão graxo do SB dos pacientes na vigência de sua terapêutica.

Aventa-se a possibilidade do uso dos AG na abordagem da AV (Horrobin, 1989). O benefício no uso tópico de AL à evolução clínica da AV foi demonstrado pela primeira vez por Prottey (1976), padrão repetido por experimentos realizados por Morganti et al. (1997) e Letawe et al. (1998).

O uso sistêmico dos AGE, porém, apresentou resultados contraditórios no passado, já que, no princípio, um estudo mostrou resultado indiferente à evolução clínica da dermatose (Rustin, 1990), e outro, na mesma época (Downing, 1990), apresentou suposto benefício. Quase duas décadas depois, um estudo mostrou que a ingestão de 3g/dia/3 meses de AGE reduziu o tamanho das glândulas sebáceas de portadores de AV (Costa et al., 2007), o que, do ponto de vista clínico, pode ser fonte de interesse para nossos estudos nessa área (Rubin et al., 2008).

2.1 PRINCIPAL

 Avaliar a capacidade de mudança do padrão de AG no SB durante o uso de LM associado ou não à suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico.

2.2 SECUNDÁRIOS

- 1. Avaliar a resposta clínica da AV no uso experimental exclusivo de um suplemento oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico.
- Estudar o benefício clínico da abordagem da AV, mediante a associação de LM e um suplemento oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico.
- Avaliar alterações de concentração de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico no SB de portadores de AV, mediante à suplementação oral de um produto comercial à base dos mesmos AG.
- Avaliar o aumento da participação do AL no SB de pacientes com AV tratados com LM, mediante seu comportamento clínico.



3.1 O sebo e a acne vulgar

3.1.1 Sebo normal

O SB é o produto da secreção da GS. No homem, tem significado fisiológico desconhecido; crê-se que sirva como: 1) barreira de proteção; 2) emulsificador de substâncias; 3) agente antimicrobiano, antibacteriano e antifúngico; e 4) precursor da vitamina D (Sampaio; Rivitti, 2007).

A GS, local de desenvolvimento do SB, está presente em todo o corpo, com exceção das regiões palmares e plantares, desembocando sempre no folículo pilossebáceo (Sampaio; Rivitti, 2007). As GS são compostas por vários lóbulos, que têm, perifericamente, uma camada de células cúbicas basófilas e, centralmente, células de citoplasma abundante (rico em grânulos de lípides), que dão um aspecto birrifringente à polaroscopia. Sua secreção é do tipo holócrino e produz o SB (Uribe et al., 1986; Sampaio; Rivitti, 2007). Acredita-se que o SB é expelido pela GS para a superfície cutânea após oito dias de sua síntese (Downing et al., 1981).

O SB é sintetizado em células diferenciadas que estão, geralmente, na periferia da GS. A partir daí, move-se centralmente, incorporando lípides cujas unidades formadoras principais são os AG. Esse processo aumenta o tamanho glandular em até 150 vezes. Às vezes, todas as organelas que o possuem são degradadas e as células rompem-se, permitindo que seus conteúdos lipídicos passem diretamente do ducto sebáceo ao canal pilossebáceo. Para que ocorra essa produção, existe uma fonte de carbono (ainda desconhecida), bem como deverá haver um intenso suprimento de fosfolípides (oriundos do próprio sebócito), para suprir suas membranas celulares e subcelulares no processo de expansão. Estas membranas desaparecem, quando das suas rupturas, sem deixar vestígios estruturais na composição do SB (Fujita et. al., 1972; Downing et al., 1986; Abramovits; Gonzalez-Serva, 2000).

Há uma variação na secreção de SB durante o dia. No período da manhã, quando a temperatura cutânea é menor, percebe-se diminuição na taxa se secreção sebácea (Cotterill et al., 1973); a relação temperatura-secreção sebácea também é encontrada em modelos animais (Smith et al., 1975). Há um máximo de produção de SB ao redor do meio-dia, passando, então, a um progressivo decréscimo, atingindo frações muito pequenas durante a madrugada (Cotterill et al., 1973).

Outra condição que poderia afetar a produção temporal de SB, que não as horas do dia, é o aumento da temperatura ambiental. De fato, essa condição intensifica a atividade da GS; isto decorreria, seja por aumento do suprimento sanguíneo à glândula sebácea, proporcionando um aumento de sua atividade metabólica, seja por uma diminuição da viscosidade do SB. Esta última diminuiria a resistência imposta para a exsudação deste do interior da glândula para a superfície da pele, o que explicaria a maior produção de SB nos meses de verão, em comparação aos de inverno (Butcher; Parnell, 1948).

A influência direta da temperatura cutânea sobre a produção sebácea explicaria a maior produção de sebo facial na zona "T" (fronte, dorso nasal e mento), onde, ocasionalmente, há maior temperatura facial (Lopez et al., 2000). A produção de SB aumenta 10% para cada 1°C de aumento da temperatura cutânea facial (Cunliffe et al., 1970; Williams et al., 1973).

Estudando-se a composição do SB em indivíduos normais, vê-se que seu conteúdo é composto de 57,5% de TG e AGL; 26% de ésteres de cera; 12% de esqualeno; 3% de ésteres de colesterol; e 1,5% de colesterol (Uribe et al., 1986). O colesterol e os ésteres de colesterol do SB são oriundos principalmente da epiderme, razão pela qual suas taxas variam discretamente entre os indivíduos, diferentemente dos outros lípides constituintes do SB, cuja origem é, principalmente, glandular. Quando há taxas de secreção aumentadas de SB, as porcentagens desses lípides diminuem qualitativamente neste produto glandular, por um mecanismo puramente dilucional (Stewart; Downing, 1985).

Sabe-se que o colesterol é obtido a partir do esqualeno (Downie; Kealey, 1998; Pappas et al., 2009). O esqualeno, juntamente com os ésteres de cera, têm origem na glândula sebácea; os TG originam-se tanto nas glândulas sebáceas quanto na epiderme; os AGL são obtidos pela lipólise bacteriana dos TG ou por esterases presentes no ducto sebáceo; por fim, o colesterol e seus ésteres têm origem epidérmica, predominantemente (Cotterill et al., 1972).

Normalmente, os lípides que são sintetizados pelas GS podem ter dois destinos: fornecer elementos estruturais às membranas celulares [que são os lípides polares, colesterol livre e ácidos graxos livres (AGL)], ou compor o SB [que são os triglicérides (TG), colesterol, ésteres de cera e esqualeno] (Summerly et al., 1976).

Quanto maior o tamanho das GS, maior a participação lipídica do esqualeno na secreção do SB. Padrão inverso é assumido pelos TG e, com relação aos ésteres de cera, nenhuma alteração é observada. Esse aumento na produção de esqualeno poderá estar associado a um maior potencial comedogênico em indivíduos acneicos (Summerly et al., 1976).

Segundo Summerly et al. (1976), uma das possibilidades pelas quais haja uma relação diretamente proporcional entre o tamanho da GS e a quantidade de esqualeno, e inversamente proporcional para os TG, é que glândulas grandes podem responder, em situações de carência nutricional de matéria-prima precursora para a formação lipídica, a um aumento compensatório na síntese de escaleno, com diminuição da síntese de TG.

De modo geral, as taxas de excreção do esqualeno são semelhantes para ambos os sexos. Ele é menos excretado entre os 11 e 15 anos, tanto nos meninos quanto nas meninas pré-púberes, aumentando a partir daí, com um pico máximo entre os homens de 26 a 40 anos de idade, decrescendo, então, acompanhando o comportamento da secreção sebácea glandular (Cotterill et al., 1972).

Os AGL vêm da hidrólise dos TG (Powell; Beveridge, 1970; Green et al., 1984). Acredita-se que a hidrólise seja andrógeno-dependente, podendo ser uma

característica mais precoce de instalação de puberdade do que o próprio aumento da seborreia (Cotterill et al., 1972).

Provavelmente, a hidrólise de TG a AGL é maior quanto maior for o tempo de exposição cutânea do SB (Powell; Beveridge, 1970). Além do mais, há uma diferença na composição dos AGL, tanto nos saturados quanto nos insaturados, entre os indivíduos, provavelmente, por interferências genéticas (Green et al., 1984).

A secreção dos AGL acompanha proporcionalmente as variações diárias de produção de SB, ou seja, é maior quando esta for maior, e vice-versa; padrão semelhante não se vê com os demais lípides do SB (Cotterill et al., 1973).

Durante o dia, há dois picos de concentração de AGL: no início da manhã (provavelmente, ocorre pelo acúmulo de lípides cutâneos ricos em AGL, oriundos da hidrólise de TG), e no final da madrugada (quando a secreção sebácea é menor e, possivelmente, é resultado da lipólise aumentada de TG, decorrente do tempo de contato prolongado com as enzimas lipolíticas) (Cotterill et al., 1973).

A somatória entre TG e AGL não varia com a idade e o sexo, mostrando que o segundo advém da hidrólise do primeiro pelas lipases da microflora cutânea e das esterases ductais. Um conteúdo diminuído de AGL e o aumentado de TG ocorre em ambos os sexos a partir da puberdade. No entanto, tais diferenças são estatisticamente significantes só no sexo masculino (Cotterill et al., 1972).

Não existem diferenças na excreção de cera e ésteres de colesterol no SB entre os sexos, embora níveis maiores tenham sido observados no sexo masculino em dois picos: de 0-10 anos e de 26-40 anos. O pico de colesterol superficial em ambos os sexos ocorre entre 11-15 anos; este é maior entre meninas que já menstruam (do que entre os meninos) e as que não menstruam. Já os TG e os AGL não mostraram variação pertinente a sexo e idade (Cotterill et al., 1972).

O SB possui lípides incomuns, não encontrados na circulação, razão pela qual se assume que tais elementos são sintetizados, *de novo*, no interior das glândulas. No entanto, a presença de pequenas quantidades de linoleato (ou seja,

AL) no SB indica que alguma incorporação lipídica exógena possa ocorrer, o mesmo se passando com os ácidos graxos 16:0, 18:0, 18:1 Δ 9 e 18:1 Δ 11. O colesterol, seu éster e os TG são disponíveis na corrente sanguínea. Contudo, como têm diferentes ácidos graxos em sua composição (em comparação aos que estão no SB), há o indício de que não podem ser absorvidos da corrente sanguínea para a composição do SB. Por outro lado, os ácido graxos Δ 6, esqualeno e ésteres de cera não estão presentes no sangue, sendo, portanto, totalmente sintetizados pelo sebócito (Stewart et al., 1989).

Os AG que compõem os AGL e os TG são, principalmente, o C14:0, C14:89, C16:0, C16:1, C18:0 e C18:1. Com a idade, o C14:0 e C14:89 diminuem em ambos; C16:0 e C16:1 aumentam em ambos; o C18:0 diminui nos triglicérides; e o C18:1 aumenta nos AGL. Essas modificações podem sugerir um favorecimento à colonização bacteriana, a qual é maior em algumas fases da adolescência, tanto naquelas pessoas portadoras de AV, quanto nas não-portadoras (Nordstrom; Noble, 1985). Com isso, sugere-se a influência genética como um fator de diferenciação para o surgimento da AV entre esses dois grupos.

A composição do SB, com o passar dos anos, tende a sofrer alterações, tanto quantitativamente, quanto qualitativamente.

Estudando crianças de 6 a 8 anos de idade, confirma-se que as taxas de secreção de ésteres de cera aumentam com a idade (respectivamente, 7, 28 e 48 μg/10cm²/3horas), provavelmente, pelo início de ação adrenal aos 7 anos. Crianças com maior taxa de produção de SB têm muito mais TG, ésteres de cera e esqualeno, com relação àquelas com menor taxa; não há diferenças nas taxas de secreção do colesterol e ésteres de colesterol (Stewart; Downing, 1985).

Outro estudo mostrou que, entre 6 e 9 anos de idade, a relação ésteres de cera/(colesterol+ésteres de colesterol) varia de 0,08 a 2,8. A proporção de AG metilados nos ésteres de colesterol com mais de 18 carbonos variou de 15% a 72%, sendo maior quanto menor o resultado da relação matemática descrita. Os ésteres metilados de AG foram, principalmente, da forma *iso* e *anteiso*, enquanto os não-saturados foram os de cadeia reta derivados do 16:1Δ9 ou 18:1Δ9. Com

isso, conclui-se que a capacidade da GS em produzir ésteres de colesterol de cadeia longa não é característica da vida fetal, como antes se pressupunha (Stewart; Downing, 1990).

Com o aumento da faixa etária (Stewart et al., 1989), vê-se que o SB de meninos entre 9 e 15 anos de idade apresenta:

- a taxa de secreção sebácea que aumenta com a idade [medida pela relação ésteres de cera/(colesterol+ésteres de colesterol)];
- 2. os ácidos graxos 14:0, 14:1 e 16:1 são os mais produzidos com o aumento da sebogênese, enquanto 18:0 e 18:1 (em uma avaliação conjunta de seus isômeros Δ6, Δ8 e Δ9) diminuem e o 16:0 fica inalterado. Talvez porque os três primeiros são quase totalmente endógenos, sendo sintetizados após o início da diferenciação dos sebócitos, enquanto os que diminuem são exógenos;
- a concentração de AL decresce e a de sebaleato (C18:2Δ5,8) aumenta nas quatro classes lipídicas (ésteres de cera, ésteres de colesterol, TG e AGL) com a hipersecreção do SB;
- vaccenato (18:1Δ11) decresce com a seborreia e é diretamente proporcional à quantidade de AL;
- 5. ésteres de cera têm mais baixos níveis de 18:0, 18:1 e AL do que outras frações lipídicas, sugerindo que poucos lípides exógenos chegam aos ésteres de cera, mesmo durante uma biossíntese sebácea glandular baixa. No entanto, eles tinham mais 14:1 e 16:1 e menos 14:0 e 16:0 que as outras classes lipídicas, mostrando a existência de um mecanismo de distribuição diferencial dos distintos ácidos graxos entre as classes lipídicas;
- a composição dos TG e dos AGL (este oriundo da hidrólise bacteriana daquele) é bem semelhante, salvo o fato dos AGL terem uma proporção maior de componentes saturados, sem explicação para tal;

7. as concentrações de frações *iso* e *anteiso* de AG nos ésteres de cera diminuem com a hiperseborreia, o que não tem explicação lógica, já que eles são endógenos.

A partir da puberdade, ocorre decréscimo de secreção sebácea, a qual é maior entre as mulheres (Cotterill et al., 1972). Yamamoto et al. (1987), porém, constataram que a taxa de secreção sebácea tem seu pico ao redor dos 20-29 anos, em ambos os sexos, principalmente entre os homens, com decréscimo mais pronunciado a partir daí, acentuando-se após os 50 anos. Nas avaliações destes autores, houve uma correlação diretamente proporcional do AG de C16:1 (ácido palmitoleico) de cadeia reta e inversamente proporcional com os C16:1 de cadeia ramificada, não ocorrendo diferenças significativas com os demais, nas diferentes faixas etárias. Aliás, o ácido palmitoleico é o AGL mais encontrado no SB humano (Wille; Kydonieus, 2003).

Em pacientes de ambos os sexos, avaliados por Kotani e Kusu, 2002, com idade entre 21 e 25 anos, sem dermatoses associadas, verificou-se que uma taxa de aumento de produção de SB ocorre mais entre os homens (68,4mmol/cm²) do que entre as mulheres (52mmol/cm²). Os autores descobriram que, percentualmente, existe uma maior quantidade de ácido palmítico (C16:0 – homens, 23,5%; mulheres, 24,9%), seguido de ácido oleico (C18:1; homens, 17%; mulheres, 16,7%), associação de ácido palmitoleico e linoleico (respectivamente, C16:1 e C18:2; homens, 16,4%; mulheres 15,4%), ácido mirístico (C14:0; homens, 14,4%; mulheres, 14,2%) e ácido esteárico (C18:0; homens, 7,8%; mulheres, 9,1%). Em ambos os sexos, percebe-se uma maior concentração de ácidos oleico (C18:1), linoleico (C18:2) e palmitoleico (C16:1) na região da teste e do nariz; nas bochechas, encontra-se uma maior concentração de ácido esteárico (C18:0) (Kotani; Kusu, 2002).

3.1.2 Sebo e acne vulgar

Sabe-se que a lipogênese está alterada na etiopatogenia da AV; achados mostram que os pacientes com AV têm uma taxa aumentada de secreção de SB (Costa et al., 2007; Bagatin et al., 2008; Costa et al., 2008).

Pappas et al., em 2009, mostraram que pacientes com AV têm uma taxa de secreção sebácea 59% maior que os da mesma faixa etária sem esta doença. Em outro estudo, taxas mais alarmantes foram encontradas: em média, 2,51mg/10cm²/3horas, contra 0,81mg/10cm²/3horas, em indivíduos que não possuem AV, a qual é determinante para a propensão da inflamação dérmica nesta dermatose (Harris et al., 1983).

Essa situação corrobora um artigo de revisão recente que conclui que a redução da secreção sebácea está diretamente relacionada à melhoria do quadro clínico de AV (Janiczek-Dolphin et al., 2010).

No intuito de verificar se ocorre taxa de secreção de SB preditora de AV em descendentes de paciente portadores de AV, 52 jovens de ambos os sexos (idade média para meninos de 7,6 anos e, para meninas, de 8,1 anos), com antecedentes familiares de AV, percebeu-se que a média de secreção lipídica entre meninas de 5 e 6 anos era quatro a cinco vezes maior que em meninos na faixa etária correspondente. Porém, tal diferença desaparecia em faixas etárias maiores (Poch et al., 1977).

A hipersecreção sebácea do paciente com AV pode ser piorada por vários fatores. O estresse físico e emocional, bem como as condições climáticas, têm notoriedade conhecida não só pelos médicos, mas, também, pelo público leigo.

Toyoda e Morohashi (2003), através do conhecimento prévio da existência de fibras nervosas periglandulares secretoras de substância P (neuropeptídeo da família da taquinina, importante indutora de inflamação neurogênica), avaliaram o impacto destas duas situações em modelo *in vitro*. Neste experimento, constataram que a substância P é capaz de estimular a diferenciação e

proliferação celular na GS, estimulando a lipogênese, que explica a exacerbação da dermatose sob essas condições.

Kraus (1970), analisando as transformações que o estresse poderia acarretar na pele de nove jovens universitários, em período de testes acadêmicos, observou que houve um aumento significativo na proporção de AGL na pele destes, sem um aumento na produção total lipídica, em comparação ao período pré-estresse. Em cinco desses pacientes, houve, ainda, um aumento no número de pústulas durante o período em questão, os quais estavam entre os seis jovens que não as possuíam no pré-estudo.

Provavelmente, tal evolução ingrata desse quadro clínico decorra de distúrbios neuroendócrinos que se estabelecem em qualquer estado de estresse individual. Muitas moléculas neuroendócrinas agem sobre seus receptores específicos no sebócito, estimulando o aparecimento da AV. O hormônio liberador da corticotropina, melanocortinas, β-endorfinas, polipeptídeo vasoativo intestinal, neuropeptídeo-Y e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina modulam a produção de citocinas inflamatórias, bem como a proliferação, diferenciação, lipogênese e metabolismo androgênico nessas células (Zouboulis; Böhm, 2004).

No tocante às condições climáticas, na Nigéria (clima quente e úmido), foi comparado o SB de portadores de AV com os de pacientes sem acne. Nesta análise, verificou-se um aumento significativo nos níveis de TG (diretamente proporcionais à gravidade da dermatose) e colesterol total, contra uma diminuição dos lípides cutâneos indeterminados (AGL+esqualeno+ésteres de cera+diglicérides), nos portadores de AV, sem distinção do sexo. Há de se ressaltar, no entanto, que tais alterações são marcantes, principalmente, em relação aos TG e lípides cutâneos indeterminados (Ikaraocha et al., 2004).

Estes autores, então, propõem a existência da influência ambiental climática na lipogênese dos pacientes com AV, pois tais resultados foram diferentes de resultados obtidos em estudos realizados em climas quentes e secos, talvez por propensão à atividade enzimática bacteriana pela umidade e pelo calor (Ikaraocha et al., 2004).

Contudo, os portadores de AV não estão caracterizados só pela hipersecreção de SB, cuja qualidade também sofre modificações notórias na ciência atual.

Já é recorrente na literatura que a composição lipídica do SB de indivíduos acneicos é alterada, em comparação aos indivíduos normais. Era relatado que, em ambos os grupos, a proporção de AGL era similar (11%-18%), o mesmo ocorrendo com o esqualeno (10%-12%) e com o colesterol e ésteres de colesterol (juntos, menor que 5%). No entanto, atribuia-se que a proporção de TG no primeiro grupo é de 46%-52%, contra 60%-68% no segundo. Ésteres de cera seriam maiores entre os indivíduos acneicos (20%-26%) que entre os não-portadores de AV (9%-12%) (Powell; Beveridge, 1970).

Estudos mais modernos apresentam para uma participação mais significativa do esqualeno no SB de indivíduos portadores de AV (Pappas et al., 2009).

O esqualeno é um lípide insaturado, produzido no interior da glândula sebácea (Ohsawa et al., 1984; Stewart; Downing, 1991).

Atualmente, é o lípide mais abundante no SB dos pacientes com AV, sendo mais prevalente nesses que nos não-portadores de AV (20% e 15%, respectivamente); para os autores, a presença de esqualeno no SB pode ser considerada um traço lipídico marcador de propensão à AV (Pappas et al., 2009).

Vale a pena ressaltar que um AGE é sabidamente alterado no SB de pacientes com AV: encontra-se, de forma padrão, hipocentração do AL na composição dos lípides sebáceos, sendo este dado considerado uma das principais alterações lipídicas envolvidas na fisiopatogenia da AV (Burton, 1989; Wright, 1989). Este tema será mais bem discutido no tópico 3.2.3.

3.1.2.1 Os ácidos graxos livres no sebo da acne vulgar

Discute-se a participação dos AGL na etipatogênese da AV (Horrobin, 1989).

Em rapazes de 15 a 20 anos de idade, tanto nos portadores como nos não-portadores de AV, o número de orifícios sebáceos varia de 390 a 690/cm² (Powell; Beveridge, 1970). Nos ductos glandulares, no entanto, observa-se que a quantidade de AGL varia entre 0,19 a 2,43 μg (média de 0,89+0,75 μg), enquanto a quantidade média obtida em comedões foi de 63,6+24,8 μg (Puhvel; Sakamoto, 1977). A produção aumentada de AGL na pele de pacientes com AV não se restringe às lesões acneicas, mas, sim, está presente em toda a pele desses indivíduos (Pye et al., 1977).

Em 1974, Voss, após análise bibliográfica a respeito do assunto, concluiu que os AGL, oriundos da hidrólise dos TG pelo *P. acnes*, acumulando-se no infundíbulo glandular por um período longo, teriam a capacidade de irritar o epitélio infundibular, acarretando, assim, hiperceratinização, estágio inicial da comedogênese, e, por fim, a inflamação.

Tempos depois, o papel inflamatório isolado dos AGL na patogênese da AV poderia ser contestato através do trabalho de Puhvel e Sakamoto (1977), que injetaram 100 μg de AGL no interior da pele do tronco póstero-superior de 26 sujeitos de pesquisa e perceberam, após 24 horas, que o padrão inflamatório não era diferente daquele observado pela injeção de igual quantidade de substância salina, nem mesmo se aumentasse a quantidade de tais lípides para 500 μg.

Acredita-se, ainda, no papel inflamatório dos AGL na etiopatogênese da AV ainda que, recentemente, diferindo dos estudos que já foram classicamente descritos na literatura (Powell; Beveridge, 1970), taxas reduzidas de AGL foram encontradas nos portadores de AV (Pappas et al., 2009).

O que se acredita é, sim, que haja diferenças estruturais na composição dos AGL do SB que os tornam irritantes ao infundíbulo glandular; para Voss

(1974), a colocação de AGL em grande quantidade na superfície da pele é que gera um mecanismo comedogênico.

Kellum e Strangfeld, em 1970, estudaram o tamanho médio da cadeia prevalente de AG encontrados no SB de pacientes com e sem AV. Em ambos os grupos a cadeia média encontrada foi C15 (emitido como pico cromatográfico de C14,66). Em outro estudo do mesmo grupo (Kellum; Strangfeld, 1972), a diferença estava no fato de o grupo com AV ter uma prevalência maior da cadeia C17,52; em ambos os casos, não houve diferença da faixa irritante cutânea de AG reconhecida entre os componentes de cadeia C₈ a C₁₄, fazendo os autores concluírem, portanto, que tais elementos poderiam ser excluídos da participação na patogênese da AV.

Como não há diferença significativa na concentração média de AG irritantes em indivíduos com ou sem AV, conclui-se que os indivíduos com AV, que possuem uma porcentagem relativamente normal de AG irritantes na composição de seu SB, têm uma secreção aumentada dos mesmos, o que causa, portanto, um aumento absoluto destes ácidos irritantes. Somente quando há indivíduos com AV com uma taxa normal de produção de SB e nenhum aumento na quantidade absoluta dos AG irritantes é que podemos descartar tais substâncias da patogênese da AV (Stillman et al., 1975). Logo, os AGL, *per se*, possuem característica irritante cutânea.

O papel irritativo cutâneo independente dos AGL destaca-se na literatura dermatológica com dados muito interessantes.

Um destes é um estudo no qual foram realizadas aplicações cutâneas diárias para detectar a capacidade irritativa primária de uma solução de AGL de cadeia C_2 a C_{16} . Nessa condição, consegue-se obter uma intensa irritação (eritema e edema intensos, vesiculação, bolhas, desnudação e ulceração epidérmicas) no 3° , 9° e 15° dias, nas concentrações de 2,5M, 1,0M e 0,1M, respectivamente. Nas duas primeiras concentrações, isso ocorreu, principalmente, por ação das cadeias C_8 , C_{10} e C_{12} e, na terceira, pela cadeia C_{12} (Kellum, 1968).

Stillman et al. (1975) também buscaram provar este papel. Estes ácidos, diluídos em n-propanolol, foram aplicados em *patchs* de 0,04 mL de AG C_6 a C_{16} a 0,5 M, no dorso de 10 homens brancos adultos; em outros 10 homens, a mesma quantidade foi aplicada, porém, a 1M. Foram acrescentados, ainda, à bateria, os ácidos C_3 , C_5 , C_{18} , C_{18} 1, $C_{18,2}$ e $C_{18,3}$, sempre controlados com um *patch* de propanolol. Ao 10° dia, com exceção de C_7 e do controle com propanolol, todos os sujeitos de pesquisa da concentração 0,5M já apresentavam uma resposta eritematosa. À concentração de 1M, no oitavo dia, uma resposta eritematosa foi obtida em todos os sujeitos de pesquisa nas aplicações das cadeias de C_8 a C_{12} e $C_{18,2}$, com discreta resposta em C_3 a C_5 e C_{14} , C_{15} e C_{17} , não havendo resposta nos demais grupos, inclusive o grupo controle. Os grupos C_8 a C_{12} , em ambas as concentrações (mais irritativas), apresentaram essa intensidade irritativa aumentada com a maior concentração do produto no apósito. Deve-se ressaltar, no entanto, que tais concentrações usadas são proporcionalmente muito superiores às encontradas no SB de um indivíduo normal ou AV.

A injeção intradérmica de 0,01M de ácidos graxos C_3 a C_{18} , inclusive sua variação $C_{18,1}$, $C_{18,2}$ e $C_{18,3}$, no dorso de um *guinea-pig*, um coelho e 5 sujeitos de pesquisa humanos, bem como 0,1M desses mesmos ácidos em outros 5 sujeitos de pesquisa humanos, sempre controlando todos com injeção de óleo de oliva, demonstrou induração leve (5mm) e discreto eritema no local entre 24 e 48h pósaplicação. Isto se deve ao seguinte processo: se dissolvermos esses produtos em um meio oleoso, aumentamos o tamanho das cadeias dos ácidos, por exemplo, de C_2 para C_{16} , tirando-os da faixa irritante conhecida; outra explicação hipotética seria a de que os AG mais solúveis em lípides estariam muito unidos aos lípides do óleo de oliva, não os deixando livres para a irritação dérmica (Stillman et al., 1975).

3.1.2.1.1 Sebo e Propionibacterim acnes

Há aumento da densidade de *P. acnes* na faixa etária correspondente à pré-adolescência (similar em ambos os sexos), o mesmo ocorrendo com a quantidade total de lípides na superfície cutânea. No entanto, neste último, observa-se que isto ocorre à custa da participação dos elementos oriundos das glândulas sebáceas (representados pelos ésteres de cera e esqualeno) e não daqueles da epiderme (colesterol e seus ésteres), os quais diminuem. Há um aumento, também, dos TG, enquanto os AGL diminuem dos 5 aos 12 anos e dos 5 aos 10 anos, respectivamente, para meninas e meninos, voltando a aumentar para níveis semelhantes ao período anterior a este (Nordstrom; Noble, 1985).

Com o objetivo de se obter uma correlação entre a quantidade de *P. acnes* e a secreção sebácea de diferentes sítios corpóreos de 33 sujeitos de pesquisa livres de dermatoses, de ambos os sexos, com idade variando entre 18 e 24 anos, constatou-se que a população de *P. acnes* é maior na face e no tronco superior, seguido por tronco inferior e extremidades superiores e, em concentração mais baixa, nas extremidades inferiores. Ocasionalmente, a concentração lipídica, tanto no seu total, quanto em suas frações de constituição de SB (AGL, diglicérides e TG, esqualeno, ésteres de cera e colesterol e seus ésteres), também se mostrava elevada nessa sequência de sítios, comprovando uma relação direta de predileção de existência desse agente nos locais mais sebáceos do corpo (McGinley et al., 1980). Coincidentemete, locais de predileção de ocorrências da AV (Sampaio; Rivitti, 2007).

Pressupõe-se que o aumento na população de *P. acnes* na superfície cutânea está relacionado, de fato, com o aumento da produção de TG. Outro lípide que poderia estar associado à proliferação dessa bactéria seria o colesterol, já que ele não está normalmente presente nas bactérias, o que sugere uma relação consuptiva deste elemento energético pela necessidade proliferativa somática da bactéria (Nordstrom; Noble, 1985).

Crianças que desenvolvem AV têm produção de SB e densidade de população de *P. acnes* maiores que aquelas que não desenvolvem tal dermatose (Mourelatos et al., 2007). Além disso, segundo Higaki e Morohashi (2003) em um estudo *in vitro* de detecção da atividade da lipase do *P. acnes*, viu-se que a atividade dessa enzima por essas bactérias é maior nos portadores de AV do que na pele normal.

Extratos lipídicos cutâneos de 185 pessoas, de ambos os sexos (22 indivíduos entre 8 e 10 anos de idade e 13 entre 15 e 17, sem AV; 94 entre 15 e 17 anos de idade, com AV; 36 entre 20 a 22 anos, sem AV; 20 acima de 70 anos), foram comparados a fim de se avaliar respostas in vitro quanto ao poder inibitório destes exsudatos sobre cepas de Staphylococcus aureus, Streptococcus epidermidis, P. acnes, Propionibacterium granulosum e Corynebacterium sp. Só 20% dos extratos (2 de adolescentes saudáveis, 52 de adolescentes acneicos e 17 de adultos jovens) causaram inibição do crescimento das cepas estafilocócicas e das propionobactérias, enquanto as bactérias dos difteróides aeróbios foram inibidas por 16% dos extratos. Em 22% das amostras houve crescimento do Propionibacterium granulosum (sendo um extrato de um adolescente saudável, 18 de pacientes acneicos, e 23 de adultos). Os extratos de adolescentes saudáveis permitiram crescimento de todas as cepas bacterianas, com exceção de um extrato que inibiu os estafilococos e as propionibactérias, resultado semelhante ao obtido com extratos de idosos, pois só dois inibiram o P. acnes. Isto mostra a capacidade inibitória de crescimento bacteriano do SB de indivíduos acneicos e de adultos, provavelmente, dado o efeito antibacteriano dos AGL, diminuído nos mais idosos, talvez por uma alteração na composição do SB com a idade (Basta et al., 1980).

A suscetibilidade de cepas de diferentes espécies de Propionibacterium também foi testada com suas exposições a diferentes AGL.

Ko et al. (1978), estudaram o poder antibacteriano dos ácidos decanoico (C10:0), dodecanoico (C12:0), octadecadienoico (C18:2 Δ 9,12) e octadecatrienoico (C18:3 Δ 9,12,15) sobre as espécies *P. acnes, avium* e *granulosum*. Os ácidos insaturados foram mais inibitórios de colônias que os saturados, sendo o

octadecatrienoico o líder dessa capacidade, enquanto o decanoico foi o menos potente. A capacidade inibitória do octadecadienoico e do octadecatrienoico foi maior para o *Propionibacterium granulosum* que para o *Propionibacterium acnes* e *Propionibacterium avium*, enquanto o decanoico e o dodecanoico tiveram capacidade inibitória semelhante para todas as espécies. Conclui-se, então, que por estar em grande quantidade na superfície cutânea humana, o ácido octadecadienoico agiria como estabilizador da população de propionobactérias nos indivíduos, e que uma diminuição na sua quantidade no SB poderia acarretar uma explosão bacteriana, acarretando lesões acneicas.

3.1.3 Sebo e antibioticoterapia sistêmica

Alguns antibióticos têm a capacidade de diminuir a porcentagem de AG na secreção de SB. Isto é gradual, podendo chegar a 45% no primeiro mês de uso. Observa-se que as tetraciclinas são mais efetivas que as eritromicinas (sendo a clindamicina a mais potente desta classe) (Pablo; Fulton Jr, 1975).

Beveridge e Powell, em 1969, verificaram que, após 4 semanas de administração de 500mg/dia de fosfato de tetraciclina para 6 pacientes portadores de AV, ocorreu uma redução importante na concentração de AGL no SB (sem modificações importantes a partir daí, até a 8ª semana de tratamento), acompanhada por um leve aumento na de TG (gradualmente, elevando-se até a 8ª semana de tratamento); somente na 8ª semana é que se vê uma redução nas concentrações de ésteres de cera. No entanto, isso ocorre sem mudanças nas taxas de secreção do SB.

Segundo Feinkel et al. (1965), na dose de 1.000mg/dia, a tetraciclina pode reduzir a quantidade de AGL no SB em até 86%, sem alterar, contudo, a quantidade de AG totais, tampouco reduzir a secreção glandular sebácea.

Com o uso de sulfametoxazol-trimetoprin (400mg/80mg, em dose única diária/8 semanas), em 17 sujeitos de pesquisa acneicos de ambos os sexos, viu-

se, também, redução gradual das concentrações de AGL e aumento nas de TG (Cotterill et al., 1971).

Bleeker et al., em 1981, verificaram que a administração diária de 1.000mg/dia/7dias de estearato de eritromicina, seguidos por 3 semanas de 500mg/dia, em pacientes portadores de AV, reduzem as quantidades de AG disponíveis nos lípides superficiais cutâneos em 25% a 50%, após 4 semanas de tratamento. Na 8ª semana da terapêutica, porém, essa redução diminuiu; provavelmente, reflexo da redução da dose diária do antibiótico a partir da 2ª semana. Após a suspensão da antibioticoterapia em questão, contudo, quase a totalidade dos casos mostrou retorno às taxas pré-tratamento de secreção dos AG.

3.2 Ácidos graxos e a pele: da normalidade à acne vulgar

3.2.1 Os ácidos graxos

Os AG constituem parte fundamental dos lípides corpóreos e representam 30% do total de energia ingerida pelos humanos. Têm cadeia variando de 2 a 36 átomos de carbono, que podem ser saturados (ligações simples entre carbonos) ou insaturados (duplas ligações entre carbonos) (Tvrzicka et al., 2011).

