

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

Eficácia dos medicamentos tópicos para o tratamento da acne moderada: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Elisangela Vulczak, Carlos Alberto Cutuli

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14913>

Submetido em: 2026-01-21

Postado em: 2026-02-09 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Eficácia dos medicamentos tópicos para o tratamento da acne moderada: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Efficacy of topical medications for the treatment of moderate acne: a systematic review of randomized clinical trials

Eficacia de los medicamentos tópicos para el tratamiento del acné moderado: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados

Elisângela Vulczak

Graduada em Fisioterapia pela Faculdade União das Américas (2009), especialista em Fisioterapia dermatofuncional pela Faculdade de Tecnologia IBRATE, doutoranda em Ciências Biomédicas pelo Instituto de Educação Superior Latino-Americano, Rosário, Argentina. E-mail: elisangelavulczak8@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2823-2391>.

Carlos Alberto Cutuli

Doutor em Ciências Biomédicas, docente no Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR). E-mail: odontologiasanvicente2016@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0468-4425>.

Resumo

A acne vulgar é uma condição inflamatória crônica que atinge cerca de 85% dos jovens, sendo a forma leve-moderada a apresentação clínica mais prevalente. No campo farmacológico, os medicamentos tópicos são as alternativas mais utilizadas para o tratamento da acne, com a finalidade de reduzir os números de lesões. Diante o exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar qual classe de medicamento tópico apresenta maior eficácia: a convencional (clindamicina, eritromicina, retinoides e peróxido de benzoíla) ou a conservadora (probióticos, prebióticos, ácido salicílico, ácido azelaico ou hidratantes com ceramidas). Para isso, fora realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science, conforme a estratégia PRISMA, via descritores DeCS/MeSH. Foram localizados 20.597 registros, dos quais 27 ensaios clínicos randomizados foram totalmente elegíveis, com uma amostra geral de 6.202 pacientes. Os resultados demonstraram que as intervenções convencionais, como a combinação de clindamicina e peróxido de benzoíla, possuem ação mais rápida e

potente, com reduções de lesões totais superiores a 70%. O uso de tazaroteno associado à clindamicina também se destacou, com 71% de redução em apenas 28 dias. A classe conservadora, especialmente o ácido salicílico supramolecular e dermocosméticos multialvos, exibiu eficácia comparável aos padrões tradicionais (redução média de ~54%), porém com tolerabilidade local significativamente superior. Probióticos e prebióticos mostraram-se eficazes na melhora global (50%), embora com resposta clínica mais lenta. Conclui-se que a classe convencional é mais eficaz na redução numérica imediata de lesões, enquanto a classe conservadora apresenta-se como uma alternativa viável e estratégica por equilibrar eficácia clínica com menor perfil de eventos adversos, favorecendo a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Dermatopatias. Acne Vulgar. Terapia Farmacológica.

Abstract

Acne vulgaris is a chronic inflammatory condition that affects approximately 85% of young people, with the mild-to-moderate form being the most prevalent clinical presentation. In the pharmacological field, topical medications are the most widely used alternatives for acne treatment, aiming to reduce the number of lesions. Given this context, the objective of the present study was to evaluate which class of topical medication exhibits greater efficacy: conventional (clindamycin, erythromycin, retinoids, and benzoyl peroxide) or conservative (probiotics, prebiotics, salicylic acid, azelaic acid, or ceramide-based moisturizers). To this end, a systematic search was conducted in the PubMed, Embase, and Web of Science databases, following the PRISMA strategy via DeCS/MeSH descriptors. A total of 20,597 records were identified, of which 27 randomized clinical trials were fully eligible, with an overall sample of 6,202 patients. The results demonstrated that conventional interventions, such as the combination of clindamycin and benzoyl peroxide, have a faster and more potent action, with reductions in total lesions exceeding 70%. The use of tazarotene combined with clindamycin also stood out, with a 71% reduction in just 28 days. The conservative class, especially supramolecular salicylic acid and multi-target dermocosmetics, exhibited efficacy comparable to traditional standards (average reduction of ~54%), but with significantly superior local tolerability. Probiotics and prebiotics proved effective in global improvement (50%), albeit with a slower clinical response. It is concluded that the conventional class is more effective in the immediate numerical reduction of lesions,

while the conservative class presents itself as a viable and strategic alternative by balancing clinical efficacy with a lower profile of adverse events, favoring treatment adherence.

Keywords: Skin Diseases. Acne Vulgaris. Drug Therapy.

Resumen

La acné vulgar es una condición inflamatoria crónica que afecta a cerca del 85% de los jóvenes, siendo la forma leve-moderada la presentación clínica más prevalente. En el campo farmacológico, los medicamentos tópicos son las alternativas más utilizadas para el tratamiento de la acné, con la finalidad de reducir el número de lesiones. Ante lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue evaluar qué clase de medicamento tópico presenta mayor eficacia: la convencional (clindamicina, eritromicina, retinoides y peróxido de benzoílo) o la conservadora (probióticos, prebióticos, ácido salicílico, ácido azelaico o hidratantes con ceramidas). Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science, conforme a la estrategia PRISMA, vía descriptores DeCS/MeSH. Se localizaron 20.597 registros, de los cuales 27 ensayos clínicos aleatorizados fueron totalmente elegibles, con una muestra general de 6.202 pacientes. Los resultados demostraron que las intervenciones convencionales, como la combinación de clindamicina y peróxido de benzoílo, poseen una acción más rápida y potente, con reducciones de lesiones totales superiores al 70%. El uso de tazaroteno asociado a la clindamicina también se destacó, con un 71% de reducción en apenas 28 días. La clase conservadora, especialmente el ácido salicílico supramolecular y los dermocosméticos multiobjetivo, exhibió una eficacia comparable a los estándares tradicionales (reducción media de ~54%), pero con una tolerabilidad local significativamente superior. Los probióticos y prebióticos se mostraron eficaces en la mejora global (50%), aunque con una respuesta clínica más lenta. Se concluye que la clase convencional es más eficaz en la reducción numérica inmediata de las lesiones, mientras que la clase conservadora se presenta como una alternativa viable y estratégica al equilibrar la eficacia clínica con un menor perfil de eventos adversos, favoreciendo la adherencia al tratamiento.

Palabras claves: Dermatopatías. Acné Vulgar. Terapia Farmacológica

Introdução

A acne vulgar é definida como uma patologia inflamatória crônica da unidade pilossebácea, caracterizada por um polimorfismo de lesões que incluem comedões, pápulas, pústulas e, em quadros mais graves, nódulos e cistos (AFSUN; ISLAM; HASAN, 2023). Trata-se de uma das condições dermatológicas mais frequentes no mundo, afetando cerca de 9,4% da população global (ROCHA et al., 2023; SITO HANG

et al., 2024). A enfermidade atinge predominantemente adolescentes e adultos jovens, com incidência estimada em até 85% nessa faixa etária (DRENO et al., 2016; EGUREN et al., 2024). Clinicamente, a acne é classificada em graus para orientar a intervenção, sendo a acne moderada (Grau 2) caracterizada pela presença de pápulas e comedões acompanhados de poucas pústulas (GHOSH; DAS, 2018). Para a padronização, a literatura utiliza escalas como o *Investigator Global Assessment* (IGA), o sistema *Leeds-revised* e a classificação de Pillsbury modificada (JURAIRATTANAPORN et al., 2017; LUAN et al., 2024; YE et al., 2024).

