

ENSAIO CLÍNICO FASE II DE CELECOXIBE PARA TRATAMENTO DE ACNE INFLAMATÓRIA

Francesconi, F; Wanderley, BG; Carinhena, VS

RESUMO

A acne é uma afecção inflamatória crônica, multifatorial e imunomediada, cujo principal mecanismo fisiopatogênico é a ação da bactéria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), a qual induz a produção de iNOS/NO e COX-2/PGE2. Para o tratamento da acne, existe uma série de terapias tópicas e sistêmicas, mas, que podem estar relacionadas a efeitos adversos. E o celecoxibe é uma medicação que pode atuar como adjuvante no tratamento pelo fato de promover inibição seletiva da COX-2. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do celecoxibe em reduzir a atividade inflamatória da acne. Ao longo da pesquisa, foram avaliados 11 pacientes, tratados por 14 dias com celecoxibe. Todos eles possuíam lesões acneicas em face, e ao serem comparados os valores antes e após o tratamento, obteve-se uma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,0006$), mostrando que esta medicação é capaz de melhorar a acne inflamatória, em curto prazo e com boa tolerabilidade.

Palavras-chave: Acne vulgar, celecoxib, inflamação, terapia.

INTRODUÇÃO

A acne é uma afecção inflamatória crônica, multifatorial e imunomediada¹, representando uma das três condições mais frequentes na pele². Apresenta como principais mecanismos patogênicos a hiperqueratinização folicular, a hipersecreção sebácea, a presença de processos inflamatórios e alterações no microbioma³. É notável a grande contribuição da bactéria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) na formação da acne, especialmente a acne inflamatória. Esta bactéria induz uma resposta inflamatória local, ativando a via TH1, o que culmina com a produção de uma série de citocinas⁴. Também foi proposto que o quadro inflamatório associado a esta bactéria tem relação com a produção de iNOS/NO e COX-2/PGE2 induzida por *P. acnes*, quando esta infecta macrófagos. Assim, a presença desta bactéria é atualmente a principal patogênese da acne vulgar⁵.

O quadro clínico do paciente com acne é diverso, podendo apresentar acne não inflamatória, a comedônica, ou inflamatória, com formação desde pápulas e pústulas até lesões com fístulas intercomunicadas⁶.

Os objetivos do tratamento da acne são corrigir ou neutralizar os vários

mecanismos patogênicos. E para isso, conta-se com intervenções farmacológicas nas apresentações tópicas e sistêmicas⁷. As terapias tópicas fazem parte do manejo tanto da acne leve, quanto da moderada e da grave, e as medicações tópicas mais usadas incluem peróxido de benzoíla, antibióticos e retinóides. Os antibióticos sistêmicos, por sua vez, têm sido um pilar no tratamento da acne durante anos, sendo indicados para uso em acne inflamatória de moderada a grave. Entretanto, são vários os efeitos adversos relacionados ao seu uso, desde erupções cutâneas, desconforto gastrointestinal a distúrbio hematopoiético⁸. Além disso, o uso dos antibióticos vem sendo limitado pelo desenvolvimento de resistência bacteriana⁶. Agentes hormonais também têm sido usados para o tratamento da acne⁹. Outra medicação sistêmica, utilizada com sucesso nos pacientes com acne grave, é a isotretinoína, que atua de maneira a reduzir a produção de secreção sebácea, o crescimento do P. acnes nas lesões e a inflamação⁷. Contudo, seu uso está associado a alguns efeitos adversos, principalmente os mucocutâneos, músculo-esqueléticos e oftálmicos⁸.

Assim, como se pode perceber, as medicações utilizadas atualmente apresentam uma série de efeitos indesejáveis, em especial os antibióticos sistêmicos e a isotretinoína, a qual pode, inclusive, exacerbar a atividade inflamatória ao início do tratamento. E uma medicação que pode ser vislumbrada como adjuvante no tratamento da acne inflamatória é justamente o celecoxibe, devido ao seu mecanismo de ação, que consiste na inibição seletiva da COX-2, enzima ativada pelo P. acnes. E como não existem, na literatura, trabalhos que demonstrem sua ação e efeitos sobre a acne inflamatória, o presente estudo, um ensaio clínico fase II, objetiva avaliar a eficácia do celecoxibe em reduzir a atividade inflamatória da acne em pacientes com acne graus II, III e IV, atendidos no Ambulatório Araújo Lima.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em um ensaio clínico fase II, aberto e não comparativo, em pacientes com acne inflamatória, desenvolvido no período de agosto de 2016 a julho de 2017, no Ambulatório de Dermatologia, Ambulatório Araújo Lima (AAL), Manaus, Amazonas. Neste estudo, optou-se por uma amostragem não probabilística, e ao ser realizado o cálculo de amostragem, obteve-se uma amostra ideal de 42 pacientes.