Sua fórmula espacial característica é RCOOH, ou seja, possui uma cadeia hidrocarbônica (R), um terminal carboxílico (COOH) e uma terminação metílica. Esta configuração deriva de uma fórmula química do tipo NC:p n-x, em que NC é o número de carbonos da molécula, p, o número de duplas-ligações e x, o local da primeira dupla-ligação, contada a partir da terminação metílica (n). Uma outra forma de se contar a primeira dupla-ligação é a partir do terminal carboxílico, indicando-a com o símbolo Δ (Tvrzicka et al., 2011).

No corpo de mamíferos, encontram-se mais abundantemente AG de cadeia composta por 12 a 24 carbonos, com 0 a 6 duplas ligações em suas moléculas.

Em baixas concentrações, são encontradas cadeias menores que 14 e maiores que 22 (Tvrzicka et al., 2011).

Os AG envolvidos nos caminhos metabólicos mais importantes estão listados no Quadro 1 (modificado de Tvrzicka et al., 2011).

A composição dos AG nas espécies é, predominantemente, determinada por razões genéticas, mas pode ser modificada pela dieta. Os mamíferos, como os humanos, sintetizam AG saturados, preferentemente de cadeia linear e com número par de carbonos (Tvrzicka et al., 2011).

A cromatografia é uma técnica muito empregada em investigação laboratorial podendo ser útil na pesquisa dos AG. Trata-se de um método de separação de elementos que depende da capacidade de fases diferentes em absorver substâncias em graus distintos, podendo fornecer informações qualitativas e quantitativas dos compostos separadamente. Existem vários tipos de cromatografia (Atkins; Jones, 2006):

- 1. cromatografia em papel (usa-se uma tira de papel, o elemento a ser analisado e um solvente). É uma técnica elementar e histórica;
- cromatografia em coluna (usa-se uma coluna de vidro, preenchida por pequenas partículas de SiO₂ ou Al₂O₃);
- 3. cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, sigla inglesa para o termo High Performance Liquid Chromatography): o elemento estudado é forçado, sob pressão, através de uma coluna estreita e longa. Técnica muito usada para a detecção de medicamentos e drogas de abuso. Nesta técnica, detectam-se os elementos sob a forma de eluição (fracionamento simples);
- 4. cromatografia gasosa, usada para compostos voláteis: utilizando-se gases, tais como, Hélio, Nitrogênio ou Hidrogênio, os elementos analisáveis são arrastados no interior de uma coluna fina e estreita, gerando picos distintos (cromatograma). Nesta técnica, de acordo com cada tempo de retenção, comparado ao de uma base de dados de compostos conhecidos (kit padrão), não só se obtém quando

- cada composto foi eluído (tempo de retenção), mas, também, a área (porcentagem) de cada um na amostra estudada;
- cromatografia de partição gás-líquido (GLPC, sigla inglesa para o termo Gas-liquid Partition Chromatography): há um líquido na parede de um tudo fino e longo que "atrai" as fases eluídas no elemento a ser estudado por solubilidade relativa;
- cromatografia de adsorção gás-sólido, semelhante ao GLPC, mas as paredes da coluna são revestidas por partículas sólidas que adsorvem os elementos dissolvidos no produto estudado por atração individualizada; e
- 7. cromatografia a gás-espectrômetro de massas (GC-MS, sigla inglesa para o termo Gas Chromatography-Mass Spectrometry): usado quando não se dispõe de amostras-padrão para identificar os solutos. Nesta poderosa técnica, um feixe de íons bombardeia cada composto separado pelo cromatógrafo, quebrando-o em íons de diferentes massas, os quais fornecem um conjunto de picos estreitos, ao invés de um só pico por composto. Isto auxilia a detectar a quantidade relativa de cada fragmento, o que ajuda a identificar o composto.

QUADRO 1: Ácidos graxos envolvidos nos caminhos metabólicos mais importantes (modificado de Tvrzicka et al., 2011)

FÓRMULAQUÍMICA	NOME SISTEMÁTICO	NOME COMUM	
4:0	ácido tetranoico	ácido butírico	
6:0	ácido hexanoico	ácido caproico	
8:0	ácido octanoico	ácido caprílico	
10:0	ácido decanoico	ácido cáprico	
12:0	ácido dodecanoico	ácido laurico	
14:0	ácido tetradecanoico	ácido mirístico	
14:1n-5	ácido cis-9-tetradecanoico	ácido miristoleico	
16:0	ácido hexadecanoico ácido palmítico		
16:1n-9	ácido cis-7-hexadecenoico		
16:1n-7	ácido cis-9-hexadecenoico	ácido palmitoleico	
18:0	ácido octadecanoico	ácido esteárico	
18:1n-9	ácido cis-9-octadecenoico	ácido oleico	
18:1n-9	ácido trans-9-octadecenoico ácido elaidico		
18:1n-7	ácido cis-11-octadecenoico	ácido vaccenico	
18:2n-6	ácido cis, cis-9, 12-octadecadienoico	ácido linoleico	
18:3n-6	ácido all cis-6, 9, 12-octadecatrienoico	ácido γ-linolênico	
18:3n-3	ácido all cis-6, 9, 15-octadecatrienoico	ácido α-linolênico	
18:4n-3	ácido all cis-6, 9, 12, 15-octadecatetraenoico	ácido estearidônico	
20:0	ácido eicosanoico	ácido araquídico	
20:1n-11	ácido cis-9-eicosenoico	ácido gondoleico	
20:1n-9	ácido cis-11-eicosenoico	ácido gondoico	
20:2n-6	ácido cis, cis-11, 14-eicosadienoico		
20:3n-9	ácido all cis-5, 8, 11- eicosatrienoico	ácido meadico	
20:3n-6	ácido all cis-8, 11, 14- eicosatrienoico	ácido diomo- γ-linolênico	
20:4n-6	ácido all <i>cis</i> -5, 8, 11, 14- eicosatetraenoico ácido aracdônico		
20:5n-3	ácido all cis-5, 8, 11, 14, 17- eicosapentaenoico	ácido timnodônico	
22:0	ácido docosanoico	ácido beenico	
22:1n-11	ácido cis-11-docosenoico	ácido cetoleico	
22:1n-9	ácido cis-13-docosenoico	ácido erúcico	
20:2n-6	ácido cis, cis-13, 16-docosadienoico		
20:3n-6	ácido cis, cis-10, 13, 16-docosatrienoico		
20:4n-6	ácido cis, cis-7, 10 13, 16-docosatetraenoico	ácido adrênico	
20:5n-3	ácido <i>cis, cis</i> -7, 10, 13, 16-docosapentaenoico		
20:5n-6	ácido cis, cis-4, 7, 10, 13, 16-docosapentaenoico		
20:6n-3	ácido <i>cis, cis</i> -4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoico	ácido clupadônico	
24:0	ácido tetracosanoico	ácido lignocérico	
24:1n-9	ácido cis-15-tetracosenoico	ácido nervônico	
26:0	ácido hexacosanoico	ácido cerótico	
28:0	ácido octacosanoico	ácido montânico	
30:0	ácido triacontânico ácido melíssico		

3.2.2 Ácidos graxos essenciais

Dá-se o nome de ácidos graxos essenciais (AGE) àqueles AG que o organismo não tem a capacidade de produção, como é o caso do AL (18:2n-6) e do alfa-linolênico (ALA, 18:3n-3). Eles são derivados, respectivamente, dos AG das séries Ω -6 e Ω -3 (Prottey, 1976; Rustin, 1990; Berbis et al., 1990; Wright, 1991; Montpoint et al., 1999; Tvrzicka et al., 2011).

A nomenclatura para as séries Ω -6 e Ω -3 está baseada na posição da primeira dupla ligação relativa ao grupo metil-terminal da molécula, ou seja, o Ω -6 a tem no 6° átomo de carbono ao longo de sua cadeia, enquanto que o Ω -3, no 3°. Os mamíferos são incapazes de acrescentar por si essas duplas ligações nessas posições, razão pela qual necessitam de fontes alimentares para obter tais ácidos (fonte marinha para o Ω -3, através do ácido alfa-linolênico; fonte vegetal para o Ω -6, através do AL) (Prottey, 1976; Rustin, 1990; Berbis et al., 1990; Wright, 1991; Montpoint et al., 1999; Tvrzicka et al., 2011).

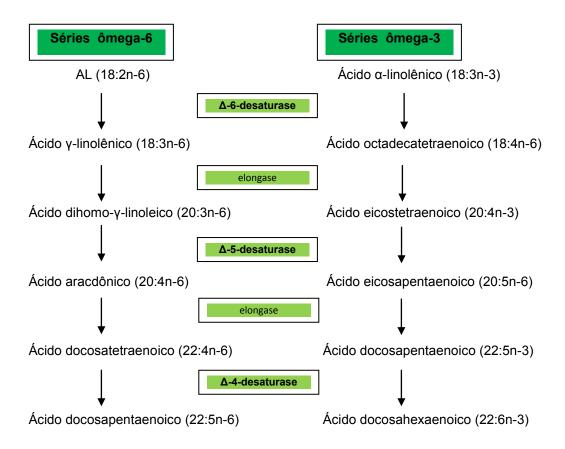
Tal incapacidade do organismo humano de saturar os AG decorre do fato de inexistirem as enzimas $\Delta 12$ - e $\Delta 15$ -desaturases no homem, as quais estão presentes, apenas, em plantas e algas marinhas (Tvrzicka et al., 2011). Os AGE também são conhecidos como vitamina F (Evans et al., 1934).

As fontes dietéticas conhecidas para os AGE são: 1) ácido aracdônico - carnes e ovos; 2) AL - laticínios, leite humano, carne e óleos vegetais; 3) ácido gama-linolênico - leite fresco de vaca, leite humano e éleos de *oenathera* (peixe); 4) ácido alfa-linoleico - cereais, óleo de soja e óleo de linhaça (Berbis et al., 1990).

Os AGE são principalmente encontrados nos fosfolípides, importantes na constituição das membranas plasmáticas ceratinocíticas; além disso, são encontrados na composição de TG, servindo como fonte de armazenamento energético e matéria-prima à formação de SB (Prottey, 1976). Eles são compostos cuja cadeia possui 18, 20 ou 22 átomos de carbono, com 2 a 6 ligações insaturadas (duplas-ligações entre carbonos), todas em configuração *cis* (os

átomos de hidrogênio estão de um mesmo lado da dupla ligação, formando uma "semicurva" em sua molécula (Prottey, 1976).

Logo, o AL (C18:2:2n6) e o ácido alfa-linolênico (C18:3n-3) são os dois principais AG da dieta; possuem importantes funções de proteção e influenciam na estrutura e fisiologia cutâneas. Eles são metabolizados através de uma série de reações metabólicas, a saber (Grattan et al., 1990; Andreassi et al., 1997; Horrobin, 1989):



Na pele humana, podem ser encontrados todos os AGE listados na cascata metabólica dos mesmos, com exceção dos ácidos octadecatetraenoico (18:4n-6) e do eicostetraenoico (20:4n-3). Os mais abundantes na pele são os AL (exclusivamente de origem alimentar) e o aracdônico (oriundo do AL ou, menos frequentemente, dos alimentos). Crê-se que eles são originários do metabolismo

hepático, que produzem as enzimas de desaturação e elongação desses AGE (Prottey, 1976). Porém, esse metabolismo também é visto em outros tecidos, como a pele (Montpoint et al., 1992).

A Δ-6-desaturase é a mais importante enzima nesse processo metabólico, podendo ser bloqueada por alguns fatores, dificultando o suprimento corporal de alguns nutrientes. Uma das etapas mais importantes nesta cascata é a transformação do AL em ácido γ-linolênico, por se tratar de uma fase vagarosa e limitadora, principalmente em humanos. Acredita-se que os pacientes portadores de dermatite atópica possuem ou uma ativade enzimática reduzida, ou um consumo exagerado dos metabólitos pelo organismo, o que não poderia ser compensado pelo caráter limitador da enzima. Prejuízos na atuação dessa enzima também são vistos em modelos animais de *diabetes melitus* (Horrobin, 1993).

Na pele, não há a Δ -6 e a Δ -5-desaturase, não ocorrendo a primeira e a terceira etapa, só havendo a transformação do ácido γ -linolênico no ácido dihomo- γ -linolênico e do estearidônico em eicosatretanoico, razão pela qual os demais vêm do metabolismo hepático (Montpoint et al., 1999).

Em modelos animais e em seres humanos, a deficiência de AGE na dieta torna a pele eritematosa e descamativa, os pelos finos e com tendência à queda, além do aumento da perda de água transepidérmica. Ocorre, também, prurido, associado à redução da capacidade de crescimento estatural, propensão à infecção cutânea e dificuldade de cicatrização das feridas (esta talvez devido a uma deficiência na formação do colágeno) (Wright, 1989; Rustin, et al., 1990; Montpoint et al., 1999).

Em modelos experimentais, a capacidade de se recuperar a barreira epidérmica depende da ingestão de AGE da família dos ômega-6, principalmente em importantes elementos compostos por 18 átomos de carbono em sua estrutura: os ácidos linoleico e gamalinolênico (Wright, 1989). Isto não é visto quando da ingestão de lípides polinsaturados da família ômega-3 e/ou lípides polinsaturados de cadeia longa derivados do AL, ácido diomogamalinoleico e ácido aracdônico (Ziboh et al., 1987; Wright, 1989).

Para que este quadro clínico não se instale nos seres humanos, são necessários, pelo menos, 4% da ingestão calórica total diária de AGE. Tais necessidades aumentam em 1% na gestação e, nos idosos, sugere-se complementar, ainda, com os derivados metabólicos do AL (Montpoint et al., 1999).

Os AGE da série dos Ω-6 são importantes no reparo da barreira epidérmica, formação de uma importante esfingolípide, acilglucosilceramida enriquecida com AL, produzida por corpúsculos lamelares (corpúsculos de Odland) da camada granulosa, sendo secretadas e mantidas em grande quantidade no espaço intercelular das camadas mais profundas dos corneócitos. Neste ponto, desempenham função importante na recuperação desta barreira, já que são metabolizadas em acilceramidas, por deglicosilação, e a polioxiacilceramidas, por lipoxigenação. Na deficiência nutricional de AGE, o AL (presente em mais de 50% da composição de uma ceramida) é substituído por ácido oleico, que desestrutura o mecanismo de barreira e impede as células da camada granulosa de formarem os corpúsculos lamelares lipídicos (Wright, 1989; Wright, 1991; Berbis et al., 1990).

Três AGE produzem importantes prostaglandinas para a manutenção da homeostase cutânea (ácido dihomo-γ-linoleico, ou 20:3n-6: pela via da cicloxigenase, forma PGE₁, PGF₁ e TXA₁ e, pela lipoxigenase, LTA₃, LTC₃, e LTD₃; ácido aracdônico, ou 20:4n-6: pela via da cicloxigenase, forma PGE₂, PGF₂, PGI₂ e TXA₂ e, pela lipoxigenase, LTA₄, LTB4, LTC4, e LTD₄; ácido eicosapentaenoico, ou 20:5n-6: pela via da cicloxigenase, forma PGE₃, PGF₃, TXA₃ e, pela lipoxigenase, LTA₃, LTC₃, e LTD₃). São importantes para a pele, pois esses eicosanoides têm papel anti-inflamatório, controlando a qualidade da barreira cutânea (Prottey, 1976; Wright, 1989, Wright, 1991). Embora o ácido aracdônico e seus derivados tenham papel pró-inflamatório conhecido na literatura (Montpoint et al., 1992), na pele em quantidades fisiológicas eles contribuem para a manutenção da fisiologia normal deste tecido.

Quando há redução de AL e ácido aracdônico na pele, por deficiência alimentar de AGE, aumentam-se as quantidades de ácido $\Delta 5$, 8, 11-eicosatrienoico. Isto porque as enzimas que converteriam o AL em ácido aracdônico convertem o ácido oleico em $\Delta 5$, 8, 11-eicosatrienoico (que não é um AGE), o que não consegue formar prostaglandinas. O $\Delta 5$, 8, 11-eicosatrienoico se forma, no intuito de compensar a insaturação nas membranas plasmáticas na ausência de aporte de AGE, portanto é considerado um marcador de deficiência de AGE (Prottey, 1976).

3.2.3 Ácidos graxos essenciais e acne vulgar

Avaliando-se a concentração de AGE e seus metabólitos na composição dos fosfolípides plasmáticos em 20 pacientes portadores de AV (16 dos quais do sexo masculino, com idades entre 14 e 32 anos e diferentes graus da dermatose), foram obtidas concentrações de ácido aracdônico e ácido docosapentaenoico menores que as encontradas em um grupo-controle normal, reforçando, assim, a participação da anormalidade metabólica dos AGE na patogênese da AV (Grattan et al., 1990).

Sem dúvida algumas de todos os AGE, o AL é o que tem maior participação na etiopatogenia da AV. Nestes pacientes, encontra-se uma hipocentração do AL na composição dos lípides sebáceos, sendo este dado considerado a principal alteração lipídica envolvida na fisiopatogenia da AV (Burton, 1989; Wright, 1989).

Analisando a proporção média do ácido 5,8-octadecadienoico (Δ 5,8), ou ácido sebaleato, e de ácido 9,12-octadienoico (Δ 9,12), ou AL, nos lípides presentes na superfície do escalpo de seis sujeitos de pesquisa normais, cinco sujeitos de pesquisa com acne leve, e 9, com acne grave, Morello et al. (1976) obtiveram valores distintos para Δ 5,8 (0,74%, 0,85% e 0,61%, respectivamente) e para Δ 9,12 (0,56%, 0,27% e 0,19%, respectivamente). Houve diferença estatisticamente significante nos níveis de Δ 9,12 entre os grupos normal e com AV

leve e grave; porém, nenhuma diferença estatística registrou-se entre os grupos para o $\Delta 5,8$.

Os achados de Morello et al. (1976), então, apontam para a existência de uma relação aumentada $\Delta 5,8/\Delta 9,12$ (não devido a um aumento na proporção do primeiro, mas, sim, a uma diminuição na proporção do segundo). Isto poderia ser decorrente da baixa eficiência de incorporação do AL circulante nos lípides cutâneos na pele de portadores de AV ou, ainda, à alta taxa de secreção sebácea desses indivíduos; outra hipótese seria a pobre ativação da via metabólica de inclusão de duplas ligações nas posições 6,7 dos ácidos graxos saturados, existente nas glândulas sebáceas $\{(12:0 \rightarrow 12:1 (\Delta 6) \rightarrow 14:1 (\Delta 8) \rightarrow 14:2 (\Delta 5,8) \rightarrow 16:2 (\Delta 7,10) \rightarrow 18:2 (\Delta 9,12)\}.$

Downing et al. (1986) assumiram, categoricamente, uma hipótese à hipoconcentração do AL no SB de portadores de AV; para eles, a diminuição na participação do AL no SB de pacientes com AV é um mecanismo dilucional frente a uma taxa exagerada de secreção sebácea nestes indivíduos.

Percebe-se, então, que, quanto mais intensa é a gravidade da AV, menor é a concentração de AL no SB. Verifica-se isso entre os jovens do sexo masculino, no período da puberdade, cuja quantidade de AL diminui tanto mais quanto mais importante é o número de lesões acneicas (Montpoint et al., 1992).

O AL toma papel fundamental na facilitação do surgimento da AV, pois sua redução no sebo desprotege a parede epitelial glandular, que passa a ser agredida pelos AGL obtidos pela hidrólise dos TG, através das lipases do *P. acnes* (Cove et al., 1980), acarretando hiperqueratinização infundibular e inflamação dérmica (Costa et al., 2007). Além disso, tal AGE tem a capacidade de inibir a atividade da 5-α-redutase, principalmente através da atividade de seu metabólito secundário, o ácido gama-linoleico; na sua baixa concentração no SB, há favorecimento da gravidade clínica da AV (Chen et al., 1996).

A inflamação dérmica periglandular decorrente da hipoconcentração do AL levaria a uma alteração da barreira de impermeabilidade à água, facilitando o potencial de penetração de organismos e AG pró-inflamatórios presentes no SB

no interior da derme, promovendo tal infecção e consequente inflamação. Essa característica é revertida com o uso de substâncias não-antibióticas, os AGE, pois se verifica uma redução da produção de SB e aumento da concentração do AL com a terapêutica descrita (Horrobin, 1989).

Segundo Downing et al. (1986), no início da divisão celular do sebócito, este ainda mantém contato com lípides circulantes, inclusive o AL, cuja produção não mais é possível quando a síntese do SB se inicia: dilui-se, assim, a concentração de AL, gradativamente. O AL será incorporado aos fosfolípides das membranas celulares e, ao ocorrer a ruptura celular, será incorporado aos ésteres de lipídicos do SB. Com isso, de acordo com a programação de produção lipídica pela GS, a maior quantidade de AL seria encontrada nos ésteres de colesterol (que são sintetizados próximos ao período de ruptura das células), seguidos pelos TG e, por fim, pelos ésteres de gordura.

Se houver alta taxa de secreção de SB, que, de fato, há no portador de AV, há decréscimo na concentração de AL, acarretando estado deficiente de AGE nas células do epitélio folicular, favorecendo a hiperqueratinização do infundíbulo glandular, bem como diminuindo a eficiência da barreira epidérmica, promovendo o crescimento bacteriano e a liberação adicional de AGL, processos oriundos da hidrólise dos TG pelas bactérias. Neste cenário, os fatores quimiotáticos penetram mais facilmente através desse epitélio deficiente, promovendo, assim, a inflamação (Downing et al., 1986, 1987).

Postula-se que tal déficit de barreira ocorra pela má-formação da ceramida tipo-1, a principal ceramida do estrato córneo, importante na construção e manutenção das membranas intercelulares e, por conseguinte, notórias participantes da função de barreira cutânea, já que os pacientes com AV possuem apenas um sétimo da quantidade de AL nas referidas membranas (Wertz et al., 1985).

Para avaliar se as ceramidas guardavam relação com o SB, alguns autores observaram o comportamento dos ésteres metilados de AG e das acilceramidas no escalpo de crianças e adultos, através da relação ésteres de

gordura/(colesterol + ésteres de colesterol), com o aumento da secreção sebácea. Constatou-se que as proporções de metil-AL nos ésteres de gordura diminuíram (enquanto as do metil-sebaleato aumentaram com o aumento das taxas de secreção sebácea), provavelmente por seu uso na formação dos fosfolípides de membrana, importantes na diferenciação das células glandulares durante a secreção sebácea. Enquanto isso, as proporções de metil-AL diminuíram e de metil-sapienato aumentaram com o incremento da secreção sebácea, sugerindo que os AG possam ser incorporados às acilceramidas durante suas sínteses, mais na profundidade da epiderme que na sua superfície (Stewart et al., 1986).

No tocante à AV, Perisho et al. (1988) estudaram o comportamento lipídico comedoniano e da superfície cutânea de, respectivamente, portadores de AV e não-portadores, através da análise de ceramidas. Em ambos os grupos de pacientes, a proporção de acilceramidas foi semelhante; porém, com maior concentração das dos tipos-1 (acilceramida) e -2 nos lípides comedonianos do que nos da superfície cutânea, ocorrendo o oposto para aquelas dos tipos -4, -5 e -6, sendo inalterada para a do tipo-3.

Acilceramidas comedonianas têm maior proporção de ácidos graxos 16:0, $16:1\Delta 6$ e $18:1\Delta 6+\Delta 8$ e muito menos de AL ($18:2\Delta 9,12$) que as da superfície cutânea de não-portadores de AV. Isto sugere que ácidos graxos derivados do SB são incorporados nas acilceramidas do comedão, deslocando o AL, o que se reflete, contudo, nos lípides da superfície da pele, situação mais pronunciada nos portadores de AV (Perisho et al., 1988).

Observando detidamente essas alterações de barreira, em uma visão biomolecular, vê-se que a deficiência de AL no SB acarreta excesso de produção sebácea e alteração na integridade infundibular do folículo. Em resposta a essa deficiência, ocorre aumento de interleucina 1-α (Jeremy et al., 2003), contribuindo para essa inflamação. Além disso, linfócitos CD4 e macrófagos estão envolvidos na produção de citocinas, as quais ativam células endoteliais locais, atraindo marcadores inflamatórios, como E-seletina, VCAM-1, ICAM-1 e HLA-DR na vasculatura ao redor dos folículos (Jeremy et al., 2003).

Os malefícios da deficiência do AL no SB de pacientes com AV não se restringe à alteração da barreira epidérmica. Estudos demonstram que o AL é muito eficiente em inibir a produção das espécies radicalares oxigênio-reativas, além de suprimir a fagocitose de neutrófilos, o que poderia justificar a inflamação nos pacientes acneicos, sabidamente carentes desse AG no epitélio glandular (Akamatsu et al., 1990).

Akamatsu et al. (2001) repetiram o desenho do ensaio feito com o AL para o ácido palmítico (o qual se apresenta aumentado nos comedões) que, segundo constataram, diminui a produção do radical peróxido de hidrogênio (H₂O₂), tanto por neutrófilos, quanto pelo sistema xantina-xantina oxidase, enquanto a quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos e a geração dos radicais hidroxila (OH·) e superóxido (O₂-), importantes radicais pró-inflamatórios, por ambos os sistemas atrás expostos, não sofreram alterações significantes. Tais achados sugerem que esse AG pode estar envolvido, também, na patogênese da inflamação acneica, como facilitador da injúria oxidativa tecidual.

3.2.4 Abordagem da acne vulgar baseada em ácidos graxos essenciais

Com base em evidências clínicas e laboratoriais, espera-se que terapêuticas, tópicas ou sistêmicas, à base de AGE venham a ser desenvolvidas no intuito de melhorar a evolução clínica da AV (Horrobin, 1989).

De acordo com os consensos atuais de tratamento da AV, não há menção de que os AGE possam ser usados na abordagem clínica desta dermatose (Gollnick et al., 2003; Thiboutot et al., 2009). Contudo, à luz do exposto nos tópicos abaixo, os achados obtidos nos estudos clínicos citados podem substanciar linhas de pesquisa com o uso desses elementos, já que se trata de um assunto pouco explorado, o que poderia, principalmente, elucidar se a administração exógena de AGE interferiria nas suas respectivas participações na composição do SB dos pacientes com AV.

3.2.4.1 Tópico

Como já descrito até aqui, alguns AGE têm importante papel na manutenção da função de barreira epidérmica, modulação do metabolismo eicosanoide e modulação dos sinais celulares (Burton, 1989). O mecanismo de barreira epidérmica é dado pelo extrato córneo que é uma estrutura rica em lípides, principalmente os de cadeias saturadas, nas formas de ceramidas, colesterol, sulfato de colesterol e AGL (Downing et al., 1987). Os AGE são constituintes importantes desses lípides, os quais participam da formação dos fosfolípides de membrana, que possuem papel determinante na sua permeabilidade (Berbis et al., 1990). A aplicação tópica de AL reduz a perda de água transepidérmica em 1 semana e, em 3 a 4 semanas, a descamação ceratinocítica (Prottey, 1976).

Tudo começou com Maeda que, em 1991, observou uma inibição na comedogênese em orelha de coelhos neozelandeses, com a aplicação de 0,1% de ácido *all*-transretinoico, em seguida à aplicação de ácido oleico a 50%. Neste experimento, ele não observou hiperceratinização coesa, inibição da ceratinização, bem como aumento nos grânulos de Odland, com estrutura lamelar, no infundíbulo glandular.

Num estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, com 20 indivíduos (10 deles entre 10 e 12 anos e outros 10, de 18 a 25 anos), de ambos os sexos, todos com AV grau I (com ou sem inflamação), instituiu-se um tratamento de quatro semanas de aplicação diária de 2,5% de AL em gel de carbopol, seguido, após uma semana de pausa terapêutica, por mais quatro semanas de uso de gel de carbopol exclusivo (5 sujeitos de pesquisa de cada grupo iniciaram o estudo com o gel de carbopol associado ao AL, seguido pelo período de gel de carbopol exclusivo, enquanto os outros 5 fizeram o esquema inverso). Tanto no início do estudo quanto no final de cada fase do esquema terapêutico, biópsias com adesivo de cianoacrilato foram realizadas: o material obtido foi corado com azul de toluidina e observado através de imagem digital. No grupo de início imediato com placebo, observou-se um aumento folicular de 1,6%,

ao qual se seguiu um decréscimo de 19,9% durante a fase de uso do AL. Por outro lado, o grupo de início com AL, seguido pelo período placebo, teve um decréscimo de 28,8% no tamanho folicularao qual se seguiu um acréscimo de 4,9%. Com isso, pode-se inferir que o AL pode servir como comedolítico para pequenos e incipientes comedões (Letawe et al., 1998).

Em uma aplicação cosmética de combinação de ácido glicólico e fosfatidilcolina enriquecida com AL, obtêm-se benefícios clínicos qualitativos (redução das lesões cutâneas polimórficas da AV) e quantitativos (diminuição dos lípides superficiais da pele) já em quatro semanas de tratamento (Morganti, et al., 1997).

Alguns AG não têm efeito protetor cutâneo contra a comedogenicidade. O que se aplica aos AGE citados acima, não se assume como atuação benéfica ao metabolismo normal da pele por parte de outros AG.

A aplicação tópica de ácido oleico em orelhas de ratos acarreta uma diminuição gradual no número de grânulos membranosos de secreção (mais ou menos em 40%), mais intensa nas camadas mais superiores do estrato córneo. Tais achados demonstram a sua importante participação no processo de descamação epitelial, pois esse decréscimo diminuiria a integridade das ligações desmossômicas e *tight junctions* entre as células (Woo-Sam, 1978).

Em um estudo de comedogenicidade em orelhas de rata, Motoyoshi (1983) observou que o esqualeno é pouco comedogênico, enquanto seus peróxidos (oriundos de sua exposição à radiação UVA), ao contrário, são extremamente comedogênicos. Por outro lado, tanto o ácido oleico, quanto os seus peróxidos, são comedogênicos. Além disso, observou-se uma relação direta entre a peroxidação do AG e o tamanho dos comedões. Com isso, percebe-se que alguns AG, como o ácido oleico, têm um papel patogênico na AV, não sendo o caso do esqualeno, mas, talvez, de seus peróxidos, resultantes de uma alteração qualitativa do SB, por exemplo, pelo UVA.

Corroborando a participação do ácido oleico na descamação epitelial, outro estudo avaliou a aplicação deste AG na superfície interna da orelha de ratos

brancos neozelandeses. Foi observada comedogênese local, à custa da formação de uma barreira bilaminar incompleta, com dilatação dos espaços inter-lacunares desta, perda de água transepidérmica e diminuição do gradiente de cálcio folicular epidérmico (o qual, em taxas normais, é importante para regular o crescimento e a diferenciação dos queratinócitos). Estes achados sugerem que tal perda iônica poderia participar da proliferação epitelial folicular e da hiperceratose, estabelecendo, assim, as premissas da comedogênese dos pacientes com AV (Eung et al., 1997).

Em experimento *in vitro*, Katsuta et al. (2005) comprovaram a capacidade dos AG saturados (ácidos oléico e palmitoleico), em contato com ceratinócitos, em alterar o mecanismo de barreira da epiderme, a queratinização (paraceratose), acarretar hiperplasia epidérmica e aumentar a concentração de cálcio no interior dessas células, o que não foi visto na presença de TG e AG insaturados (ácido palmítico e esteárico).

3.2.4.2 Sistêmico

Um bom padrão de resposta terapêutica com o uso de AGE em dermatologia, principalmente o ácido γ-linolênico, é obtido em pacientes com dermatite atópica (Horrobin, 1993). Andreassi et al. (1997) forneceram 274mg, duas vezes ao dia, para 30 pacientes de ambos os sexos, entre 15 e 30 anos, por 12 semanas, comparando-os a um grupo controle com iguais características epidemiológicas. Através de análises sintomáticas, tanto por dermatologistas, quanto pelos próprios pacientes, viu-se uma melhora significativa no eritema, vesiculação e exsudação das lesões desses pacientes, em comparação ao grupo controle, tanto no início quanto no final de cada quatro semanas de terapêutica.

No intuito de se avaliar o papel dos AGE como terapêutica na abordagem da AV, dois estudos remotos apresentaram resultados clínicos contraditórios: em um, não houve melhora, em outro, foi necessário manter a dieta por seis meses, para se verificar um padrão de melhora (Rustin, 1990; Downing, 1990). Tais

achados contraditórios estimularam o interesse da pesquisa clínica observacional no intuito de se esclarecer a veracidade de uma ou outra tendência.

Quase duas décadas após essas pesquisas, Rubin et al., em 2008, em um estudo realizado com apenas 5 sujeitos de pesquisa portadores de AV, usuários de suplemento alimentar à base de ômega-3 (ácido eicosapentaenoico) e antioxidantes, demonstrou, após 8 semanas de uso, redução na contagem de lesões acneicas totais e inflamatórias, bem como melhoria secundária do bemestar dos pacientes.

Outro dado relevante é o fato de que, na dieta ocidental, há um predomínio da ingestão de alimentos enriquecidos com ômega-6 (que estimula mais a formação de eicosanoides pró-inflamatórios) que dos ômega-3 (que têm características opostas, em uma relação 20:1 (ao contrário de povos com menos incidência de acne, cuja relação é de 1:1), devido a um predomínio de ômega-6 na maioria dos óleos vegetais e alimentos processados (Simopoulos, 2001; Simopoulos, 2002; Logan, 2003). Embora, como já dito anteriormente, os eicosanoides derivados da dieta não têm papel pró-inflamatório na pele (Prottey, 1976; Wright, 1989; Wright, 1991).

No Brasil, um estudo se propôs a avaliar a participação dos AGE, principalmente, o AL, na fisiopatogenia da AV. Este estudo piloto baseou-se na utilização de uma suplementação dietética com 3 gramas diários de AGE (AL, ácido linolênico e ácido γ-linolênico), por três meses. Embora não se verifiscasse melhora clínica da AV, houve redução do tamanho das GS, visualizada por biópsias cutâneas com *punch*, após três meses ininterruptos de uso do produto; isto sugere um possível benefício desses produtos com o ajuste da dose e o tempo de terapêutica (Costa et al., 2007).

3.2.4.3 Manejo alimentar indireto

O metabolismo dos AG na pele pode ser influenciado, do ponto de vista corretivo, por outras situações que não sejam seu uso tópico e/ou sistêmico. Um bom exemplo disso é o manejo alimentar diário.

Em trabalhos remotos, constatou-se que não havia diferenças na distribuição de AG no SB de pacientes tratados ou não tratados para AV (para o grupo daqueles cujas moléculas possuem menos que 18 carbonos). Isto não foi visto nem durante o tratamento desta dermatose durante a gravidez de pacientes acneicas, nem durante administração de alguns padrões dietéticos em humanos (carne de porco e chocolate) ou em ratos (chocolate) (Boughton et al., 1959).

Atualmente, porém, supõe-se que alimentos com baixo índice glicêmico influenciem a composição sebácea por meio de efeitos metabólicos e/ou, secundariamente, dos níveis hormonais de testosterona livre e andrógenos (Costa et al., 2010). Trata-se de um possível estado hiperinsulinêmico, associado à presença secundaria do fator de crescimento insulina-símile tipo-1 (IGF-1), o qual estimularia a síntese de andrógenos por vários tecidos do corpo que, sabidamente, estimulam a produção de SB (Edmondson, 2003; Cordain, 2005).

Uma dieta com carboidratos de baixo índice glicêmico aumenta, após 12 semanas, a relação ácidos graxos saturados/monoisaturados na composição dos triglicérides do SB (aplicação tópica de AG monoinsaturados gera descamação cutânea, ceratinização anormal e hiperplasia epidérmica; a aplicação de AG saturados, não afeta a morfologia cutânea). Viu-se o mesmo com a relação ao ácido palmítico/ácido sapiênico, sugerindo redução na desaturação enzimática do 16:0, realizada pela Δ6-desaturase (ácido sapiênico é encontrado em condições de alta produção de SB). Concordantemente, houve melhoria no quadro clínico de acne e redução na produção de sebo dos sujeitos de pesquisa (Smith et al., 2007).