As intervenções terapêuticas fundamentam-se no controle dos pilares fisiopatológicos: hiperqueratinização folicular, hiperseborreia, colonização por *Cutibacterium acnes* e resposta inflamatória (DRENO et al., 2016; TOMIĆ et al., 2021). Para as formas leves a moderadas, o tratamento farmacológico tópico é a primeira escolha, incluindo a classe convencional, composta por retinoides (adapaleno, tretinoína, tazaroteno), antibióticos (clindamicina, erotrmicina) e o peróxido de benzoíla (PBO) (TIRADO-SÁNCHEZ et al., 2013; DESHMUKH et al., 2018). Paralelamente, a classe conservadora e novas tecnologias abrangem o ácido salicílico em veículos supramoleculares, probióticos e prebióticos orais ou tópicos, além de novos antiandrógenos tópicos como a clascoterona (TRIFU et al., 2011; ROCHA et al., 2023; YE et al., 2024).

Diante o exposto, o problema central que motiva a presente investigação reside na crescente resistência bacteriana do *C. acnes* decorrente do uso indiscriminado de antibióticos e na baixa adesão causada pela irritação local de ativos convencionais (EGUREN et al., 2024; SITO HANG et al., 2024). A justificativa científica baseia-se na necessidade de comparar sistematicamente a eficácia e a segurança entre as abordagens convencional e conservadora (TOMIĆ et al., 2021). Tal análise é indispensável para fundamentar protocolos que equilibrem o controle numérico das lesões com a preservação da barreira cutânea e a qualidade de vida do paciente (AKARSU et al., 2012; DAL BELO et al., 2023).

Busca-se, em contrapartida, realizar um estudo preliminar da literatura disponível, especificamente em ensaios clínicos randomizados que possuam dados claros acerca da contagem de lesões e da intervenção utilizada, a fim de servir como base bibliográfica para uma meta-análise de rede em curso, no programa de doutorado

de Ciências Biomédicas no Instituto Italiano Universitario de Rosario, na Argentina, sob orientação do Dr. Carlos Cutuli.

Materiais e Métodos

A presente revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), assegurando rigor metodológico, transparência e reprodutibilidade em todas as etapas do processo. O protocolo foi registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD420261289164.

Bases de dados e estratégia de pesquisa

O levantamento bibliográfico foi conduzido como parte de uma revisão sistemática de Ensaio Clínico Randomizado (ECR), seguindo rigor metodológico para garantir exaustividade na busca, precisão na identificação dos estudos e minimização de vieses. A identificação dos artigos foi realizada dentro de um período previamente estabelecido para assegurar padronização e consistência entre as etapas da pesquisa. As bases de dados eletrônicas consultadas foram PubMed/MEDLINE, Embase e Web of Science, selecionadas por sua abrangência e pela capacidade de indexar ensaios clínicos de intervenções tópicas aplicadas ao tratamento do acne moderada. Para estruturar a estratégia de busca, foram utilizados descritores MeSH e DeCS, organizados de acordo com os componentes centrais do estudo:

Quadro 1. Estratégia P.I.C.O.T

P	População	Pacientes acometidos com acne vulgar de leve a moderada.
I	Intervenção	Uso de medicamentos tópicos, separados em duas classes: convencional - retinoides, peróxido de benzoíla, clindamicina e eritromicina –, e conservadores – ácido salicílico, ácido azelaico, prebióticos, probióticos, clascoterona e ceramidas.
C	Controle	Pacientes tratados com veículos, placebos ou outras intervenções farmacológicas
O	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Redução do número total de lesões de acne
T	Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Autoria própria.

Com base nisso, as principais combinações booleanas utilizadas foram estruturadas para maximizar sensibilidade e especificidade da busca:

Quadro 2. Estratégia completa de busca nas bases de dados.

Database	Combinação	Resultados	Selecionados
PubMed	((("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields]) AND ("retinoidal"[All Fields] OR "retinoids"[Supplementary Concept] OR "retinoids"[All Fields] OR "retinoid"[All Fields] OR "retinoids"[MeSH Terms])) AND ((excludepreprints[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter])))	170	3
	((("benzoyl peroxide"[Supplementary Concept] OR "benzoyl peroxide"[All Fields] OR "benzoyl peroxide"[MeSH Terms] OR ("benzoyl"[All Fields] AND "peroxide"[All Fields])) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((excludepreprints[Filter] OR medline[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter])))	151	2
	((("clindamycin"[Supplementary Concept] OR "clindamycin"[All Fields] OR "clindamycin"[MeSH Terms] OR "clindamycine"[All Fields]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((excludepreprints[Filter] OR medline[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter])))	90	2
	((("erythromycin"[Supplementary Concept] OR "erythromycin"[All Fields] OR "erythromycin"[MeSH Terms] OR "erythromycins"[All Fields] OR "erythromycine"[All Fields]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((excludepreprints[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter])))	58	1
	((("azelaic acid"[Supplementary Concept] OR "azelaic acid"[All Fields]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields]	14	1

	AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))		
	((("salicylic acid"[Supplementary Concept] OR "salicylic acid"[All Fields] OR "salicylic acid"[MeSH Terms] OR ("salicylic"[All Fields] AND "acid"[All Fields])) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	40	1
	((("clascoterone"[Supplementary Concept] OR "clascoterone"[All Fields]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	7	1
	((("prebiotically"[All Fields] OR "prebiotics"[Supplementary Concept] OR "prebiotics"[All Fields] OR "prebiotic"[All Fields] OR "prebiotics"[MeSH Terms]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))	1	1
	((("probiotic s"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	8	1
	((("ceramide s"[All Fields] OR "ceramides"[Supplementary Concept] OR "ceramides"[All Fields] OR "ceramide"[All Fields] OR "ceramides"[MeSH Terms]) AND ("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	5	1
Embase	('retinoids'/exp OR retinoids) AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it	93	2
	('benzoyl peroxide'/exp OR 'benzoyl peroxide')	41	1

	AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it		
	('clindamycin'/exp OR 'clindamycin') AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it	41	1
	('erythromycin'/exp OR 'erythromycin') AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it	17	1
	('azelaic acid'/exp OR 'azelaic acid') AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it	12	1
	('salicylic acid'/exp OR 'salicylic acid') AND 'acne vulgaris' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it	17	1
Web of Science	Refine results for Acne vulgaris (All Fields) AND Retinoids (All Fields) AND Randomized (All Fields) and Article (Document Types) and 2025 or 2013 or 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 (Publication Years) and English (Languages) and Open Access	21	1
	Refine results for Acne vulgaris (All Fields) AND Benzoyl Peroxide (All Fields) AND Randomized (All Fields) and Article (Document Types) and 2025 or 2013 or 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 (Publication Years) and English (Languages) and Open Access and Open Access	44	2
	Refine results for Acne vulgaris (All Fields) AND Clindamycin (All Fields) AND Randomized (All Fields) and Article (Document Types) and 2025 or 2013 or 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 (Publication Years) and English (Languages) and Open Access and Open Access and Open Access	21	2
	Refine results for Acne vulgaris (All Fields) AND Azelaic acid (All Fields) AND Randomized (All Fields) and Article (Document Types) and 2025 or 2013 or 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 (Publication Years) and English	12	1

