

## Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica\*

### *Acne vulgaris: a pilot study to assess an oral treatment with essential fatty acids using clinical, digital, and pathological analyses.*\*

Adilson Costa<sup>1</sup>

Nilceo Schwery Michalany<sup>3</sup>

Maurício Mota Avelar Alchorne<sup>2</sup>

Hermênio Cavalcante Lima<sup>4</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - A relação entre acne vulgar, alimentação e terapia com ácidos graxos essenciais é desconhecida, embora esses elementos tenham papel importante na fisiopatogenia dessa dermatose. OBJETIVO - Verificar a resposta clínica da acne vulgar com o uso de ácidos graxos essenciais e quais os melhores métodos de avaliação do tratamento. MÉTODOS - Trinta e um voluntários, dos quais 16 (51,6%) receberam esquema oral rico em ácidos graxos essenciais e 15 receberam placebo (48,4%). Foram utilizadas análises clínica, de auto-avaliação, digital e histológica para avaliação. RESULTADOS - Não houve diferença nas notas subjetivas ( $p=0,419$ ) e na análise digital ( $p=0,2187$ ) entre os grupos placebo e produto; houve sugestão de melhora com o uso do produto, pela histopatologia ( $p=0,087$ ), sem significância pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2=4,878$ ); ausência de correlação estatística entre a análise digital e a nota subjetiva dos voluntários ( $p=0,127$ ), entre a nota subjetiva e a resposta histopatológica ( $p=0,438$ ); houve, porém, relação entre a análise histopatológica e a digital ( $p=0,012$ ). CONCLUSÕES - 1) Para se avaliar o benefício clínico deve-se realizar um estudo com amostra maior; 2) a auto-avaliação do voluntário e a análise digital não puderam discernir o melhor padrão terapêutico para acne vulgar, se medicamento ou placebo; 3) a associação histopatologia-análise digital parece ser a melhor forma de avaliação da qualidade da resposta clínica dessa terapêutica; 4) a histopatologia parece ser o método mais sensível para avaliar essa modalidade terapêutica.

Palavras-chave: Ácidos graxos essenciais; Ácido linoléico; Acne vulgar

**Abstract:** BACKGROUND - The relation among acne vulgaris, foods and treatment with essential fatty acids is unknown; however essential fatty acids are important in the pathophysiology of acne vulgaris. OBJECTIVES - To verify the clinical response of acne vulgaris with essential fatty acids and to establish the best methods to assess therapy. METHODS - Thirty-one volunteers took part in the study; in that, 16 (51.6%) received a product rich in essential fatty acids and 15 (48.4%) received a placebo. Clinical examination, volunteer's self-evaluation (subjective score), digital image and pathological evaluation were performed before and after treatment. RESULTS - There was no difference in the subjective score ( $p=0.419$ ) and digital analysis ( $p=0.2187$ ) between the product and placebo groups; there was a suggestive sign of improvement based on the pathological examination ( $p=0.087$ ) but the chi-squared test showed no significance ( $\chi^2=4.878$ ); there was no statistical correlation between digital analysis and subjective score ( $p=0.127$ ), between the subjective score and pathological examination ( $p=0.438$ ). However, pathological and digital analyses showed correlation ( $p=0.012$ ). CONCLUSIONS - 1) further studies with larger samples should be used to evaluate the clinical benefit; 2) self-evaluation and digital analysis were not sufficient to indicate the best therapeutic standard - product or placebo - for acne vulgaris; 3) the correlation between digital and pathological analyses seems to be the best form to assess quality of this therapy; 4) pathological examination seems to be the most sensitive method to evaluate this therapeutic regimen.

Keywords: Acne vulgaris; Fatty acids, essential; Linoleic acid

Recebido em 29.03.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 12.04.2007.

\* Resultado da dissertação de mestrado do autor principal na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do título de mestre em dermatologia.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

<sup>1</sup> Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; Coordenador do Ambulatório de Acne e Foliculoses do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC CAMPINAS) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Titular do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médico Dermatopatologista, Professor Adjunto do Departamento de Patologia e Chefe do Setor de Dermatopatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Imunologista, Professor Adjunto IV, Chefe da disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Departamento de Patologia Médica e Membro do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná - Paraná (PR), Brasil.