Evidências demonstram que a dieta à base de baixo índice glicêmico pode diminuir os estoques de glicogênio nos tecidos corporais (músculo e fígado), sendo fator limitante na lipogênese sebácea. Além disso, essa dieta pode reduzir a

biodisponibilidade da testosterona e a concentração do sulfato de diidroepiandrosterona. Como a produção de SB é controlada pelos andrógenos, a redução destes pode alterar a composição sebácea (Smith et al., 2088).

O estado de hiperinsulinemia de uma dieta de alto índice glicêmico não só influencia a concentração circulante do IGF-1, como atua na proteina ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina-3 (IGFBP-3), que age diretamente na proliferação dos queratinócitos e na apoptose dos sebócitos das GS. Em um estado hiperinsulinêmico, elevam-se as taxas de IGF-1, enquanto se diminui a taxa de IGFBP-3, levando a um desequilíbrio que culmina na hiperproliferação dos queratinócitos (Ludwig, 2002).

O IGF-1 parece mediar fatores comedogênicos, como andrógenos, hormônio de crescimento e glicocorticoides. Em estudo humano, demonstrou-se que o andrógeno endógeno aumenta os níveis séricos de IGF-1, assim como os de IGF-1 aumentam os de andrógenos; estabelece-se, então, um círculo vicioso que, em última instância, acarreta um aumento na produção de sebo (Adebamowo et al., 2005; Adebamowo, 2006).

Com base no exposto até agora, cabe, sim, às linhas de pesquisas vigentes no campo da AV, atualizarem os dados referentes à composição do SB destes pacientes. Metodologias analíticas foram desenvolvidas, fornecendo ferramentas instrumentais importantes para se esmiuçar a composição graxa deste elemento fundamental na etiopatogenia desta dermatose.

Percebemos, graças à não atualização científica neste campo, que os autores se mantém retidos a dados antigos da literatura, os quais são informações generalistas, que podem esconder possíveis peças fundamentais para elucidar novas formas terapêuticas para esta dermatose e/ou explicar mecanismos de ação factíveis para a melhoria clínica observada por algumas terapêuticas clássicas (como é o caso dos derivados antibióticos tetraciclínicos).



Tratou-se de um estudo clínico unicêntrico, aberto, fase IV, totalmente de interesse do investigador, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (protocolo 387/09) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 229/10) (Anexo 1). O trabalho alferiu as normas das boas práticas clínicas em pesquisa clínica em seres humanos, bem como as normas locais de regulamentação dos ensaios clínicos – Resolução CONEP 196/96. Coleta dos dados clínicos: de fevereiro a outubro de 2011.

Após lerem, entenderem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), aprovado pelos respectivos CEP, 45 sujeitos de pesquisa do sexo masculino, todos oriundos do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade "Celso Pierro" da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (SD/HMCP-PUCCampinas), com idade entre 12 e 40 anos, portadores de acne graus II ou III, com fototipo [escala de Fitzpatrick (1975, 1988)] I a VI, foram incluídos no referido estudo. Para os menores de 18 anos de idade, o TCLE foi assinado pelos respectivos responsáveis legais, desde que possuidores de documento de maioridade civil.

Os sujeitos de pesquisa que estavam aptos, ou seja, que cumpriam todos os critérios de inclusão para participar do estudo (Quadro 2), e não apresentavam qualquer um dos critérios de exclusão (Quadro 3), foram randomizados [de acordo com sorteio simples, aleatório, realizado pelo Investigador Principal (IP), previamente ao início do estudo] para três grupos distintos, igualmente compostos por 15 sujeitos de pesquisa cada, fazendo uso do regime terapêutico em questão, por 90 dias consecutivos (Quadro 4).

Foram considerados critérios de retirada do estudo:

➤ não-adesão ao protocolo: 1) deixar de utilizar qualquer um dos produtos em sua dose total diária por mais de 7 dias consecutivos ou 15 dias intercalados durante os 90 dias de avaliação, ou 2) deixar de ingerir menos que 50% da dose diária em 15 dias consecutivos ou 30 dias intercalados;

- aparecimento de doença que necessite uso de medicação(ões) proibida(s) neste protocolo, desde que a dose usada, bem como o tempo, sejam interpretados como prejudiciais ao resultado final do estudo;
- ameaça à saúde ou bem-estar do sujeito de pesquisa, caso continue no estudo;
- desenvolvimento de sintomas ou condições listadas nos critérios de exclusão, por parte do indivíduo, durante o curso do estudo.

QUADRO 2: Critérios de inclusão obrigatoriamente cumpridos pelos sujeitos de pesquisa aptos a participarem do estudo clínico

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Sujeitos de pesquisa adultos, do sexo masculino, entre 12 e 40 anos de idade.

Sujeitos portadores de acne inflamatória (graus II ou III).

Sujeitos de pesquisa de fototipo I a VI (classificação de Fitzpatrick).

Sujeitos de pesquisa livres de doenças que, a critério do investigador, possam interferir na avaliação do envelhecimento cutâneo.

Sujeitos de pesquisa capacitados e habilitados a seguir e aderir ao esquema de Visitas e à terapêutica instituída.

Sujeitos de pesquisa sem histórico sabido de hipersensibilidade aos produtos em teste.

Sujeito de pesquisa que, após orientação adequada, assine o termo de consentimento livre e esclarecido.

QUADRO 3: Critérios de exclusão que consideravam os sujeitos de pesquisa inaptos a participarem do estudo clínico

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO		
Mulheres		
Sujeitos de pesquisa em uso de medicação ou cosmético proibidos para este estudo		
Qualquer outra razão, que a critério do investigador, ofereça risco ao sujeito de pesquisa ou interfira nos objetivos do estudo		
Indivíduos que apresentem qualquer anormalidade clinicamente relevante dos sinais vitais no período basal		
Indivíduos que tenham se exposto ao sol de forma intensa até 60 dias antes da triagem		
Indivíduos com lesões cutâneas não acneicas na área a ser avaliada		
Indivíduos que tenham conhecimento sobre serem HIV positivos (exame de de detecção do vírus HIV NÃO será realizado na Visita de triagem)		
Indivíduos que se tenham conhecimento de terem abusado de drogas ilícitas		
Indivíduos tabagistas		
Indivíduos sabidamente portadores de endocrinopatias, principalmente gonadais e/ou suprarrenais e/ou tireoide		

QUADRO 4: Regimes terapêuticos possíveis para o estudo clínico

GRUPO	PRODUTO	FABRICANTE	POSOLOGIA
Α	Tetralysal [®] (limeciclina), 300mg	Galderma do Brasil Ltda.	300mg/dia, por via oral
В	Tiliv L (óleo de <i>Borago</i> officinalis), 1.000mg	Arese Pharma Ltda.	3.000mg/dia, por via oral
Tetralysal [®] (limeciclina), 300mg + Tiliv L (óleo de Borago officinalis), 1.000mg		Galderma do Brasil Ltda. + Arese Pharma Ltda., respectivamente	300mg/dia, por via oral + 3.000mg/dia, por via oral, respectivamente

Os produtos Tetralysal[®] (limeciclina) e Tiliv L (óleo de *Borago officinalis*) foram doados, respectivamente, pelas empresas Galderma do Brasil Ltda. e Arese Pharma Ltda., a fim de suprir todo o fornecimento necessário aos sujeitos de pesquisa durante o estudo.

As bulas com as bulas dos produtos Tetralysal[®] (limeciclina) e Tiliv L (óleo de *Borago officinalis*) estão expostas, respectivamente (Anexos 3 e 4). Conforme se vê em documento oficial expedido pela empresa fabricante do Tiliv L, a composição do extrato vegetal em questão faz com que cada cápsula de 1.000mg do medicamento corresponda aos seguintes AG, com suas respectivas doses: 180mg de ácido gamalinolênico, 400mg de ácido linoleico e 170mg de ácido oléico.

Após randomização, os sujeitos de pesquisa eram, então, incluídos no estudo clínico e, a cada 30±2 dias retornavam em Visita de consulta ambulatorial, juntamente com o PI. Nos dias 0 (D0), 30 (D30), 60 (60) e 90 (D90), os sujeitos de pesquisa foram submetidos aos seguintes procedimentos:

Visita 1 (D0): leitura, entendimento, compreensão e assinatura do TCLE (com fornecimento de cópia para o sujeito de pesquisa e retenção da do IP); randomização do grupo terapêutico proposto (Grupos A ou B ou C) e fornecimento do produto; fornecimento do diário do sujeito de pesquisa (Anexo 5); obtenção de fotografia digital (Sony Cyber-shot DSC-W220; 12,1 megapixels. Sony Corportation, *Made in China*) da face (incidências frontal, lateral direita e lateral esquerda); obtenção de amostra de SB com fragmento de algodão estéril [área de 32cm² (8cm. transversal e 4cm. longitudinal) da região frontal e superfícies dorsal e laterais nasal completas); e marcação da data da próxima consulta de seguimento. Os dados obtidos nesta Visita eram anotados na ficha clínica (Anexo 6);

Visitas 2 (D30) e 3 (D60): obtenção das embalagens dos produtos e realização da contabilidade das doses administradas; averiguação das anotações realizadas no diário do sujeito de pesquisa; questionamento quanto possíveis eventos adversos; averiguação subjetiva da tolerabilidade da terapêutica (possíveis respostas: ruim, regular, boa e excelente) durante o período transcorrido; obtenção da resposta terapêutica subjetiva observada pelo sujeito de pesquisa (possíveis respostas: piora, ausente, discreta, moderada, acentuada e completa) durante o período transcorrido; obtenção da resposta terapêutica

observada pelo IP (possíveis respostas: piora, ausente, discreta, moderada, acentuada e completa) durante o período transcorrido; obtenção de fotografia digital (Sony Cyber-shot DSC-W220; 12,1 megapixels. Sony Corportation, *Made in China*) da face (incidências frontal, lateral direita e lateral esquerda); obtenção de amostra de SB com fragmento de algodão estéril [área de 32cm² (8cm. transversal e 4cm. longitudinal) da região frontal e superfícies dorsal e laterais nasal completas); fornecimento do produto; fornecimento do diário do sujeito de pesquisa; e marcação da data da próxima consulta de seguimento. Os dados obtidos nestas Visitas eram anotados na ficha clínica;

Visita 4 (D90): todos os trâmites seguidos nesta Visita foi igual aos das Visitas 2 (D30) e 3 (D60), com exceção do não fornecimento do produto e do diário do sujeito de pesquisa, tampouco marcação de nova data de consulta de seguimento.

No tocante à captação de dados de possíveis eventos adversos, utilizou-se o seguinte critério de qualificação:

- > leve: sente desconforto, mas sem interferência nas atividades diárias;
- moderada: desconforto suficiente para reduzir ou afetar as atividades diárias normais;
- grave: incapacitante (o sujeito de pesquisa não pode mais trabalhar ou realizar atividades diárias normais).

Foi determinado como critério de categorização de evento adverso grave qualquer experiência que causasse morte ou que oferecesse risco à vida do sujeito de pesquisa (risco imediato de morte a partir da ocorrência de tal evento), o qual exigisse hospitalização ou prolongamento de hospitalização em curso; evento que causasse inabilidade /incapacidade permanente ou significativa; evento que causasse anomalia congênita/defeito de nascença em possível feto gerado durante o período de participação do sujeito de pesquisa no estudo. Esta condição pode ocorrer quando, baseado em critério médico, o evento possa colocar em

risco o indivíduo e possa requerer intervenção médica ou cirúrgica para evitar as ocorrências listadas nesta definição.

Com relação ao nexo causal com os produtos-teste e/ou procedimentos do estudo, os eventos adversos poderiam ser classificados em:

- ➤ relacionado: associação temporal considerável, não existe outra possível causa uma forte razão científica para se acreditar que o produto-teste e/ou procedimentos do estudo causam o evento;
- provável: associação temporal considerável ou uma resposta conhecida ao produto-teste e/ou procedimentos do estudo, não podendo ser explicada de forma razoável pelas características conhecidas do indivíduo, incluindo o uso de medicações concomitantes;
- possível: associação temporal considerável, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do sujeito de pesquisa ou por outros fatores; e
- ➤ não-relacionada: não existência de qualquer relação entre o evento adverso e a administração do produto-teste e/ou procedimentos do estudo.

O resumo dos procedimentos realizados no estudo estão descritos no Quadro 5.

A compilação dos dados epidemiológicos e clínicos dos sujeitos de pesquisa do estudo (Anexo 7).

QUADRO 5: Cronograma de procedimentos do estudo.

	Visita Inicial	Visitas de Seguimento		Visita Final
Visitas	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
	Dia 1	Dia 30 (<u>+</u> 2)	Dia 60 (<u>+</u> 2)	Dia 90 (<u>+</u> 2)
Obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido	х			
Análise dos critérios de inclusão/exclusão	х			
Análise dos critérios de Retirada		х	Х	
Histórico médico de doenças	х			
Classificação da paciente quanto ao fototipo	х			
Análise de medicamentos/cosméticos concomitantes	х	х	х	х
Classificação da sujeito de pesquisa quanto ao grau de acne	х			
Dados demográficos	x			
Exame clínico dermatológico	х	х	Х	х
Dispensa do diário do sujeito de pesquisa	x	х	х	
Dispensa dos produtos-teste	х	х	Х	
Verificação da adesão		х	х	х
Avaliação subjetiva da resposta terapêutica (investigador e sujeito de pesquisa)		x	х	х
Avaliação subjetiva da tolerabilidade (sujeito de pesquisa)		x	х	х
Avaliação de eventos adversos		х	х	х
Avaliação do Diário do sujeito de pesquisa		х	х	х
Obtenção de amostra de sebo facial	х	х	х	х

4.1 Obtenção das amostras de sebo dos sujeitos de pesquisa do estudo

Todos os sujeitos de pesquisa foram orientados a, nos dias das consultas do estudo, não lavarem o rosto por 12h (fosse com água pura ou com sabonetes faciais). No SD/HMCP-PUCCampinas, os sujeitos de pesquisa eram acondicionados em sala de atendimento-padrão, longe da incidência solar, e, após aguardarem por 30min, eram, então, submetidos à coleta do SB facial.

Com o auxílio de um fragmento de algodão retirado com uma pinça metálica cirúrgica denteada de uma haste flexível de plástico (Cotonetes®, Johnson & Johnson do Brasil Ltda., São José dos Campos/SP, Brasil), esterelizada previamente com óxido de etileno, era feita a obtenção da amostra de SB de cada sujeito de pesquisa. O *kit* descrito era individualizado.

Nesse fragmento de algodão estéril, colocavam 3 gotas de n-hexano (solvente volátil). Com este conjunto, e utilizando a pinça metálica estéril individual do sujeito de pesquisa, era obtida a amostra de SB da face, esfregando o algodão levemente na região frontal [área de 32cm² (8cm. transversal e 4cm. longitudinal)] e superfícies dorsal e laterais nasal completas. Repetia-se a manobra, nas mesmas regiões, com dois fragmentos distintos de algodão estéril.

Estes fragmentos de algodão eram, então, levados a um frasco de vidro próprio (1010209 III kit vial 2mL Rosca, Lote 3: 20101213/2010121405) de 2mL de capacidade e colocados em um refrigerador à temperatura de 4°C (Frigobar Compacto 120L Consul - Crc12A, Joinville/SC, Brasil) por, no máximo, 8h, até aguardarem o transporte [feito em caixa de isopor, com dois flaconetes de gelo de 500mL (ITA FRIA Indústria e Comérico Ltda., São Paulo/SP, Brasil) para o laboratório de análise.

4.2 Análise laboratorial dos ácidos graxos (e do esqualeno)

Todas as amostras de SB obtidas dos sujeitos de pesquisa, em suas respectivas Visitas clínicas, foram enviadas ao laboratório CLS Tecnologia Analítica e Sistemas de Gestão Ltda. (Campinas/SP – Brasil), para serem analisados através de cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC), a fim de se serem avaliados os picos de AGL nas amostras. Os custos financeiros para a realização deste procedimento, cujo orçamento se encontra no Anexo 8, foram assumidos, integralmente, pelo IP, pois o estudo foi de total interesse do investigador.

Para esta análise, foram seguidos os seguintes passos metodológicos:

- 1) Preparação das amostras
- 1.1) Em uma capela de exaustão de gases (Braslab Equipamentos para Laboratórios Ltda., Paulínia/SP, Brasil), pega-se um frasco de vidro do tipo Erlenmeyer, de 125 mL, com boca esmerilhada e, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur de vidro estéril de 25mL, lava-se o seu interior com 10mL de metanol puro; repete-se esse processo 3 vezes. Em seguida, faz-se o mesmo processo, porém, utilizando n-hexano.
- 1.2) Com uma pinça estéril, retira-se o algodão (no qual está a amostra de SB coletada do sujeito de pesquisa), para ser colocado no interior do Erlenmeyer acima. Para aproveitar o resíduo de SB que, por ventura, tenha ficado retido nas paredes internas no frasco de transporte, bem como da pinça que os retirou do interior de tal frasco, realiza-se assepsia com n-hexano, colocando tal líquido obtido no interior do Erlenmeyer que já contém o algodão com SB.
- 1.3) Utilizando uma proveta de 10mL, adicionam-se 10mL de KOH metanólico 0,5N e 8 pérolas de vidro. Encaixa-se o Erlenmeyer no condensador; liga-se a circulação de água e mantém-se o aquecimento na temperatura indicada como nível 7. Depois que o

- conteúdo do Erlenmeyer entrar em ebulição, aguarda-se 15min na mesma temperatura. Em seguida, desliga-se a chapa de aquecimento e se resfria a amostra, sem desconectá-la do condensador, utilizando um cadinho como apoio, mantendo-se, assim, por 10 min.
- 1.4) Após este processo, o fundo do Erlenmeyer entra, novamente, em contato direto com a chapa. Com o auxílio de uma proveta de vidro de 25 mL, adicionam-se 15 mL de solução esterificante (3,8g de cloreto de amônio 99,5%, 115mL de metanol e 6mL de ácido sulfúrico concentrado), através da parte superior do condensador. A chapa de aquecimento, então, é novamente ligada e, após entrar em ebulição, aguarda-se por 10 min. Em seguida, desliga-se a chapa de aquecimento e se resfria a amostra, sem desconectá-la do condensador, utilizando um cadinho como apoio, mantendo-se, assim, por 10 min.
- 1.5) Pela parte superior do condensador, são adicinados aproximadamente 75mL de água gelada, deixando o conjunto descansar por mais 10min, a fim de que a água escorra totalmente pelas paredes do condensador, resfriando-o. Desliga-se, então, a circulação de água, desconecta-se o Erlenmeyer do condensador, levando-o para banho de gelo por aproximadamente 10 min.
- 1.6) Após este tempo, o Erlenmeyer é retirado do banho de gelo, sendo levado para capela de exaustão de gases, onde recebe 10 mL de nhexano com auxílio de pipeta volumétrica. O Erlenmeyer é tampado e agitado por, aproximadamente, 10seg. Sua tampa é aberta para aliviar a pressão, repetindo-se o procedimento por mais 09 vezes.
- 1.7) Após deixar descansar o Erlenmeyer, é retirada uma alíquota de 2mL da fase superior do seu conteúdo (fase orgânica), com o auxílio de pipeta estéril. Esta amostra é, então, transferida para um frasco de vidro igual ao que permitiu o transporte do algodão com a amostra de

SB do sujeito de pesquisa até o laboratório em questão. Este frasco é, pois, levado ao CG-DIC.

- 2) Processo analítico no CG-DIC
- 2.1) No CG-DIC (GC 7890 A, Agilent Technologies Brasil Ltda., Barueri/SP, Brasil) (Figura 1) o frasco contendo a amostra de SB preparada é colocada no carrossel de frasco (Figura 2). Os parâmetros do CG-DIC para este estudo foram:

Coluna capilar	HP-Innovax de polietilonoglicol (comprimento: 30m; diâmetro interno: 0,25mm; espessura da fase estacionária: 0,25µm)
Gás de arraste	Hidrogênio
Volume de injeção	1μL
Temperatura do injetor DIC	220°C
Pressão	15,6 psi
Fluxo de purga	83,3mL/min



FIGURA 1: Foto do aparelho de CG-DIC (GC 7890 A, Agilent Technologies Brasil Ltda., Barueri/SP, Brasil) utilizado no estudo



FIGURA 2: Carrosel de colocação do frasco de vidro, com a amostra de SB preparada, no aparelho de CG-DIC

- 2.2) O CG-DIC é calibrado para analisar a amostra em uma diluição de 1:20 (19/20 são descartados pela purga).
- 2.3) Cada pico de AG, assim como o esqualeno (padrão utilizado: S3626/111-02-4, Sigma-Aldrich Brasil Ltda., São Paulo/SP, Brasil; grau de pureza: ≥98%), são obtidos no seu tempo de retenção (TR), respeitando o padrão da coluna capilar (Figura 3), conforme listados no Quadro 6.

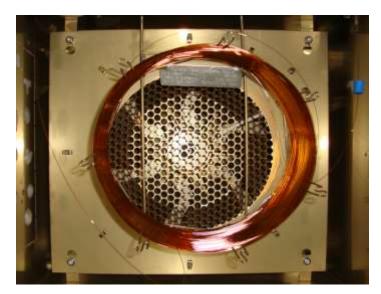


FIGURA 3: Foto da coluna capilar utilizada no aparelho de CG-DIC

QUADRO 6: Tempo de retenção padrão dos ácidos graxos avaliados no estudo.

Elementos	TR (min)
C4:0	1,75
C6:0	2,17
C8:0	3,33
C10:0	6,34
C11:0	8,59
C12:0	11,06
C13:0	13,57
C14:0	16,07
C14:1	16,95
C15:0	18,45
C15:1	19,34
C16:0	20,81
C16:1	21,37
C17:0	23,02
C17:1	23,58
C18:0	25,18
C18:1n9c+C18:1n9t	25,58
C18:2n6c	26,53
C18:2n6t	26,63
C18:3n6	27,17
C18:3n3	27,86
C20:0	29,22
C20:1	29,6
C20:2	30,55
C20:3n6	31,13
C21:0	31,21
C20:3n3	31,65
C20:4n6	32
C20:5n3	33,29
C22:0	33,66
C22:1n9	34,23
C22:2	35,73
C23:0	36,71
C24:0	40,69
Esqualeno (C30H50)	41,66

2.4) Após 45 minutos de análise, o CG-DIC obtém todos os picos de AG presentes naquela amostra. A participação de cada AG, assim como do esqualeno, é obtida através de um traçado vertical. Essa participação é dada em área (em unidades de mili-absorbância, cuja tradução para o Inglês é milli-absorbance unity - mAU) a qua,l depois, é transformada em porcentagem (%) de participação somatória das áreas totais dos elementos analisados na amostra em estudo. Um exemplo de um traçado cromatográfico representado na Figura 4 (notar que o pico mais alto, à esquerda, apontado com uma seta vermelha, representa o pico do solvente nhexano, e não de um AG).

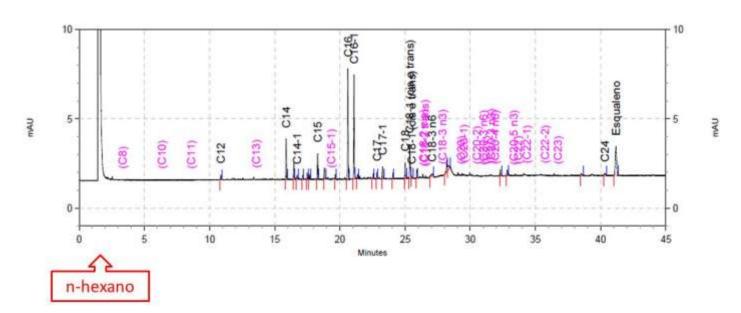


FIGURA 4: Traçado cromatográfico gasoso com presença de alguns picos de ácidos graxos livres em seus respectivos tempos de retenção

4.3 Análise estatística dos dados clínicos e cromatográficos

Inicialmente, efetuou-se a análise descritiva das variáveis do estudo. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Na comparação entre sujeitos de pesquisa avaliados no estudo e sujeitos de pesquisa que não o concluíram, empregou-se o teste qui-quadrado de Pearson para a variável fototipo e o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, para as variáveis quantitativas. Os mesmos testes foram utilizados na comparação entre os grupos terapêuticos (Kirkwood; Sterne, 2006).

Em seguida, para a avaliação da contagem das lesões, tanto intra, quanto inter-Grupos de tratamento, foi realizada uma análise de variâncias com medidas repetidas com dois fatores: Visita e grupo. Para todas as lesões (comedões, pápulas, pústulas e total de lesões) foi empregada matriz de correlações não estruturadas entre as Visitas para a realização das comparações; já para as lesões do tipo cistos, empregou-se matriz de correlações auto-regressiva de ordem 1 (Singer; Andrade, 2000). Para identificar as diferenças com significância estatística, utilizou-se as comparações múltiplas de Tukey (Singer; Andrade, 2000).

Os escores médios de melhora e de tolerabilidade ao tratamento foram comparados entre os grupos pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (Neter et al., 1996). E, para verificação do(s) grupo(s) que apresentava(m) diferença(s) com significância estatística, realizou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn (Neter et al., 1996).

Finalmente, foram realizadas Análises de Variâncias (ANOVAs) com dois fatores, Visita e grupo (Neter et al., 1996), para verificar se houve diferença na participação percentual dos variados AG no SB. Essas análises foram elaboradas, considerando medidas repetidas e correções de Huynh-Feldt. Para as diferenças

que apresentaram significância estatística, foram utilizadas as comparações múltiplas de Bonferroni, com o intuito de identificar em qual(is) situação(ões) ocorreram tais diferenças (Neter et al., 1996).

Neste estudo, adotou-se o nível de significância de 5%.

4.3.1 Organização do banco de dados e softwares utilizados

Os dados foram inseridos no Excel e analisados no STATA, versão 11.0; SPSS, versão 17.0; e SAS, versão 8.0. O Excel foi utilizado também para confecção das tabelas e gráficos.



5.1 Características da amostra de sujeitos de pesquisa que concluíram o estudo

Inicialmente, a amostra era composta por 45 sujeitos de pesquisa portadores de acne. Entretanto, ao longo do estudo, 5 (11,1%) desistiram de participar do mesmo, por motivos puramente pessoais (não tinham mais interesse), cujas razões não tinham relação nem com os produtos-teste, nem com os procedimentos da pesquisa. O perfil dos voluntários concluintes está exposto no Anexo 7.

Na comparação das características iniciais dos voluntários do estudo (idade, tempo de evolução da doença e contagem do número de lesões), percebeu-se que os voluntários randomizados para os três diferentes Grupos eram estatisiticamente semelhantes (Quadros 7 e 8)

QUADRO 7: Comparação da idade e tempo de doença dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo, avaliados no início do estudo.

Variável	Grupo	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i> -valor
	Α	17,8	17,0	3,6	15,0	28,0	
Idade	В	17,9	16,0	4,5	15,0	30,0	0,594
	С	19,0	17,0	4,5	15,0	30,0	
T	Α	5,25	4,50	2,80	2,00	12,00	
Tempo de Doença	В	5,77	5,00	3,75	2,00	15,00	0,854
Dooniya	С	6,43	5,00	4,38	3,00	18,00	

QUADRO 8: Comparação da contagem das lesões dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo, avaliados no início do estudo.

Variável	Grupo	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i> -valor
	Α	18,4	18,5	5,7	12,0	29,0	
Comedões	В	24,6	24,0	9,7	12,0	38,0	0,328
	С	25,5	27,0	13,0	5,0	46,0	
	Α	11,3	9,5	4,9	6,0	22,0	
Pápulas	В	13,1	12,0	4,3	8,0	25,0	0,162
	C	14,3	12,0	7,3	6,0	35,0	
	Α	7,3	8,0	4,9	2,0	18,0	
Pústulas	В	9,8	9,0	5,5	3,0	22,0	0,290
	С	9,4	8,0	6,5	2,0	26,0	
	Α	1,0	0,0	2,0	0,0	6,0	
Cistos	В	0,4	0,0	1,0	0,0	3,0	0,496
	С	2,9	0,0	5,5	0,0	16,0	
	Α	38,0	38,0	14,5	20,0	71,0	
Total de Lesões	В	47,8	43,0	16,9	24,0	83,0	0,156
20000	С	52,1	49,0	23,0	18,0	99,0	

Verificou-se que os sujeitos de pesquisa que desistiram do estudo não diferiram, com significância estatística, daqueles que participaram até o fim, em relação à idade (p=0,197), fototipo (p=0,836), tempo da doença (p=0,160), número de comedões, de pústulas, de pápulas e de cistos (p=0,690, p=0,325, p=0,114 e p=0,728, respectivamente). As características dos sujeitos de pesquisa que participaram do estudo estão listadas no Quadro 9.

Devido ao grande número de dados gerados de análise de SB pela CD-DIC, o que dificultaria a visualização de cada dado pormenorizado, optou-se por anexar, apenas, Tabelas que mantivessem os dados resumidos, de acordo com as necessidades estatísticas de cada Grupo, não só para Visita 1 (D0), mas, também, para as demais Visitas do estudo.

No Quadro 10, encontram-se os resultados dos AG obtidos na CG-DIC na Visita 1. Nota-se que no SB dos sujeitos de pesquisa, não foram encontrados os AG C4:0, C6:0, C8:0, C10:0, C11:0, C20:3n6 e C20:4n6 na Visita 1 (D0) (seja nos sujeitos de pesquisa incluídos no estudo, seja nos que o concluíram).

Dos voluntários que concluíram o estudo, percebe-se que a participação dos diversos elementos graxos no SB, na Visita 1 (D0), era estatisticamente semelhantes entre os três Grupos (Quadro 11).

Devido à desistência de 5 sujeitos de pesquisa, que não apresentavam diferenças clínicas, individuais e cromatográficas, em relação aos 40 concluintes, dado este estatisticamente comprovado, comparou-se, portanto, as terapêuticas aplicadas em 4 momentos (D0, D30, D60 e D90), apenas entre aqueles que participaram do estudo durante os 90 dias de tratamento.

Os 40 sujeitos de pesquisa analisados até o final do estudo estavam alocados em 3 tipos de tratamento para AV: Grupo A (n=12), Grupo B (=14) e Grupo C (n=14).

Os Grupos não diferiram com significância estatística em relação à idade (p=0,626), ao grau da acne (p=0,327), ao fototipo (p=0,548) e ao tempo da doença (p=0,959) (Quadro 12).

QUADRO 9: Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo suas características individuais e clínicas no início do estudo

Idade (anos) n° (%) n° (%) média (dp) 19.4 (3.8) 18.3 (5.0) mediana (min-máx) 18 (17 - 26) 17 (13 - 38) Grau da AV NP II 5 (100) 33 (82.5) III - 7 (17.5) 7 (17.5) Fototipo 0,836 11 II 1 (20.0) 9 (22.5) III 2 (40.0) 11 (27.5) IV 2 (40.0) 20 (50.0) Tempo de doença (anos) média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (mín-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10.6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8	VARIÁVEIS	desistentes (n=5)	avaliados (n=40)	valor de <i>p</i>
media (dp) 19.4 (3.8) 18,3 (5.0) mediana (mín-máx) 18 (17 - 26) 17 (13 - 38) Grau da AV *NP II 5 (100) 33 (82,5) III - 7 (17,5) Fototipo 0,836 II 1 (20,0) 9 (22,5) III 2 (40,0) 11 (27,5) IV 2 (40,0) 20 (50,0) Tempo de doença (anos) 0,160 média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (mín-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728	VARIAVEIS	n° (%)	n° (%)	- valoi de ρ
Grau da AV 18 (17 – 26) 17 (13 – 38) II 5 (100) 33 (82.5) III - 7 (17.5) Fototipo 0,836 II 1 (20.0) 9 (22.5) III 2 (40.0) 11 (27.5) IV 2 (40.0) 20 (50.0) Tempo de doença (anos) 0,160 média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (min-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) </td <td>Idade (anos)</td> <td></td> <td></td> <td>0,197</td>	Idade (anos)			0,197
Grau da AV 1	média (dp)	19,4 (3,8)	18,3 (5,0)	
S (100) 33 (82,5)	mediana (mín-máx)	18 (17 – 26)	17 (13 – 38)	
III	Grau da AV			*NP
Tototipo	II	5 (100)	33 (82,5)	
II	III	-	7 (17,5)	
III	Fototipo			0,836
IV 2 (40,0) 20 (50,0) Tempo de doença (anos) 0,160 média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (mín-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	II	1 (20,0)	9 (22,5)	
Tempo de doença (anos) 0,160 média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (mín-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	III	2 (40,0)	11 (27,5)	
média (dp) 7,8 (4,3) 5,8 (3,6) mediana (mín-máx) 7 (4 - 15) 5 (2 - 18) Número de comedões média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	IV	2 (40,0)	20 (50,0)	
Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	Tempo de doença (anos)			0,160
Número de comedões 0,690 média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	média (dp)	7,8 (4,3)	5,8 (3,6)	
média (dp) 23,4 (1,7) 22,6 (10,6) mediana (mín-máx) 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Número de pápulas média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	mediana (mín-máx)	7 (4 - 15)	5 (2 - 18)	
Múmero de pápulas 23 (22 - 26) 22 (5 - 46) Múmero de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	Número de comedões			0,690
Número de pápulas 0,325 média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	média (dp)	23,4 (1,7)	22,6 (10,6)	
média (dp) 13,6 (2,1) 13,1 (5,8) mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	mediana (mín-máx)	23 (22 - 26)	22 (5 - 46)	
mediana (mín-máx) 14 (11 - 16) 12 (6 - 35) Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	Número de pápulas			0,325
Número de pústulas 0,114 média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	média (dp)	13,6 (2,1)	13,1 (5,8)	
média (dp) 11,4 (2,6) 9,0 (5,7) mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	mediana (mín-máx)	14 (11 - 16)	12 (6 - 35)	
mediana (mín-máx) 11 (9 - 15) 8 (2 - 26) Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	Número de pústulas			0,114
Número de cistos 0,728 média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	média (dp)	11,4 (2,6)	9,0 (5,7)	
média (dp) 0,2 (0,4) 1,5 (3,6) mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	mediana (mín-máx)	11 (9 - 15)	8 (2 - 26)	
mediana (mín-máx) 0 (0 - 1) 0 (0 - 16) Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	Número de cistos			0,728
Número total de lesões 0,286 média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	média (dp)	0,2 (0,4)	1,5 (3,6)	
média (dp) 48,6 (4,8) 46,2 (18,9)	mediana (mín-máx)	0 (0 - 1)	0 (0 - 16)	
	Número total de lesões	•		0,286
mediana (mín-máx) 47 (45 - 57) 41,5 (18 - 99)	média (dp)	48,6 (4,8)	46,2 (18,9)	
	mediana (mín-máx)	47 (45 - 57)	41,5 (18 - 99)	

Legenda: dp: desvio-padrão; mín: mínimo; máx: máximo; nº: número; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; AV: acne vulgar.