(Languages) and Open Access and Open Access and Open Access and Open Access		
--	--	--

Seleção dos estudos e critérios de elegibilidade

Foram estabelecidos critérios de inclusão com o objetivo de garantir a relevância e a qualidade metodológica do *corpus* final de estudos. Foram considerados elegíveis apenas trabalhos que investigassem intervenções tópicas destinadas ao tratamento da acne moderada, com desfechos clínicos claramente definidos. O principal critério de elegibilidade foi o desenho metodológico, sendo incluídos exclusivamente Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), por representarem o nível mais elevado de evidência para avaliação de eficácia e segurança terapêutica.

Quadro 2. Critérios de seleção.

Critérios de seleção	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • População humana diagnosticada especificamente com acne moderada; • Intervenções utilizando medicamentos tópicos, convencionais ou conservadores, tais como retinoides, peróxido de benzoíla, clindamicina e eritromicina – no grupo convencional –, e ácido azelaico, ácido salicílico, clascoterona, probióticos, prebióticos ou e ceramidas – no grupo conservador; • Avaliação quantitativa da eficácia clínica, incluindo redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias e a quantidade geral de lesões, sendo possível calcular a quantidade inicial (antes do tratamento) e a quantidade final (após o tratamento); • Estudos com uma duração de no mínimo 2 semanas de acompanhamento por grupo • Publicações que apresentassem resultados completos, delineamento adequado e análise estatística coerente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio não-randomizados, pesquisas observacionais, estudos de caso, relatos clínicos, revisões da literatura, revisões sistemáticas, meta-análises ou pesquisas laboratoriais; • Ensaio que não distinguíssem o acne moderada de outros graus de severidade, cuja amostra geral de pacientes com acne moderada fosse superior a 5% por intervenção; • Estudos que integrassem terapias não farmacológicas isoladas (como luz, laser, microagulhamento ou procedimentos estéticos); • Trabalhos sem dados quantitativos suficientes para síntese ou meta-análise, em especial estudos que não informavam o número total de lesões ou o score (IGA, GEA etc.) que pudesse ser convertido em número total de lesões, ou então que apresentasse no resultado finais apenas o valor-<i>p</i> em diferença estatística, e dados secundários que não permitissem uma análise avançada; • Publicações duplicadas, pré-prints ou artigos sem revisão por pares.

A avaliação foi realizada de forma independente por dois revisores, aplicando os mesmos critérios pré-definidos. Os estudos potencialmente relevantes foram analisados detalhadamente, assegurando consistência e transparência no processo de inclusão. Discrepâncias durante a seleção foram resolvidas por consenso, e quando necessário, pela decisão de um terceiro revisor, garantindo a fidedignidade dos procedimentos e minimização de vieses.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada de maneira independente por dois revisores, seguindo um procedimento padronizado para assegurar precisão, consistência e redução de vieses na síntese das informações. De cada ensaio clínico randomizado incluído, foram coletados dados referentes à identificação do estudo, como autores, ano de publicação, país de origem e título, permitindo o mapeamento geográfico e temporal da produção científica sobre tratamentos tópicos para a acne moderada. Também foram extraídas informações sobre o delineamento metodológico, incluindo o tipo de estudo, a forma de randomização quando descrita, a amostra geral, características clínicas e demográficas e a duração da intervenção e do acompanhamento, elementos fundamentais para avaliar a robustez e comparabilidade entre os ensaios.

Quanto às intervenções, foram detalhadas as características dos tratamentos tópicos empregados, incluindo o tipo de medicamento (se convencional ou conservador), as concentrações utilizadas, a formulação farmacêutica, a frequência de aplicação e o comparador adotado, que poderia incluir placebo, veículo, outra terapia ativa ou formulação combinada.

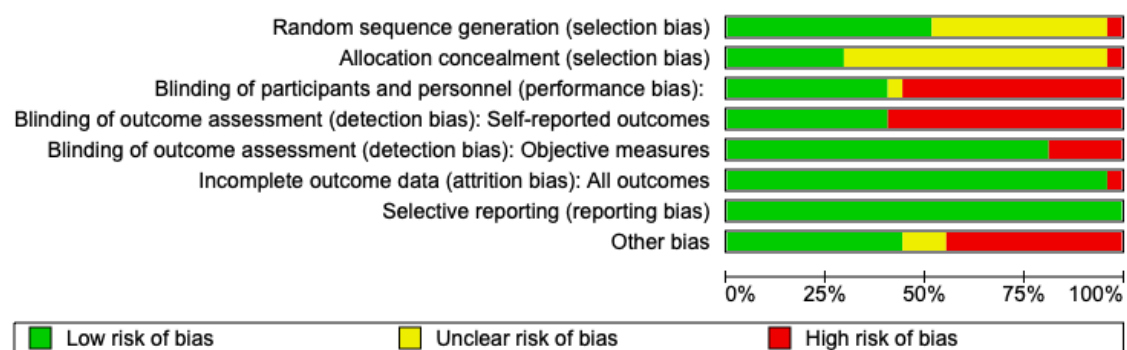
Os desfechos extraídos concentraram-se no parâmetro de redução total das lesões acometidas pela acne vulgar. As medidas de eficácia incluíram a redução absoluta ou percentual das lesões inflamatórias e não inflamatórias, bem como a melhora global em escalas clínicas validadas. Ademais, foram sintetizados os principais resultados quantitativos e qualitativos apresentados nos estudos, incluindo efeitos estatisticamente significativos, magnitude das respostas clínicas e conclusões propostas pelos autores.