Os critérios de inclusão consistiram em pacientes na faixa etária entre 16 e 35

anos, acompanhados no Ambulatório Araújo Lima, que, ao momento da consulta, se apresentaram com acne inflamatória, ou seja, acne graus II, III e IV. Além disso, para participar do estudo, os pacientes deveriam concordar com o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e com o Termo de autorização de uso de imagem. E em relação aos critérios de exclusão, seriam excluídos da pesquisa os pacientes reconhecidamente hipersensíveis ao celecoxibe e/ou a sulfonamidas; pacientes que tenham desenvolvido crise asmática, urticária ou demais reações alérgicas após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não-esteroidais; e pacientes reconhecidamente portadores de hipertensão arterial sistêmica, doenças hepáticas e/ou insuficiência renal grave.

No que diz respeito à coleta de dados, os participantes do estudo eram submetidos à anamnese direcionada e exame físico, sendo feita a contagem e caracterização das lesões acneicas. A avaliação clínica também incluiu fotografias das lesões acneicas localizadas na face do paciente, contando com 1 fotografia frontal, 1 fotografia do perfil direito, 1 fotografia do perfil esquerdo, 1 fotografia oblíqua (45° com o plano sagital) direita, 1 fotografia oblíqua (45° com o plano sagital) esquerda; no peito do paciente, contando com 1 fotografia, e no dorso do paciente, contando com 1 fotografia. Os pacientes foram avaliados em dois momentos: antes da administração de celecoxibe e 14 dias após o início da tomada da medicação, tempo durante o qual será prescrita. Em ambos os momentos, os participantes eram classificados, mediante avaliação dos pesquisadores responsáveis, segundo a escala iconográfica proposta por O'Brien, Lewis & Cunliffe¹⁰ a qual tem como critério de severidade a extensão da inflamação, tamanho das lesões inflamadas e eritema associado. Nesta escala, os autores classificam as lesões faciais em doze graus, as lesões no dorso, em oito graus, e no peito, também em oito graus.

Em uma segunda etapa da pesquisa, as fotografias de cada paciente serão avaliadas por três dermatologistas, os quais irão dimensionar o nível de melhora clínica destes, com o objetivo de realizar uma comparação final que verifique a eficiência do celecoxibe em reduzir a atividade inflamatória. Os dermatologistas responsáveis por avaliar as lesões preencherão questionário próprio disponibilizado por meio de formulário on-line.

As informações obtidas a partir da entrevista com os pacientes foram computadas e armazenadas no programa GraphPad Prism versão 6.01. Entre os testes estatísticos realizados, tem-se o Teste T pareado. Foi aceito nível de

significância estatística de 5%.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 07 de setembro de 2016 (Número do Parecer: 1.715.939).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao longo do estudo, foram incluídos quinze pacientes. Destes, onze pacientes completaram o tratamento com celecoxibe por 14 dias e foram reavaliados no período adequado. Houve uma perda de três pacientes, por não terem retornado na data prevista, e a exclusão de paciente, o qual interrompeu a medicação de maneira inadvertida e por conta própria, devido à necessidade de início de tratamento para síndrome gripal.

Em relação aos onze pacientes que finalizaram o tratamento, a idade média foi 19,7273 anos, sendo a idade mínima de 16 anos, e a idade máxima, 28 anos. Destes, 54,54% são do sexo masculino. 54,54% dos pacientes são da cor branca, 27,27%, da cor parda, e 18,18% são da cor negra. No que diz respeito ao grau da acne, os resultados apontam que a maior parte dos pacientes possuía acne grau III (72,72%), enquanto 18,18% possuíam acne grau II, e apenas um paciente (9,09%), acne grau IV (Figura 1).