QUADRO 10: Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo resultados da cromatografia gasosa realizada no sebo na Visita 1

ÁCIDO		n=45		n=40
GRAXO	Média % (dp)	Mediana % (mín-máx)	Média % (dp)	Mediana % (mín-máx)
C12:0	0,32 (0,44)	0 (0,00 - 1,39)	0,32 (0,44)	0 (0,00 - 1,39)
C13:0	0,02 (0,08)	0 (0,00 - 0,45)	0,02 (0,08)	0 (0,00 - 0,45)
C14:0	5,75 (1,76)	5,89 (1,22 - 10,38)	5,79 (1,85)	5,94 (1,22 - 10,38)
C14:1	0,35 (0,42)	0 (0,00 - 1,16)	0,33 (0,41)	0 (0,00 - 1,16)
C15:0	3,80 (1,05)	3,91 (0,88 - 5,45)	3,77 (1,11)	3,97 (0,88 - 5,45)
C15:1	0,02 (0,08)	0 (0,00 - 0,45)	0,01 (0,05)	0 (0,00 - 0,34)
C16:0	17,97 (5,04)	17,69 (4,83 - 29,25)	17,92 (5,31)	17,66 (4,83 - 29,25)
C16:1	15,93 (4,68)	16,94 (2,83 - 24,92)	15,63 (4,86)	16,73 (2,83 - 24,92)
C17:0	0,75 (0,57)	0,95 (0,00 - 1,59)	0,69 (0,57)	0,87 (0,00 - 1,59)
C17:1	2,28 (0,89)	2,39 (0,00 - 4,82)	2,23 (0,93)	2,36 (0,00 - 4,82)
C18:0	3,71 (1,22)	3,61 (1,77 - 6,62)	3,74 (1,27)	3,50 (1,77 - 6,62)
C18:1n9c+C18:1n9t	9,62 (2,50)	9,84 (3,33 - 15,30)	9,50 (2,59)	9,83 (3,33 - 15,30)
C18:2n6c	0,41 (0,57)	0 (0,00 - 2,11)	0,32 (0,51)	0 (0,00 - 1,80)
C18:2n6t	0,48 (1,20)	0 (0,00 - 5,45)	0,53 (1,26)	0 (0,00 - 5,45)
C18:2n6c+ C18:2n6t	0,89 (0,60)	0,90 (0,00 – 5,45)	0,85 (1,31)	0 (0,00 - 5,45)
C18:3n6	0,18 (0,69)	0 (0,00 - 3,27)	0,20 (0,73)	0 (0,00 - 3,27)
C18:3n3	0,50 (1,23)	0 (0,00 - 4,44)	0,52 (1,29)	0 (0,00 - 4,44)
C20:0	1,64 (4,93)	0 (0,00 - 26,83)	1,62 (5,09)	0 (0,00 - 26,83)
C20:1	1,65 (4,45)	0 (0,00 - 22,09)	1,78 (4,71)	0 (0,00 - 22,09)
C20:2	0,11 (0,74)	0 (0,00 - 4,99)	0,12 (0,79)	0 (0,00 - 4,99)
C21:0	0,01 (0,10)	0 (0,00 - 0,66)	0,02 (0,10)	0 (0,00 - 0,66)
C20:5n3	0,11 (0,71)	0 (0,00 - 4,74)	0,12 (0,75)	0 (0,00 - 4,74)
C22:0	0,46 (1,39)	0 (0,00 - 6,35)	0,52 (1,47)	0 (0,00 - 6,35)
C22:1n9	0,15 (0,65)	0 (0,00 - 4,30)	0,14 (0,69)	0 (0,00 - 4,30)
C24:0	0,32 (0,50)	0 (0,00 - 1,44)	0,27 (0,47)	0 (0,00 - 1,42)
Esqualeno	13,34 (4,69)	13,25 (2,88 - 23,15)	13,34 (4,91)	12,88 (2,88 - 23,15)
Total identificado	79,87 (13,69)	83,71 (40,44 - 100)	79,46 (14,42)	84,44 (40,44 - 100)

Legenda: dp: desvio-padrão; mín: mínimo; máx: máximo; nº: número; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

QUADRO 11: Comparação do perfil graxo dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo do estudo, avaliados no início do estudo.

Variável	Grupo	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i> -valor
C12:0	А	0,32	0,00	0,40	0,00	1,00	
	В	0,24	0,00	0,44	0,00	1,00	0,582
	С	0,40	0,00	0,50	0,00	1,00	
	Α	0,06	0,00	0,15	0,00	0,00	
C13:0	В	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,091
	С	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Α	5,71	6,08	2,18	1,22	9,38	
C14:0	В	5,98	5,81	1,87	3,38	10,38	0,987
	С	5,67	6,08	1,66	1,46	7,33	
	Α	0,25	0,00	0,37	0,00	1,00	
C14:1	В	0,35	0,00	0,44	0,00	1,00	0,586
	С	0,37	0,00	0,45	0,00	1,00	
	Α	3,74	4,28	1,29	0,88	5,07	
C15:0	В	3,96	4,03	1,13	1,90	5,45	0,542
	С	3,60	3,74	0,97	1,04	4,68	
	Α	0,03	0,00	0,10	0,00	0,00	0,311
C15:1	В	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	С	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Α	16,56	17,61	5,43	4,83	22,64	
C16:0	В	19,71	20,67	5,99	10,97	29,25	0,525
	С	17,29	17,43	4,27	6,74	22,77	
	Α	14,62	17,18	5,34	2,83	18,34	
C16:1	В	16,84	17,34	4,92	8,62	24,92	0,662
	С	15,28	16,06	4,46	3,47	21,14	
	Α	0,65	0,86	0,60	0,00	2,00	
C17:0	В	0,72	0,82	0,61	0,00	2,00	0,963
	С	0,69	0,97	0,55	0,00	1,00	
	Α	2,61	2,46	0,78	1,79	4,82	
C17:1	В	1,79	1,85	1,17	0,00	3,13	0,409
	С	2,35	2,31	0,58	1,45	3,85	
	Α	3,69	3,33	1,42	1,77	6,62	
C18:0	В	3,91	3,81	1,36	2,25	6,53	0,823
	С	3,61	3,41	1,12	2,54	6,04	
C18:1n9c +	Α	8,52	8,82	2,85	3,33	12,91	
C18:1n9t	В	10,28	10,68	2,68	6,20	15,30	0,299
	С	9,58	9,83	2,13	3,88	13,38	Continua

Continua

QUADRO 11: Comparação do perfil graxo dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo do estudo, avaliados no início do estudo. (*continuação*)

Variável	Grupo	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i> -valor
	Α	0,16	0,00	0,30	0,00	1,00	
C18:2n6c	В	0,47	0,00	0,61	0,00	2,00	0,422
	С	0,32	0,00	0,53	0,00	1,00	
	Α	0,70	0,00	1,67	0,00	5,45	
C18:2n6t	В	0,60	0,00	1,07	0,00	3,83	0,461
	С	0,33	0,00	1,11	0,00	4,15	
	Α	0,27	0,00	0,94	0,00	3,00	
C18:3n6	В	0,22	0,00	0,81	0,00	3,00	0,981
	С	0,12	0,00	0,44	0,00	2,00	
	Α	0,32	0,00	1,12	0,00	4,00	
C18:3n3	В	0,19	0,00	0,70	0,00	3,00	0,187
	С	1,03	0,00	1,73	0,00	4,00	
	Α	0,59	0,00	1,60	0,00	6,00	0,538
C20:0	В	1,92	0,00	7,17	0,00	27,00	
	С	2,22	0,00	4,76	0,00	15,00	
	Α	2,19	0,00	5,69	0,00	19,43	
C20:1	В	0,34	0,00	1,13	0,00	4,23	0,102
	С	2,85	0,40	5,85	0,00	22,09	
	Α	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
C20:2	В	0,36	0,00	1,33	0,00	5,00	0,395
	С	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Α	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
C21:0	В	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,395
	С	0,05	0,00	0,18	0,00	1,00	
	Α	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
C20:5n3	В	0,34	0,00	1,27	0,00	5,00	0,395
	С	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Α	0,86	0,00	1,94	0,00	6,35	
C22:0	В	0,41	0,00	1,20	0,00	4,49	0,476
	С	0,35	0,00	1,29	0,00	4,84	continue

continua

QUADRO 11: Comparação do perfil graxo dos sujeitos de pesquisa concluintes, randomizados em cada Grupo do estudo, avaliados no início do estudo. (*continuação*)

Variável	Grupo	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i> -valor
	А	0,43	0,00	1,23	0,00	4,00	
C22:1n9	В	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,098
	С	0,03	0,00	0,13	0,00	0,00	
	Α	0,38	0,00	0,50	0,00	1,00	
C24:0	В	0,06	0,00	0,24	0,00	1,00	0,112
	С	0,40	0,00	0,57	0,00	1,00	
	Α	13,48	13,67	6,00	2,98	23,15	
Esqualeno	В	12,47	12,21	4,08	5,30	20,07	0,516
	С	14,09	14,24	4,87	2,88	20,87	
Total %	А	76,1	78,3	14,9	40,4	94,7	
	В	81,1	87,7	15,6	57,8	100,0	0,443
	С	80,6	84,9	13,3	42,7	91,6	

QUADRO 12: Distribuição dos sujeitos de pesquisa com acne, segundo idade, características da doença e terapêutica

	GRU	IPOS DE TRATAME	NTO	
VARIÁVEIS	GRUPO A n=12	GRUPO B n=14	GRUPO C n=12	valor de <i>p</i>
idade (anos)				0,626
média (dp)	17,5 (3,9)	17,7 (4,7)	19,6 (6,2)	
mediana (mín-máx)	17 (13 – 28)	16,5 (16 – 31)	17 (15 – 38)	
Grau da AV				0,327
II	10 (83,3)	13 (92,9)	10 (71,4)	
III	2 (16,7)	1 (7,1)	4 (28,6)	
fototipo				0,548
II	3 (25,0)	3 (21,4)	3 (21,4)	
III	5 (41,7)	2 (14,3)	4 (28,6)	
IV	4 (33,3)	9 (64,3)	7 (50,0)	
tempo de doença (anos)				0,959
média (dp)	5,3 (2,8)	5,6 (3,6)	6,4 (4,4)	
mediana (mín-máx)	4,5 (2 - 12)	4,5 (2 - 15)	5,0 (3 - 18)	

Legenda: dp: desvio-padrão; mín: mínimo; máx: máximo; nº: número; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; AV: acne vulgar.

5.2 Contagem das lesões

Em cada uma das quatro Visitas para avaliação da evolução da doença, anotou-se a quantidade de lesões (comedões, pápulas, pústulas e cistos) acneicas na face dos sujeitos de pesquisa.

O Quadro 13 e as Figuras de 5 a 9 contêm o resumo do número de lesões observadas em cada Visita, para cada Grupo de tratamento.

QUADRO 13: Estatística descritiva das lesões segundo grupo e tempo de tratamento

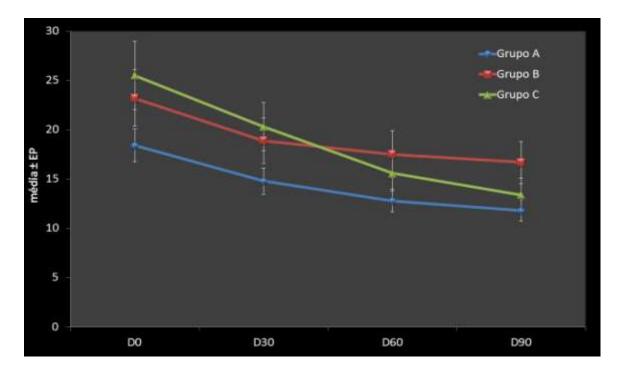
VISITA	NÚMERO DE LESÕES	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	valor de p
	comedões				0,328
	média (dp)	18,4 (5,7)	23,2 (10,7)	25,5 (13,0)	
	mediana (mín-máx)	18,5 (12 - 29)	23,0 (5 - 38)	27,0 (5 - 46)	
	pápulas				0,162
	média (dp)	11,3 (4,9)	13,6 (4,6)	14,3 (7,3)	
	mediana (mín-máx)	9,5 (6 - 22)	12,0 (8 - 25)	12,0 (6 - 35)	
	pústulas				0,290
D0	média (dp)	7,3 (4,9)	10,1 (5,4)	9,4 (6,5)	
	mediana (mín-máx)	8 (2 - 18)	9 (3 - 22)	8 (2 - 26)	
	cistos				0,496
	média (dp)	1,0 (2,0)	0,4 (0,9)	2,9 (5,5)	
	mediana (mín-máx)	0 (0 - 6)	0 (0 - 3)	0 (0 - 16)	
	qualquer lesão				0,156
	média (dp)	38,0 (14,5)	47,2 (16,4)	52,1 (23,0)	
	mediana (mín-máx)	38 (20 - 71)	41,5 (24 - 83)	49 (18 - 99)	
	comedões				0,175
	média (dp)	14,8 (4,6)	18,9 (8,7)	20,3 (9,1)	
	mediana (mín-máx)	14 (8 - 22)	18 (4 - 32)	22 (3 - 33)	
	pápulas				0,156
	média (dp)	7,3 (4,2)	9,5 (3,4)	8,1 (5,3)	
	mediana (mín-máx)	7 (2 - 16)	9 (4 - 16)	7 (3 - 24)	
	pústulas				0,374
D30	média (dp)	3,8 (3,5)	5,6 (3,0)	5,4 (4,4)	
	mediana (mín-máx)	3 (0 - 10)	5,5 (1 - 11)	4 (0 - 15)	
	cistos				0,160
	média (dp)	0,3 (0,9)	0,0 (0,0)	1,5 (3,5)	
	mediana (mín-máx)	0 (0 - 3)	0 (0 - 0)	0 (0 - 12)	
	qualquer lesão				0,142
	média (dp)	26,1 (10,3)	33,9 (14,0)	35,4 (15,3)	
	mediana (mín-máx)	26,5 (10 - 49)	31,5 (12 - 57)	36 (12 - 67)	0

Continua

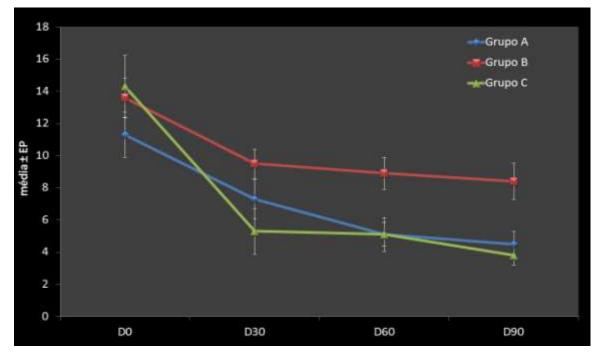
QUADRO 13: Estatística descritiva das lesões segundo grupo e tempo de tratamento. (continuação)

VISITA	NÚMERO DE LESÕES	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	valor de p
	comedões				0,296
	média (dp)	12,8 (4,0)	17,5 (9,0)	15,6 (6,6)	
	mediana (mín-máx)	13 (8 - 20)	16 (4 - 33)	16 (3 - 26)	
	pápulas				0,009
	média (dp)	5,1 (2,5)	8,9 (3,7)	5,1 (3,9)	
	mediana (mín-máx)	5 (1 - 10)	8,5 (3 - 15)	5 (0 - 16)	
	pústulas				0,022
D60	média (dp)	2,6 (1,9)	5,6 (3,2)	2,4 (2,9)	
	mediana (mín-máx)	3,5 (0 - 5)	5 (1 - 12)	1 (0 - 8)	
	cistos				0,149
	média (dp)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,6 (1,7)	
	mediana (mín-máx)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 6)	
	qualquer lesão				0,060
	média (dp)	20,4 (6,7)	31,9 (12,9)	23,8 (10,6)	
	mediana (mín-máx)	22,5 (9 - 27)	32,5 (13 - 55)	25,5 (7 - 43)	
	comedões				0,19
	média (dp)	11,8 (3,8)	16,7 (8,0)	13,4 (6,3)	
	mediana (mín-máx)	12 (6 - 20)	14 (5 - 30)	12 (3 - 25)	
	pápulas				0,003
	média (dp)	4,5 (2,7)	8,4 (4,2)	3,8 (2,3)	
	mediana (mín-máx)	3,5 (1 - 10)	9 (3 - 18)	3 (0 - 8)	
	pústulas				0,003
D90	média (dp)	2,2 (2,6)	6,2 (4,1)	1,6 (1,7)	
	mediana (mín-máx)	1,5 (0 - 9)	7 (1 - 13)	1 (0 - 4)	
	cistos				<0,001
	média (dp)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,6 (1,7)	
	mediana (mín-máx)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 6)	
	qualquer lesão				0,006
	média (dp)	18,4 (6,5)	31,4 (11,6)	18,8 (9,0)	
	mediana (mín-máx)	18,5 (8 - 27)	36 (11 - 48)	18,5 (6 - 32)	

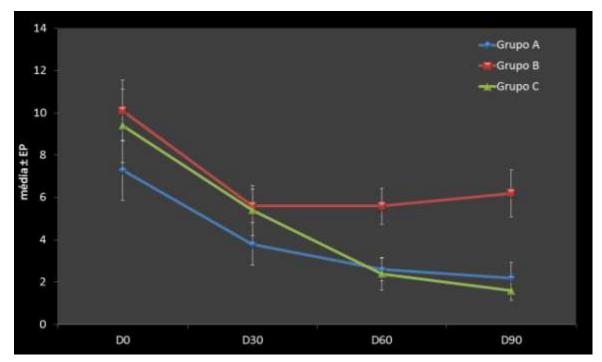
Legenda: dp: desvio-padrão; mín: mínimo; máx: máximo; n° : número; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.



Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; EP: erro padrão. **FIGURA 5**: Número de comedões (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento

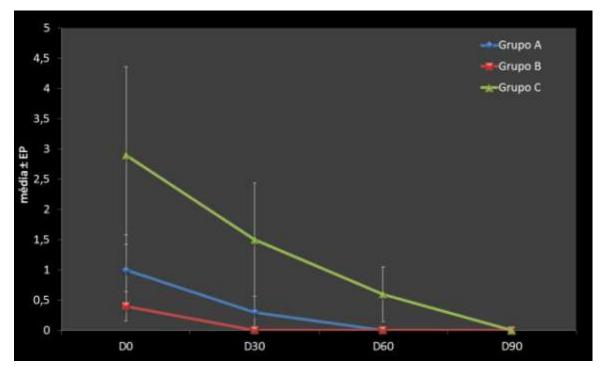


Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; EP: erro padrão **FIGURA 6**: Número de pápulas (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento

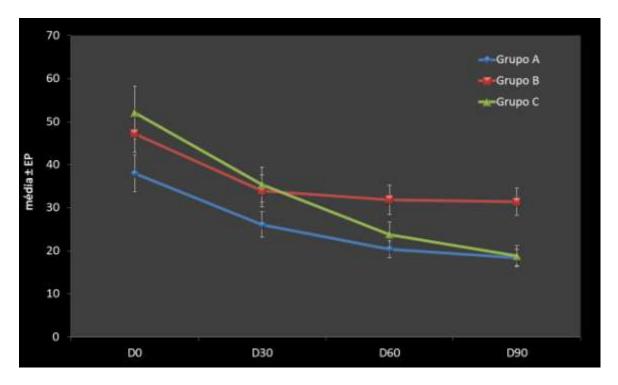


Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; EP: erro padrão.

FIGURA 7: Número de pústulas (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento



Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; EP: erro padrão FIGURA 8: Número de cistos (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento



Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; EP: erro padrão. **FIGURA 9**: Número total de lesões (média ± erro padrão), segundo grupo e tempo de tratamento

Notou-se que, tanto para comedões quanto para cistos, houve significância na diminuição no número de lesões encontradas ao longo da pesquisa (p<0,001, para ambos), ou seja, houve diferença ao longo do tempo do estudo (Quadro 14). Entretanto, não foi observada, em ambos os casos, diferença entre as terapêuticas aplicadas (p=0,205 e p=0,244, respectivamente). Além disso, não foi observada alteração do comportamento de comedões e de cistos entre os três Grupos terapêuticos ao longo do tratamento (interação grupo*Visita) (p=0,090 e p=0,089, respectivamente), ou seja, a interação não teve significância estatística.

Já no que diz respeito ao número de pústulas, independentemente do Grupo, houve significância na diminuição do total de lesões encontradas ao longo da pesquisa (p<0,001) (Quadro 14) e, independentemente do tempo, houve diferença entre os Grupos (p=0,049). Entretanto, não foi observada interação no número de pústulas entre os três Grupos terapêuticos e Visita com significância

estatística (interação grupo*Visita; *p*=0,064). Os grupos A e C foram estatisticamente melhores que o Grupo B (Quadro 15).

Diferentemente destes, o comportamento do número de pápulas e do total de lesões de AV não foi o mesmo entre os três Grupos terapêuticos ao longo do tratamento (p=0,049 e p=0,011, respectivamente; interação grupo*Visita). Para pápulas, a resposta final mais rápida ocorreu no Grupo A (Quadro 16).

Em decorrência das diferenças encontradas, buscou-se identificar em quais Grupos de tratamento e/ou em que Visitas houve diferença no número de lesões observadas. Inicialmente, avaliaram-se as lesões que não apresentaram interações com significância, ou seja, aquelas sem alteração entre os três Grupos ao longo do estudo: comedões, pústulas e cistos.

Para todos os tipos de tratamento, observou-se diminuição no número de comedões ao longo de todo o estudo. A mesma tendência ocorreu para pústulas, embora isso não tenha sido identificado entre as 3^a e a 4^a Visitas, ou seja, entre D60 e D90 (p=0,966) (Quadro 14).

Quanto ao número de cistos, houve diminuição com significância para todos os Grupos em qualquer Visita de seguimento comparada à Visita inicial, mas o mesmo não foi observado a partir da Visita 2 (Quadro 14), quando, então, estabilizou-se a evolução clínica.

Na Figura 10, temos exemplos de fotos de voluntários, de cada Grupo estudado, Visita-a-Visita, no tocante à evolução clínica da terapêutica instituída.

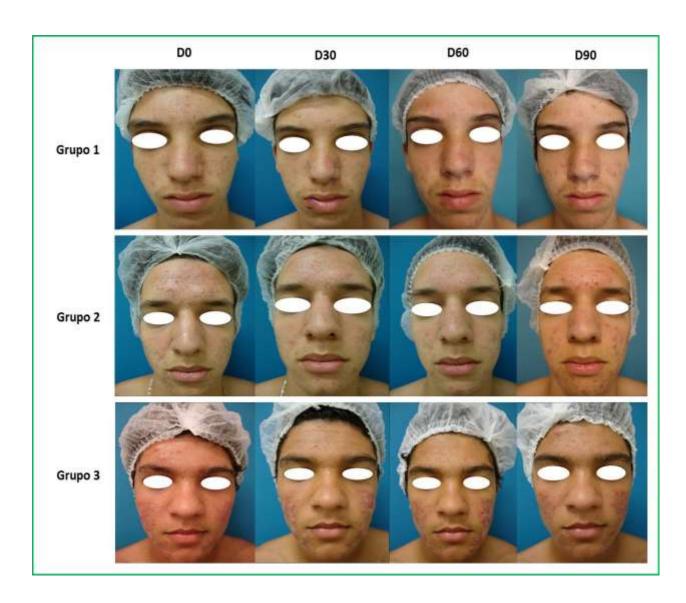


FIGURA 10: Evolução clínica dos voluntários, Visita-a-Visita, dos três Grupos estudados

QUADRO 14: Comparações múltiplas dos números de lesões nas Visitas para os Grupos de tratamento

LESÃO	COMPARAÇÃO	diferença média estimada	erro padrão	valor de p
	D0 versus D30	4,450	0,674	<0,001
	D0 versus D60	7,175	1,095	<0,001
Comedões	D0 versus D90	8,500	1,232	<0,001
Comedeca	D30 versus D60	2,725	0,556	<0,001
	D30 versus D90	4,050	0,748	<0,001
	D60 versus D90	1,325	0,368	0,005
	D0 versus D30	4,000	0,473	<0,001
	D0 versus D60	5,425	0,669	<0,001
Pústulas	D0 versus D90	5,625	0,916	<0,001
	D30 versus D60	1,425	0,434	0,012
	D30 versus D90	1,625	0,702	0,113
	D60 versus D90	0,200	0,429	0,966
	D0 versus D30	0,850	0,224	0,001
	D0 versus D60	1,225	0,301	<0,001
Cistos	D0 versus D90	1,450	0,352	<0,001
0.0.00	D30 versus D60	0,375	0,224	0,341
	D30 versus D90	0,600	0,301	0,197
	D60 versus D90	0,225	0,224	0,747

Legenda: D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Observou-se, em todos os momentos do tratamento, maior número de pústulas nos sujeitos de pesquisa do Grupo B, quando comparados àqueles do Grupo A (p=0,007), ou com os do Grupo C (p=0,003) (Quadro 15).

QUADRO 15: Comparações múltiplas do número de pústulas nos Grupos de tratamento.

COMPARAÇÃO	diferença média estimada	erro padrão	valor de p
Grupo A <i>versus</i> Grupo B	-2,844	0,871	0,007
Grupo A <i>versus</i> Grupo C	0,135	0,871	0,987
Grupo B <i>versus</i> Grupo C	2,979	0,837	0,003

Legenda: *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Diferentemente do encontrado para as lesões acima, o número de pápulas apresentou interações com significância, ou seja, houve alteração importante do número de pápulas nos Grupos com terapias distintas ao longo do estudo (p=0,049). Apenas na Visita 4 (D90), os sujeitos de pesquisa do Grupo B apresentaram mais pápulas que os do Grupo C (p=0,014) (Quadro 16). Em todas as outras Visitas, inclusive na D90, não houve diferença (p>0,05) entre os três Grupos terapêuticos. Os sujeitos do Grupo A estabilizaram a resposta clínica na Visita 3 (D60).

QUADRO 16: Comparações múltiplas do número de pápulas nos Grupos de tratamento e em cada Visita

VISITA	COMPARAÇÃO		diferença média estimada	erro padrão	valor de <i>p</i>
	GRUPO A	GRUPO B	-2,321	2,178	0,995
D0	GRUPO A	GRUPO C	-3,036	2,178	0,958
	GRUPO B	GRUPO C	-0,714	2,093	>0,999
	GRUPO A	GRUPO B	-2,250	1,657	0,965
D30	GRUPO A	GRUPO C	-0,893	1,657	>0,999
	GRUPO B	GRUPO C	1,357	1,592	0,999
	GRUPO A	GRUPO B	-3,774	1,302	0,183
D60	GRUPO A	GRUPO C	-0,060	1,302	>0,999
	GRUPO B	GRUPO C	3,714	1,251	0,159
	GRUPO A	GRUPO B	-3,929	1,217	0,091
D90	GRUPO A	GRUPO C	0,714	1,217	>0,999
	GRUPO B	GRUPO C	4,643	1,169	0,014

Legenda: D0: dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Nota-se que os sujeitos de pesquisa do Grupo A apresentaram diminuição no número de pápulas em todo o estudo, exceto entre as 2^a e 4^a Visitas e entre as 3^a e a 4^a Visitas (p=0,443 e p>0,999). Contudo, os sujeitos de pesquisa do Grupo B apresentaram diminuição no número de pápulas em todas as Visitas, quando comparadas à Visita 1; porém, a partir da 2^a Visita, não houve alteração significativa (Quadro 17).

QUADRO 17: Comparações múltiplas do número de pápulas de todas as Visitas em cada Grupo

GRUPO	COMPARAÇÃO		diferença média estimada	erro padrão	valor de <i>p</i>
	D0	D30	4,000	0,872	0,003
	D0	D60	6,167	1,047	<0,0001
ODUDO A	D0	D90	6,750	1,467	0,003
GRUPO A	D30	D60	2,167	0,600	0,037
	D30	D90	2,750	1,155	0,443
	D60	D90	0,583	0,795	>0,999
	D0	D30	4,071	0,807	<0,001
	D0	D60	4,714	0,969	0,001
GRUPO B	D0	D90	5,143	1,359	0,023
GRUPU B	D30	D60	0,643	0,556	0,989
	D30	D90	1,071	1,069	0,997
	D60	D90	0,429	0,736	>0,999
	D0	D30	6,143	0,807	<0,001
	D0	D60	9,143	0,969	<0,001
GRUPO C	D0	D90	10,500	1,359	<0,001
GRUPUC	D30	D60	3,000	0,556	<0,001
	D30	D90	4,357	1,069	0,011
	D60	D90	1,357	0,736	0,784

Legenda: D0: dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial.

No que tange ao número total de lesões, verificou-se, na Visita 4 (D90), maior quantidade de lesões em sujeitos de pesquisa do Grupo B, quando comparados aos do Grupo A (p=0,033) e aos do Grupo C (p=0,030) (Quadro 18).

QUADRO 18: Comparações múltiplas do número total de lesões nos Grupos de tratamento e em cada Visita

VISITA	COMPARAÇÃO		diferença média estimada	erro padrão	valor de p
	GRUPO A	GRUPO B	-9,214	7,000	0,972
D0	GRUPO A	GRUPO C	-14,071	7,000	0,684
	GRUPO B	GRUPO C	-4,857	6,726	>0,999
	GRUPO A	GRUPO B	-7,845	5,120	0,922
D30	GRUPO A	GRUPO C	-9,274	5,120	0,802
	GRUPO B	GRUPO C	-1,429	4,919	>0,999
	GRUPO A	GRUPO B	-11,512	3,977	0,185
D60	GRUPO A	GRUPO C	-3,369	3,977	0,999
	GRUPO B	GRUPO C	8,143	3,821	0,605
	GRUPO A	GRUPO B	-12,941	3,541	0,033
D90	GRUPO A	GRUPO C	-0,369	3,541	>0,999
	GRUPO B	GRUPO C	12,571	3,402	0,030

Legenda: D0: dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Tanto para os sujeitos de pesquisa do Grupo A, quanto para os do Grupo B, houve diminuição no número total de lesões em todas as Visitas comparadas à Visita 1. Porém, a partir da Visita 2, não houve alteração. Dentre aqueles do Grupo C, a redução foi notada em todos os momentos da análise, exceto da Visita 3 para a 4 (Quadro 19).

QUADRO 19: Comparações múltiplas do número de qualquer lesão em todas as Visitas para cada terapêutica aplicada

TRATAMENTO	СОМРА	RAÇÃO	diferença média estimada	erro padrão	valor de p
	D0	D30	11,917	2,349	0,001
	D0	D60	17,583	3,528	0,001
GRUPO A	D0	D90	19,583	4,566	0,006
GRUPU A	D30	D60	5,667	1,763	0,094
	D30	D90	7,667	3,047	0,362
	D60	D90	2,000	2,037	0,997
	D0	D30	13,286	2,175	<0,001
	D0	D60	15,286	3,266	0,002
GRUPO B	D0	D90	15,857	4,227	0,026
GRUPU B	D30	D60	2,000	1,632	0,983
	D30	D90	2,571	2,821	0,999
	D60	D90	0,571	1,886	>0,999
	D0	D30	16,714	2,175	<0,001
	D0	D60	28,286	3,266	<0,001
GRUPO C	D0	D90	33,286	4,227	<0,001
GRUPU C	D30	D60	11,571	1,632	<0,001
	D30	D90	16,571	2,821	<0,001
	D60	D90	5,000	1,886	0,289

Legenda: D0: dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial.

5.3 Avaliação de eficácia e segurança aos tratamentos

Em todas as Visitas, obtiveram-se dois escores de melhora da evolução da AV: um, segundo o ponto de vista do sujeito de pesquisa; outro, do ponto de vista do IP. Anotou-se também, em cada Visita, o escore de tolerabilidade à terapêutica recebida. O Quadro 20 mostra os resultados obtidos em cada Visita de cada Grupo de tratamento.

Em todos os retornos, segundo avaliação do sujeito de pesquisa, os Grupos de tratamentos apresentaram diferença com significância estatística nos escores médios de percepção de melhora [Visita 2 (p=0,045),Visita 3 (p=0,015) e Visita 4 (p=0,006)] (Quadro 21).

Na busca de quando ocorreram essas diferenças, verificou-se que, na Visita 2, os dados sugeriam diferenças entre os Grupos 1 e 3 (p=0,052). Ou seja, sujeitos de pesquisa tratados no Grupo A sentiam-se melhores que os tratados no Grupo C (Quadro 21). Já nas Visitas 3 e 4, os sujeitos de pesquisa tratados no Grupo B diferiram dos demais, sentindo-se piores que aqueles tratados no Grupo A (Visita 2: p=0,038; Visita 3: p=0,003) e também em relação aos tratados no Grupo C (Visita 2: p=0,017 e Visita 3: p=0,023) (Quadro 21).

Segundo o IP, somente na Visita 3 houve diferença, com significância estatística, entre os Grupos (Quadro 21). Para o IP, os sujeitos de pesquisa tratados no Grupo B estavam piores que os tratados no Grupo A (p=0,049) ou os tratados no Grupo C (p=0,033) (Quadro 21).

QUADRO 20: Distribuição das respostas dos sujeitos de pesquisa ao tratamento em cada retorno

VISITA	VARIÁVEIS	Grupo A n° (%)	Grupo B n° (%)	Grupo C n° (%)
	Melhora sujeito de pesquisa			
	ausente	-	-	1 (7,1)
	discreta	-	2 (14,3)	2 (21,4)
	moderada	1 (8,3)	1 (7,1)	2 (21,4)
	acentuada	11 (91,7)	11 (78,6)	7 (50,0)
D30	Tolerabilidade			
versus D0	excelente	12 (100)	14 (100)	14 (100)
20	Melhora médica			
	ausente	-	1 (7,1)	1 (7,1)
	discreta	1 (8,3)	4 (28,6)	4 (28,6)
	moderada	5 (41,7)	8 (57,1)	5 (35,7)
	acentuada	6 (50,0)	1 (7,1)	4 (28,6)
<u></u>	Melhora sujeito de pesquisa			
	piora	-	1 (7,1)	-
	ausente	-	-	-
	discreta	-	3 (21,4)	-
	moderada	1 (8,3)	4 (28,6)	2 (14,3)
	acentuada	10 (8,3)	5 (35,7)	9 (64,3)
	completa	1 (8,3)	1 (7,1)	3 (21,4)
D60	Tolerabilidade			
versus D30	excelente	12 (100)	14 (100)	13 (92,9)
200	Melhora médica			
	piora	-	2 (14,3)	-
	ausente	1 (8,3)	-	-
	discreta	1 (8,3)	5 (35,7)	2 (14,3)
	moderada	6 (50,0)	6 (42,9)	8 (57,1)
	acentuada	4 (33,3)	1 (7,1)	3 (21,4)
	completa	-	-	1 (7,1)
	Melhora sujeito de pesquisa			
	piora	-	1 (7,1)	-
	ausente	1 (8,3)	2 (14,3)	-
	discreta	-	4 (28,6)	2 (14,3)
	moderada	-	2 (14,3)	2 (14,3)
	acentuada	5 (41,7)	4 (28,6)	5 (35,7)
	completa	6 (50,0)	1 (7,1)	5 (35,7)
D90 versus	Tolerabilidade			
D60	excelente	12 (100)	14 (100)	14 (100)
	Melhora médica			
	piora	1 (8,3)	1 (7,1)	-
	ausente	1 (8,3)	5 (35,7)	1 (7,1)
	discreta	2 (16,7)	2 (14,3)	3 (21,4)
		_	3 (21,4)	4 (28,6)
	moderada		- \ , ,	
	acentuada	7 (58,3)	3 (21,4)	6 (42,9)

Legenda: nº: número; %: porcentagem.