Qualidade metodológica e risco de viés

Foram analisados os 27 ensaios clínicos randomizados por meio do software RevMan (Review Manager), permitindo a construção de um perfil detalhado da qualidade metodológica das evidências. A análise descobriu que, embora a maioria dos

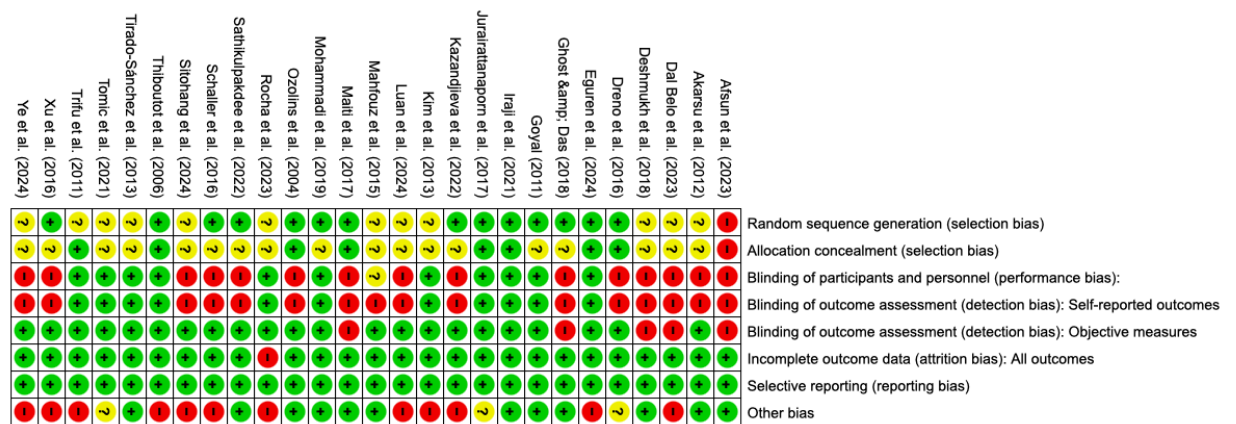
estudos possui uma base técnica sólida, cerca de 60% apresentaram baixo risco para a geração aleatória de sequências, enquanto a ocultação da alocação foi classificada como incerta em aproximadamente 45% dos casos, devido à descrição insuficiente dos métodos de mascaramento antes da inclusão. O estudo com menor risco global de viés foi o de Irají et al. (2021), pois utilizou randomização computadorizada por blocos, ocultação de alocação rigorosa com códigos de software e cegamento total (médicos, pacientes e estatísticos), garantindo a integridade dos dados. Em oposição, o estudo com maior risco de viés foi o de Rocha et al. (2023), que apresentou risco elevado no domínio de dados incompletos devido a uma perda de seguimento de 47% da amostra, além de viés de financiamento direto por parte da empresa fabricante do probiótico testado.

Figura 2. Gráfico horizontal do risco de viés com porcentagens.



Os resultados obtidos sugerem que a eficácia clínica reportada para as terapias de acne deve ser interpretada considerando as limitações de cegamento e os conflitos de interesse. Como observado por Ozolins et al. (2004), a ausência de mascaramento dos participantes em estudos comunitários pode influenciar desfechos de satisfação pessoal, um risco também identificado por Maiti et al. (2017) em desenhos de rótulo aberto (open-label). Estudos que avaliaram novas tecnologias, como o de Kim et al. (2013) e Trifu et al. (2011), embora apresentem cegamento eficaz dos avaliadores, demonstram um risco elevado de "outro viés" em decorrência de vínculos empregatícios com a indústria cosmética. Por outro lado, a consistência metodológica em pesquisas como as de Schaller et al. (2016) e Sathikulpakdee et al. (2022), que priorizaram medidas objetivas e avaliadores cegados, fortalece a evidência de que os ativos alternativos, como probióticos e ácido azelaico, possuem eficácia comparável aos tratamentos padrões com menores taxas de irritação cutânea.

Figura 2. Gráfico vertical do risco de viés.

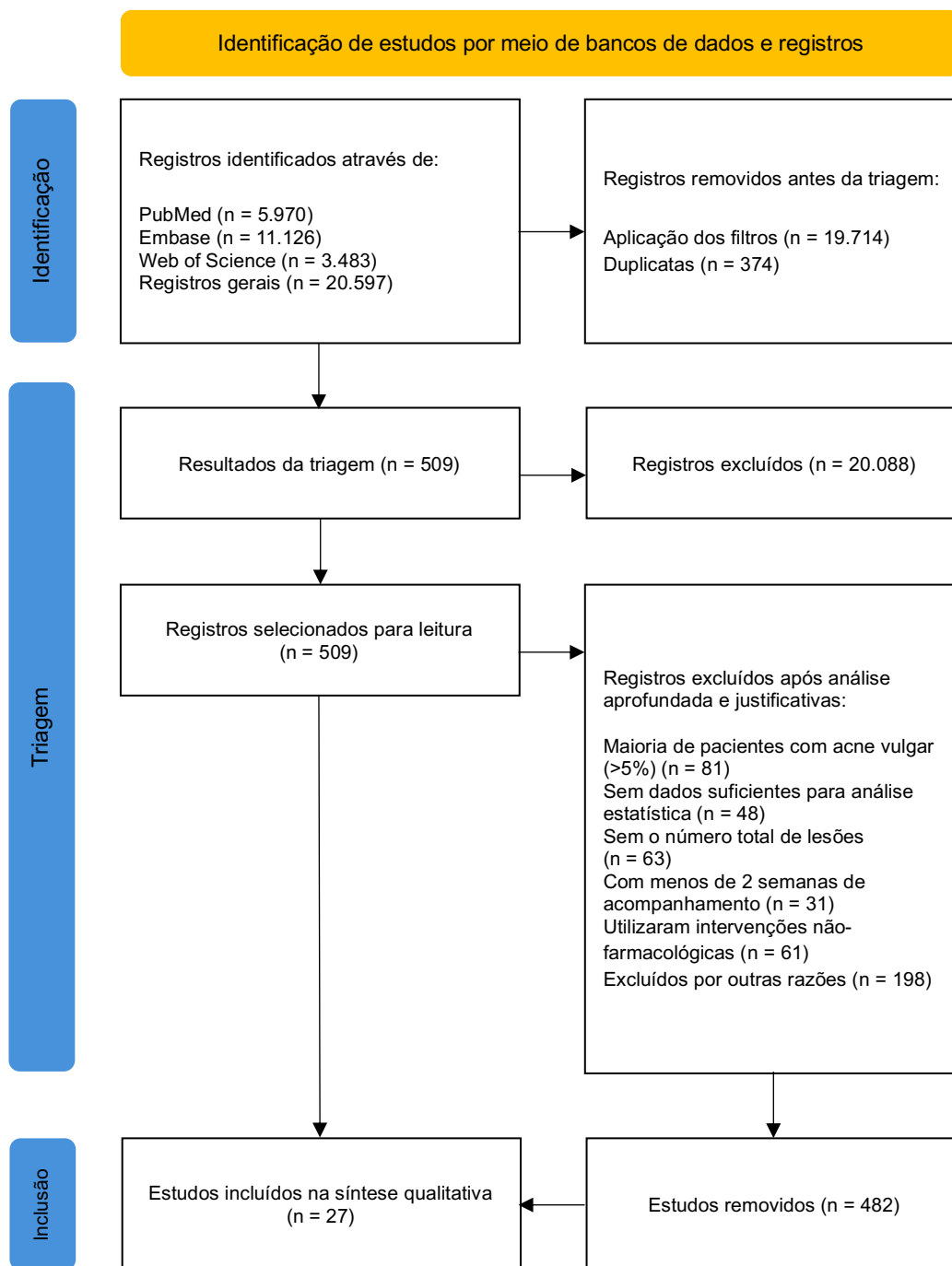


Resultados e discussão

Síntese qualitativa e análise dos artigos

A pesquisa identificou inicialmente 20.597 registros nas bases PubMed, Embase e Web of Science, conforme descrito no fluxograma metodológico, resultando em um processo robusto de triagem com sucessivas etapas de filtragem, exclusão de duplicatas e aplicação de critérios específicos para ensaios clínicos randomizados.