## INTRODUÇÃO

A acne vulgar (AV) é dermatose crônica, comum em adolescentes, específica do folículo pilossebáceo, em cuja fisiopatologia interferem vários fatores, a saber: genético, hormonal, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular e aumento da colonização de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) no ducto glandular. A AV ocorre em todas as raças, embora seja menos intensa em orientais e negros, manifestando-se de forma mais grave no sexo masculino.<sup>1-4</sup>

Atualmente, aceita-se a seguinte classificação clínica para AV<sup>3</sup> como rotineira: acne não inflamatória (acne comedoniana ou acne grau I) e acne inflamatória (acne papulopustulosa ou acne grau II; acne nódulo-abscedante ou acne grau III; acne conglobata ou acne grau IV; e acne fulminante).

No tocante à etiopatogenia, sabe-se que a AV sofre influência de fatores genéticos. Tal influência afeta o controle hormonal, a hiperqueratinização folicular e a secreção sebácea. Embora a infecção bacteriana não dependa diretamente dos fatores genéticos – muitos pacientes com *P. acnes* e estafilococos não apresentam AV –, o sistema imunológico é influenciado por eles.<sup>5</sup>

Estima-se que 45 milhões de pessoas tenham AV nos EUA,<sup>1,3</sup> já que, em média, crê-se que atinja 85% da população entre 12 e 25 anos; devido a isso, no início dos anos 80, a AV foi responsável pela comercialização anual de US\$ 200 milhões em produtos, tanto de venda livre quanto mediante prescrição médica.<sup>6</sup>

Essa dermatose acomete mais os indivíduos do sexo masculino – graças à influência androgênica – do que os do sexo feminino. Deles, 20% necessitam de tratamento médico.<sup>7,8</sup> Sabe-se, no entanto, que seu aparecimento é mais precoce em meninas (em torno dos 11 anos de idade) do que em meninos (12 anos em média).<sup>9,10</sup> Ademais, a AV não faz distinção de classe social e não tem relação com o uso de bebidas alcoólicas ou fumo.<sup>10</sup>

Referindo-se aos fatores etiopatogênicos próprios da AV, percebe-se que há alteração nos componentes do sebo dos portadores de AV, em comparação aos indivíduos sãos. De todos os componentes alterados, o ácido linoléico (AL), que é um ácido graxo essencial (AGE), é o mais importante, já que desprotege a parede epitelial glandular, que passa a ser agredida pelos ácidos graxos livres, obtidos pela hidrólise das triglicérides através das lipases do *P. acnes*, acarretando hiperqueratinização infundibular e inflamação dérmica.<sup>8,11-13</sup>

A hiperqueratinização folicular, então, é considerada o elemento primitivo na gênese da AV.<sup>14</sup> Com ela, forma-se uma rolha córnea que retém o conteúdo sebáceo no interior da glândula.<sup>13</sup> No interior dessa lesão, as proteases hidrolíticas, produzidas pelo *P. acnes* retido no lúmen glandular, agem sobre o epitélio glandular, rompendo-o, o que facilita a expulsão do conteúdo sebáceo para a derme. Com isso, lípidos

sebáceos, pêlos, *P. acnes* e epitelíocitos cornificados são injetados na derme, geram resposta imune do tipo corpo estranho, e, posteriormente, estabelece-se uma resposta imune do tipo humoral.<sup>15</sup> Está, então, estabelecida a inflamação na AV. Os andrógenos, por si, estimulam as glândulas sebáceas a produzirem sebo através de suas ações sobre receptores celulares.<sup>16</sup>

Historicamente, discute-se a possível relação entre a ingestão oral de algumas substâncias e a AV, mas os estudos são débeis em estabelecê-la. As críticas que se fazem a tais estudos com seres humanos são, muitas vezes, em função de limitações metodológicas não só na avaliação subjetiva, mas, também, na interpretação e confirmação dos resultados obtidos.<sup>17, 18</sup>