QUADRO 21: Distribuição das respostas ao tratamento em cada retorno para terapêutica recebida

		Gr	иро А	Gr	иро В	Grupo C		volex
VISITA	VARIÁVEIS	média (dp)	mediana (mín - máx)	média (dp)	mediana (mín - máx)	média (dp)	mediana (mín - máx)	valor de <i>p</i>
	Melhora (critério do sujeito de pesquisa)	3,9 (0,3)	4 (3 - 4)	3,6 (0,7)	4 (2 - 4)	3,1 (1,0)	3,5 (1 - 4)	0,045
D30 versus D0	Melhora (critério do médico)	3,4 (0,7)	3,5 (2 - 4)	2,6 (0,7)	3 (1 - 4)	2,9 (0,9)	3 (1 - 4)	0,052
	tolerabilidade	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	NP
D60	Melhora (critério do sujeito de pesquisa)	4 (0,4)	4 (3 - 5)	3,1 (1,3)	3 (0 - 5)	4,1 (0,6)	4 (3 - 5)	0,015
versus D30	Melhora (critério do médico)	3,1 (0,9)	3 (1 - 4)	2,3 (1,1)	2,5 (0 - 4)	3,2 (0,8)	3 (2 - 5)	0,043
	tolerabilidade	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	NP
D90 versus D60	Melhora (critério do sujeito de pesquisa)	4,3 (1,1)	4,5 (1 - 5)	2,6 (1,4)	2,5 (0 - 5)	3,9 (1,1)	4 (2 - 5)	0,006
	Melhora (critério do médico)	3,2 (1,5)	4 (0 - 5)	2,1 (1,4)	2 (0 - 4)	3,1 (1,0)	3 (1 - 4)	0,077
	tolerabilidade	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	4,0 (0,0)	4 (4 - 4)	NP

Legenda: NP: não foi possível realizar o teste; dp: desvio-padrão; min: mínimo; máx: máximo; p: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

5.4 Análise dos achados da cromatografia gasosa

Visando avaliar a evolução do padrão da distribuição percentual dos AG no SB dos sujeitos de pesquisa portadores de AV que concluíram o estudo, em cada Grupo de tratamento, analisou-se os resultados obtidos na CG-DIC para cada AG do padrão do equipamento (ou seja, 35 componentes). Aqueles que apresentaram resultados nulos para todos os sujeitos de pesquisa, em todas as Visitas, não foram inseridos nessa análise (C4:0, C6:0, C8:0, C10:0, C11:0, C20:3n6 e C20:4n6).

No Quadro 22, encontra-se o resumo da análise da CG-DIC dos 40 sujeitos de pesquisa analisados neste estudo.

QUADRO 22: Descrição dos resultados da cromatografia gasosa dos ácidos graxos, segundo Grupo de Tratamento e Visita

ÁCIDO	Merra	Grupo A (n=12)		Gr	upo B (n=14)	Grupo C (n=14)		
GRAXO	VISITA	média (dp)	mediana (mín-máx)	média (dp)	mediana (mín-máx)	média (dp)	mediana (mín-máx	
	D0	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 0,9)	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 1,4)	0,4 (0,5)	0,0 (0 - 1,2)	
C12:0	D30	0,5 (0,4)	0,7 (0 - 0,9)	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 0,9)	0,8 (0,3)	0,8 (0 - 1,4)	
	D60	0,7 (0,4)	0,8 (0 - 1,1)	0,6 (0,7)	0,3 (0 - 2,1)	0,6 (0,5)	0,7 (0 - 1,7)	
	D90	0,6 (0,5)	0,7 (0 - 1,3)	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 1,0)	0,7 (0,4)	0,8 (0 - 1,1)	
	D0	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C42:0	D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C13:0	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	
	D90	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,1 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	
	D0	5,7 (2,2)	6,1 (1,2 - 9,4)	5,8 (1,8)	5,7 (3,4 - 10,4)	5,7 (1,7)	6,1 (1,5 - 7,3)	
	D30	5,8 (1,0)	5,4 (4,7 - 7,8)	5,5 (0,7)	5,3 (4,5 - 6,8)	5,8 (1,2)	5,8 (3,3 - 7,9)	
C14:0	D60	5,9 (1,4)	6,0 (2,9 - 7,7)	5,8 (1,4)	5,9 (2,6 - 8,0)	6,3 (1,4)	6,1 (4,5 - 10,4)	
	D90	6,5 (1,0)	6,1 (5,0 - 8,2)	6,1 (1,3)	6,3 (2,9 - 8,3)	6,7 (1,3)	6,9 (4,9 - 8,7)	
	D0	0,7 (1,7)	0,0 (0 - 5,9)	0,4 (0,5)	0,3 (0 - 1,2)	0,4 (0,4)	0,0 (0 - 0,9)	
	D30	0,4 (0,4)	0,4 (0 - 1,1)	0,5 (0,4)	0,7 (0 - 0,9)	0,8 (0,3)	0,8 (0 - 1,1)	
C14:1	D60	0,5 (0,4)	0,7 (0 - 1,1)	0,7 (1,6)	0,0 (0 - 6,1)	0,6 (0,4)	0,8 (0 - 1,1)	
	D90	0,5 (0,4)	0,8 (0 - 1,0)	0,5 (0,5)	0,6 (0 - 1,1)	0,7 (0,4)	0,8 (0 - 1,1)	
	D0	3,7 (1,3)	4,3 (0,9 - 5,1)	3,9 (1,1)	4,0 (1,9 - 5,5)	3,6 (1,0)	3,7 (1,0 - 4,7)	
	D30	4,0 (0,6)	3,8 (3,1 - 5,4)	3,7 (0,6)	3,7 (2,9 - 5,4)	3,7 (0,7)	3,7 (1,9 - 4,8)	
C15:0	D60	3,8 (0,9)	3,8 (2,0 - 4,8)	3,9 (0,7)	4,1 (2,1 - 4,8)	4,0 (0,9)	4,1 (2,8 - 6,3)	
	D90	4,2 (0,6)	4,1 (3,4 - 5,5)	4,3 (0,7)	4,3 (2,2 - 5,4)	4,3 (0,7)	4,4 (2,8 - 5,2)	
	D90	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,3)	0,0 (0,0)	0.0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C15:1	D30	0,0 (0,01)	0,0 (0 - 0,03)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	16,6 (5,4)	17,6 (4,8 - 22,6)	19,1 (5,4)	20,6 (11,0 - 29,3)	17,3 (4,3)	17,4 (6,7 - 22,8)	
C16:0	D30	16,8 (3,1)	17,4 (9,9 - 21,1)	17,5 (2,9)	16,8 (14,2 - 24,9)	16,8 (3,1)	17,4 (9,9 - 21,1)	
	D60	16,4 (3,2)	17,6 (9,1 - 19,8)	18,2 (3,8)	18,6 (9,8 - 24,1)	17,9 (3,4)	17,2 (13,9 - 25,8)	
	D90	17,3 (2,1)	17,1 (14,7 - 20,7)	19,5 (3,5)	19,1 (11,0 - 27,0)	19,4 (4,1)	18,2 (13,3 - 25,8)	
	D0	14,6 (5,3)	17,2 (2,8 - 18,3)	16,3 (4,4)	17,2 (8,6 - 24,9)	15,3 (4,5)	16,1 (3,5 - 21,1)	
C16:1	D30	16,2 (3,2)	15,3 (12,5 - 21,4)	15,2 (1,7)	15,4 (12,4 - 17,9)	16,3 (3,1)	15,9 (8,9 - 20,9)	
	D60	16,3 (4,2)	17,7 (8,0 - 21,2)	16,6 (3,9)	17,7 (7,1 - 21,0)	17,0 (2,5)	16,9 (12,3 - 22,1)	
	D90	18,8 (3,4)	18,7 (13,2 - 25,1)	19,2 (3,4)	19,6 (12,2 - 25,1)	18,8 (3,4)	18,7 (13,2 - 25,1)	
	D0	0,6 (0,6)	0,9 (0 - 1,6)	0,8 (0,6)	0,9 (0 - 1,6)	0,7 (0,5)	1,0 (0 - 1,4)	
C17:0	D30	0,9 (0,3)	1,0 (0 - 1,3)	0,8 (0,5)	1,1 (0 - 1,2)	0,9 (0,3)	1,0 (0 - 1,3)	
•	D60	0,9 (0,4)	1,0 (0 - 1,3)	1,0 (0,5)	1,1 (0 - 1,5)	0,9 (0,5)	1,0 (0 - 1,5)	
	D90	0,9 (0,4)	0,9 (0 - 1,5)	0,9 (0,5)	1,1 (0 - 1,7)	1,0 (0,5)	1,1 (0 - 1,5)	
	D0	2,6 (0,8)	2,5 (1,8 - 4,8)	2,1 (1,0)	2,4 (0 - 3,1)	2,4 (0,6)	2,3 (1,5 - 3,9)	
C17:1	D30	2,3 (0,3)	2,4 (1,7 - 2,9)	2,1 (0,7)	2,4 (0 - 2,9)	2,2 (0,5)	2,1 (1,1 - 3,0)	
017.1	D60	2,2 (0,6)	2,2 (1,0 - 2,8)	2,3 (0,5)	2,4 (1,1 - 2,9)	2,1 (0,7)	2,3 (0 - 2,9)	
	D90	2,2 (0,8)	2,4 (0 - 3,0)	2,4 (0,3)	2,5 (1,4 - 2,8)	2,2 (0,8)	2,4 (0 - 3,0)	
	D0	3,7 (1,4)	3,3 (1,8 - 6,6)	3,8 (1,3)	3,9 (2,3 - 6,5)	3,6 (1,1)	3,4 (2,5 - 6,0)	
C18:0	D30	2,8 (0,6)	2,8 (1,9 - 4,2)	3,7 (1,5)	3,1 (2,1 - 8,0)	3,0 (0,8)	2,8 (2,2 - 5,2)	
O 10.0	D60	2,7 (0,5)	2,8 (1,9 - 3,5)	3,4 (1,1)	3,3 (1,9 - 5,3)	3,3 (1,1)	3,0 (2,2 - 5,4)	
	D90	2,6 (0,8)	2,5 (1,9 - 5,0)	3,3 (1,5)	2,6 (1,7 - 6,4)	3,3 (0,9)	3,3 (2,0 - 5,4)	
210:1500	D0	8,5 (2,9)	8,8 (3,3 - 12,9)	10,2 (2,3)	10,7 (6,3 - 14,1)	9,6 (2,1)	9,8 (3,9 - 13,4)	
C18:1n9c	D30	8,2 (2,0)	8,0 (4,0 - 11,4)	9,7 (2,5)	9,2 (6,5 - 16,8)	9,2 (1,4)	9,0 (6,6 - 12,0)	
+ C18:1n9t	D60	8,3 (1,7)	8,0 (5,4 - 11,9)	9,4 (2,5)	9,6 (4,1 - 13,0)	9,7 (1,7)	9,7 (7,8 - 13,9)	
5 10. III9t	D90	8,3 (1,6)	7,9 (6,5 - 12,2)	9,2 (1,9)	8,9 (5,7 - 13,0)	9,6 (1,5)	9,5 (7,4 - 12,1)	
	D0	0,2 (0,3)	0,0 (0 - 0,8)	0,6 (0,6)	0,4 (0 - 1,8)	0,3 (0,5)	0,0 (0 - 1,3)	
140,0-0-	D30	0,5 (0,5)	0,6 (0 - 1,3)	0,5 (0,7)	0,3 (0 - 2,4)	0,6 (0,3)	0,7 (0 - 1,1)	
:18:2n6c	D60	0,4 (0,5)	0,3 (0 - 1,1)	0,5 (0,5)	0,6 (0 - 1,4)	0,7 (0,6)	0,8 (0 - 2,3)	
	D90	0,3 (0,4)	0,1 (0 - 1,2)	0,4 (1,0)	0,0 (0 - 3,6)	0,4 (0,6)	0,0 (0 - 1,9)	
C18:2n6t D3	D0	0,7 (1,7)	0,0 (0 - 5,5)	0,6 (1,1)	0,0 (0 - 3,8)	0,3 (1,1)	0,0 (0 - 4,2)	
	D30	0,1 (0,2)	0,6 (0 - 0,8)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,5)	
	D60	0,0 (0,1)	0,3 (0 - 0,5)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,5)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,5)	
	D90	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,5)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,4)	
	D0	0,1 (0,1)	0,0 (0 - 5,5)	1,2 (1,2)	1,2 (0 - 3,8)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 4,2)	
C18:2n6c	D30	0,9 (1,0)	0,8 (0 - 1,3)	0,6 (0,7)	0,3 (0 - 2,4)	0,0 (1,1)	0,7 (0 - 1,3)	
+	D60	0,6 (0,5)	0,8 (0 - 1,3)	0,6 (0,7)	0,3 (0 - 2,4)	0,7 (0,4)	0,7 (0 - 1,3)	
C18:2n6t	D90	0,5 (0,5)	0,3 (0 - 1,3)	0,6 (0,6)	0,7 (0 - 1,4)	0,8 (0,7)	0,9 (0 - 2,3)	

continua

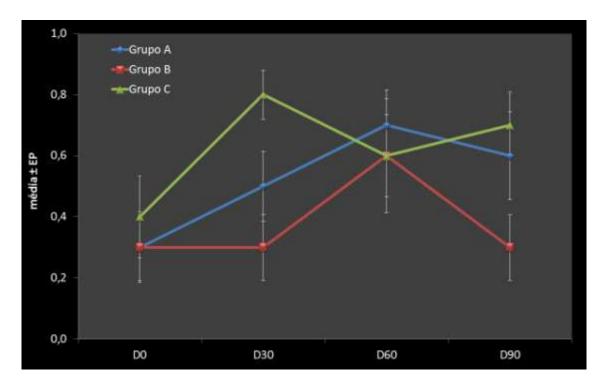
QUADRO 22: Descrição dos resultados da cromatografia gasosa dos ácidos graxos, segundo Grupo de Tratamento e Visita (*continuação*)

ÁCIDO	MOLTA	Gr	upo A (n=12)	Gı	rupo B (n=14)	Grupo C (n=14)		
GRAXO	VISITA	média (dp)	mediana (mín-máx)	média (dp)	mediana (mín-máx)	média (dp)	mediana (mín-máx)	
	D0	0,3 (0,9)	0,0 (0 - 3,3)	0,2 (0,8)	0,0 (0 - 3,0)	0,1 (0,4)	0,0 (0 - 1,7)	
C18:3n6	D30	0,6 (1,1)	0,0 (0 - 3,7)	0,3 (0,6)	0,0 (0 - 1,8)	0,7 (1,5)	0,0 (0 - 5,5)	
	D60	0,8 (1,8)	0,0 (0 - 6,2)	1,7 (2,5)	0,0 (0 - 8,2)	0,7 (0,9)	0,3 (0 - 2,3)	
	D90	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,5)	0,3 (0,9)	0,0 (0 - 3,1)	0,3 (0,7)	0,0 (0 - 2,1)	
	D0	0,3 (1,1)	0,0 (0 - 3,9)	0,5 (1,3)	0,0 (0 - 4,5)	1,0 (1,7)	0,0 (0 - 4,4)	
C18:3n3	D30	0,2 (0,7)	0,0 (0 - 2,6)	0,2 (0,8)	0,0 (0 - 3,1)	0,3 (1,1)	0,0 (0 - 3,9)	
	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90 D0	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	
	D30	0,6 (1,6) 1,9 (6,3)	0,0 (0 - 5,5) 0,0 (0 - 21,9)	1,9 (7,2) 1,5 (5,3)	0,0 (0 - 26,8) 0,0 (0 - 19,7)	2,2 (4,8) 2,1 (7,2)	0,0 (0 - 14,9) 0,0 (0 - 27,2)	
C20:0	D60	0,1 (0,3)	0,0 (0 - 21,9)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 19,7)	0,0 (0,2)	0,0 (0 - 27,2)	
	D90	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,3)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,2)	0,0 (0 - 0,8)	
	D0	2,1 (5,6)	0,0 (0 - 19,4)	0,3 (1,1)	0,0 (0 - 4,2)	2,9 (5,9)	0,4 (0 - 22,1)	
	D30	0,2 (0,7)	0,0 (0 - 2,4)	0,2 (0,8)	0,0 (0 - 3,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C20:1	D60	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,4 (1,3)	0,0 (0 - 5,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C20:2	D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,7)	
C21:0	D30	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,1 (0,3)	0,0 (0 - 1,0)	
	D60	0,1 (0,3)	0,0 (0 - 0,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90 D0	0,1 (0,3)	0,0 (0 - 0,8)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,8)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,8)	
	D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0) 0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0) 0,0 (0 - 0)	
C20:3n3	D60	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 1,1)	
	D0	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,6 (1,4)	0,0 (0 - 4,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	
C20:5n3	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,2)	0,0 (0 - 0,7)	
	D0	0,9 (1,9)	0,0 (0 - 6,4)	0,4 (1,2)	0,0 (0 - 4,5)	0,3 (1,3)	0,0 (0 - 4,8)	
C22:0	D30	0,1 (0,3)	0,0 (0 - 0,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,2)	0,0 (0 - 0,6)	
022.0	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,4)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	0,4 (1,2)	0,0 (0 - 4,3)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,5)	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,5)	
C22:1n9	D30	0,2 (0,6)	0,0 (0 - 2,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,7)	
	D60	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,6)	0,6 (2,0)	0,0 (0 - 7,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,3 (0,9)	0,0 (0 - 3,3)	0,0 (0,2)	0,0 (0 - 0,6)	
	D0 D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C22:2	D60	0,2 (0,6)	0,0 (0 - 2,0) 0,0 (0 - 0)	0,5 (1,4)	0,0 (0 - 4,5) 0,0 (0 - 0)	0,1 (0,2)	0,0 (0 - 0,8) 0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
022.0	D30	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
C23:0	D60	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D90	0,0 (0,1)	0,0 (0 - 0,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	0,0 (0,0)	0,0 (0 - 0)	
	D0	0,4 (0,5)	0,0 (0 - 1,3)	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 1,0)	0,4 (0,6)	0,0 (0 - 1,4)	
C24:0	D30	0,6 (0,5)	0,7 (0 - 1,6)	0,5 (0,4)	0,7 (0 - 1,0)	0,7 (0,6)	0,7 (0 - 1,8)	
	D60	0,5 (0,6)	0,0 (0 - 1,4)	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 1,0)	0,5 (0,6)	0,6 (0 - 1,6)	
	D90	0,3 (0,4)	0,0 (0 - 0,9)	0,6 (0,5)	0,9 (0 - 1,2)	0,5 (0,5)	0,3 (0 - 1,7)	
	D0	13,5 (6,0)	13,7 (3,0 - 23,2)	12,4 (4,1)	12,0 (5,3 - 20,3)	14,1 (4,9)	14,2 (2,9 - 20,9)	
Esqualeno	D30	15,5 (3,5)	15,5 (9,9 - 21,1)	13,5 (4,0)	13,3 (4,5 - 21,9)	13,9 (3,7)	14,6 (6,9 - 19,0)	
	D60	14,2 (4,1)	14,8 (7,6 - 19,6)	12,8 (2,8)	14,0 (7,9 - 16,1)	14,3 (4,3)	13,9 (7,3 - 25,0)	
	D90	17,0 (3,2) 76.7 (13.7)	16,6 (13,0 - 24,1)	14,2 (3,2)	13,6 (8,1 - 19,1) 87,7 (57,8 100)	14,0 (6,0)	14,9 (1,4 - 23,0)	
Total	D0 D30	76,7 (13,7) 77,7 (8,8)	78,7 (46,3 - 94,7) 77,0 (60,9 - 91,4)	81,2 (13,9) 76,3 (10,5)	87,7 (57,8 - 100) 75,8 (55,3 - 92,5)	80,6 (13,3) 78,1 (10,5)	84,9 (42,7 - 91,6) 79,4 (49,7 - 95,1)	
identificado	D60	74,0 (13,3)	78,5 (47,0 - 86,2)	77,9 (13,6)	81,0 (42,4 - 91,8)	78,1 (10,3)	78,6 (70,1 - 91,3)	
	D90	79,0 (6,4)	77,6 (71,8 - 90,2)	81,6 (9,1)	83,5 (53,9 - 93,0)	82,2 (8,4)	82,3 (67,6 - 97,2)	
L	D90	13,0 (0,4)	11,0 (11,0 - 30,2)	01,0 (8,1)	00,0 (00,8 - 80,0)	02,2 (0,4)	02,0 (01,0 - 31,2)	

Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudomín: mínimo; máx: máximo; *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira

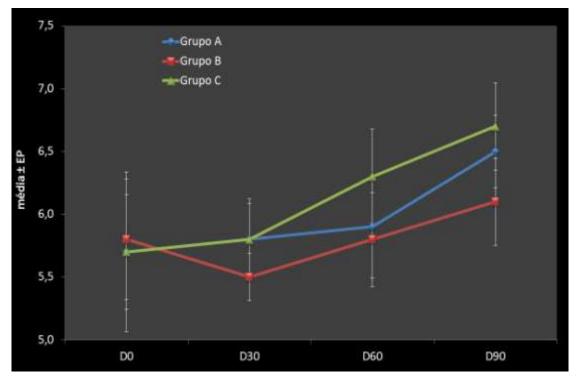
Após a análise descritiva, foram realizadas as Análises de Variâncias (ANOVAs) para cada AG. Entre os AG avaliados, seis apresentaram alguma diferença com significância no padrão do SB, ou entre os Grupos comparados, ou entre as Visitas realizadas (Figuras 11 a 16).

Entretanto, para todos estes AG, não foi observada alteração no padrão de SB entre os três Grupos terapêuticos ao longo do tratamento (interação grupo*Visita), ou seja, o comportamento evolutivo que um Grupo terapêutico apresentou foi respeitado pelos outros Grupos.



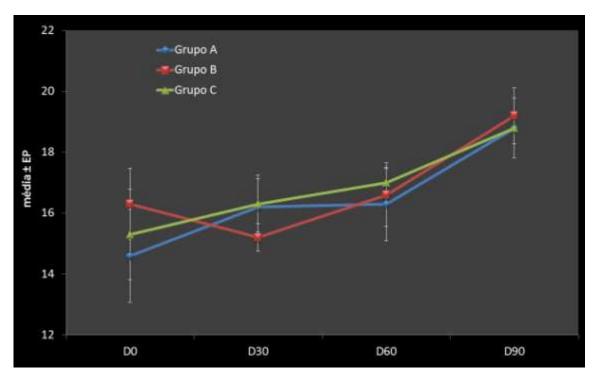
Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão

FIGURA 11: Concentração do ácido graxo C12:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento.



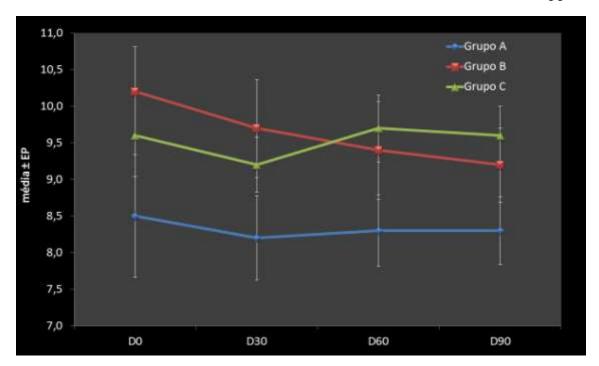
Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão.

FIGURA 12: Concentração do ácido graxo C14:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento



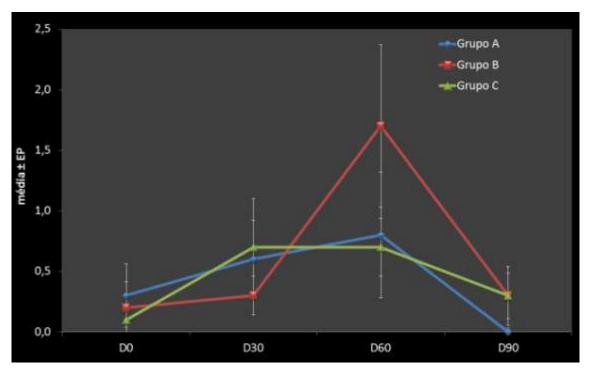
Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão.

FIGURA 13: Concentração do ácido graxo C16:1 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento



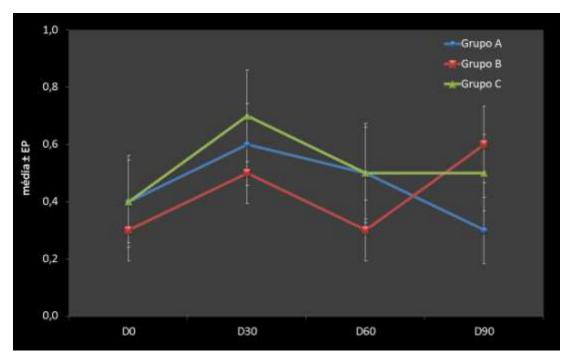
Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão

FIGURA 14: Concentração dos ácidos graxos C18:1n9c+C18:1n9t (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento



Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão.

FIGURA 15: Concentração do ácido graxo C18:3n6 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento



Legenda: D0: Dia zero do estudo; D30: 30 de estudo; D60: 60 dias de estudo; D90: 90 dias de estudo; ATB: antibiótico; AGE: ácido graxo essencial; ATB+AGE: antibiótico+ácido graxo essencial; EP: erro padrão

FIGURA 16: Concentração do ácido graxo C24:0 (média ± erro padrão), segundo Grupo e tempo de tratamento

Os AG que apresentaram diferença entre os Grupos foram C12:0 e C18:1n9c+C18:1n9t (p=0,038 e p=0,016, respectivamente). Em todos os momentos do tratamento, observou-se maior concentração de C12:0 nos sujeitos de pesquisa do Grupo C, quando comparados àqueles do Grupo B (p=0,035) (Quadro 23). O Grupo B apresentou maior quantidade da associação dos AG C18:1n9c+C18:1n9t, quando comparado ao Grupo A (p=0,024).

QUADRO 23: Comparações múltiplas das médias dos ácidos graxos, segundo grupo de tratamento

ÁCIDO GRAXO	COMPARAÇÃO	diferença média estimada	erro padrão	valor de p	IC95%
	Grupo A <i>versus</i> Grupo B	0,174	0,109	0,361	(-0,100; 0,447)
C12:0	Grupo A versus Grupo C	-0,105	0,109	>0,999	(-0,378; 0,169)
	Grupo B <i>versus</i> Grupo C	-0,278	0,105	0,035	(-0,541; -0,015)
C18:1n9c	Grupo A <i>versus</i> Grupo B	-1,341	0,479	0,024	(-2,543; -0,139)
+ C18:1n9t	Grupo A <i>versus</i> Grupo C	-1,200	0,479	0,051	(-2,402; 0,002)
	Grupo B <i>versus</i> Grupo C	0,141	0,461	>0,999	(-1,014; 1,296)

Legenda: *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente a estes achados, para todos os Grupos, observou-se alteração no padrão quantitativo do SB, ao longo dos tratamentos, independentemente do Grupo, para os seguintes AG: C12:0 (p=0,014), C14:0 (p=0,031), C15:0 (p=0,025), C16:1 (p<0,001), C18:3n6 (p=0,009) e C24:0 (p=0,042).

Notou-se que, para todos os Grupos de tratamento, houve aumento significativo (Quadro 24):

- → na concentração do AG C12:0 da Visita 1 para a Visita 2 e da Visita 1

 para a Visita 3 (p=0,041 e p=0,031, respectivamente);
- ➤ na concentração do AG C14:0 da Visita 2 para a Visita 4 (p=0,007);
- ➤ na concentração do AG C15:0 da Visita 2 para Visita 4 (p=0,006);
- → na concentração do AG C16:1 das Visitas 1, 2 e 3 para a Visita 4

 (p=0,003, p<0,001 e p=0,005, respectivamente);
 </p>
- → na concentração do AG C18:3n6 da Visita 1 para Visita 3 e da Visita 3

 para a Visita 4 (p=0,037 e p=0,042, respectivamente); e
- ➤ na concentração do AG C24.0 da Visita 1 para a Visita 2 (p=0,026).

Notou-se que, para todos os Grupos de tratamento, houve diminuição significativa (Quadro 24):

➤ na concentração do AG C18:3n6 da Visita 3 para a Visita 4 (p=0,042).

QUADRO 24: Comparações múltiplas das médias dos ácidos graxos, segundo tempo de tratamento

ÁCIDO	COMPARAÇÃO	diferença	erro padrão	valor de p
GRAXO	COMI AICAÇÃO	média estimada		valor de p
C12:0	D0 versus D30	-0,192	0,067	0,041
	D0 versus D60 D0 versus D90	-0,301 -0,169	0,101 0,092	0,031 0,445
	D30 versus D60	-0,109	0,092	>0,999
	D30 versus D90	0,023	0,080	>0,999
	D60 versus D90	0,132	0,110	>0,999
C14:0	D0 versus D30	0,055	0,324	>0,999
	D0 versus D60	-0,228	0,308	>0,999
	D0 versus D90	-0,693	0,305	0,173
	D30 versus D60 D30 versus D90	-0,283 -0,748	0,206 0,212	>0,999 0,007
	D60 versus D90	-0,465	0,221	0,254
C15:0	D0 versus D30	-0,066	0,210	>0,999
	D0 versus D60	-0,174	0,222	>0,999
	D0 versus D90	-0,525	0,193	0,060
	D30 versus D60	-0,109	0,135	>0,999
	D30 versus D90	-0,459	0,128	0,006
	D60 versus D90 D0 versus D30	-0,350 -0,481	0,144 0,839	0,122 >0.999
	D0 versus D60	-0,461	0,891	>0,999
010.1	D0 versus D90	-3,187	0,833	0,003
C16:1	D30 versus D60	-0,755	0,565	>0,999
	D30 versus D90	-2,706	0,558	<0,001
	D60 versus D90	-1,951	0,537	0,005
C18:0	D0 versus D30	0,543	0,269	0,307
	D0 versus D60 D0 versus D90	0,559	0,259	0,226
	D30 versus D60	0,635 0,016	0,286 0,212	0,195 >0,999
	D30 versus D90	0,093	0,177	>0,999
	D60 versus D90	0,077	0,235	>0,999
	D0 versus D30	0,487	0,207	0,145
C18:2n6t	D0 versus D60	0,471	0,199	0,139
	D0 versus D90	0,490	0,209	0,146
	D30 versus D60 D30 versus D90	-0,016	0,029 0,038	>0,999
	D60 versus D90	0,003 0,019	0,035	>0,999 >0,999
C18:3n6	D0 versus D30	-0,314	0,155	0,298
	D0 versus D60	-0,884	0,305	0,037
	D0 versus D90	-0,016	0,167	>0,999
C 10.3110	D30 versus D60	-0,570	0,355	0,700
	D30 versus D90	0,298	0,226	>0,999
C18:3n3	D60 versus D90	0,868	0,304 0.232	0,042 0,706
	D0 versus D30 D0 versus D60	0,371 0,622	0,232	0,708
	D0 versus D90	0,611	0,229	0,068
	D30 versus D60	0,250	0,142	0,517
	D30 versus D90	0,240	0,143	0,609
	D60 versus D90	-0,010	0,011	>0,999
C20:1	D0 versus D30	1,656	0,757	0,211
	D0 versus D60 D0 versus D90	1,782 1,795	0,744	0,130 0,127
	D30 versus D60	0,126	0,745 0,099	>0,127
	D30 versus D90	0,140	0,098	0,966
	D60 versus D90	0,013	0,012	>0,999
C22:0	D0 versus D30	0,499	0,240	0,269
	D0 versus D60	0,528	0,236	0,190
	D0 versus D90	0,538	0,236	0,169
	D30 versus D60 D30 versus D90	0,029	0,030	>0,999 0,943
	D60 versus D90	0,040 0,010	0,027 0,011	>0,943
C24:0	D0 versus D30	-0,240	0,079	0,026
	D0 versus D60	-0,058	0,087	>0,999
	D0 versus D90	-0,087	0,099	>0,999
	D30 versus D60	0,182	0,084	0,223
	D30 versus D90	0,154	0,082	0,412
	D60 versus D90	-0,028	0,085	>0,999

Legenda: *p*: probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira

6 DISCUSSÃO

Este trabalho é a continuidade de uma linha pesquisa iniciada em 2001, a qual propiciou a obtenção de um título de Mestre em Ciências da Saúde (Área de Concentração: Dermatologia Clínico-cirúrgica) pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. O resultado deste estudo foi publicado em 2007 (Costa et al., 2007). Neste estudo, o interesse maior era observar possíveis alterações clínico-histológicas vistas com o uso de uma suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico.

No trabalho atual, cujos resultados discutiremos a partir de agora, foram usadas as mesmas composição e posologia dos compostos da suplementação do trabalho anterior. Contudo, o seu objetivo maior foi avaliar as possíveis mudanças no padrão do SB de sujeitos de pesquisa portadores de AV, comparando estes achados às mudanças que, possivelmente, poderiam surgir com o uso de um derivado tetraciclínico (LM).

Entre as décadas de 60 e 90, do século passado, existiram os anos áureos de estudo do comportamento do SB, não só no SB dos portadores de AV, mas, também, para os que não a apresrentavam. Pecebe-se, então, que até o estudo de Downie et al., em 1998, viveu-se quase uma década de silêncio nesse setor da ciência. Em 2009, Pappas et al., seguido por Nakatsuji et al., em 2010, reacenderam o interesse por novas novas linhas de pesquisa nesse elemento cutâneo.

Graças a essa ausência de pesquisa por longos anos, muitos dos achados revelados neste estudo que aqui concluímos ficarão sem explicações e/ou irão se basear em publicações remotas. Por outro lado, isso é uma condição que, sem dúvida alguma, fomenta novas linhas de pesquisa nessa área, tanto nos setores acadêmicos, quanto nos corporativos (públicos e privados).

A AV é uma dermatose muito prevalante, cujas taxas variam de 35% a 90% dos adolescentes em algum período dessa fase de vida, com comedões atingindo até 100% deles em algumas populações (Stathakis et al., 1997). Por esta razão, tal dermatose deve ser abordada precocemente, já que, além da possibilidade de gerar cicatrizes indeléveis, a AV também está relacionada a

alterações psicológicas, com importante impacto na qualidade de vida dos que a possuem (Ramos-e-Silva et al., 2006; Costa et al., 2007; Costa et al., 2008).

Diversas opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da AV (Leyden, 2001, 2003; Gollnick et al., 2003; Thiboutot et al., 2009), mas a escolha do tratamento depende da gravidade clínica; o indivíduo com AV leve recebe, geralmente, terapia tópica, enquanto que aquele que apresenta AV moderada ou grave recebe tratamento sistêmico (baseado em antibióticos, terapia hormonal e retinoides orais) (Brecher et al., 2003; Mabes et al., 2005; Leyden et al., 2009; Thiboutot et al., 2009).

Como primeira linha de tratamento sistêmico na AV inflamatória, recomenda-se o uso de antibióticos; as tetraciclinas, juntamente com a eritromicina, são os mais utilizados (Amin et al., 2007). Considera-se, inclusive, que as tetraciclinas (tetraciclina propriamente dita, doxiciclina, limeciclina e minociclina) são consideradas drogas de primeira escolha na abordagem da AV; eritromicina, sulfametoxazol/trimetropina e trimetropina são antibióticos de segunda escolha, usadas na falência e/ou impossibilidade terapêutica com os antibióticos de preferência (Gollnick et al., 2003; Thiboutot et al., 2009).

Ao longo dos anos, com a eficiência antibiótica reduzida, em razão da resistência bacteriana que aflige o *P. acnes* (Ross et al., 2003; Del Rosso, 2008), a recidiva da AV tornou-se mais frequente, ocasionando falhas frequentes com esta categoria de tratamento.

A resistência bacteriana causada pelo uso dos antibióticos é, nos dias modernos, uma preocupação crescente, já que ela diminui a eficácia do tratamento e modifica a flora bacteriana natural do organismo (Eady et al., 2003).

Há relatos sugerindo que a incidência de resistência aos antibióticos na abordagem do *P. acnes* aumentou de 20%, em 1978, para 62%, em 1996 (Gollnick et al., 2003). Um estudo com indivíduos utilizando tetraciclina oral ou antibiótico tópico por 3 meses evidenciou uma prevalência três vezes maior de *Streptococcus pyogenes* na orofaringe destes usuários, em comparação com aqueles que não a utilizavam (33% versus 10%, respectivamente) (Gonzalez et al., 1997). Acredita-se que a resistência ao *Streptococcus epidermidis* aparece,

durante o tratamento, em 67% dos pacientes tratados com tetraciclina e em 33% dos tratados com minociclina (Eady et al. 1990).