Figura 3. Fluxograma PRISMA.



Após a remoção das duplicatas (n= 374) e aplicação dos filtros (n = 19.714), 509 artigos foram selecionados para a triagem de leitura. Após a leitura aprofundada dos artigos e conferência dos dados brutos dos resultados, foram aplicados os critérios de inclusão, resultando na remoção dos artigos que: apresentaram em sua composição de amostra de pacientes uma porcentagem superior a 5% de pessoas acometidas por acne

grave (81), não apresentaram dados suficientes para análise estatística, seja pela falta das médias e desvio-padrão, ou pela falta das porcentagens que indicam a redução das lesões (63), não apresentaram o número total de lesões ou o score relacionado em alguma índice que pudesse ser convertido (ex: IGA, EGA, GEA) (n = 63), tiveram um acompanhamento inferior a 2 semanas (n = 31), utilizaram intervenções não-farmacológicas, como laserterapia associada à medicamentos (n = 61) e foram excluídos por outras razões (n = 198), como randomização precária, dados incongruentes, análise retratada etc. Dessa forma, após a triagem aprofundada, 482 artigos foram desclassificados, restando 27 estudos totalmente qualificados para a presente revisão sistemática.

Características gerais dos artigos selecionadas

A caracterização dos 27 estudos sobre o tratamento da acne moderada, conforme as fontes fornecidas, revelou uma ampla diversidade geográfica e metodológica, abrangendo tanto abordagens convencionais quanto conservadoras. A análise dos ensaios evidenciou ampla diversidade de intervenções tópicas, incluindo retinoides, peróxido de benzoíla, ácido azelaico, ácido salicílico, clascoterona, probióticos tópicos e regimes dermocosméticos avançados. Alguns estudos demonstraram que a suplementação probiótica oral combinada com doxiciclina potencializa a redução de lesões sem aumentar eventos adversos, sugerindo papel importante da microbiota no tratamento da acne.

A síntese qualitativa revela um cenário terapêutico dinâmico, no qual tanto tratamentos convencionais quanto formulações inovadoras demonstram eficácia significativa no manejo do acne moderado. Contudo, a tolerabilidade e o impacto sobre a barreira cutânea emergem como fatores determinantes na adesão e no sucesso clínico, destacando a importância de abordagens integradas e personalizadas no cuidado dermatológico.

Tabela 1. Síntese geral dos ensaios clínicos randomizados.

Referência	País	Idade		Sexo (F/M %)	Desenho	Variáveis	Intervenção (Classe; Composição)	Controle/Veículo	Intervençã (n)	Controle (n)	Total (n)
		– Range (Média)									
Akarsu et al. (2012)	Turquia	18-35 (19)		73/27	Randomizado, cego-único	TL, AQOL, Sebo, Hidratação	Convencional: AS 3% + CLN 1% + PBO 5%	CLN 1% + PBO 5%	24	25	49
Dreno et al. (2017)	França/Canadá	19-32 (23, 4)		36,8/63,2	Randomizado, split-face	Cicatrizes atroficas, TL, SGA	Convencional: Adapaleno 0,1% / PBO 2,5%	Veículo	31	31	38
Eguren et al. (2024)	Espanha	12-30 (19,1)		70/30	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	AGSS, GAGS, TL	Conservadora: Probiótico (<i>L. rhamnosus</i>) + <i>Arthrospira platensis</i>	Placebo (Maltodextrina)	42	39	81
Afsun et al. (2023)	Bangladesh	12-40 (20,1)		80/20	Randomizado, internacional	TL	Convencional: CLN 1% + Adapaleno 0,1%	Adapaleno 0,1% isolado	25	25	50

				al aberto						
Tirado-Sánchez et al. (2013)	México	Média : 20	55/45	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	TL, Nível de irritação	Convencional: Adapaleno (0,1% ou 0,3%) ou Tretinoína 0,05%	Placebo	128	37	171
Dal Belo et al. (2023)	Ucrânia	18-40 (23,3)	50,7/49	Randomizado, grupos paralelos	IGA, GEA, TL, Vermelhidão	Conservadora: Dermocosmético (AS + LHA + Niacinamida + Zinco + Probiótico)	BPO 5%	75	75	150
Deshmukh et al. (2018)	Índia	12-25	-	Randomizado, aberto, paralelo	IL, NIL, TL, EGSS	Convencional: Nadifloxacino 1% + Tretinoína 0,025%	Clindamicina 1% + Tretinoína 0,025%	39	40	79
Jurairattanaporn et al. (2017)	Tailândia	18-38 (22,3)	68,8/31	Randomizado, duplo-cego	TL, Eritema, DLQI, Satisfação	Tecnológica/Conservadora: Gel de Nanopartículas de Prata + BPO 2,5%	Clindamicina 1% + BPO 2,5%	32	32	64
Sathikulpakd	Tailândia	18-35	80/20	Randomiza	TL, Índice	Conservadora: Loção	BPO 2,5%	52	52	104

ee et al. (2022)		(22,1)		do, paralelo, cego-único	de eritema	derivada de probiótico (<i>L. paracasei</i>)				
Schaller et al. (2016)	Alemanha	12-45 (20,1)	54,8/45 ,2	Randomiza do, cego- assessor, paralelo	IL, NIL, TL, ISGA, CDLQI/DL QI	Convencional: BPO 3% + CLN 1%	AzA 20%	108	109	217
Sitohang et al. (2024)	Indonésia	15-50 (25)	60/40	Randomiza do, paralelo, cego- avaliador	GEA, IAEM, Sebo (JANUS), QoL	Conservadora: Creme Dermocosmético (Multialvo) + Adapaleno 0,1%	Adapaleno 0,1% isolado	194	97	291
Tomić et al. (2021)	Bósnia e Herzegovina	14-40 (18,7)	61,7/38 ,3	Randomiza do, duplo- cego	TL, IL, NIL	Tecnológica: Hidrogel de Nanocristais de Ácido Azelaico 10%	Creme de AzA 20%	30	30	60
Xu et al. (2016)	China	12-45 (23,3)	75/25	Randomiza do, cego- assessor	TL, ISGA, SGA, DLQI	Convencional: CLN 1% + BPO 5%	CLN 1%	500	516	1016
Luan et al.	China	12-40	62,2/37	Randomiza	TL, IGA	Convencional:	Adapaleno	534	1065	159