Os AGEs constituem, então, a classe de substâncias mais estudada com relação à AV. Diz-se que a incidência da AV é menor em esquimós, que ingerem dieta rica em peixes – ricos em AGE –, aumentando consideravelmente quando mudam seu hábito alimentar para uma dieta “ocidental” (típica canadense), rica em gorduras saturadas. O mesmo se observa entre japoneses que emigram para o Havai e ingerem dieta típica norte-americana.<sup>19</sup>

Portanto, embora muito importantes, as diferenças genéticas entre populações que possuem AV e as que não a possuem – por exemplo, os ilhéus Kitavan de Papua-Nova Guiné e os povos Ache do Paraguai – não podem ser consideradas único fator determinante dessa dermatose. Cada vez mais, os fatores ambientais devem ser considerados importantes influenciadores para seu surgimento, e seu estudo e identificação podem ser úteis no tratamento da AV em populações ocidentais.<sup>20</sup>

Com base nessas considerações, foi proposta a realização de um estudo clínico a fim de 1) avaliar a resposta clínica da AV com terapêutica oral rica em AGE, comparando-a a placebo; e 2) verificar quais os melhores métodos de avaliação desse benefício (nota subjetiva do paciente e/ou biópsia cutânea e/ou análise fotográfica digital).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 31 voluntários, entre 60 portadores de AV, no Departamento de Dermatologia da UNIFESP-EPM, entre 01/11/2001 e 01/03/2002. Poderiam ser incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade variando entre 14 e 38 anos, portadores de AV graus I a IV, que não estivessem na vigência de outra terapêutica sistêmica ou oral para AV e não apresentassem outra dermatose que, por si só ou através da terapêutica em uso, pudesse interferir nos resultados da pesquisa. Os voluntários selecionados eram informados do propósito do estudo e do regime terapêutico a ser usado e, se manifestassem interesse em participar

do ensaio clínico, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Na visita de inclusão no estudo (V0), os pacientes eram submetidos a exame dermatológico, eram fotografados e tinham um comedão aberto biopsiado (*punch* nº 2) na face.

Por randomização duplo-cega, por envelope marcado com um único número (de 1 a 31), os voluntários eram direcionados para um dos braços do estudo: utilização de produto farmacêutico rico em AGE (cápsulas gelatinosas moles contendo 1.000mg de ácidos graxos poliinsaturados de origem vegetal e 3mg de vitamina E) ou do placebo (cápsulas gelatinosas moles), por três meses.

Todos os pacientes eram orientados, então, a ingerir três cápsulas diárias do produto recebido – conforme posologia máxima de uso na bula do produto, registrado na Anvisa, já que não existiam referências na literatura que orientassem a posologia para AV –, duas no almoço, e uma no jantar, sempre até 30min após essas refeições, com água filtrada. No esquecimento de ingeri-las no almoço, era permitido que o fizessem todas após o jantar; aqueles que não ingerissem as cápsulas por três dias consecutivos ou seis dias intercalados no período total do estudo, eram excluídos do mesmo. Não era permitido qualquer outro tratamento tópico ou sistêmico para AV.

Havia visitas de acompanhamento de segurança da terapia propostas a cada 30 dias (V1 e V2). Na visita de final de estudo (V3), o exame dermatológico, a fotografia e a biópsia cutânea facial (realizada na região contralateral à da biópsia inicial) eram repetidos, quando, também, era solicitado aos participantes que dessem uma nota porcentual (0 a 100%) para o padrão de resposta clínica com a terapia. Se houvesse piora clínica, essa era só anotada na ficha clínica, sem quantificação por nota.

O material biológico obtido através das biópsias por *punch* foi, então, encaminhado à análise histopatológica em laboratório privado de dermatopatologia, utilizando-se a coloração de hematoxilina-eosina (HE), nos aumentos com objetivas de 40x, 100x e 200x. As fotografias obtidas foram analisadas por outro médico, que domina a técnica de interpretação digital pelo *software* Adobe Photoshop 6.0<sup>®21</sup>

As técnicas estatísticas utilizadas na avaliação dos resultados do estudo foram gráficos de setores, porcentagens, teste t, Anova, teste qui-quadrado e correlação de Pearson.