A indicação de macrolídeos orais (principalmente a eritromicina) para o tratamento da AV está diminuindo, devido ao crescente risco de resistência microbiana dessa classe terapêutica, já que vários estudos relataram um maior número de bactérias resistentes à eritromicina quando comparada a outros antibióticos (Sykes; Webster, 1994; Espersen; Ross et al., 2001). Dréno et al., em 2004, recomendam que a eritromicina e seus derivados, como é o caso da azitromicina, devam ser usados apenas em casos nos quais as tetraciclinas não são toleradas ou contraindicadas (gravidez e lactação). Vale lembrar que a eritromicina é o único representante dessa classe a ser empregado no tratamento da AV (Gollnick et al., 2003).

Devido ao risco de tal resistência bacteriana, a escolha de medicamentos que favoreçam menos esta situação deve ser sempre considerada no tratamento da AV, principalmente quando lidamos com uma população jovem que, possivelmente, terá exposição à antibioticoterapia por longo período da vida (Ross et al., 2003).

Por estes motivos, estudos clínicos com classes terapêuticas nãoantibióticas, ou seja, que não predisponham à resistência bacteriana, são desejados (Nakatsuji et al., 2009). Neste estudo, cujos resultados agora discutiremos, utilizou-se um produto a base de AG (Tiliv L), associado ou não a um antibiótico, a LM (Tetralysal[®]), na abordagem da AV.

Para Berbis et al. (1990), a suplementação oral com AG poderia ter influência favorável sobre a reação inflamatória polimorfa que se desenvolve ao redor do comedão, por uma modulação da síntese dos eicosanoides derivados do metabolismo do ácido araquidônico. Isso impediria a hiperceratose folicular e a perda da capacidade de barreira das células epiteliais, o que, sabidamente, favorece a penetração de micro-organismos e de substâncias pró-inflamatórias periglandular (Montpoint, 1992).

Desde o *Consensus Conference on Acne Classification*, de 1990 (Pochi et al., 1991), a classificação em graus da AV tem perdido sua força. Há uma tendência atual de classificá-la, apenas, como AV não-inflamatória ou

inflamatória. Preferimos manter o uso da escala gradual, incluindo voluntários com AV graus II e III no estudo, graças ao uso já consagrado desta métrica clínica entre os médicos dermatologistas. A população do estudo foi escolhida, também, pelo fato de ser aquela que tem o uso antibiótico como o de escolha, já que a AV inflamatória (graus III a IV) possuem outras terapêuticas como primeira linha (Gollnick et al., 2003; Thiboutot et al., 2009).

No estudo clínico aqui conduzido, usou-se a cromatografia gasosa, pois o solvente necessário para obter a amostra de SB (o n-hexano) é volátil. Além disso, não só o TR era desejado, mas, também, a porcentagem de participação (área) de cada elemento sebáceo detectável (Atkins e Jones, 2006).

Nos achados deste estudo, verificou-se que, entre os 40 sujeitos de pesquisa que o concluíram, a idade média foi de 18,3±5 anos, sendo que o tempo médio de evolução da doença compreendeu 5,8±3,6 anos. Destes sujeitos de pesquisa, 82,5% eram portadores de AV grau II e 17,5%, de AV grau III, ou seja, sujeitos de pesquisa com AV de padrão inflamatória, com necessidade de abordagem antibiótica. Os comedões representavam a maior quantidade média das lesões faciais (22,6/46, 2 lesões), seguidos pelas pápulas (13,1/46, 2 lesões), pústulas (9/46, 2 lesões) e cistos (1,5/46, 2 lesões).

As características dos Grupos dos sujeitos de pesquisa foram similares, o que não atrapalhou nos achados e inferências realizadas ao final do estudo.

Os achados na involução da contagem do número de lesões inflamatórias nos Grupos possuidores de LM no regime terapêutica (Grupos 1 e 3) era de se esperar, já que falamos de uma tetraciclina sintética, com eficácia conhecida na abordagem de lesões inflamatórias da AV (Schreiner; Digranes, 1985; Bossuyt et al., 2003; Dubertret et al., 2003; Gollnick et al., 2003; Dréno et al., 2004). Utilizada há muitas décadas (Alvarez-Elcoro; Enzler, 1999; Bossuyt et al., 2003), a LM possui grande penetração no tecido cutâneo (Bossuyt et al., 2003) e, atualmente, é considerada uma das primeiras escolhas no tratamento da AV (Gollnick et al., 2003). Seus relatos de resistência bacteriana ainda são desconhecidos.

A LM tem eficácia que varia entre 50,6% a 72,7% em 3 meses de tratamento na dose regressiva de 300mg-150mg/dia (Dréno et al., 2004). Acredita-se que tal eficácia é comparável à da minociclina (Cunliffe et al., 1998; Bossuyt et al., 2003).

Com relação ao uso de AG na abordagem da AV inflamatória, Costa et al., em 2007 já haviam apontado uma não-resposta clínica com o uso, por 90 dias, de suplementação sistêmica à base da mesma composição de AG, quando comparado a placebo. Os autores apontaram uma possível melhora histológica no tamanho da GS, verificado comparativamente em biópsias cutâneas pré e pós-tratamento. No estudo atual, percebemos que, talvez, o uso de AG poderia ser útil na abordagem de comedões e cistos. Estes achados clínicos são condizentes com os que Rustin (1990) obteve em sua experimentação, mas não com os dados obtidos por Downing (1990), tampouco com os de Rubin et al. (2008).

Porém, se no tocante à macroscopia clínica tivemos atividade do produto à base de AG, entretanto não superioridade em comparação aos grupos que possuíam antibiótico associado, o que poderíamos esperar da alteração de perfil quantitativo dos AG no SB destes sujeitos de pesquisa portadores de AV?

O SB é formado por lípides, os quais apresentam AG na sua composição (Nordstrom; Noble, 1985; Uribe et al., 1986; Stewart et al., 1989). No adulto com pele normal, percebe-se que o os AG mais presentes no SB humano são, em sentido decrescente de participação percentual, o C16:0, C18:1, C16:1+C18:2, C14:0, C18:0; C18:1, C18:2 e C16:1; encontram-se mais na zona "T" (área que compreende fronte, nariz e mento), enquanto o C18:0, na zona "U" (restante do rosto) (Kotani; Kusu, 2002).

Trabalhamos com SB de pacientes, a fim de analisar o padrão da CG-DIC do SB. Aqueles que terminaram o estudo, padrão analisado de AG, na Visita 1 (ou seja, pré-tratamento), apresentavam, em maior concentração média, respectivamente, os ácidos palmítico (C16:0; 17,92%), oleico (C16:1; 15,63%), esqualeno (13,34%), a somatória do oleico e elaidico (respectivamente, C18.1n9c e C18.1n9t: 9,5%), mirístico (C14:0; 5,79%),

pentadecanoico (C15:0; 3,77%), esteárico (C18:0; 3,74%), heptadecenoico (C17:1; 2,23%), godoleico (C20:1; 1,78%) e araquídico (C20:0; 1,62%).

Com base nos dados de Kotani e Kusu (2002) vemos que, grosso modo, os sujeitos de pesquisa com AV apresentaram composição qualitativa semelhante de AG no SB que os indivíduos normais, com exceção do esqualeno, do C15:0, do C17:1, do C20:1 e do C20:0, que foram encontrados neste estudo por nós terminado, e do C18:2, encontrado, porém, só no estudo de Kotani e Kusu (2002).

O esqualeno é considerado o principal lípide aumentado no SB de portadores de AV, cuja produção é diretamente realizada pelos sebócitos (Cotterill et al., 1972; Ohsawa et al., 1984; Stewart, 1991) e em situações de hiperseborreia, como nos períodos da pré-adolescência e adolescência; sua presença poderia ser um marcador de propensão e gravidade do quadro clínico dos pacientes com AV, já que propicia a comedogenicidade e a proliferação de *P. acnes* (Summerly et al., 1976; Nordstrom; Noble, 1985; Pappas et al., 2009).

Na literatura, diz-se que, classicamente, a proporção de esqualeno no SB de portadores de AV varia de 10% a 12% (Powell e Beveridge, 1970), havendo relatos de até 20%, contra os 15% de indivíduos sem AV (Pappas et al., 2009). Na nossa amostragem, a média inicial (pré-tratamento) do esqualeno dos sujeitos de pesquisa foi de 13,34%. Este dado não suporta os achados de Kotani e Kusu, 2002, pois eles nem o encontraram no SB de seus voluntários sem AV.

Na evolução terapêutica dos Grupos de nosso estudo, não houve variações, nem em relação ao tempo de tratamento, nem em relação ao tipo de tratamento. Acreditamos que isso ocorra pelas seguintes possibilidades: 1) que sua síntese na glândula sebácea (Cotterill et al., 1972) seja independente de agentes atuantes externos; ou 2) porque este lípide seja um marcador constante de propensão à AV (Pappas et al., 2009), independentemente da atuação de antibióticos e AGE, semelhante ao que já foi relatado na literatura com antiandrógenos hormonais (Patel; Noble, 1987), ao contrário do que ocorre durante o tratamento com isotretinoína oral, quando suas cifras chegam a zero (Strauss et al., 1987); 3) ou quando há influência de clima quente e

seco, estimulando a hiperprodução sebácea (Cunliffe et al., 1970; Williams et al., 1973) e, consequentemente, do esqualeno (Cotterill et al., 1972). Este dado seria, então, discordante ao da teoria de Ikaraocha et al. (2004).

Estudos prévios mostraram que o perfil irritante dos AGL está principalmente nos representantes de cadeia saturada, com tamanho de C8 a C14 (Kellum, 1968; Stillman et al., 1975). Tanto isso é verdade que, ao diluir cadeias pequenas em meio oleoso (o que aumenta o seu tamanho), a característica irritativa da injeção de AGL de cadeia curta se perde, pois estas cadeias ficam maiores e eliminam tal capacidade (Stillman et al., 1975).

Obviamente, nesses testes epicutâneos, usaram-se concentrações de AGL infinitamente maiores que as fisiologicamente encontradas no SB, demonstrando que tal resposta era dose-dependente (Kellum, 1968; Stillman et al., 1975), o que já foi, também, relatado por Voss (1974). Essa condição favorece uma situação pró-comedogênica: acreditamos que, fisiologicamente, esse efeito irritativo poderia ocorrer com microdoses destes AGL encontradas no SB de pacientes com AV, mesmo sendo inferiores às doses experimentais descritas neste estudo.

Na amostra da população de sujeitos de pesquisa de nosso estudo, não encontramos AG de cadeia menor que C12:0. Para Stillman et al. (1975), de fato, eles têm participação na patogênese da AV somente naqueles indivíduos que os possuem aumentados, mas não nos que têm AV e não os têm presentes no SB. Isto aponta, portanto, outros fatores como sendo os determinantes para a gênese desta dermatose nestes indivíduos.

Como já se falou, dos 35 AG que foram avaliados, somente 12 apresentaram diferenças sob os regimes terapêuticos dos Grupos: C12:0, C14:0, C15:0, C16:1, C18:0, C18:1n9c+C18:1n9t, C18:2n6t, C18:3n6, C18:3n3, C20:1, C22.0 e C24.0. Para cada um dos AG que apresentaram diferenças estatísticas, faremos discussão científica pertinente a partir deste ponto.

C12:0 (ácido láurico)

O ácido láurico (C12:0) é um AGL de cadeia média, que tem capacidade bactericida contra vários agentes infecciosos (Bergsson et al., 1998; Huang et al., 2011), sem ser citotóxico ao sebócito (Puhvel; Reisner, 1970; Nakatsuji et al., 2009). Ele é pouco encontrado no SB humano (Wille; Kydonieus, 2003), com taxas absolutas de 1% a 2% no SB normal (Nakatsuji et al., 2009).

De todos os AGL, o ácido láurico é o que tem a maior capacidade antibacteriana e, em estudo realizado por Nakatsuji et al. (2009), apresentou atividade maior que o peróxido de benzoíla, em concentração 15 vezes menor, substância consagrada para este fim na abordagem da AV; associadamente a isto, os autores perceberam que, quando injetado em orelha de cobaia, juntamente com *P. acnes*, reduziu a inflamação e a formação de granuloma dérmicos quando comparado à injeção exclusiva de tal bactéria. Sua atividade sobre o *P. acnes* parece estar associada à sua capacidade de aumentar a expressão de β-defensina-2 pelo sebócito, um dos peptídeos de atividade antimicrobiana mais encontrados na pele humana (Nakatsuji et al., 2010).

Por tais razões, o ácido láurico é comumente acrescentado em produtos comerciais de uso tópico, já que sua capacidade antibacteriana pode ser extrapolada, também, para *Staphilicoccus aureus* e *Streptococcus epidermidis* (Ruzin; Novick, 2000; Nakatsuji et al., 2009). Por ser pobremente solúvel em água, pode ser otimizado comercialmente na abordagem do *P. acnes*, sob a forma lipossomada (Yang et al., 2009).

Em todas essas sequências do tratamento, observou-se maior concentração de ácido láurico nos sujeitos de pesquisa do Grupo C, quando comparados àqueles do Grupo B (p=0,035). Porém, vale a pena ressaltar que a proporção de ácido láurico no SB dos sujeitos de pesquisa, já no início do estudo, era muito aquém dos 1% a 2% assumidos por Nakatsuji et al. (2009), no SB humano normal. Além disso, houve aumento desse AG em todos os Grupos, entre D0 e D30 e entre D0 e D60, apenas. Percebe-se, porém, uma maior proporção de C12:0 no Grupo A, sem ganho ponderal quando associado ao AG (Grupo C).

Provavelmente, o aumento das taxas deste elemento no SB de portadores de AV contribui para o mecanismo bactericida sobre o *P. acnes* (Ko et al., 1978), o que pode ser discretamente aumentado pela associação da LM com AG.

C14:0 (ácido mirístico)

O ácido mirístico é um elemento empregado na indústria cosmética e de alimentos, com bom perfil de segurança (Burdock; Carabin, 2007; Becker et al., 2010). Na pele, é encontrado em uma proporção aproximada de 14% entre o total de AGL disponíveis no SB (Kotani; Kusu, 2002).

Sua capacidade bactericida é muito apreciada no segmento de conservação alimentar, conferindo-lhe atividades, isolada ou associada, a uma grande variedade de cepas bacterianas (tanto Gram-positivas, quanto negativas) e fungos (Hilton; Ingram, 2005).

Nos nossos achados vimos que, desde o início, os nossos sujeitos de pesquisa apresentavam concentração de ácido mirístico menor que a encontrada na literatura no já publicada a respeito do SB de pessoas sem AV. Para este nosso achado, cabem as mesmas hipóteses dilucional (Stewart; Downing, 1985; Downing et al., 1986) e/ou microambiente cutâneo infeccioso específico dos portadores de AV inflamatória (Winston; Shalita, 1991; Hassun, 2000; Talarico Filho; Hassun, 2001; Steiner, 2002; Bagatin et al., 2008; Costa et al., 2007, 2008). Além disso, pode-se postular, também, que isso tenha ocorrido, pois, com o passar dos anos, há uma tendência à diminuição desse AG no SB do ser humano, coincidentemente, nos anos em que há uma maior incidência de AV (Nordstrom; Noble, 1985).

Contudo, em todos os Grupos houve aumento da concentração do ácido mirístico do D30 para o D90. Isto pode sugerir que as terapêuticas usadas neste estudo podem aumentar a capacidade bactericida do SB, justificando, talvez, o benefício clínico encontrado nos sujeitos de pesquisa nos três Grupos.

C16:1 (ácido palmitoleico)

O ácido palmítoleico é um componente raro no SB humano, sendo mais visto na fronte e no nariz, decrescendo, também, com o passar dos anos (Kotani; Kusu, 2002; Hayashi et al., 2003). Contudo, mesmo em sua proporção ínfima, possui importante atuação antibacteriana. Em estudo realizado com secreção nasal, percebeu-se que a sua remoção desse exsudato, juntamente com outros de baixa participação, diminuiu a atuação contra *Pseudomonas aeruginosa* deste líquido, o que foi recuperado com a restituição desses elementos (Do et al., 2008).

Sua atividade bactericida é importante sobre bactérias Gram positivas comumente encontradas na pele (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius* e *Fusobacterium nucleatum*), mas não tem atividade contrária sobre o *P. acnes* (Wille; Kydonieus, 2003). Vê-se, também, sua atuação contra agentes bacterianos encontrados na cavidade oral (*Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacteriumnucleatum* e *Porphyromonas gingivalis*) (Huang et al., 2010).

No entanto, sua aplicação tópica em ratos *hairless* tem uma alta capacidade de desencadear descamação, ceratinização anormal e hiperplasia epidérmica. Tais condições ocorrem à custa de influxo de Ca²+ para o interior de ceratinócitos, mecanismo intimamente relacionado à alteração da barreira epidérmica e à proliferação epidérmica, as quais desencadeiam comedogênese (Katsuda, 2005). Sua participação no mecanismo de reparação epidérmica pode ser vista, inclusive, em cultura de ceratinócitos, mostrando seu papel na proliferação ceratinocítica (Moriyama et al., 2010)

Outras atividades foram atribuídas a este AG.

Em estudos realizados em culturas de células de melanoma murino, notou-se que ele tem capacidade antimelanogênica no uso tópico, à custa de inibição da atividade da tirosinase, *tyrosinase-related protein-2* (TRP-2) e *microphthalmia-associated transcription fator* (MITF), sem ser citotóxico (Yoon et al., 2010).

Em outro estudo, mostrou-se sua possível atividade benéfica no impedimento de produção de radicais livres, principalmente na associação terapêutica na abordagem de AV e rosácea (Akamatsu et al., 1990).

Com base nos achados de Kotani e Kusu (2002), o ácido palmitoleico, quando somado ao ácido linoleico, em homens normais, representa 16,4% dos AGL do SB. No nosso trabalho, somando-os (inclusive, as formas cis e trans do ácido linoleico), vemos que as proporções inciais encontradas no SB dos sujeitos de pesquisa dos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente, foram de 15,5%, 18,4% e 15,9%. Com a evolução dos tratamentos, esses valores passaram para, respectivamente, 19,4%, 19,6% e 19,2%.

Observando o ácido palmitoleico isoladamente, no nosso trabalho a sua concentração média foi de 15,63% dos AG. Ao final do estudo, percebe-se um aumento da participação deste AG no SB dos voluntários de todos os Grupos, entre D0 e D90, com significância, também entre D30 e D90 e D60 e D90.

Nossos achados podem ser decorrentes da capacidade anti-bacteriana que estes compostos farmacêuticos podem ser decorrentes da capacidade anti-bacteriana que estes compostos farmacêuticos podem exercer na abordagem da AV, mesmo que Wille e Kydonieus (2003) tenham descrito que ela não consegue atuar sobre o *P. acnes*. Essa hipótese justificaria a melhora clínica observada neste estudo para os três Grupos analisados.

C18:1N9c (ácido oleico) e C18:1N9t (ácido elaidico)

O ácido oleico é um AGL encontrado no SB humano em uma concentração relativamente alta (ao redor de 17%, segundo Kotani e Kusu (2002).

Tal AGL tem atividade bactericida contra *Staphilococcus aureus* meticilina-resistentes (Chen et al., 2011). Embora um estudo *in vitro* sugira que ele participa do processo de adesão do *P. acnes* no interior do folículo pilossebáceo, após ação de lipase bacteriana (Gribbon et al., 1993), a análise microbiológica mostra sua atividade contra esta bactéria, já que é capaz de

aumentar a expressão de β-defensina-2 pelo sebócito (Yang et al., 2009; Nakatsuji et al., 2010).

Estudos demonstram que ele tem a capacidade de diminuir a expressão *in vitro* de citocinas pró-inflamatórias pelos ceratinócitos (TNF-α, I-L-8 e IL-1) e pelos fibroblastos (IL-8), após irradiação UVB (Pupe et al., 2002; Storey et al., 2005).

Em altas concentrações tópicas, o ácido oleico altera a barreira epidérmica, aumentando a permeabilidade cutânea a agentes externos (Yu et al., 2001; Jiang; Zhou, 2003; Bem-Shabat et al., 2007; Kim et al., 2008; Sun et al., 2008; Hoopes et al., 2011). Um outro indício que corrobora sua capacidade em alterar a homeostase epidérmica é o fato dele estar aumentado na composição das ceramidas tipo-1 cutâneas durante o inverno, quando a xerose está mais alterada no ser humano (Conti et al., 1996).

Provavelmente, o mecanismo pelo qual ele desregula a barreira epidérmica se dá por sua capacidade de aumentar o influxo de Ca²⁺ para o interior dos ceratinócitos, ocasionando desestruturação celular e comedogênese (Motoyoshi, 1983; Choi et al., 1997; Eung et al., 1997; Katsuta et al., 2005; Katsuta et al., 2009).

O ácido elaidico é um AGL que tem importante papel protetor da matrix extracelular, pois tem significativo papel inibidor das metaloproteinases-A (MMP-A) e B (MMP-B), protegendo, respectivamente, colágeno e fibras elásticas de sua degradação, bem como ativando TGF-beta, que possui atividade colágeno-protetor, e inibindo a pro-MMP-3 ativada pela plasmina, que possui atividade colágeno-degradante (Berton et al., 2001; Cauchard et al., 2004; Huet, 2004). Porém, possui atuação contra a colagenase-1 (MMP-1) e isto é explicado pelo fato desta enzima não ter o domínio fibronectina-símile, encontrado nas MMP-A e MMP-B, responsável pela interação enzima-AG (Berton et al., 2001).

O padrão de detecção desses dois AG não conseguiu separá-los, pois o TR de obtenção de ambos pela CG-DIC é coincidente. O Grupo B apresentou maior quantidade da associação dos AG C18:1n9c+C18:1n9t quando

comparado ao Grupo A, havendo um indicativo (p=0,051) de um ganho da associação do AG à LM (Grupo C).

C18:2N6 (ácido linoleico)

Embora não se tenha encontrado diferenças estatísticas no comportamento do AL durante este estudo, em qualquer um dos três Grupos analisados, vale a pena discutir a seu respeito, graças à possível importância que ele desempenha na patogênese da AV.

AL é um importante AGE encontrado na pele, cuja concentração sofre significativa redução com o passar dos anos, podendo chegar a uma quantidade 40% menos nos idosos, quando comparado com os indivíduos mais jovens (Hayashi et al., 2003).

Portadores de AV têm hipoconcentração de AL no SB, provavelmente secundária à hiperseborreia encontrada em sua pele (Downing et al., 1986; Stewart et al., 1989; Burton, 1989; Wright, 1989; Montpoint et al., 1992). Nas pessoas com AV, as ceramidas comedonianas apresentam uma diminuição da participação de AL, graças à sua substituição por outros AG, diminuindo sua concentração na superfície cutânea (Perisho et al., 1988).

Segundo Morello et al. (1976), a proporção deste AGE no SB de pacientes com AV está ao redor de 0,3%; nos nossos sujeitos de pesquisa, porém, esta teve uma proporção média de 0,9%, ao se somar às formas *cis* e *trans*.

Como se acredita que o AL seja incorporado no SB através de aporte exógeno (Stewart et al., 1989), fornecemos, nesse estudo, em dois dos três Grupos, 1.200mg/dia de AL e esperávamos algum indício de mudança no padrão do SB. No entanto, encontramos uniformidade das características cromatográficas entre os Grupos..

Com os nossos achados, podemos sugerir que:

➤ a administração exógena de AL e/ou uso de LM não são capazes de elevar as quantidades deste AGE no SB (proposição que tínhamos ao início deste trabalho e um dos objetivos a se atingir no estudo); este padrão é visto, por exemplo, com a administração terapêutica da isotretinoína oral (Strauss et al., 1987) ou com a associação de acetato de ciproterona/etinil estradiol (Elias et al., 1980), ambas terapêuticas redutoras da excreção sebácea.

- ➤ a absorção do AL, quando de sua administração oral, não existe ou não é sustentada ao longo do tempo: 1) porque 1.200mg/dia são insuficientes para tal, 2) por haver interação entre os demais AG na fórmula do produto utilizado, impedindo isso, 3) pelo fato de o AL produzido na GS ser dependente totalmente de síntese local através da junção de fragmentos de carbono, ou 4) pela necessidade de uma ingestão por tempo maior que os 90 dias estudados;
- \triangleright o AL exógeno tem a capacidade de aumentar a síntese de SB pelos sebócitos, através do estímulo ao PPAR-δ e $-\alpha$ e da estearoilcoenzima A desaturase (Rosenfield et al., 1999; Zouboulis et al., 2001; Chen et al., 2003), diluindo-o a si próprio, assim como alguns outros AGL do SB (Stewart; Downing, 1985; Downing et al., 1986; Stewart et al., 1989; Burton, 1989; Wright, 1989; Montpoint et al., 1992);
- ➤ a ingestão de altas doses de AL tem efeito na manutenção da barreira cutânea, manifestando-se, clinicamente, por redução da xerose (Cosgrove et al., 2007), exclusivamente;
- a ingestão de AL leva ao depósito cutâneo e/ou em outro órgão de um de seus subprodutos de dessaturação/elongação, como já visto em experimento animal (administração conjunta de AL e ácido αlinolênico) (Lin; Salem, 2007);
- o AL administrado por via exógena foi direcionado à substituição de C16:1n9 e C18:1n9, nos pontos que eles o substituíram por motivos carenciais (Sardesai et al., 1981) prejudicando a disponibilidade do AL no SB;

devido ao clima quente do Brasil, tenha havido atividade enzimática das bactérias envolvidas na AV, levando à redução dos AG, como já sugerido na literatura em países com a mesma característica climática (Ikaraocha et al., 2004); e

C18:3N6 (ácido gamalinolênico)

O ácido gamalinolênico é um AG que representa o primeiro produto da saturação intracorpórea do AL, após este sofrer a ação da Δ-6-desaturase (Horrobin, 1989; Grattan et al., 1990; Andreassi et al., 1997). Não há dados na literatura científica sobre sua participação no SB de paciente com AV; no nosso achado laboratorial, ele foi encontrado na proporção média de 0,2%.

Na literatura, em porquinhos-da-Índia (*Cavia aperea*), quando alimentados com tal elemento, observa-se uma redução da hiperproliferação epidérmica, decorrente da síntese de ceramidas por ele estimulada (Chung et al., 2002).

Em trabalhos com modelos suínos, percebeu-se que se uma dieta à base de C18:3n6c fosse administrada 4 semanas antes e até 16 semanas após radioterapia, haveria uma redução do eritema, da descamação, de queimadura, do eritema tardio e da necrose cutânea (Hopewell et al., 1993).

Em seres humanos, a ingestão de ácidos gama e alfalinoleico tem a capacidade de diminuir o padrão de inflamação cutâena, pois tal regime mostrou-se eficaz em reduzir a produção de prostaglandinas (PG), principalmente PGE-2 por células mononucleares sanguíneas, bem como apresentar papel antiproliferativo (Wu, et al., 1999; Ziboh et al., 2000). Obviamente, por ser derivado do AL, este AG tem as mesmas propriedades daquele, como, por exemplo, participar da manutenção da barreira epidérmica (McCusker; Gant-Kels, 2010).

No uso tópico, tal composto não tem atividade sensibilizante (Kreiling et al., 2008); por tal motivo, ele pode ser útil, à concentração de 2,2%, para aliviar o prurido urêmico (Chen et al., 2006).

No nosso trabalho, para todos os Grupos, o ácido gamalinolênico aumentou sua participação no SB de D0 para D60, diminuindo de D60 para D90.

Propomos que este aumento de concentração, em 60 dias de uso das terapêuticas aqui empregadas, seja 1) decorrente do aumento de sua absorção intestinal por sua suplementação exógena nos Grupos B e C, passando a ser incorporado no SB destes voluntários; ou 2) por conversão do AL administrado aos sujeitos dos Grupos B e C (o que, também, poderia confirmar a hipótese de redução da concentração do AL no SB dos sujeitos de pesquisa); ou 3) no caso do Grupo de uso exclusivo de LM, decorrente de uma possível biotransformação rápida do AL a ácido gamalinolêncio (justificando a redução do mesmo no SB estudado), caso este antibiótico tivesse a real capacidade de produção de AL.

No terço final do estudo, postulamos que a redução da concentração sebácea deste AG poderia ser devido 1) no caso dos Grupos 2 e 3, à saturação de sua absorção por via enteral, ou 2) no Grupo de uso exclusivo de LM (caso este antibiótico pudesse aumentar transitoriamente a concentração de AL), este AGE poderia ter sido rapidamente destinado à estabilização da barreira epidérmica, não sobrando quantidades suficientes para a sua biotransformação em ácido gamalinolênico.

C24:0 (ácido lignocérico)

Ácido lignocérico é um AG que está presente em vários tecidos, inclusive, na pele, onde está fortemente ligado ao FATP4 (*fatty acid transport protein 4*) (Hall et al., 2005). Na pele, assim como os outros AG de cadeias média a longa (8 a 24 carbonos), o ácido lignocérico está envolvido na manutenção da barreira epidérmica (Janusová, 2011).

Ele tem papel fundamental na barreira epidérmica, pois, assim como outros AG saturados de cadeia longa, tem presença exclusiva no interior do extrato córneo; nesta competição territorial, o ácido lignocérico é o principal, com presença porcentual de 0,39%, seguido pelo o ácido hexacosanoico

(C:26), com 0,23% (Norlén et al., 1998). Tal relação é tão verdadeira que, nos meses de inverno sua concentração epidérmica tende a diminuir, quando hà fragilidade da barreira e, consequentemente, as manifestações clínicas de xerose são mais evidentes (Rogers et al., 1996).

Em nosso trabalho, encontramos uma porcentagem média desse AG no SB de 0,27%, menor que o referido na literatura (Rogers et al., 1996). Não houve diferença final na concentração do C24:0 no SB nos três Grupos, mas vimos um aumento de sua porcentagem de D0 para D30.

Considerando as vias metabólicas que originam os AG encontrados no SB humano, a administração de suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico, assoaciada ou não à LM, acarreta modificações quali e quantitativas no SB de portadores de AV. Paralelamente a esse achado laboratorial, perceberam-se mudanças clínicas favoráveis nos Grupos de sujeitos de pesquisa aqui estudados, salvaguardando-se as nuances e eficácias diferenciadas de cada terapêutica estabelecida.

Vale ressaltar que a administração de AG na abordagem clínica da AV não é conduta consagrada, tampouco mencionada nas diretrizes terapêuticas internacionais para a AV (Gollnick et al., 2003; Thiboutot et al., 2009). Porém, comprovamos que mudanças no padrão do SB destes pacientes foram encontradas mediante à administração ainda empírica de tais compostos, muitas delas favorecedoras de um microambiente inóspito ao *P. acnes*.

Novos e futuros estudos permitirão aprofundar ainda mais a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos que desencadeiam a AV, bem como de sua gravidade e propensão cicatricial. Com o prosseguimento de linhas de pesquisa no campo das interações dos AG sobre o SB humano, talvez seja possível estreitar mais as relações entre a real dependência dessas duas entidades: a clínica e a suposta terapêutica.



Ao término deste estudo clínico, concluímos que o uso de LM e/ou suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico, por pacientes portadores de acne, após 90 dias, acarreta:

- LM e a suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico podem alterar o perfil de alguns ácidos graxos no SB dos pacientes;
 - 1.1 A concentração de esqualeno no SB não se reduziu em qualquer Grupo de estudo;
 - 1.2 C12:0, C14:0 e C16:1 tiveram suas respectivas concentrações aumentadas nos três Grupos com o tempo de terapêutica;
 - 1.3 Há um indicativo do aumento da concentração sebácea de C18:1n9t+C18:1n9c na associação da suplementação oral de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico à LM na abordagem clínica da acne:
- 2. A suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico podem representar uma alternativa terapêutica na abordagem de comedões e cistos na acne.
- Não existe benefício clínico potencializado na associação de LM à suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico na abordagem da acne.
- Ácido gamalinolênico teve sua concentração aumentada nos primeiros 60 dias de estudo e, depois diminuída nos 30 dias seguintes, com o uso de LM e/ou com sua própria suplementação oral;

- 5. LM e/ou ingestão de AL não aumentaram a participação do deste AGE no SB;
- 6. Suplementação oral à base de ácidos linoleico, gamalinolênico e oleico deve ter sua linha de pesquisa expandida, a fim de se certificar que, realmente, podem apresentar alguma utilidade clínica na abordagem da acne;

ANEXO 1 – CARTAS DE APROVAÇÃO DO CEP



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

Campinas, 27 de abril de 2010

Protocolo 387/09

Prezado Senhor Adilson Costa,

Parecer Projeto: PROJETO APROVADO

I - Identificação:

Titulo do Projeto: Avaliação dos Efeitos Cutâneos Secundários ao Uso de Suplementação Oral com Ómega -3 e -6 Exclusiva, ou Associada a Tetraciclina, em Pele de Pacientes

Portadores de Acne Inflamatória Graus II e III.

Protocolo de Estudo - Abril 2009 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pesquisador responsável: Adilson Costa

Orientadora: Cidia Vasconcellos

Instituição onde se realizará: Ambulatório de Dermatologia Hospital e Maternidade Celso

Pierro da PUC-Campinas

Data de apresentação das reformulações solicitadas pelo CEP: 27.04.2010

II - Objetivo:

Avaliar a eficácia e segurança do uso de suplementação oral com ômegas-3 e -6, isolada ou associada ao uso oral de tetraciclina, em pacientes portadores de acne inflamatória, através

- Avaliação clínica antes e após o período de 90 dias de tratamento;
- Imunohistoquímica: serão obtidos fragmentos cutâneos com punch nº 4 de comedões em tronco posterior para posterior análise imunohistoquimica para receptores "Toll-like receptors' 2 e 4 e Nod- 1 e 2.
- Cromatografia gasosa: serão obtidos amostras de sebo facial, para serem submetidos à cromatografia gasosa, para qualificação das bandas lipídicas.
- Incidência de Evento Adverso, sua gravidade e relação com o tratamento. Será avaliada também a incidência de falha terapêutica.

III - Sumário:

Estudo observacional, mono-cego, randomizado, comparativo, monocêntrico, envolvendo 45 pacientes portadores de acne vulgar inflamatória (graus II e III), divididos em 3 grupos de 15 pacientes cada, de sexo masculino, com idade variando entre 15 e 30 anos, com fototipo I a VI (classificação de Fitzpatrick). Dos 45 voluntários recrutados, pelo menos 10 de cada grupo deverão concluir todas as visitas, uso dos produtos e avaliações instrumentais.

IV - 3º Parecer do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução no. 196/96 item VII.13.b, que define as atribuições dos CEPs e classifica os pareceres emitidos aos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado.

Conforme a Resolução 196/96, é atribuição do CEP *acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores* (VII.13.d). Por isso o/a pesquisador/a



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

responsável deverá encaminhar para o CEP-PUC-Campinas o relatório final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

V - Data da Aprovação: 27/04/10

Sendo só o que nos cumpre informar, aproveitamos da oportunidade para renovar votos de estima e consideração.

Atenciosamente.