(2024)		(22,2)	,	do, cego-assessor, controlado		Adapaleno 0,1% + CLN 1%	0,1% ou CLN 1%			9
Mahfouz et al. (2015)	Egito	-	85/15	Prospectivo, randomizado, split-face	TL	Conservadora: Peeling de AS 30%	Peeling de TCA 25%	20	20	20
Mohammadi et al. (2019)	Irã	12-30 (18,6)	82/18	Randomizado, duplo-cego	TL, GAGS, CADI	Tecnológica: Loção Niossomal de BPO 1% + CLN 1%	Loção Niossomal de CLN 1%	50	50	100
Kazandjieva et al. (2022)	Bulgária	25-45 (32)	100/0	Randomizado, cego-assessor	NIL, IL, TL, GEA, AFAST	Conservadora: Suplemento Prebiótico oral + Creme de Retinoides	Creme de Retinoides isolado	61	123	184
Ghosh & Das (2018)	Índia	12-40 (20)	-	Randomizado, aberto, paralelo	NILC, ILC, TLC, IGA, CADI	Convencional: Adapaleno 0,1% + BPO 2,5%	Nadifloxacino 1% + BPO 2,5%	19	19	38
Iraji et al. (2021)	Irã	13-45 (20-30)	70/30	Randomizado, duplo-cego	ASI, TLC, Efeitos adversos	Conservadora (Herbal): Creme de Aloe vera, Romã,	Gel de CLN 1%	30	30	60

Alcaçuz e Zataria										
Kim et al. (2013)	Coreia do Sul	-	100/0	Randomiza do, duplo- cego, split- face	KAGS, Sebo, IL, NIL	Convencional: Emulsão de Retinil Retinoato 0,05%	Veículo	15	15	15
Goyal (2021)	Índia	18-35 (24,5)	60/40	Randomiza do, duplo- cego	TL, GAGS, Satisfação	Convencional: Adapaleno 0,1% vs Tretinoína 0,025% vs Tazaroteno 0,1%	Comparação entre ativos	150	-	150
Ye et al. (2024)	China	18-35 (25)	79/21	Randomiza do, cego- assessor	TL, TEWL, Sebo	Conservadora: Hidrogel de AS Supramolecular 2%	Adapaleno Gel	249	251	500
Thiboutot et al. (2006)	EUA	12-30 (18)	54/46	Randomiza do, cego- investigado r	Taxa de manutenção , TL	Convencional: Adapaleno Gel 0,1% (Manutenção)	Veículo	126	127	253
Maiti et al. (2017)	Índia	12-35 (21,6)	56,7/43 ,3	Randomiza do, aberto, paralelo	TL, ISGA, GAGS, QoL	Convencional: Tazaroteno 0,1% + CLN 1%	Adapaleno 0,1% + CLN 1%	30	30	60
Ozolins	Reino	11-42	55/45	Randomiza	Autoavaliaç	Misto: BPO 5% ou	Oxitetraciclín	388	261	649

(2004)	Unido	(19,7)		do, cego-observador	ão, IL, Custo-efetividade	BPO + Eritromicina	a oral			
Schalka et al. (2023)	Brasil	12-35 (17)	61,7/38,3	Randomizado, duplo-cego, paralelo	IGA, IL, NIL	Conservadora: Probiótico oral (<i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i>) + Adapaleno/PBO	Placebo oral + Adapaleno/PBO	107	105	212
Trifu et al. (2011)	Romênia	18-45 (20,6)	0/100	Randomizado, duplo-cego	TLC, ILC, ASI, IGA	Conservadora/Hormonal: Clascoterona (Cortexolona 17 α -propionato) 1%	Tretinoína 0,05% ou Placebo	30	47	77

Abreviaturas: TL = Total de lesões. IL = Lesões Inflamatórias. NIL = Lesões Não-Inflamatórias. AQOL = Acne Quality of Life. SGA = Scar Global Assessment. AGS = Acne Global Severity Scale. GAGS = Acne Grading System. IGA = Investigator Global Assessment. GEA = Global Evaluation of Acne. EGSS = Evaluator's Global Severity Scale, DLQI = Dermatology Life Quality Index. ISGA = Investigator's Static Global Assessment. CDLQI = Children's and Adult Dermatology Life Quality Indices. IAEM = Indonesian Acne Expert Meeting Scale. QoL = Quality of Life. CADI = Cardiff Acne Disability Index. AFAST = Adult Female Acne Scoring Tool. KAGS = Korean Acne Grading System. TEWL: Ransépidermal Water Loss. ASI = Acne Severity Index. CLN = Clindamicina. BPO = Peróxido de Benzoíla. AzA = Ácido Azeláico. AS = Ácido Salicílico.

O objetivo comum avaliado pela maioria dos estudos foi comparar a eficácia clínica, a segurança e a tolerabilidade de diferentes agentes terapêuticos, isolados ou em combinação, no tratamento da acne vulgar de gravidade leve a moderada. No que diz respeito à metodologia, os tipos de estudo dividem-se em 11 ensaios duplo-cegos, 12 ensaios de cego único (incluindo avaliador-cego ou observador-cego) e 4 estudos de rótulo aberto (*open-label*). A amostra total acumulada entre todos os artigos é de 6.202 participantes. Em relação à distribuição geográfica, a maioria dos estudos foi realizada na Ásia, com 4 estudos na Índia, 3 na China, 2 na Tailândia e 2 no Irã; os demais países (Turquia, Espanha, Bangladesh, México, Ucrânia, Alemanha, Indonésia, Bósnia, Egito, Bulgária, Coreia do Sul, EUA, Reino Unido, Brasil, Romênia e um estudo multicêntrico internacional) contribuíram com 1 estudo cada. Quanto à classe de medicamentos, a convencional foi a mais utilizada, sendo o foco de 14 estudos, seguida por 10 estudos de classe mista (ambas) e 3 estudos focados exclusivamente na classe conservadora.

Principais intervenções e desfechos clínicos

As combinações fixas de clindamicina e peróxido de benzoíla (PBO) consolidam-se como intervenções de alta eficácia e rapidez. Estudos indicam que esse regime reduz drasticamente as lesões totais já na primeira semana, superando a eficácia da clindamicina isolada (XU et al., 2016). Além disso, a adição de ácido salicílico a essa combinação demonstrou acelerar ainda mais o desfecho clínico, resultando em uma redução superior de lesões inflamatórias e não inflamatórias ao longo de 12 semanas (AKARSU et al., 2012). O uso de sistemas de entrega avançados, como loções niossomais, também tem sido explorado para potencializar a penetração cutânea do PBO e da clindamicina, mantendo resultados clínicos robustos com menor irritabilidade (MOHAMMADI et al., 2019).

O papel dos retinoides permanece central, com intervenções focadas em comparar diferentes gerações e regimes de manutenção. Pesquisas indicam que o adapaleno, a tretinoína e o tazaroteno apresentam eficácia similar na redução da gravidade da acne (score GAGS), embora o adapaleno se destaque pela melhor tolerabilidade e maior satisfação do paciente (GOYAL, 2021; TIRADO-SÁNCHEZ et al., 2013). A combinação fixa de adapaleno e clindamicina mostrou-se estatisticamente superior às monoterapias em grandes ensaios de fase III, alcançando taxas de redução de lesões superiores a 66% (LUAN et al., 2024). Além disso, o adapaleno 0,1% provou ser um desfecho clínico essencial para a terapia de manutenção, reduzindo

significativamente o risco de recidiva das lesões após o controle inicial com antibióticos (THIBOUTOT et al., 2006).