## RESULTADOS

Os achados a seguir foram obtidos tendo em mente o fato de que o estudo foi realizado em população reduzida, pois se tratava de estudo piloto. Logo, não se pode extrapolá-los para a população geral, mas

tê-los como base para futuras pesquisas sobre AV e AGE.

Dos 31 voluntários estudados, 16 utilizaram o produto rico em AGE (51,6%), e 15 (48,4%), o placebo. Havia 20 pacientes do sexo masculino (64,5%) e 11 do sexo feminino (35,5%) incluídos no estudo. Dos 20 pacientes do sexo masculino, 17 chegaram até o fim do estudo (85%), bem como 10 (91%) das 11 mulheres. Não se verificaram eventos ou reações adversas entre os participantes de ambos os grupos (placebo ou produto).

Dos 27 voluntários concluintes, três (dois homens e uma mulher) recusaram a se submeter a mais uma biópsia cutânea; portanto, não foram fotografados. Eles entraram na análise epidemiológica da amostragem do estudo, mas foram excluídos das comparações estatísticas com as respostas digital e histopatológica de toda a amostragem, já que só os concluintes completos (que possuíam nota subjetiva, análises digital e histopatológica) foram analisados.

Os pacientes do sexo masculino possuíam idade média inferior à do sexo feminino (11,45 x 20,82 anos), o que também foi verificado com relação ao tempo médio de evolução da AV (63,30 x 97,36 meses). Não houve diferença estatística na distribuição dos portadores de AV quanto aos graus da dermatose, nem na distribuição dos graus da AV quanto ao sexo e ao regime terapêutico instituído.

Na população estudada, não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de quem usou o produto ou o placebo entre os graus de AV e sexo, o que também foi verificado com as notas subjetivas médias (teste t-student com valor  $t_{25} = 0,822$ ;  $p = 0,419$ ) (Tabela 1).

No gráfico 1, vê-se que não houve diferença na análise digital média entre os pacientes que usaram o produto e o placebo, o que também foi confirmado pelo teste de Anova. No Gráfico 2, pode-se observar que os pacientes que fizeram uso do produto rico em AGE tiveram maior porcentagem de melhora histopatológica do que aqueles que usaram placebo, embora o resultado do teste qui-quadrado = 4,878 ( $p = 0,087$ ) não tenha sido estatisticamente significativo.

A correlação de Pearson entre a análise digital e a nota subjetiva foi de 0,320 ( $p = 0,127$ ), logo, é uma correlação estatisticamente nula para o tamanho populacional estudado, não havendo correlação entre essas duas análises.

Na Tabela 2 observa-se que não existe relação estatisticamente significativa entre as análises de nota subjetiva e histopatológica ( $p = 0,438$ ) e que existe relação estatisticamente significativa entre as análises histopatológica e digital ( $p = 0,012$ ).

Os pacientes que tiveram resposta inalterada na análise histopatológica possuem variação média na

TABELA 1: Medidas descritivas das análises de nota subjetiva e digital

Análise	Produto	Média	Desvio padrão	Mediana	Variação	N
Nota voluntária	AGE	62,50	23,43	70	90	14
	Placebo	55,00	23,98	55	80	13
Porcentagem inflamatória (antes)	AGE	7,16	8,44	4,44	32,87	14
	Placebo	12,19	11,14	8,73	32,70	10
Porcentagem inflamatória (depois)	AGE	6,27	8,19	2,90	25,56	14
	Placebo	10,51	11,59	5,15	34,65	10
Diferença de porcentagem inflamatória (antes-depois)	AGE	0,89	7,48	1,69	31,10	14
	Placebo	1,68	8,27	-1,85	26,36	10

AGE: ácidos graxos essenciais

análise digital superior à das demais categorias da análise histopatológica, porém só na categoria inalterado-melhora é que há diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,023$ ) (Tabela 3).