Prof. Dr. Carlos Alberto Zanotti Segundo Vice-Presidente do C.E.P.S.H.P PUC-Campinas



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Campinas, 27 de abril de 2010

Protocolo 382/10

Prezado Dr. Adilson Costa,

Ref: Avaliação dos Efeitos Cutâneos Secundários ao Uso de Suplementação Oral com Ômega -3 e -6 Exclusiva, ou Associada a Tetraciclina, em Pele de Pacientes Portadores de Acne Inflamatória Graus II e III - TETREX - Prot. 387/09

Acusamos o recebimento em 27.04 p.p. das Atualizações no Estudo, referente ao Projeto acima citado, e o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa é o que segue:

Titulo: Avaliação dos Efeitos Atualizações no Estudo como: Cutăneos Secundários ao Uso de Suplementação Oral com Ômega -3 e -6 Exclusiva, ou Associada a Tetraciclina, em Pele de Pacientes Portadores de Acne Inflamatória Graus II e III

- Substituição do uso do produto-teste tetraciclina (Tetrex®), 500mg, por via oral, de 12/12 horas,por 90 dias por outro derivado tertaciclinico de posologia mais cômoda: limeciclina (Tetralysal®), 300mg, por via oral, em dose única diária, por 90 dias.
- Acrescentdas as metodologias da imunoistoquímica e da cromatografia gasosa naspáginas 16 a 19.
- Acrescentada a bula domedicamento Tetralysal®, na página 29, em substituição à bula do produto Tetrex®.
- Substituição do nome, posologia e modo de uso do produto Tetrex® pelo do Tetralysal®, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Página 31). As demais informações são mantidas, até mesmo os possíveis eventos adversos com o uso deste último, já que os comportamentos de ambos são semelhantes (eles pertencem à classe das teraciclinas).

Dessa forma, e considerando a Resolução no. 196/96 item VII.13.b, que define as atribuições dos CEPs e classifica os pareceres emitidos aos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitiu-se o parecer para as presentes Atualizações no Estudo:

Aprovado

Sendo só o que nos cumpre informar, aproveitamos da oportunidade para renovar votos de estima e consideração.

Atenciosamente.

Prof. Dr. Garlos Alberto Zanotti Segundo Viçé-Presidente do C.E.P.S.H.P **PUC-Campinas**



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15.09.10, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 229/10 intitulado: ""AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CUTÂNEOS SECUNDÁRIOS AO USO DE SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM ÔMEGA- 3 E -6 EXCLUSIVA, OU ASSOCIADA A TETRACICLINA, EM PELE DE PACIENTES PORTADORES DE ACNE INFLAMATÓRIA GRAUS II E III" e seus anexos, apresentado pelo Departamento de Dermatologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa .

Pesquisador (a) Responsável: Cidia Vasconcellos Pesquisador (a) Executante: Adilson Costa

CEP-FMUSP, 15 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Eduardo Massad Coordenador

8-1

Coordenador Comitê de Ética em Pesquisa

Comité de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5° andar - CEP 05403 tito - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: esp.fmaqué/hcnet.usp.fr



PONTIFICIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

Campinas, 22 de março de 2011

Protocolo 0177/11

Prezado Dr. Adilson Costa

Ref: Avaliação dos Efeitos Cutâneos Secundários ao Uso de Suplementação Oral com Ómega -3 e -6 Exclusiva, ou Associada a Tetraciclina, em Pele de Pacientes Portadores de Acne Inflamatória Graus II e III.- Prot. 387/09

Acusamos o recebimento em 18.03 p.p. do Adendo ao Projeto referente ao Projeto acima citado, e o parecer do Comité de Ética em Pesquisa é o que segue:

Avaliação dos Exclusiva, ou Associada a Tetraciclina, em Pele de Pacientes cápsulas VO/dia), da empresa Ativus Farmacêutica Ltda
Portadores de Acne Inflamatória
Graus II e III.

Acne Inflamatória 28 e 29, em substituição à do outro produto

Efeitos Adendo ao Projeto:

- Cutárieos Secundários ao Uso de * Substituição do uso do produto-teste ômega-3 -6
 Suplementação Oral com Ômega -3 e (Garna Linolenic Complex 1000mg Vita Gold), por outro derivado da mesma categoria (Tiliv L. 1.000mg. 03

 - * Atualização do orçamento do estudo na pagina 35 e inclusão do arquivo pdf do mesmo nas paginas 37 e 38 * Substituição do nome, posologia e modo de uso do produto Gama Linolenic Complex 1000mg Vita Gold pelo do Tiliv L, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (página 32). As demais informações são mantidas, até mesmo os possíveis eventos adversos com o uso deste último, já que os comportamentos de ambos são semelhantes (eles pertencem à mesma classe de produtos).

Dessa forma, e considerando a Resolução no. 196/96 item VII.13.b, que define as atribuições dos CEPs e classifica os pareceres emitidos aos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitiu-se o parecer para o presente Adendo ao Projeto:

Aprovado

Sendo só o que nos cumpre informar, aproveitamos da oportunidade para renovar votos de estima e consideração.

Atenciosamente.

Prof. Dr. Carlos Alberto Zanotti Presidente do C.E.P.S.H.P PUC-Campinas

Rod. Dom Pedro I, Km 136. - Pq. das Universidades. - Campinas - SP 13.086-900 Telefone: (0XX19) 3343-6777 - Fax: (0XX19) 3343-6777 e-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

Campinas, 27 de setembro de 2011

Protocolo 0756/11

Prezado Dr. Adilson da Costa

Ref. "Avaliação dos efeitos cutâneos secundários ao uso de suplementação oral com ómega -3 e -6 exclusiva, ou associada a tetraciclina, em pele de pacientes portadores de acne inflamatória graus II e III" – Prot. 387/09

Acusamos o recebimento em 27.09 p.p. do Adendo ao Projeto, referente ao Projeto acima citado, e o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa é o que segue:

efeitos secundários ao uso de suplementação e Redução da idade dos voluntários de 15-30 anos oral com ômega -3 e -6 exclusiva, ou associada a tetraciclina, em pele de • Mudança do fototipo dos voluntários de I-IV a I a pacientes portadores de acne inflamatória graus II e III"

cutâneos Adendo ao Projeto - Fevereiro de 2011

- para 12-40 anos).
- VI.
- Realização de apenas 01 biópsia em lesão inflamatória no dorso, somente no início (D0) e no final (D90) do estudo.

Dessa forma, e considerando a Resolução no. 196/96 item VII.13.b, que define as atribuições dos CEPs e classifica os pareceres emitidos aos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitiu-se o parecer para o presente Adendo ao Projeto.

Aprovado

Sendo só o que nos cumpre informar, aproveitamos da oportunidade para renovar votos de estima e consideração.

Atenciosamente

Prof. Dr. Carlos Alberto Zanotti Presidente do C.E.P.S.H.P PUC-Campinas

• INTRODUCÃO:

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico que se chama "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CUTÂNEOS SECUNDÁRIOS AO USO DE SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM ÔMEGA- 3 E -6 EXCLUSIVA, OU ASSOCIADA A TETRACICLINA, EM PELE DE SUJEITOS DE PESQUISA PORTADORES DE ACNE INFLAMATÓRIA GRAUS II E III". Antes de decidir se quer ou não participar, é importante que entenda porque o estudo está sendo realizado e o que ele vai envolver. Caso você concorde em participar, leia com atenção as informações que se seguem e também ouça a explicação do médico envolvido neste estudo. Sinta-se livre para perguntar sobre qualquer coisa que você ache que não esteja clara ou se desejar obter maiores informações.

OBJETIVOS:

O objetivo deste estudo é saber se o sujeitos de pesquisa que possuem seu tipo de acne (popularmente chamada de "espinhas") é melhor tratado com o uso de antibiótico da classe das tetracilcinas (limeciclina) ou ingestão diária de ômegas-3 e -6, ou, ainda, a combinação de ambos os produtos.

• DESCRIÇÃO DO ESTUDO:

Este estudo envolve o uso diários de limeciclina (300mg, por via oral, uma vez ao dia) e/ou cápsulas gelatinosas ricas em ômegas-3 e -6 (uma vez ao dia), por 90 dias. Serão incluídos no estudo 45 sujeitos de pesquisa do sexo masculino, com idade entre 15 e 30 anos, divididos em três grupos, a saber:

Grupo A: 15 voluntários que usarão 01 cápsula de limeciclina, 300mg, por via oral, uma vez ao dia, por 90 dias.

Grupo B: 15 voluntários que usarão 03 cápsulas, por via oral, uma vez ao dia, por 90 dias.

Grupo C: 15 voluntários que usarão 01 cápsula de limeciclina, 300mg, por via oral, uma vez ao dia, associadas a 03 cápsulas, por via oral, uma vez ao dia, por 90 dias

• PROCEDIMENTOS:

Caso concorde em participar deste estudo, você deverá passar pelos seguintes procedimentos:

Visita Inicial (D0): Neste dia o médico irá verificar se você realmente poderá participar do estudo. Caso você possa, deverá ler e entender este Termo de Consentimento Esclarecido, no qual consta, em linhas gerais, os passos envolvidos nesta pesquisa; se concordar com o que está descrito, deverá assiná-lo. Neste mesmo dia, você receberá o medicamento, de acordo com o grupo que foi direcionado a participar, suficiente para 30 dias de tratamento e o diário de anotação diária de seu tratamento. Será, também, tirada fotografia de sua face, além de se submeter, depois de anestesiada a área, a duas biópsias de pele em suas costas, sendo uma sobre uma lesão inflamatória de acne, e

outra, ao lado desta. Além disso, será coletada a oleosidade de sua pele, com o auxílio de uma pequena colher (cureta).

Visita de Acompanhamento 1 (D30): Após 30 dias de uso da medicação, você deverá retornar ao centro de estudo para passar por avaliação médica, receber o medicamento, de acordo com o grupo que foi direcionado a participar, suficiente para 30 dias de tratamento e o diário de anotação diária de seu tratamento. Será, também, tirada fotografia de sua face, além de se submeter, depois de anestesiada a área, a uma biópsia de pele em suas costas, sobre uma lesão inflamatória de acne. Além disso, será coletada a oleosidade de sua pele, com o auxílio de uma pequena colher (cureta).

Visita de Acompanhamento 2 (D60): Após 60 dias de uso da medicação, você deverá retornar ao centro de estudo para passar por avaliação médica, receber o medicamento, de acordo com o grupo que foi direcionado a participar, suficiente para 30 dias de tratamento e o diário de anotação diária de seu tratamento. Será, também, tirada fotografia de sua face.

Visita de Acompanhamento 3 (D90): Após 90 dias de uso da medicação, você deverá retornar ao centro de estudo para passar por avaliação médica, será, também, tirada fotografia de sua face, além de se submeter, depois de anestesiada a área, a uma biópsia de pele em suas costas, sobre uma lesão inflamatória de acne. Além disso, será coletada a oleosidade de sua pele, com o auxílio de uma pequena colher (cureta).

É importante você saber que:

- ✓ A sua participação neste estudo é inteiramente voluntária.
- ✓ Você está livre para não participar ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao seu atendimento normal.

1. RISCOS/DESCONFORTOS:

As substâncias que compõem o produto utilizado nesta pesquisa são seguras e adequadas para a finalidade a que se destinam.

O risco previsto para este tipo é, no caso de participar do grupo que está em uso de antibiótico, é surgimento de dor ou queimação gástrica, náusea, vômito, diarréia, fezes volumosas, alteração de algumas enzimas hepáticas e alergias na pele. Estes eventos adversos são raros e, se suspensa a medicação, seu estado geral retornará ao normal.

Caso surja algum efeito indesejável durante a utilização do produto, o médico investigador deve ser avisados **imediatamente**. Neste caso entrar em contato com:

Dr. Adilson Costa, CRM. 91.128

Rua John Boyd Dunlop, s/n – Jd. Ipaussurama

Campinas – SP; CEP: 13059-900

Tel: (19) 3343-8496

Para que toda a assistência e orientação necessárias sejam dadas a você.

POTENCIAIS BENEFÍCIOS:

Como benefício, espera-se que haja uma melhora na aparência da pele, com desaparecimento de suas lesões inflamatórias de acne.

RAZÕES PELAS QUAIS VOCÊ PODERÁ SER EXCLUÍDO DO ESTUDO SEM O SEU CONSENTIMENTO:

O estudo parou ou foi cancelado.

Submeter-se ao estudo pode lhe causar prejuízos à saúde.

Você não pode comparecer às consultas programadas.

• CUSTOS E COMPENSAÇÕES:

Você receberá gratuitamente os medicamentos de uso, não havendo compensação financeira relacionada à sua participação, nem ajuda de custo para transporte e alimentação, haja vista que você será atendido normalmente nos dias já estabelecidos para sua presença no Ambulatório de Acne do Serviço de Dermatologia da PUC-CAMPINAS, independente do tratamento que este grupo iria lhe indicar e que, provavelmente, você teria de adquirir através de suas próprias condições financeiras.

• CONFIDENCIALIDADE:

Todas as medidas legais serão tomadas para garantir a confidencialidade dos seus dados. Você será identificada pelas iniciais de seu nome e suas informações pessoais só serão liberadas com sua autorização escrita. Você não será identificada pessoalmente em nenhuma publicação deste estudo. Entretanto seus dados poderão ser revistos, além da equipe em estudo, pelo Comitê de Ética em pesquisa e por representantes da empresa que fabrica o produto em estudo.

As fotos obtidas neste estudo clínico poderão ser utilizadas em publicações exclusivamente científicas. No entanto, todas elas estarão sem identificação do nome, dados pessoais ou características pessoais que identifiquem o voluntário em questão. Para que essa identificação seja realmente impedida, características pessoais, tais como os olhos, marcas ou cicatrizes, serão cobertos com tarjas pretas.

ATUALIZAÇÃO DE RESULTADOS:

Caso você desejar, poderá ser informada sobre os resultados parciais desta pesquisa ou dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

• DANO PESSOAL:

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos médicos ou uso das medicações neste estudo (com nexo causal comprovado), você terá direito a tratamento médico pela equipe da pesquisa.

• GARANTIA DE ACESSO:

Sempre que você quiser obter maiores informações sobre este estudo, por favor, entre em contato com:

✓ Dr. Adilson Costa.

Médico Responsável por este estudo.

Tel: (19) 3343-8496

Endereço: Rua John Boyd Dunlop, s/n – Jd. Ipaussurama –

Campinas – SP; CEP: 13059-900

✓ Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Pontifica Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS): Rod. Dom Pedro I, km. 136 – Parque das Universidades, Campinas, SP. E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br Tel: (19) 3343-6777.

"Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas, aceito participar deste estudo, de livre e espontânea vontade. Eu discuti com o Dr. Adilson Costa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Aceito fornecer o uso de minhas fotografias para fins científicos".

SIM () Nao ()	
Nome da Paciente	Nome do médico
Assinatura da Paciente	Assinatura do Médico
Data	

ANEXO 3 – BULA DO TETRALYSAL® (LIMECICLINA)

COMPOSIÇÃO

• INFORMAÇÃO AO PACIENTE

TETRALYSAL é um antibiótico eficaz contra microrganismos sensíveis às tetraciclinas. Os sinais e sintomas da infecção devem melhorar decorrer tratamento. progressivamente, com 0 do O produto deve ser mantido em temperatura ambiente, protegido do calor e umidade.

O prazo de validade para **TETRALYSAL** 150 é de 24 meses e para **TETRALYSAL** 300 é de 36 meses após a data de fabricação. Não use medicamentos com prazo de validade vencido.

Informe ao médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento. Este produto não deve ser usado durante a gravidez e o período de amamentação e é contra-indicado em crianças menores de 8 anos de idade.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Informe ao médico se ocorrerem reações desagradáveis, como distúrbios gastrintestinais ou reações de hipersensibilidade.TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANCAS.

Informe ao médico se você estiver fazendo uso de outros medicamentos. A administração concomitante com sais de ferro ou antiácidos pode diminuir a absorção da limeciclina. Recomenda- se um intervalo mínimo de duas horas entre a tomada destes medicamentos e a limeciclina.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Propriedades farmacológicas: A limeciclina é um antibiótico pertencente à família das tetraciclinas. O seu espectro antibacteriano é o mesmo das outras ciclinas semi-sintéticas: Espécies sensíveis: Brucella, Pasteurella, Chlamydiae, Propionibacterium acnes, Gonococci, Haemophilus, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Rickettsiae, Treponema pallidum, Vibrio cholerae. Espécies com sensibilidade variável (10% a 40% de cepas resistentes): organismos anaeróbicos (Clostridium. Bacteroides. Klebsiella, Fusobacterium), Escherichia coli, Legionella pneumophila, Pneumococci, Proteus morganii, Shigella, Staphylococci, Streptococci grupos A, C e G. Espécies resistentes (MIC 16 mg/l): Enterobacter, Mycobacterium tuberculosis. Proteus rettaeri. Providencia. Pseudomonas. Streptococci grupos B e D. Embora o exato mecanismo pelo qual as tetraciclinas reduzem as lesões do acne vulgar não esteja ainda plenamente explicado, o efeito parece resultar em parte da atividade antibacteriana da droga. Após administração oral, a droga inibe o crescimento de microrganismos

susceptíveis, principalmente Propionibacterium acnes, na superfície da pele e reduz a concentração de ácidos graxos livres no sebum. Esta redução pode ser um resultado indireto da inibição dos microrganismos produtores de lipase, os quais convertem triglicérides em ácidos graxos livres, ou pode ser um resultado direto da interferência com a produção de lipase. Os ácidos graxos livres são comedogênicos e acredita- se serem a possível causa das lesões inflamatórias como pápulas, pústulas, nódulos e cistos do acne. Entretanto, outros mecanismos também parecem estar envolvidos, porque a melhora clínica do acne vulgar com a terapia oral por tetraciclina não corresponde necessariamente a uma redução na flora bacteriana da pele ou a um decréscimo do conteúdo de ácidos graxos livres no sebum.

Propriedades farmacocinéticas: Absorção: a absorção é rápida e níveis plasmáticos eficazes são conseguidos em 1 hora após a tomada. O pico plasmático é atingido entre 3 a 4 horas após administração oral. A administração concomitante com comida, leite em particular, parece não modificar significativamente a absorção da limeciclina. Distribuição: a administração oral de 300mg no adulto, proporciona pico plasmático de 1,6 a 4 g/ml, concentração residual altamente variável (0,29 a 2,19 g/ml) e meia- vida plasmática de aproximadamente 10 horas. A administração repetida resulta em concentração plasmática média estável entre 2,3 e 5,8 g/ml. A ampla difusão intra e extracelular, sob condições normais de dosagem, resulta em concentrações eficazes na maioria dos tecidos e fluidos corporais, principalmente pulmões, ossos, músculos, fígado, bexiga, próstata, bile e urina. Excreção/Eliminação: o produto é excretado principalmente pela urina e secundariamente pela bile. Cerca de 65% da dose administrada é eliminada em 48 horas.

• INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Infecções causadas por microrganismos sensíveis às tetraciclinas. Tratamento de infecções urogenitais, em especial da uretrite não-gonocócica. Em dermatologia, o produto é especialmente indicado para o tratamento do acne vulgar (manifestações cutâneas relacionadas com o Propionibacterium acnes) e da rosácea, associado ou não ao tratamento tópico específico.

CONTRA-INDICAÇÕES

Sujeitos de pesquisa hipersensíveis a tetraciclinas. O uso do produto deve ser evitado nas crianças com menos de 8 anos, devido ao risco de manchas permanentes nos dentes e hipoplasia do esmalte. Tratamento concomitante com retinóides orais. Gravidez e lactação: as tetraciclinas cruzam rapidamente a barreira placentária e são secretadas no leite. O produto não deve ser administrado durante a gravidez e o período de lactação, devido aos efeitos sobre a dentição da criança.

• PRECAUÇÕES DE USO

Utilizar com cautela em sujeitos de pesquisa com insuficiência hepática ou renal. A superdosagem pode resultar em hepatotoxicidade. Devido aos riscos de fotossensibilidade, recomenda- se evitar exposição à luz solar direta e aos raios ultravioleta durante o tratamento, o qual deve ser descontinuado se ocorrerem manifestações eritematosas cutâneas. Não se deve utilizar o

medicamento após expirado o prazo de validade, uma vez que pode ocorrer acidose tubular renal, que é rapidamente revertida quando o tratamento é descontinuado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de retinóides orais pode levar a hipertensão intracraniana. A eficácia do tratamento pode ser reduzida se a limeciclina for administrada concomitantemente a medicamentos contendo ferro, ou antiácidos como hidróxido de alumínio. Recomenda- se um intervalo mínimo de 2 horas entre a tomada destes medicamentos e a limeciclina.

INTERFERÊNCIA COM TESTES DE LABORATÓRIO

A limeciclina pode provocar resultados falso positivos de glicose na urina. Também pode interferir com determinações fluorimétricas de catecolaminas na urina, resultando em falsas elevações (método de Hingerty).

• REAÇÕES ADVERSAS

Pode ocorrer alteração na coloração dos dentes permanentes e/ou hipoplasia do esmalte se o produto for administrado a crianças menores de 8 anos de idade. Problemas gastrintestinais (náuseas, dor ou ardência epigástrica, diarréia, glossite, enterocolite). Reações de hipersensibilidade (urticária, rash eritematoso, prurido, edema de Quincke). Reações de fotossensibilidade. Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia e outros distúrbios hematológicos, relatados com a terapia por tetraciclina. A hiperazotemia extrarenal, ligada ao efeito antianabólico, pode ser intensificada pela associação com diuréticos³⁴, e foi também relatada com a terapia por tetraciclinas.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tratamento da acne e da rosácea: 300mg/dia ou 150mg pela manhã e 150mg à noite, durante 10 a 15 dias. Após, recomenda-se tratamento de manutenção com 150mg por dia ou 300mg a cada 2 dias. Outras Infecções: a posologia habitual é de 600mg/dia ou seja 300mg pela manhã e 300mg à noite, de preferência fora do horário das refeições. Sujeitos de pesquisa idosos: uso sob acompanhamento médico, não sendo necessário alterar a posologia.

Em todos os casos, seguir rigorosamente a prescrição do médico.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Recomendam- se as medidas usuais de suporte, com esvaziamento gástrico e aporte de líquidos.

Lote, Fabricação e Validade : vide cartucho

Venda sob prescrição médica

TETRALYSAL 300 Cápsulas: MS- 1.2916.0045.001-7 Farm. Resp.: Maria Regina Shimizu - CRF-SP nº 8070

ANEXO 4 - BULA DO TILIV L

FORMAS E APRESENTAÇÕES

Caixa com 15, 30 e 45 cápsulas.

USO ADULTO

Composição

Cápsulas Gelatinosas Moles:

Ingredientes: Óleo de *Borago officinalis*, vitamina E, gelatina, glicerina, metilparabeno, propilparabeno.

Cada cápsula gelatinosa mole contém:		V.D.
Óleo de Borago officinalis1.0	000,00mg	1,5%
(equivalente à 180mg de ácido gamalinolênico,	400,00mg de ácio	ob
Linoleico e 170mg de ácido oleico)		
Vitamina E	.3,00mg	30%

Composição nutricional por cápsula:

Por Cápsula % V.D.

Valor calórico	10Kcal	0
Carboidratos	0	0
Proteínas	0	0
Gorduras Totais	1g	1,5%
Gorduras Saturadas	0,25g	0
Gorduras Insaturadas	0,75g	1,5%
- Ácido Gamalinolênico	0,180g	0,4%
- Ácido Linoléico	0,400g	0,7%
- Ácido oléico	0,170g	0,4%
Sódio	0	0

V.D para um adulto com ingestão de 2.500 Kcal

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar ao abrigo do calor excessivo, da umidade, da luz e em temperatura entre 15 e 30°C

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Getastantes, nutrizes e crianças de até 3(três) anos, somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista ou médico. Siga as orientações sugeridas, respeitando os horários e as doses recomendadas.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

Verifique a data de fabricação no cartucho

Não utilizar com o prazo de validade vencido

"MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"

INFORMAÇÕES

Os ácidos linoleico e alfa-linolênico são os principais ácidos graxos essenciais presentes na dieta, sendo que o ácido linoléico é o mais importante da família dos ômega 6. Devemos lembrar ainda que o organismo não sintetiza ácidos graxos poliinsaturados, estes tem que ser adquiridos pela dieta (alimentação).

Quando o ácido linoleico é ingerido, este é transformado através da ação de enzimas em ácido gama-linolênico. Esse ácido graxo formado sofre novamente ação de enzimas e se transforma em ácido araquidônico.

Tanto o ácido gama-linolênico quanto o ácido araquidônico exercem funções fisiológicas e as principais substâncias que os ácidos graxos produzem são as prostaglandinas. Em nosso organismo existem vários tipos de prostaglandinas como: PGG₁, PGG₂, PGG₃, PGE₁, PGE₃, ETC. A PGE₁ possui ação diurética, reguladora dos hormônios femininos (prolactina, estrógeno e progesterona), tem efeito antiagregante plaquetário, antiinflamatório, estimulante da atividade hepática, além de ter influência na liberação de neurotransmissores cerebrais, como a epinefrina, norepinefrina, dopamina e serotonina.

USO

Seu uso está recomendado na suplemantação alimentar de ácidos graxos poliinsaturados de origem vegetal.

MODO DE USO

1 a 3 cápsulas ao dia.

"O Ministério da Saúde adverte: Não existem evidências científicas comprovadas de que este alimento previna, trate ou cure doenças".

ATIVUS FARMACÊUTICA LTDA

Rua: Fonte Mécia, 2.050 – CEP 13270-000 Caixa Postal 489 – Valinhos/SP

CNPJ. 64.088.172/0001-41

Indústria Brasileira.

M.S. Nº 6.1370.0229

Farm. Resp.: Dr. Marcelo Picinato da Silva - CRF-SP: 22.078

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Cartucho.

Central de Atendimento ao Consumidor: 0800-551767

ANEXO 5 – DIÁRIO DO SUJEITO DE PESQUISA

Voluntário:		/ Grupo: () A ()B ()C
DATA	QUE HORAS VOCÊ INGERIU SEU PRODUTO?	QUEIXAS/COMENTÁRIOS

ANEXO 6 - FICHA CLÍNICA

GRUPO – () A () B	D0	D30	D60	D90
() C	(//)	(/)	(/)	(/)
Iniciais:	Comedão:	Comedão:	Comedão:	Comedão:
	Pápulas:	Pápulas:	Pápulas:	Pápulas:
	Pústulas:	Pústulas:	Pústulas:	Pústulas:
RH:	Cistos:	Cistos:	Cistos:	Cistos:
_	TCLE FOTO	Melhora: () Completa	Melhora: () Completa	Melhora:
Nascimento://	BIÓPSIA	() Acentuada	() Acentuada	() Acentuada
	SEBO	() Moderada	() Moderada	() Moderada
	DIÁRIO	() Discreta	() Discreta	() Discreta
Idade: anos	PRODUTO	() Completa	() Completa	() Completa
		() Falha	() Falha	() Falha
Altura:				
		Tolerabilidade:	Tolerabilidade:	Tolerabilidade:
Grau acne: () II () III		() Excelente	() Excelente	() Excelente
		() Boa	() Boa	() Boa
Fototipo: () I – IV		() Regular	() Regular	() Regular
		() Ruim	() Ruim	() Ruim
Endereço:				
		EA?:	EA?:	EA?:
_				
Tel.: res.: ()				
_ cml.: ()		FOTO BIÓPSIA SEBO	FOTO SEBO DIÁRIO	FOTO BIÓPSIA SEBO
_ cel.: ()		DIÁRIO PRODUTO	PRODUTO	DIÁRIO PRODUTO
_				

ANEXO 7 – COMPILAÇÃO DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

1 2 3 4	505130 39978 52523	1			Fototipo	dermatose	(comedões)	(pápulas)	D0 (pústulas)	D0 (cistos)	D0 (total de lesões)
3 4			2	17	3	4	12	22	8	0	42
4	52522	2	2	17	2	4	5	20	14	0	39
	32323	3	2	23	4	5	5	12	7	0	24
_	37927	3	3	15	4	3	28	35	26	10	99
5	4597	1	3	19	4	7	26	16	11	3	56
6	578661	1	2	15	3	4	29	18	18	6	71
7	579957	2	2	20	2	8	12	8	4	0	24
8	580827	3	3	15	3	3	36	14	16	16	82
9	DESISTIU										
10	5688	2	3	14	4	3	16	12	8	3	39
11	570408	1	2	20	3	8	12	8	2	0	22
12	583300	3	3	21	2	9	8	22	4	12	46
13	570279	1	2	18	3	6	19	10	8	0	37
14	583296	1	2	18	4	6	18	8	2	0	28
15	55987	1	3	16	4	3	18	8	12	3	41
16	330648	2	2	17	4	6	12	12	10	0	34
	DESISTIU										
18	583813	2	2	15	3	4	34	12	18	0	64
19	582414	3	2	21	4	10	39	12	9	0	60
20	516919	1	2	28	4	12	22	8	8	0	38
21	36246	2	2	16	4	3	24	10	3	0	37
22	523917	3	2	16	2	3	16	10	8	0	34
23	51726	2	2	17	2	5	16	14	8	2	40
	DESISTIU	_									
25	376699	2	2	24	4	11	26	10	10	0	46
26	584596	3	2	17	3	5	26	18	10	3	57
	DESISTIU					10	1.5				
28	100688	3	3	38	3	18	16	10	8	0	34
	DESISTIU			47			40	40	40	•	22
30	589606	3	2	17	4	4	46	18	16	0	80
31	260978	1	2	17	2	5	12	10	2	0	24
32 33	513320 581075	2	2	15 15	4	3	36 32	25 14	22 14	0	83 60
33	581075	2	2	18	4	7	16	10	3	0	29
35	593125	2	2	13	3	2	36	18	9	0	63
36	20451	1	2	15	2	3	19	12	8	0	39
37	593334	2	2	31	4	15	38	13	9	0	60
38	518169	3	2	17	4	5	28	12	12	0	52
39	169371	3	2	15	2	3	25	11	6	0	42
40	595013	3	2	17	4	4	32	8	2	0	42
41	595666	1	2	14	2	2	12	6	2	0	20
42	596261	3	2	25	3	12	10	6	2	0	18
43	325088	3	2	17	4	6	42	12	5	0	59
44	551331	1	2	13	3	3	22	9	7	0	38
45	597905	2	2	16	4	5	22	12	9	0	43

Continua...

Número do sujeito da pesquisa	D30 (comedões)	D30 (pápulas)	D30 (pústulas)	D30 (cistos)	D30 (total de lesões)	Melhora atribuída pelo voluntário	Tolerabilidade	Melhora atribuída pelo médico
1	10	16	8	0	34	4	4	3
2	4	8	4	0	16	4	4	4
3	3	6	3	0	12	4	4	3
4	22	24	15	6	67	3	4	2
5	14	8	6	0	28	4	4	4
6	22	14	10	3	49	3	4	2
7	7	4	1	0	12	4	4	2
8	22	6	5	12	45	2	4	4
9								
10	12	8	5	0	25	4	4	3
11	10	5	0	0	15	4	4	3
12	12	8	4	3	27	4	4	3
13	18	8	4	0	30	4	4	3
14	18	6	1	0	25	4	4	4
15	14	8	8	0	30	4	4	3
16	16	9	6	0	31	4	4	2
17								
18	25	12	9	0	46	4	4	3
19	28	6	4	0	38	4	4	3
20	20	4	2	0	26	4	4	4
21	16	5	2	0	23	4	4	3
22	16	8	8	0	32	1	4	1
23	14	12	5	0	31	4	4	3
24		10						
25	22	12	8	0	42	2	4	2
26	16	10	6	0	32	4	4	2
27 28	12	4	3	0	19	2	4	2
29	12	4	ა	U	19	2	4	2
30	33	12	12	0	57	2	4	2
31	10	3	0	0	13	4	4	4
32	30	16	11	0	57	4	4	3
33	20	9	8	0	37	4	4	2
34	14	6	1	0	21	4	4	3
35	32	14	8	0	54	2	4	1
36	14	8	5	0	27	4	4	3
37	32	10	6	0	48	4	4	3
38	24	10	10	0	44	3	4	3
39	24	9	4	0	37	3	4	3
40	30	4	1	0	35	4	4	4
41	8	2	0	0	10	4	4	4
42	10	3	0	0	13	4	4	4
43	32	4	1	0	37	4	4	4
44	19	5	2	0	26	4	4	4
45	20	8	4	0	32	3	4	3

Continua...

Número do sujeito da pesquisa	D60 (comedões)	D60 (pápulas)	D60 (pústulas)	D60 (cistos)	D60 (total de lesões)	Melhora atribuída pelo voluntário	Tolerabilidade	Melhora atribuída pelo médico
1	11	10	5	0	26	4	4	3
2	4	14	8	0	26	4	4	3
3	3	4	0	0	7	5	4	3
4	16	16	8	3	43	4	4	3
5	10	6	4	0	20	4	4	3
6	14	9	4	0	27	5	4	3
7	6	5	2	0	13	4	4	3
8	14	6	6	6	32	3	4	3
9								
10	10	6	4	0	20	4	4	3
11	8	4	0	0	12	4	4	3
12	8	3	2	0	13	5	4	4
13	16	5	3	0	24	4	4	4
14	14	6	4	0	24	4	4	3
15	12	5	4	0	21	4	4	4
16	12	7	3	0	22	5	4	4
17								
18	22	9	6	0	37	3	4	2
19	20	3	0	0	23	4	4	4
20	20	4	2	0	26	3	4	1
21	14	3	1	0	18	4	4	3
22	16	6	6	0	28	4	4	2
23	18	12	8	0	38	4	4	0
24								
25	22	10	6	0	38	2	4	3
26	11	6	3	0	20	4	4	3
27								
28	12	2	0	0	14	4	4	4
29		_		_				-
30	22	6	4	0	32	4	4	3
31	8	2	0	0	10	4	4	2
32	29	15	9	0	53	3	4	2
33	12	10	12	0	34	0	4	0
34	12	5	3	0	20	2	4	2
35	33	13	9	0	55	2	4	2
36	14	4	1	0	19	4	4	4
37	30	8	<u>4</u> 5	0	42	3 4	4	3
38	23	8 7	0	0	36	4	5 5	3
39 40	21 26	3	0	0	28 29	4	4	3
40		1	0		9	4	4	4
41	8 8	2	0	0	10	3	4	2
43	18	0	0	0	18	5	4	5
43	18	5	4	0	27	4	4	3
45	21	7	3	0	31	3	4	2
45	ZT	/	3	U	31	<u> </u>	4	

Continua...

Número do sujeito da pesquisa	D90 (comedões)	D90 (pápulas)	D90 (pústulas)	D90 (cisitos)	D90 (total de lesões)	Melhora atribuída pelo voluntário	Tolerabilidade	Melhora atribuída pelo médico
1	10	7	3	0	20	5	4	4
2	5	18	13	0	36	4	4	4
3	3	3	0	0	6	4	4	4
4	12	7	0	0	19	5	4	4
5	8	4	2	0	14	5	4	4
6	12	8	2	0	22	5	4	4
7	5	4	2	0	11	4	4	4
8	12	3	3	0	18	4	4	4
9								
10	14	13	12	0	39	0	4	0
11	6	2	0	0	8	4	4	4
12	8	2	2	0	12	5	4	4
13	16	3	1	0	20	5	4	4
14	12	6	9	0	27	4	4	2
15	10	3	1	0	14	5	4	4
16	12	6	2	0	20	4	4	4
17								
18	22	8	8	0	38	2	4	1
19	20	6	4	0	30	4	4	1
20	20	4	2	0	26	1	4	1
21	14	3	3	0	20	1	4	1
22	16	4	3	0	23	3	4	3
23	18	10	8	0	36	2	4	1
24								
25	22	10	6	0	38	2	4	1
26	9	3	1	0	13	4	4	4
27						1		
28	10	1	0	0	11	5	4	4
29	10	•		•				•
30	19	6	4	0	29	2	4	2
31	8	1	0	0	9	5	4	5
32	25	12	8	0	45	4	4	2
33	14	10	11 2	0	35	1 2	4	2
34 35	10 30	4 10	8	0	16 48	3	4	3
35	14	3	0	0	48 17	4	4	4
36	29	5	3			3	4	3
37	29	8	4	0	37 32	3	4	2
38	18	5	0	0	23	4	4	3
40	25	3	1	0	29	2	4	2
41	12	10	5	0	29	4	4	0
42	6	2	0	0	8	5	4	3
43	10	0	0	0	10	5	4	3
44	13	3	1	0	17	4	4	2
45	14	5	1	0	20	5	4	3

ANEXO 8 – ORÇAMENTO DA CG-DIC

Proposta Comercial

N°. ADI 086-2011 REV00

Data: 05/01/2011

Contato: Dr. Adilson Costa

e-mail: adilson_costa@hotmail.com

Fone: (19) 3231-3787

CLS Tecnologia Analítica e Sistemas de Gestão Avenida: Evandro Batista Vieira, 165 – Alphaville Campinas / SP CEP: 13098 – 390 Fone/Fax: (19) 3262-2230 / (19) 3262-2240

WEB: www.clsqualidade.com.br E-mail: felipe@clsqualidade.com.br

Resumo da Proposta Analítica

A presente proposta consiste na determinação da distribuição graxa de amostras de gordura, via técnica instrumental por cromatografia gasosa. O processo analítico será dividido em 02 etapas: a primeira consiste no tratamento da amostra através dos processos de saponificação com potassa cáustica, esterificação para formação dos ésteres metilicos e extração com solvente orgânico. A segunda etapa consiste na injeção da amostra por cromatografia gasosa equipado com detector tipo FID.