Intervenções conservadoras, incluindo o uso de dermocosméticos e novos sistemas de ácidos, emergem como alternativas seguras. O uso de cremes contendo niacinamida, zinco e prebióticos como adjuntos ao adapaleno demonstrou melhorar a adesão e a satisfação do paciente, potencializando a melhora global da acne (SITOHANG et al., 2024). O ácido salicílico supramolecular a 2% apresentou eficácia comparável ao gel de adapaleno, com a vantagem de causar menos eventos adversos (YE et al., 2024). Da mesma forma, dermocosméticos de alvo múltiplo baseados em ácido salicílico mostraram desfechos de redução de lesões equivalentes ao PBO 5%, porém com perfil de tolerabilidade superior (DAL BELO et al., 2023).

A modulação da microbiota por meio de probióticos e prebióticos representa uma fronteira relevante nos desfechos clínicos. Suplementos orais contendo *Lactobacillus rhamnosus* e misturas prebióticas, quando associados a tratamentos tópicos, demonstraram reduzir a expressão de IGF-1 na pele e melhorar significativamente a gravidade global da acne (EGUREN et al., 2024; KAZANDJIEVA et al., 2022). No Brasil, o uso de probióticos orais associados ao adapaleno/PBO resultou em uma proporção superior de pacientes atingindo o escore "limpo" ou "quase limpo" (ROCHA et al., 2023). Na via tópica, loções derivadas de probióticos alcançaram eficácia equivalente ao PBO 2,5% no tratamento de lesões inflamatórias, consolidando-se como opção de menor irritação (SATHIKULPAKDEE et al., 2022).

Por fim, inovações tecnológicas e novas classes hormonais apresentam desfechos promissores. O uso de nanocristais para o ácido azelaico permitiu que uma concentração de 10% fosse tão eficaz quanto o creme tradicional de 20%, otimizando a penetração folicular (TOMIC et al., 2021). A introdução da clascoterona (17 α -propionato de cortexolona), um antiandrógeno tópico, demonstrou ser significativamente melhor que o placebo e clinicamente mais eficaz que a tretinoína, com um início de ação veloz e perfil de segurança local favorável (TRIFU et al., 2011). Outras alternativas incluem o gel de nanopartículas de prata, que apresentou redução de lesões similar à clindamicina, oferecendo uma via terapêutica livre do risco de resistência bacteriana (JURAIATTANAPORN et al., 2017).

Tabela 2. Intervenções e comparação entre número de lesões e diferenças estatísticas.

Referência	Intervenção	Baseline (n)	Média de lesões (antes)	Média da mudança	Valor <i>p</i>
Akarsu et al. (2012)	AS + CLN + PBO	24	80,50 (mediana)	-74,50 (mediana)	< 0,05
Dreno et al. (2016)	Adapaleno 0,1% / PBO 2,5%	31	24,1	-15,6	< 0,001
Eguren et al. (2024)	Probiótico Oral	40	90,57	-27,94	0,06
Afsun et al. (2023)	CLN + Adapaleno	25	40,10	-36,23	0,001
Tirado-Sánchez et al. (2013)	Tretinoína 0,05%	43	28,74	-22,03	0,001
Dal Belo et al. (2023)	Dermocosmético (AS)	75	57,80	-31,6 (54,7% red.)	< 0,001
Deshmukh et al. (2018)	Nadifloxacino + Tretinoína	39	22,79	-21,61	< 0,0001
Jurairattanaporn et al. (2017)	Nanopartícula de Prata + PBO	32	41,5	-28,84 (69,5% red.)	0,71
Sathikulpakdee et al. (2022)	Loção de Probiótico	52	47,2	-3,1	0,35
Schaller et al. (2016)	PBO 3% + CLN 1%	107	79,8	-55,06 (69% red.)	< 0,0001
Sitohang et al. (2024)	Dermocosmético + Adapaleno	97	36,49	-17,41	0,038*
Tomic et al. (2021)	AzA 10% (NC)	30	14,13	-5,16 (36,5% red.)	< 0,001
Xu et al. (2016)	CLN 1% / PBO 5%	500	76,8	-55,29 (72% red.)	0,003
Luan et al. (2024)	Adapaleno + CLN	534	51,9	-34,69 (66,8% red.)	< 0,0001
Mahfouz et al.	AS 30%	20	17,55	-8,55	< 0,000

(2015)					
Mohammadi et al. (2019)	Niosomal BPO + CLN	50	28,16	-18,08 (64,2% red.)	0,44
Kazandjieva et al. (2022)	Retinoide + Prebiótico	61	28	-17,08 (61% red.)	0,001
Ghosh & Das (2018)	Adapaleno + PBO	19	23,12	-21,95	< 0,05
Iraji et al. (2021)	Creme Herbal (AS)	30	19	-9,60	0,0003
Kim et al. (2013)	Retinoato de Retinila	15	14,07	-5,43	< 0,05
Goyal (2021)	Tretinoína 0,025%	50	34,9	-27,0	0,61**
Ye et al. (2024)	AS 2%	247	28,72	-16,48	0,083
Maiti et al. (2017)	Tazaroteno + CLN	24	32,0	-17,54	0,007
Ozolins (2004)	PBO + Eritromicina	127	51,1	-24,5	< 0,05
Rocha et al. (2023)	Probiótico + Adapaleno/PBO	107	76,2	-51,2	< 0,05
Trifu et al. (2011)	Clascoterona 1%	28	46,2	-30,35 (65,7% red.)	0,0017

Abreviaturas: AS = Ácido Salicílico. CLN = Clindamicina. PBO = Peróxido de Benzoíla. AzA = Ácido Azeláico. *p* = valor da significância estatística entre os grupos.

Observações: A média da mudança foi calculada pela diferença absoluta entre o baseline e o final do tratamento ou expressa em porcentagem de redução quando o dado absoluto não era o desfecho principal. O valor *p* refere-se à significância da melhora intragrupo ou à comparação principal entre os grupos de intervenção.

* *p*-valor de Sitohang et al. (2024) refere-se à melhora na escala global (GEA), enquanto as lesões tiveram redução numérica, mas não estatística entre grupos.

** Goyal (2021): O valor *p* de 0,61 refere-se à inexistência de diferença significativa entre os três retinoides testados, embora todos tenham tido melhora significativa.

Principais classes terapêuticas e velocidade de resposta clínica

A velocidade de resposta clínica é um fator determinante para a adesão e varia de acordo com a classe terapêutica empregada. A classe convencional de combinações fixas, especificamente clindamicina associada ao peróxido de benzoíla, apresenta o início de ação mais rápido, com reduções mensuráveis de lesões já na primeira semana de uso (XU et al., 2016). Quando o ácido salicílico é adicionado a esse regime, observa-se uma aceleração na resposta terapêutica, permitindo uma redução significativa de lesões em apenas duas semanas (AKARSU et al., 2012). Os retinoides tópicos, embora eficazes, tendem a apresentar uma curva de melhora mais gradual, com resultados consolidados geralmente a partir da quarta semana (GOYAL, 2021). No entanto, a associação de tazaroteno com clindamicina pode acelerar esse processo, com a maioria dos pacientes atingindo mais de 50% de melhora em 28 dias (MAITI et al., 2017).