### DISCUSSÃO

O presente estudo propôs verificar a possibilidade da melhora clínica da AV mediante a utilização de um produto comercial farmacêutico, rico em AGE, além de tentar correlacionar os padrões de respostas clínicas subjetivas dos pacientes com as análises histopatológica e digital (por programa de computador) da evolução terapêutica. Optou-se por estudo piloto, uma vez que se pretendia obter resultados preliminares que servissem de base científica para estudos futuros maiores nessa linha de raciocínio.

Na literatura, foram encontradas duas citações que referiam respostas contraditórias ao padrão de respostas clínicas com o uso de AGE na terapêutica oral da AV.<sup>22</sup> Na dermatite atópica, por exemplo,

conhecem-se muito bem os benefícios da utilização sistêmica de AGE.<sup>23,24</sup> Em um trabalho, verificou-se padrão de resposta favorável em voluntários humanos que utilizaram AL tópico isolado,<sup>25</sup> o que também foi visto em outro que utilizou AL em preparação cosmética combinada.<sup>26</sup>

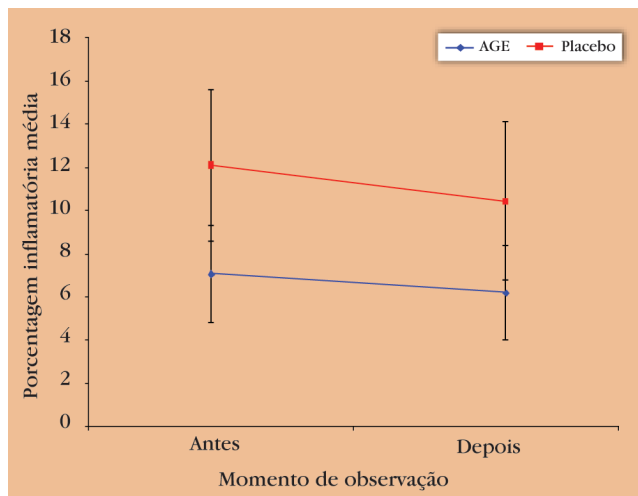
Para Berbis et al.,<sup>27</sup> a suplementação oral com AGE poderia ter influência favorável sobre a reação inflamatória polimorfa que se desenvolve ao redor do comedão, por uma modulação da síntese dos eicosanóides derivados do metabolismo do ácido araquidônico. Isso impediria a hiperqueratose folicular e a perda da capacidade de barreira das células epiteliais, o que favoreceria a penetração de microorganismos e de substâncias pró-inflamatórias ao redor do comedão.<sup>28</sup>

Como há grande dificuldade de avaliar o padrão de resposta clínico-subjetivo, tanto por parte dos pacientes quanto do próprio clínico assistente, buscou-se o auxílio de um método diagnóstico tradicional, a biópsia cutânea preparada pela coloração de HE, embasado por metodologia digital válida, aparentemente menos propensa a atribuir respostas falsas e completamente isenta da subjetividade humana.<sup>21</sup> Buscou-se, também, saber se a histopatologia e a análise digital poderiam ser concordantes entre si e com a avaliação do paciente.

Não foram encontradas referências na literatura científica sobre avaliação subjetiva de pacientes com AV na vigência terapêutica à base de AGE (Tabela 1).

Pelo fato de a imagem digital oferecer meio rápido, acurado e objetivo de avaliar e captar mudanças clínicas com terapêuticas tópicas,<sup>29</sup> utilizou-se neste estudo a técnica de avaliação da imagem digital pela contagem de *pixels*. Com tal técnica, não foi encontrada significância estatística aparente no padrão de melhora clínica captada entre as análises digitais dos voluntários que fizeram uso de AGE e placebo (Gráfico 1). Até então, não existiam referências na literatura que associassem essa técnica no padrão de resposta clínica da AV com AGE.