Cenário 1 (135 amostras):

O número estimado de amostras para esse cenário será de 135, sendo 45 no tempo D_{0} , 45 no tempo D_{30} e 45 no tempo D_{120} .

Item:	Matriz Analitica	Ensaio	Quantidade de Amostra	Custo Unitário (R\$)	Custo Total (R\$)	
	NOLE	Saponificação, Esterificação e Extração.	135	130.00	17.550.00	
	1 Gordura	Distribuição dos Acidos Graxos por Cromatografia Gasosa	- /C reTE	MAS DE	17.350,00	
2	Padrão de Esqualeno	Aquisição do Padrão de Esqualeno	1	156,00	156,00	
Res	sumo da Proposta E	xpressa na Tabela 1		R\$ 17.706,00		

N*. ADI 086-2011.

Geral:

Quantidade de amostra: Conforme acordado com Marcelo Oliveira, e teste realizado.

<u>Prazo de entrega:</u> 10 dias úteis após recepção da amostra na CLS.

<u>Condições de pagamento:</u> Entrada na recepção das amostras + 5 Vezes (30, 60, 90, 120 e 150 dias).

O custo de cada parcela será R\$ 2.951,00.

Validade da Proposta: 30 dias corridos.

Att,

Felipe Silveira Pinto

Comercial Fone / Fax: (19) 3262-2230 / (19) 3262-2240 Fone: (19) 3262-1228 / (19) 3262-0478 Cel.: (19) 7815-2179 / I.D.: 119*41472 www.clsqualidade.com.br

N*. ADI 086-2011. 2/2

ANEXO 9 - COMPROVANTES DE SUBMISSÃO

Experimental Dermatology 🎹

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to Experimental Dermatology.

Manuscript ID: EXD-11-0478

Randomized, not-controlled, and comparative study for the evaluation of quantitative and qualitative alterations of fatty acids

Title: in sebum of patients with acne, grades II or III, under systemic use of lymecycline and/or oral supplementation based on linoleic,

gamma-linolenic, and oleic acids.

Costa, Adilson Lima, Tatiani

Authors: Farias, Rebeca

Braga, Patrícia Vasconcellos, Cídia

Date Submitted: 17-Dec-2011

17-Dec-2011

Dear Prof. Costa:

Thank you for your submission to Experimental Dermatology. Your manuscript "Randomized, not-controlled, and comparative study for the evaluation of quantitative and qualitative alterations of fatty acids in sebum of patients with acne, grades II or III, under systemic use of lymecycline and/or oral supplementation based on linoleic, gamma-linolenic, and oleic acids." has been received, and you will be notified in the next several weeks regarding its review.

If you have any questions or concerns about this review, please contact the editorial staff at rodil@unimuenster.de

The journal to which you are submitting your manuscript employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

Yours sincerely,
Monica Rodil
Editorial Assistant
Experimental Dermatology
rodil@uni-muenster.de
http://mc.manuscriptcentral.com/exd



Abramovits W. Gonzalez-Serva A. Sebum, cosmetics, and skin care. Dermatol Clin. 2000;18(4):617-20.

Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol. 2005;52:207-14.

Adebamowo CA, Spiegelman D, Berekey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescents girls. Dermatol Online J. 2006;3012:1.

Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother. 2006;58(2):256-65.

Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. Dermatology. 1998;196:82-5.

Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niwa Y. Supressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. J Invest Dermatol. 1990; 95:271-4.

Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, Niwa Y. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch Dermatol Res. 1990;282(7):449-54.

Akamatsu H, Niwa Y, Matsunaga K. Effect of palmitic acido on neutrophil functions *in vitro*. Intl J Dermatol. 2001;40:640-3.

Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, Clarithromycin and Azithromycin. Mayo Clin Proc. 1999;74:613-34.

Alezones J, Avila M, Chassaigne A, Barrientos V. Fatty acids profile characterization of white maize hybrids grown in Venezuela. Arch Latinoam Nutr. 2010;60(4):397-404.

Amin K, Riddle CC, Aires DJ, Schweiger ES. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. J Drugs Dermatol. 2007;6(9):873-80.

Andreassi M, Forleo P, Di Lorio A, Masci S, Abate G, Amerio P. Efficacy of γ-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. J Int Med Res. 1997;25:266-74.

Arlian LG, Vyszenski-Moher DL. Response of Sarcoptes scabiei var. canis (Acari: Sarcoptidae) to lipids of mammalian skin. J Med Entomol. 1995;32(1):34-41.

Atkins PA, Jones L. Equilíbrios físicos. In: Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 3a ed. Porto Alegre: Bookman; 2006. p.383-423.

Azulay-Abulafia L, Azulay DRA, Azulay RD. Acne e doenças afins. In: Azulay DRA, Azulay RD. Dermatologia. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.434-41.

Barnes CJ, Eichenfield LF, Lee J, Cunningham BB. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne. Pediatr Dermatol. 2005;22(2):166-9.

Bagatin E, Leão CS, Hassun KM. Acne. RBM Rev Bras Med. 2008;65(ed. esp.):6-10.

Basta M, Wilburg J, Heczko PB. *In vitro* effects of skin lipid extracts on skin bacteria in relation to age and acne changes. J Invest Dermatol. 1980;74:437-9.

Berbis P, Hesse S, Privat Y. Acides gras essentiels et peau. Allerg Immunol. 1990;22(6):225-31.

Bergsson G, Arnfinnsson J, Karlsson SM, Steingrimsson O, Thormar H. In vitro inactivation of chlamydia trachomatis by fatty acids and monoglycerides. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(9):2290-4.

Berton A, Rigot V, Huet E, Decarme M, Eeckhout Y, Patthy L, et al. Involvement of fibronectin type II repeats in the efficient inhibition of gelatinases A and B by long-chain unsaturated fatty acids. J Biol Chem. 2001;276(23):20458-65.

Beveridge GW, Powell EW. Sebum changes in acne vulgaris treated with tetracycline. Br J Dermatol. 1969;81:525-7.

Bjellerup M, Ljunqqren B. Double blind cross-over studies on phototoxicity to three tetracycline derivatives in human volunteers. Photodermatology. 1987;4(6):281-7.

Bjellerup M, Ljunqqren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. Eur J Dermatol. 1994;130(3):356-60.

Bjerve KS, Fischer S, Wammer F, Egeland T. α -Linolenic acid and long-chain ω -3 fatty acid supplementation in three patients with w-3 fatty acid deficiency: effect on lymphocyte function, plasma and red cell lipids, and prostanoid formation. Am J Gun Nutr. 1989;49:290-300.

Bjerve KS, Thoresen L, Mostad IL, Alme K. Alpha-linolenic acid deficiency in man: effect of essential fatty acids on fatty acid composition. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1987;17B:862-5.

Bleeker J, Hellgren L, Vincent J. Effect of systemic erythromycin on the inflammatory lesions and skin surface fatty acids in acne vulgaris. Dermatologica. 1981;162:342-9.

Bossuyt L, Bosschaert J, Richert B, Cromphaut P, Mitchell T, Al Abadie M, Henry I, et al. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. Eur J Dermatol Venereol. 2003;13(2):130-5.

Boughton B, Mackenna RMB, Wheatley VR, Wormall A. The fatty acid composition of the surface skin fats ('sebum') in acne vulgaris and seborrheic dermatitis. J Invest Dermatol. 1959;33:57-64.

Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2003:49:171-182.

Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Final report of the amended safety assessment of myristic acid and its salts and esters as used in cosmetics. Int J Toxicol. 2010 Jul;29(4 Suppl):162S-86S.

Ben-Shabat S, Baruch N, Sintov AC. Conjugates of unsaturated fatty acids with propylene glycol as potentially less-irritant skin penetration enhancers. Drug Dev Ind Pharm. 2007;33(11):1169-75.

Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of myristic acid as a food ingredient. Food Chem Toxicol. 2007;45(4):517-29.

Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. Lancet. 1989;1(8628):27-31.

Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford L, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. Br J Dermatol. 1971;85:119-26.

Butcher EO, Parnell JP. The distribution and factors influencing the amount of sebum on the skin of the forehead. J Invest Dermatol. 1948;10(1):31-8.

Cater NB, Denke MA. Behenic acid is a cholesterol-raising saturated fatty acid in humans. Am J Clin Nutr. 2001;73:41-4.

Cauchard JH, Berton A, Godeau G, Hornebeck W, Bellon G. Activation of latent transforming growth factor beta 1 and inhibition of matrix metalloprotease activity by a thrombospondin-like tripeptide linked to elaidic acid. Biochem Pharmacol. 2004;67(11):2013-22.

Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. Am J Kidney Dis. 2006;48(1):69-76.

Chen H, Mendelsohn R, Rerek ME, Moore DJ. Effect of cholesterol on miscibility and phase behavior in binary mixtures with synthetic ceramide 2 and octadecanoic acid. Infrared studies. Biochim Biophys Acta. 2001;1512(2):345-56.

Chen CH, Wang Y, Nakatsuji T, Liu YT, Zouboulis C, Gallo R, et al. An innate bactericidal oleic acid effective against skin infection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a therapy concordant with evolutionary medicine. J Microbiol Biotechnol. 2011;21(4):391-9.

Chen W, Yang CC, Sheu HM, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. J Invest Dermatol. 2003;121(3):441-7.

Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5- α -reductase system and its inhibitors. Dermatology. 1996;193:177-84.

Choi EH, Ahn SK, Lee SH. The changes of stratum corneum interstices and calcium distribution of follicular epithelium of experimentally induced comedones (EIC) by oleic acid. Exp Dermatol. 1997;6(1):29-35.

Choi JK, Ho J, Curry S, Qin D, Bittman R, Hamilton JA. Interactions of very long-chain saturated fatty acids with serum albumin. J Lipid Res. 2002;43(7):1000-10.

Chung S, Kong S, Seong K, Cho Y. γ-Linolenic acid in borage oil reverses epidermal hyperproliferation in Guinea pigs. J Nutr. 2002;132:3090-7.

Clop A, Ovilo C, Perez-Enciso M, Cercos A, Tomas A, Fernandez A, et al. Detection of QTL affecting fatty acid composition in the pig. Mamm Genome. 2003;14(9):650-6.

Conti A, Rogers J, Verdejo P, Harding CR, Rawlings AV. Seasonal influences on stratum corneum ceramide 1 fatty acids and the influence of topical essential fatty acids. Int J Cosmet Sci. 1996;18(1):1-12.

Cordain L. Implications for the role of diet in acne. Semin Cutan Med Surg. 2005;24:84-91.

Cosgrove MC, Franco OH, Granger SP, Murray PG, Mayes AE. Dietary nutrient intakes and skin-aging appearance among middle-aged American women. Am J Clin Nutr. 2007;86(4):1225-31.

Costa A, Alchorne M, Michalany N, Lima H. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. An Bras Dermatol. 2007;82:129-34.

Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. An Bras Dermatol. 2008;83(5):451-9.

Costa A, Lage D, Moises TA. Acne e dieta: verdade ou mito? An Bras Dermatol. 2010;85(3):346-53.

Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B. The effect of trimethoprim-sulphamethoxazole on sebum excretion rate and biochemistry in cane vulgaris. Br J Dermatol. 1971;85:130-33.

Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B, Bulusu L. Age and sex variation in skin surface lipid composition ans sebum excretion rate. Br J Derm. 1972; 87: 333-40.-

Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B. Variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate with time. Acta Dermatovenereol (Stockholm). 1973; 53: 271-4.

Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. An analysis of sebum excretion rate, bacterial population and the production rate of free fatty acids on human skin. Br J Dermatol. 1980;103:383-6.

Cunliffe WJ, Burton JL, Shuster S. The effect of local temperature variations on the sebum excretion rate. Br J Dermatol. 1970: 83(6): 650-4.

Cunliffe WJ, Grosshans E, Belaïch S, Meynadier J, Alirezai M, Thomas L. A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. Eur J Dermatol. 1998;8:161-6.

Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. Dermatology. 2003; 206: 11-6.

Del Rosso JQ. Selection of therapy for acne vulgaris: balancing concerns about antibiotic resitance. Cutis. 2008; 82(5):12-6.

Do TQ, Moshkani S, Castillo P, Anunta S, Pogosyan A, Cheung A, et al. Lipids including cholesteryl linoleate and cholesteryl arachidonate contribute to the inherent antibacterial activity of human nasal fluid. J Immunol. 2008;181(6):4177-87.

Downie MMT, Kealey T. Lipogenesis in the human sebaceous gland: glycogen and glyderophosphate are substrates for the synthesis of sebum lipids. J Invest Dermatol. 1998;111:199-205.

Downing DT. The effect of sebum on epidermal lipid composition. Acne and related disorders: an international symposium, Cardiff, 1988. In: Rustin MHA. Dermatology. Postgrad Med J. 1990;66:894-905.

Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Estimation of sebum production rates in man by measurement of the squalene content of skin biopsies. J Invest Dermatol. 1981;77:358-60.

Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. J Am Acad Dermatol. 1986;14:221-5.

Downing DT, Wertz PW, Stewart ME. The role of sebum and epidermal lipids in the cosmetic properties of skin. Int J Cosmet Sci. 1986;8(3):115-23.

Downing DT, Stewart ME, Wetz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: an update. J Invest Dermatol. 1987;88:2s-6s.

Dréno B, Betolli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. Eur J Dermatol. 2004;14(6):391-9.

Dréno B, Poli F. Epidemiology of acne. Dermatology. 2003;206:7-10.

Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Niculae BD, et al. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. Eur J Dermatol. 2003;13(1):44-8.

Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. Br J Dermatol. 1990;122(2):233-44.

Eady, AE, Cove, JH, Layton, AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteriaclinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):813-31.

Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the hole of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. Endocrinol Rev. 2003;24:737-64.

Elias PM, Brown B, Ziboh VA. The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in epidermal barrier function. J Invest Dermatol. 1980;74:20-3.

Ericson S, Gnarpe H. Lymecycline and concurrent ingestion of milk. J Int Med. Res. 1979;7:471-2.

Espersen F. Resitance to antibiotics used in dermatological practice. Br J Dermatol. 1998;139:4-8.

Evans HM, Lepkovsky S, Murphy EA. Vital need of the body for certain unsaturated fatty acids. J Biol Chem. 1943;106(2):431-40.

Fehling E, Murphy DJ, Mukherjee KD. Biosynthesis of triacylglycerols containing very long chain monounsaturated acyl moieties in developing seeds. Plant Physiol. 1990;94(2):492-8.

Fitzpatrick TB. Soleil et peau. J Med Esthet. 1975;2:33-4.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988;124:869-71.

Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. J Invest Dermatol. 2001;117(1):44-51.

Fray L, Ramsay CA. Tetracycline in acne vulgaris. Clinical evaluation and the effect on sebum production. Br J Dermatol. 1966;78(12):653-60.

Freinkel RK, Strauss JS, Yip SY, Pochi PE. Effect of tetracycline on the composition of sebum in acne vulgaris. N engl J Med. 1965;273(16):850-4.

Fu Z, Sinclair AJ. Increased alpha-linolenic acid intake increases tissue alpha-linolenic acid content and apparent oxidation with little effect on tissue docosahexaenoic acid in the guinea pig. Lipids. 2000;35(4):395-400.

Fujita H, Asagami C, Murota S, Murozumi S. Ultraestructural study of embryonic sebaceous cells, especially of their sebum droplet formation. Acta Dermatol Venereol. 1972;52(2):99-115.

Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Global alliance to improve outcomes in acne. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1 Suppl):S1-37.

Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescriving for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA. 1997;278:901-4.

Grattan C, Burton JL, Manku M, Stewart C, Horrobin DF. Essential-fatty-acid metabolites in plasma phospholipids in patients with ichthyosis vulgaris, acne vulgaris and psoriais. Clin Exp Dermatol. 1990;15:174-6.

Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. Austr J Dermatol. 2001;42:98-101.

Green SC, Stewart ME, Downing DT. Variation in sebum fatty acid composition among adult humans. J Invest Dermatol. 1984;83:114-7.

Gribbon EM, Cunliffe WJ, Holland KT. Interaction of Propionibacterium acnes with skin lipids in vitro. J Gen Microbiol. 1993;139(8):1745-51.

Hall AM, Wiczer BM, Herrmann T, Stremmel W, Bernlohr DA. Enzymatic properties of purified murine fatty acid transport protein 4 and analysis of acyl-CoA synthetase activities in tissues from FATP4 null mice. J Biol Chem. 2005;280(12):11948-54.

Harris HH, Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal control subjects. J Am Acad Dermatol. 1983;8(2):200-3.

Hassun KM. Acne; etiopatogenia. An Bras Dermatol. 2000;75(1):7-15.

Hayashi N, Togawa K, Yanagisawa M, Hosogi J, Mimura D, Yamamoto Y. Effect of sunlight exposure and aging on skin surface lipids and urate. Exp Dermatol. 2003;12(Suppl 2):13-7.

Higaki S, Morohashi M. Propionibacterium acnes lipase in seborrheic dermatitis and other skin diseases and Unsei-in. Drugs Exptl Clin Res. 2003;29(4):157-9.

Hiton A Jr, Ingram KD. Microbicidal activity of tripotassium phosphate and fatty acids toward spoilage and pathogenic bacteria associated with poultry. J Food Prot. 2005;68(7):1462-6

Hoopes MI, Noro MG, Longo ML, Faller R. Bilayer structure and lipid dynamics in a model stratum corneum with oleic acid. J Phys Chem B. 2011;115(12):3164-71.

Hopewell JW, Robbins ME, van den Aardweg GJ, Morris GM, Ross GA, Whitehouse E, et al. The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. Br J Cancer. 1993;68(1):1-7.

Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. J Am Acad Dermatol. 1989;20:1045-53.

Horrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of Δ -6-desaturase. Am J Nutr. 1993;57(Suppl):S732-7.

Huang CB, Alimova Y, Myers TM, Ebersole JL. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. Arch Oral Biol. 2011;56(7):650-4.

Huet E, Cauchard JH, Berton A, Robinet A, Decarme M, Hornebeck W, Bellon G. Inhibition of plasmin-mediated prostromelysin-1 activation by interaction of long chain unsaturated fatty acids with kringle 5. Biochem Pharmacol. 2004;67(4):643-54.

Huang CB, George B, Ebersole JL. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. Arch Oral Biol. 2010;55(8):555-60.

Ikaraocha CI, Taylor GOL, Anetor JI, Onuegbu JA. Pattern of skin surface lipids in some South-Western Nigerians with acne vulgaris. West Afr J Med. 2004;23:65-8.

Janiczek-Dolphin N, Cook J, Thiboutout D, Harness J, Clucas A. Can sebum predict acne outcome? Br J Dermatol. 2010;163:683-8.

Janusová B, Zbytovská J, Lorenc P, Vavrysová H, Palát K, Hrabálek A, et al. Effect of ceramide acyl chain length on skin permeability and thermotropic phase behavior of model stratum corneum lipid membranes. Biochim Biophys Acta. 2011;1811(3):129-37.

Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121(1):20-7.

Jiang SJ, Zhou XJ. Examination of the Mechanism of Oleic Acid-Induced Percutaneous Penetration Enhancement: an Ultrastructural Study. Biol Pharm Bul. 2003;26(1):66-8.

Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. J Invest Dermatol. 2005;124:1008-13.

Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors. Br J Dermatol. 2009;160(1):69-74.

Kellum RE. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: relative irritancy of free fatty acids from C_2 to C_{16} . Arch Dermatol. 1968;97:722-6.

Kellum RE, Strangfeld K. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: fatty acids of *Corynebacterium acnes*. Arch Derm. 1970;101:337-9.

Kellum RE, Strangfeld K. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: fatty acids of human surface triglicerydes from patients with and without acne. J Invest Dermatol. 1972;58(5):315-8.

Kim MJ, Doh HJ, Choi MK, Chung SJ, Shim CK, Kim DD, et al. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids. Drug Deliv. 2008;15(6):373-9.

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essentials of medical statistics. 2nd ed. London: Blackwell Science; 2006.

Ko HL, Heczko PB, GP Pulverer. Differential susceptibility of Propionibacterium acnes, P. granulosum and P. avidum to free fatty acids. J Invest Dermatol. 1978;1978:363-5.

Kotani A, Kusu F. HPLC with electrochemical detection for determining the distribution of free fatty acids in skin surface lipids from the human face and scalp. Arch Dermatol Res. 2002;294:172-7.

Kraus SJ. Stress, acne and skin surface free fatty acids. Psychosom Med. 1970;32(5):503-8.

Kreiling R, Hollnagel HM, Hareng L, Eigler D, Lee MS, Griem P, et al. Comparison of the skin sensitizing potential of unsaturated compounds as assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT). Food Chem Toxicol. 2008;46(6):1896-904.

Lacey RW, Lord VL. Sensitivity of staphylococci to fatty acids: Novel inactivation of linolenic acid by serum. J Med Microbiol. 1981;14:41-9.

Layton AM, Hughes BR, Hu/I SM, Eady EA, Cunliffe WJ. Seborrhoea - an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics. Clin Exp Dermatol. 1992;17:173-5.

Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acido n acne microcomedones. Clin Exp Dermatol. 1998;23:56-8.

Leyden JJ. Current Issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2001;15(Suppl 3):51-5.

Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl 3):S200-10.

Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF. Clinical Considerations in the treatment of Acne Vulgaris and other inflammatory skin disorder: a status report. Dermatol Clin. 2009;27(1):1-15.

Lin YH, Salem N Jr. Whole body distribution of deuterated linoleic and alphalinolenic acids and their metabolites in the rat. J Lipid Res. 2007;48(12):2709-24.

Logan AC. Omega-3 fatty acids and acne. Arch Dermatol. 2003;139(7):1080-4.

Lopez S, Le Fur I, Morizot F, Heuvin G, Guinot C, Tschachler E. Transepidermal water loss, temperature and sebum levels on women's facial skin follow characteristic patterns. Skin Res Technol. 2000;6(1):31-6.

Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanism relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA. 2002;8:2414-23.

Maeda T. An electron microscopic study of experimentally-induced comedo and effects of vitamin A acid on comedo formation. J Dermatol. 1991;18:397-407.

Marsden JR, Middleton B, Mills C. Is remission of acne due to changes in sebum composition? Clin Exp Dermatol. 1987;12(1):18-20.

McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. Clin Dermatol. 2010;28(4):440-51.

McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. Regional variations in density of cutaneous Propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. J Clin Microbiol. 1980;12(5):672-5.

Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. Dietary supplementation with ethyl ester concentrates of fish oil (n-3) and borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites. J Invest Dermatol. 1991;96(1):98-103.

Montagner S, Costa A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. Surg Cosmet Dermatol. 2010;2(3):205-13.

Montpoint A, Guillot B, Truchetet F, Grosshans E, Guilhou JJ. Acides gras essentiels en dermatologie. Ann Dermatol Venereol. 1992;119:233-9.

Morganti P, Randazzo SD, Giardina A, Bruno C, Vincenti M Tiberi L. Effect of phosphatidylcholine linoleic acid-rich and glycolic acid in acne vulgaris. J Appl Cosmetol. 1997;15:21-32.

Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octadecadienoic acids in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. J Invest Dermatol. 1976;66:319-23.

Moriyama K, Yokoo S, Terashi H, Komori T. Cellular fatty acid composition of stratified squamous epithelia after transplantation of ex vivo produced oral mucosa equivalent. Kobe J Med Sci. 2011;56(6):E253-62.

Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. Br J Dermatol. 1983;109:191-8.

Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, Clark SM, Cove JH. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. Br J Dermatol. 2007;156(1):22-31.

Munro-Ashman D. Acne vulgaris in public school. Trans St John's Hosp Dermatol Soc. 1963;49:144-8.

Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. J Invest Dermatol. 2010;130(4):985-94.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4th ed. Chicago: Irwin; 1996.

Nordstrom NK, Noble WC. Application of computer taxonomic techniques to the study of cutaneous Propionibacteria and skin-surface lipid. Arch Dermatol. 1985;278:107-13.

Norlén L, Nicander I, Lundsjö A, Cronholm T, Forslind B. A new HPLC-based method for the quantitative analysis of inner stratum corneum lipids with special reference to the free fatty acid fraction. Arch Dermatol Res. 1998;290(9):508-16.

Ohsawa K, Watanabe T, Matsukawa R, Yoshimura Y, Imaeda K. The possible role of squalene and its peroxide of the sebum in the occurrence of sunburn and protection from the damage caused by U.V. irradiation. J Toxicol Sci. 1984;9(2):151-9.

Pablo GM, Fulton Jr JE. Sebum: análisis by infrared spectroscopy. II. The suppression of fatty acids by systemically administered antibiotics. Arch Dermatol. 1975;111:734-5.

Pappas A, Johsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinology. 2009;1(3):157-61.

Patel S, Noble W. Analysis of human skin surface lipid during treatment with anti-androgens. Br J Dermatol. 1987;117:735-40.

Perisho K, Wertz PW, MadisonKC, Stewart ME, Downing DT. Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. J Invest Dermatol. 1988;90:350-3.

Poch PE, Strauss JS, Downing DT. Skin surface lipid composition, acne, pubertal development, and urinary excretion of testosterone and 17-ketosteroids in children. J Invest Dermatol. 1977;69:485-9.

Powell EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. Br J Dermatol. 1970;82:243-9.

Prottey C. Essential fatty acids and the skin. Br J Dermatol. 1976;94(5):579-87.

Puhvel SM, Reisner RM. Effect of fatty acids on the growth of Corynebacterium acnes in vitro. J Invest Dermatol. 1970;54:48-52.

Puhvel SM, Sakamoto M. A reevaluation of fatty acids as inflammatory agents in acne. J Invest Dermatol. 1977;68:93-7.

Pupe A, Moison R, De Haes P, van Henegouwen GB, Rhodes L, Degreef H, et al. Eicosapentaenoic acid, a n-3 polyunsaturated fatty acid differentially modulates TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6 and PGE2 expression in UVB-irradiated human keratinocytes. J Invest Dermatol. 2002;118(4):692-8.

Pye RJ, Meyrick G, Burton JL. Free fatty acids in the early inflammatory papule of acne vulgaris. Clin Exp Dermatol. 1977;2:355-9.

Ramos-e-Silva M, Nogueira A, Reis C, Sodré S, Hexsel D, Alves G, et al. Brazilian Acne Consensus. Exp Rev Dermatol. 2006;1(1):151-86.

Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. Arch Dermatol Res. 1996;288(12):765-70.

Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat prepucial sebocyte differential involves peroxisome proliferator-actived receptors. J Invest Dermatol. 1999; 112: 226-32.

Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol. 2003, 148:467-78.

Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. Br J Dermatol. 2001;144(2):339-46.

Rubin MG, Kim K, Logan, AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. Lipids Health Dis. 2008:13(7):36.

Rustin MHA. Dermatology. Postgrad Med J. 1990;66:894-905.

Ruzin A, Novick RP. Equivalence of lauric acid and glycerol monolaurate as inhibitors of signal transduction in Staphylococcus aureus. J Bacteriol. 2000;182(9):2668-71.

Saino Y, Eda J, Nagoya T, Yoshimura Y, Yamaguchi M. Anaerobic coryneforms isolated from human bone marrow and skin. Chemical, biochemical and serological studies and some of their biological activities. Jpn J Microbiol. 1976;20(1):17-25.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Foliculoses. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p.383-401.

Schäfer TS, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. Br J Dermatol. 2001;145:100-4.

Schroeter A, Kiselev MA, Hauss T, Dante S, Neubert RH. Evidence of free fatty acid interdigitation in stratum corneum model membranes based on ceramide [AP] by deuterium labelling. Biochim Biophys Act. 2009;1788(10):2194-203.

Schreiner A, Digranes A. Pharmacokinetics of Lymecycline and Doxycycline in serum and suction blister fluid. Chemotherapy. 1985;31(4):261-5.

Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. Cosm Toil. 1983;98:57-60.

Sheu MY, Fowler AJ, Kao J, Schmuth M, Schoonjans K, Auwerx J, et al. Topical peroxisome proliferator activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. J Invest Dermatol. 2002;118(1):94-101.

Siegenthaler G, Hotz R, Chatellard-Gruaz D, Didierjean L, Hellman U, Saurat JH. Purification and characterization of the human epidermal fatty acid-binding protein: localization during epidermal cell differentiation in vivo and in vitro. Biochem J. 1994;302(Pt 2):363-71.

Siegenthaler G, Hotz R, Chatellard-Gruaz D, Jaconi S, Saurat JH. Characterization and expression of a novel human fatty acid-binding protein: the epidermal type (E-FABP). Biochem Biophys Res Commun. 1993;190(2):482-7.

Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. World Rev Nutr Diet. 2001;88:18-27.

Singer JM, Andrade DF. Analysis of longitudinal data. In: Sen PK, Rao CR, editors. Handbook of statistics. Amsterdam: North Holland; 2000. v.18, p.115-160: Bio-environmental and public health statistics.

Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, Vessby BO. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. Am J Clin Nutr. 1999;69(1):22-9.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr. 2002;21:495-505.

Smith ME, Noble RC, Jenkinson DM. The effect of environment on sebum output and composition in cattle. Res Vet Sci. 1975;19:253-8.

Smith RN, Braue A, Vagarigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. J Dermatol Sci. 2008;50(1):41-52.

Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLTD, Aboui-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgar em gêmeos. An Bras Dermatol. 1997;72(5):417-20.

Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptove epidemiology of acne vulgaris in the community. Aus J Dermatol. 1997;38:115-23.

Steiner D. Acne na mulher. Res Bras Med. 2002;59(3):135-9.

Stewart ME, Downing DT. Measurement of sebum secretion rates in young children. J Invest Dermatol. 1985;84:59-61.

Stewart ME, Downing DT. Unusual cholesterol esters in the sebum of young children. J Invest Dermatol. 1990;95:603-6.

Stewart ME, Downing DT. Chemistry and function of mammalian sebaceous lipids. In: Elias PM, editor. Skin lipids: advances in lipid research. San Diego: Academic Press; 1991. V.24, p.263-30.

Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of incresead sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. J Invest Dermatol. 1986;87:733-6.

Stewart ME, Steele WA, Downing DT. Changes in the relative amounts of endogenous and exogenous fatty acids in sebaceous lipids during early adolescence. J Invest Dermatol. 1989;92:371-8.

Stillman MA, Maibach HI, Shalita AR. Relative irritancy of free fatty acids of different chain length. Contact Dermatitis. 1975;1:65-69.

Storey A, McArdle F, Friedmann PS, Jackson MJ, Rhodes LE. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce UVB- and TNF-alpha-induced IL-8 secretion in keratinocytes and UVB-induced IL-8 in fibroblasts. J Invest Dermatol. 2005;124(1):248-55.

Strauss JS. Biochemestry of acne. Acta Dermatovener (Stockolm). 1980;60(suppl 89):17-21.

Strauss JS, Stewart ME, Downing DT. The effect of 13-cis-retinoic acid on sebaceous glands. Arch Dermatol. 1987;123:1538a-41.

Summerly R, Yardley HJ, Raymond M, Tabiowo A, Ilderton E. The lipid compositon of sebaceous glands as a reflection of gland size. Br J Derm. 1976;94:45-53.

Sun Y, Lo W, Lin SJ, Jee SH, Dong CY. Multiphoton polarization and generalized polarization microscopy reveal oleic-acid-induced structural changes in intercellular lipid layers of the skin. Opt Lett. 2004;29(17):2013-5.

Sykes NL, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. Drugs. 1994;48:59-70.

Talarico Filho S, Hassun KM. Acne. Rer Bras Med. 2001;58(12):17-21.

Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. Dermatology. 2003;206:17-23.

Tucker SB, Rogers III RS, Winkelmann RK, Privett OS, Jordon RE. Inflammation in acne vulgaris: leukocyte attraction and cytotoxicity by comedonal material. J Invest Dermatol. 1980;74:21-5.

Tvrzicka E, Lefkothea-Stella K, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155(2):117-30.

Uribe LFU, Cabezas AM, Molina MTC. Glândulas sebáceas y acne. Derematologia. 1986;2(1):22-4.

Voss JG. Acne vulgaris and free fatty acids. A review and criticism. Arch Dermatol. 1974;109:894-8.

Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne – a twin study. Br J Dermatol. 1988;118(3):393-6.

Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. J Invest Dermatol. 1985;84:410-2.

Westerberg R, Månsson JE, Golozoubova V, Shabalina IG, Backlund EC, Tvrdik P, et al. LOVL3 Is an important component for early onset of lipid recruitment in brown adipose tissue. J Biol Chem. 2006;281(8):4958-68.

Williams M, Cunliffe WJ, Williamson B, Forster RA, Cotterill JA, Edwards JC. The effect of local temperature changes on sebum excretion rate and forehead surface lipid composition. Br J Dermatol. 1973;88:257-62.

Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1delta6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003;16:176–87.

Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. Pediat Clin North Am. 1991;38(4):889-903.

Woo-Sam PC. A quantitative study of membrane coating granules in follicles undergoing experimental comedo formation. Br J Dermatol. 1978;(4);99:387-94.

Wright S. Essential fatty acids and the skin. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1989;38(4):229-36.

Wright S. Essential fatty acids and the skin. Br J Dermatol. 1991;125(6):503-15.

Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelman GJ, Blumberg JB, et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. Am J Clin Nutr. 1999;70(4):536-43.

Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Effect of acging on sabaceous gland activity ando n the fatty acid composition of wax esters. J Invest Dermatol. 1987;89:507-12.

Yang D, Pornpattananangkul D, Nakatsuji T, Chan M, Carson D, Huang CM, Zhang L. The antimicrobial activity of liposomal lauric acids against Propionibacterium acnes. Biomaterials. 2009;30(30):6035-40.

Yen CH, Dai YS, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(1):66-73.

Yoon WJ, Kim MJ, Moon JY, Kang HJ, Kim GO, Lee NH, et al. Effect of palmitoleic acid on melanogenic protein expression in murine b16 melanoma. J Oleo Sci. 2010;59(6):315-9.

Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. In vitro visualization and quantification of oleic acid induced changes in transdermal transport using two-photon fluorescence microscopy. J Invest Dermatol. 2001;117(1):16-25.

Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? Br J Dermatol. 2005;153(5):919-24.

Ziboh VA, Chapkin RS. Biologic significance of polyunsaturated fatty acids and the skin. Arch Dermatol. 1987;123(12):1686a-90.

Ziboh VA, Miller CC, Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and tiproliferative metabolites. Am J Clin Nutr. 2000;71(Suppl):361S–6S.

Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13(4):31-5.