100% dos pacientes que concluíram o tratamento possuíam lesões acneicas em face, sendo classificados, segundo a Escala Iconográfica proposta por O'Brien, Lewis & Cunliffe, com grau a partir do quarto. Três pacientes possuíam também lesões em peito, e seis, lesões em dorso. No que diz respeito às lesões faciais (Figura 2), ao serem comparados os valores antes e após o tratamento, obtêm-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0006$). Em relação às lesões em dorso, por outro lado, não se obteve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,1747$). Os pacientes com lesões no peito permaneceram no mesmo grau dentro da Escala Iconográfica, após o tratamento. Nenhum paciente demonstrou piora das lesões com o uso do celecoxibe, por 14 dias. E apenas um paciente apresentou reação adversa, sendo esta o prurido.

A partir dos resultados apresentados, nota-se que o celecoxibe se demonstra eficaz no tratamento da acne inflamatória. Observou-se também que os seus maiores efeitos em reduzir a inflamação das lesões acneicas ocorrem quanto maior o grau da atividade inflamatória dessas lesões, sendo menos notório nos menores graus de

inflamação da acne. Outro aspecto positivo em relação à referida medicação diz respeito à redução da atividade inflamatória em curto período de tempo, uma vez que resultados significativos já são observados com duas semanas de tratamento, aspecto não observado com outras medicações já consagradas no tratamento da acne, que requerem maiores períodos de tratamento para melhora das lesões. Este aspecto pode inclusive contribuir para uma melhor adesão ao tratamento, uma vez que um dos motivos de abandono do tratamento da acne é a ausência de melhora notável no período inicial de tratamento, como ocorre com outras medicações. Por fim, o celecoxibe se mostrou, no presente estudo, bastante tolerável, com baixa incidência de efeitos adversos, uma vez que apenas um dos pacientes do estudo apresentou reação adversa, o prurido.

O projeto cumpriu, então, com os objetivos propostos, avaliando a eficácia do celecoxibe em melhorar a acne inflamatória dos pacientes em questão, mesmo que de forma preliminar, uma vez que ainda não foi possível atingir o quantitativo ideal de pacientes. Até o presente momento, ainda não existem outros estudos mostrando os efeitos dessa medicação sobre a acne inflamatória para que os resultados possam ser comparados.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que o celecoxibe é eficaz em melhorar a acne inflamatória em curto período de tempo, havendo redução no grau das lesões acneicas dentro da escala iconográfica proposta para avaliar tais lesões, além de possuir poucos efeitos adversos. Entretanto, o número de pacientes incluídos e que concluíram o tratamento ainda é pequeno. Portanto, tais resultados são ainda incipientes, e para que se possam alcançar estatísticas mais fidedignas, pretende-se prosseguir com a pesquisa para que seja atingido o número ideal de pacientes. Além disso, ao serem atingidos os números ideais de participantes, a pesquisa terá seguimento com a sua segunda etapa, em que as fotografias de cada paciente serão avaliadas por três dermatologistas, os quais irão dimensionar o nível de melhora clínica destes, de maneira a se obter um maior cegamento, e evitar vieses.

AGRADECIMENTOS

Os pesquisadores gostariam de prestar os agradecimentos aos membros da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), que tornaram possível a realização do presente estudo, e também aos residentes do serviço de Dermatologia do HUGV, que contribuíram para a pesquisa com o atendimento aos participantes do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediatr. Clin. North Am.* 1991; 38(4):889–903.
2. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med.* 1976; 30(2):107–14.
3. Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Etiopathogenic features of acne vulgaris. *An. Bras. Dermatol.* 2008; 83(5):451–59.
4. Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013; 6(9):27–35.
5. Tsai HH, et al. Propionibacterium acnes-induced iNOS and COX-2 protein expression via ROS-dependent NF- κ B and AP-1 activation in macrophages. *J Dermatol Sci.* 2013; 69(2):122–3.
6. Seite S, Caixeta C, Towersey L. Large-scale survey to describe acne management in Brazilian clinical practice. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8:571-7.
7. Da Silva Júnior ED, et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. *Rev. Bras. Farm.* 2009; 90(3):186-9.
8. Zaenglein AL, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74(5):945–73.
9. Montagner S, Costa A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010; 2(3):205–13.
10. O'Brien S, Lewis J, Cunliffe W. The Leeds revised acne grading system. *J. Dermatolog. Treat.* 1998; 9(4):215–20.