GRÁFICO 1: Perfil médio e desvios padrões da análise digital



AGE: ácidos graxos essenciais

TABELA 2: Relação entre a análise histopatológica e as análises digital e de nota subjetiva

Análise	Análise histopatológica	Média	Desvio padrão	N	Valor F	p
Nota voluntária	Piora	67,50	17,68	2	0,859	0,438
	Inalterado	47,14	29,84	7		
	Melhora	59,67	21,75	15		
Diferença de porcentagem inflamatória (antes-depois)	Piora	8	5,40	2	5,558	0,012
	Inalterado	-5,37	7,67	7		
	Melhora	3,39	5,97	15		

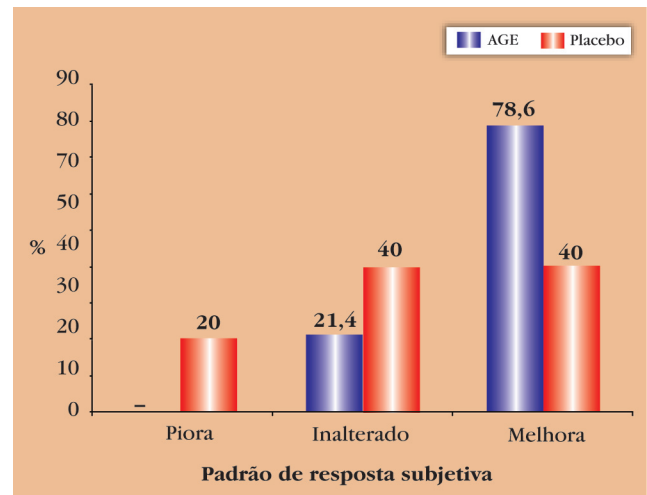
Houve, porém, uma possível melhor resposta histopatológica com os voluntários usuários de AGE, em relação ao placebo, embora o teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) não tenha demonstrado significância (Gráfico 2). Não foram encontradas referências na literatura científica sobre esse achado.

Quando realizados paralelos de conformidade entre os três métodos de análises (nota subjetiva, imagem digital e avaliação histopatológica), percebe-se que, sempre que se utiliza a nota do voluntário – provavelmente o parâmetro mais inconstante e menos criterioso – na correlação com os outros dois, não há concordância significativa de resposta (Tabela 2). Nesse caso, pode-se supor que a forte influência da expectativa do voluntário quanto à evolução clínica, como já citado, limita a confiabilidade desse dado, prejudicando, aliás, a idoneidade das outras análises técnicas.

Não obstante, quando correlacionadas as competências técnicas entre si (Tabela 2), nota-se que existe, então, significância estatística entre ambas, o que é mais bem percebido (significante) quando o binômio do padrão histopatológico inalterado-melhora é estabelecido, comparando-o com o número da diferença média de *pixels* entre as análises digitais das lâminas correspondentes a cada um desses padrões isolados (Tabela 3). Não foram encontradas referências na literatura científica sobre esse achado.

Nos três últimos parágrafos acima, encontra-se a discussão a respeito da possibilidade de utilização de métodos objetivos para captação da resposta clínica observada nos portadores de AV, quando submetidos a uma suplementação dietética rica em AGE. Tal benefício, no entanto, embora não observado efetivamente, confirma a dificuldade de se determinarem evidências da associação entre AV e AGE.<sup>22</sup> Porém, com base nos últimos achados, a combinação meto-

GRÁFICO 2: Porcentagens observadas na análise histopatológica nos dois grupos de tratamento



AGE: ácidos graxos essenciais

dológica analítica histopatologia-avaliação digital seria a melhor forma de captação da resposta clínica terapêutica da AV com AGE.

## CONCLUSÃO

O estudo clínico piloto realizado com 31 voluntários portadores de AV que se submeteram ao esquema terapêutico (três cápsulas diárias, por três meses consecutivos, 3.000mg/dia) de um composto farmacológico rico em AGE (n=14) ou placebo (n=13), analisados mediante auto-avaliação do voluntário, imagem digital em *pixels* ou exame histopatológico, permitiu as seguintes conclusões:

1) Na amostragem estudada, a resposta clínica da auto-avaliação do voluntário e da análise digital não foi capaz de discernir o melhor padrão terapêu-

TABELA 3: Comparações múltiplas de Bonferroni para a diferença de porcentagem inflamatória pela análise digital

Comparação	Diferença média	Erro padrão	p
Piora-Inalterado	13,36	5,19	0,053
Piora-Melhora	4,61	4,87	1,000
Inalterado-Melhora	-8,76	2,96	0,023

tico para AV, se AGE ou placebo.

2) A correlação histopatologia/análise digital parece ser a melhor forma de avaliação da qualidade de resposta clínica a essa terapêutica usada para AV.

3) A análise histopatológica parece ser o método mais sensível para diferenciar a qualidade clínica do uso de um composto rico em AGE e de placebo no tratamento da AV.

4) A possibilidade de um melhor padrão de resposta clínica da AV com uso de AGE poderia ser

obtido por estudo clínico com maior amostragem de voluntários, que permitiria a aplicação de testes estatísticos mais poderosos, o que daria mais subsídios para ratificar ou não a aceitação de igualdade entre os grupos placebo e AGE. □

#### AGRADECIMENTOS

À Ativus Farmacêutica Ltda., pela preparação e fornecimento das cápsulas de ácidos graxos essenciais (Liviten® L) e das cápsulas de placebo.

#### REFERÊNCIAS

1. Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38:889-903.
2. Steiner D. Acne na mulher. *Rev Bras Med.* 2002;59:135-9.
3. Steiner D, Bedin V, Melo JSJ. Acne vulgaris. *Rev Bras Med.* 2003;60:489-95.
4. Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An Bras Dermatol.* 2000;75:7-15.
5. Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLT, Abou-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgaris em gêmeos. *An Bras Dermatol.* 1997;72:417-20.
6. Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. *Cosmet Toiletries.* 1983;98:57-60.
7. Munro-Ashman D. Acne vulgaris in public school. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1963;49:144-8.
8. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford L, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol.* 1971;85:119-26.
9. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206:7-10.
10. 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.
11. Summerly R, Yardley HJ, Raymond M, Tabiowo A, Ilderton E. The lipid composition of sebaceous glands as a reflection of gland size. *Br J Dermatol.* 1976;94:45-53.
12. Pye RJ, Meyrick G, Burton JL. Free fatty acids in the early inflammatory papule of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 1977;2:355-9.
13. Talarico Filho S, Hassun KM. Acne. *Rev Bras Med.* 2001; 58:17-21.
14. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology.* 2003;206:11-6.
15. Molina MTC. Patogenia del acné. *Rev Clin Dermatol.* 1996;12:163-6.
16. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology.* 1998;196:38-42.
17. Danby FW. Acne and milk, the diet myth, and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:360-2.
18. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, facewashing and sunlight. *Fam Pract.* 2005;22:62-70.
19. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology.* 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.1940.
20. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
21. Santos RV, Filho NAR, Lima HC. Parâmetros inflamatórios do teste cutâneo por punção. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2004;27:02-9.
22. Rustin MHA. *Dermatology.* Postgrad Med J. 1990; 66:894-905.
23. Horrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(5 Suppl):S732-7.
24. Andreassi M, Forleo P, Di Lorio A, Masci S, Abate G, Amerio P. Efficacy of  $\alpha$ -linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res.* 1997;25:266-74.
25. Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:56-8.
26. 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.
27. Berbis P, Hesse S, Privat Y. Acides gras essentiels et peau. *Allerg Immunol (Paris).* 1990;22:225-31.
28. Montpoint A, Guillot B, Truchetet F, Grosshans E, Guilhou JJ. Acides gras essentiels en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 1992;119:233-9.
29. Funasaka Y, Hirofumi S, Usuki A, Ohashi A, Kotoya H, Miyamoto K, et al. The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: analysis using newly developed facial imaging systems equipped with fluorescent illumination. *J Dermatol Sci.* 2001;27(Suppl 1):S53-9.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Adilson Costa

Rua Cayowáa, 710 apto. 162 - Perdizes

05018 001 São Paulo SP, Brasil

Tel./fax: 0XX11 38629762

e-mail: adilson\_costa@hotmail.com

Como citar este artigo: Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgaris: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An Bras Dermatol.* 2007;82(2):129-34.