Na classe conservadora e de novas terapias, a velocidade de resposta também apresenta variações importantes. O antiandrógeno tópico clascoterona demonstra uma ação veloz, atingindo o marco de 50% de redução de lesões em aproximadamente 36 dias (TRIFU et al., 2011). Já o uso de ácido salicílico supramolecular a 2% permite observar melhoras na textura e porosidade da pele logo na primeira semana de aplicação (YE et al., 2024). Em contraste, intervenções baseadas na modulação do microbioma, como o uso de probióticos orais ou prebióticos associados a tópicos, apresentam a resposta mais lenta entre as opções analisadas, com benefícios clínicos que muitas vezes exigem mais de 12 semanas para se tornarem estatisticamente superiores ao placebo (EGUREN et al., 2024; ROCHA et al., 2023).

Eficácia versus tolerabilidade das intervenções

O equilíbrio entre a potência clínica e a tolerabilidade local é crucial para o sucesso do tratamento da acne. Embora as terapias convencionais com peróxido de benzoíla e retinoides apresentem alta eficácia, elas estão frequentemente associadas a uma maior incidência de eventos adversos locais, como eritema, ressecamento e queimação (XU et al., 2016; SCHALLER et al., 2016). Entre os retinoides, o adapaleno é frequentemente apontado como a opção que oferece o melhor perfil de segurança e satisfação do paciente quando comparado à tretinoína e ao tazaroteno, apesar de terem eficácia semelhante (GOYAL, 2021; TIRADO-SÁNCHEZ et al., 2013). O uso de veículos avançados, como sistemas niossomais para entrega de clindamicina e peróxido

de benzoíla, demonstrou ser uma estratégia eficaz para manter a resposta clínica reduzindo a irritabilidade cutânea (MOHAMMADI et al., 2019).

As abordagens conservadoras e o uso de dermocosméticos adjuvantes destacam-se por priorizar a tolerabilidade. Cremes dermocosméticos multialvo baseados em ácido salicílico apresentam eficácia equivalente ao peróxido de benzoíla 5%, porém com significativamente menos sinais de desconforto cutâneo (DAL BELO et al., 2023). A adição desses dermocosméticos ao regime com adapaleno também melhora a percepção de segurança e a satisfação do usuário em comparação ao uso do retinoide isolado (SITOHANG et al., 2024). Além disso, o ácido salicílico supramolecular a 2% mostrou-se tão eficaz quanto o adapaleno, mas com taxas de eventos adversos menores e reações mais leves (YE et al., 2024). Terapias naturais, como cremes herbais e loções derivadas de probióticos, também oferecem perfis de segurança superiores, com incidência mínima de efeitos colaterais em comparação aos antibióticos químicos tradicionais (IRAJI et al., 2021; SATHIKULPAKDEE et al., 2022).

Tabela 3. Intervenção, resumo da eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos

Referência	Intervenção	Eficácia	Tolerabilidade/Efeitos Adversos
Akarsu et al. (2012)	AS + CLN + PBO	Alta eficácia: 94,7% de redução em lesões não inflamatórias e 93,2% em inflamatórias.	Bem tolerado, com frequência ligeiramente superior de ressecamento transitório leve a moderado.
Dreno et al. (2016)	Adapaleno 0,1% + PBO 2,5%	65% de redução em lesões totais e redução significativa do risco de cicatrizes atróficas.	AEs comuns: irritação cutânea (42,1%), eritema e queimação (10,5%), geralmente leves.
Eguren et al. (2024)	Probiótico Oral (<i>L. rhamnosus</i>)	Melhora significativa: 50% dos pacientes atingiram melhora na escala global vs. 29%	Excelente: número de eventos adversos similar ao grupo placebo; casos leves no sistema

		no placebo.	digestivo.
Afsun et al. (2023)	CLN 1% + Adapaleno 0,1%	Superior à monoterapia: 90,3% de redução total contra 83,5% do adapaleno isolado.	Alta: a combinação apresentou significativamente menos efeitos adversos (eritema e descamação) que o adapaleno.
Tirado-Sánchez et al. (2013)	Tretinoína 0,05% vs. Adapaleno	Tretinoína e Adapaleno 0,3% foram mais eficazes que Adapaleno 0,1% (80% vs 59% de melhora).	Adapaleno 0,1% ofereceu o melhor perfil de segurança; Tretinoína teve mais eritema e hiperpigmentação.
Dal Belo et al. (2023)	Dermocosmético (AS) vs. BPO 5%	Eficácia equivalente: ambos reduziram ~54% das lesões totais em 56 dias.	O dermocosmético foi melhor tolerado que o BPO 5%, com menos sinais de desconforto.
Deshmukh et al. (2018)	Nadifloxacino vs. CLN (com Tretinoína)	Nadifloxacino + Tretinoína mostrou redução superior em lesões totais comparado à Clindamicina.	Ambas as combinações foram seguras e bem toleradas, sem diferença estatística em efeitos adversos.
Jurairattanaporn et al. (2017)	Nanopartícula de Prata vs. Clindamicina	Eficácia igual: ~79% de redução inflamatória. Prata foi superior em satisfação na 6ª semana.	Excelente para Prata: zero efeitos adversos relatados; BPO associado causou ressecamento (28,1%).
Sathikulpakdee et al. (2022)	Loção de Probiótico vs. BPO 2,5%	Eficácia comparável na redução de lesões inflamatórias em 4 semanas.	Probiótico teve menos efeitos colaterais (7,7% vs. 26,9% do BPO), como eritema e descamação.
Schaller et al.	BPO 3% / CLN	Combo superior:	O combo de BPO/CDP

(2016)	1% vs. AzA	78,8% de redução inflamatória vs. 65,3% do AzA.	teve menos reações no local de aplicação (15,7%) do que o Azelaico 20% (35,8%).
Sitohang et al. (2024)	Dermocosmético Adjunto + Adapaleno	Melhora potencializada: 61,7% de melhora na escala GEA vs. 47,9% no adapaleno isolado.	Superior: a adição do creme dermocosmético aumentou significativamente a satisfação e tolerância.
Tomic et al. (2021)	AzA 10% NC vs. Creme 20%	Nanocristais (10%) foram mais eficazes que o creme comum (20%) na redução de lesões totais.	Alta: taxa de eventos adversos baixa e majoritariamente leve para ambas as fórmulas.
Xu et al. (2016)	CLN 1% / BPO 5% QD vs. CLN BID	Combo superior: redução significativamente maior desde a 1ª semana de uso.	Incidência de reações no local de aplicação foi maior no grupo combo (14,4% vs 7,9%), mas aceitável.
Luan et al. (2024)	Adapaleno 0,1% / CLN 1% FDC	Superioridade comprovada: 66,8% de redução total vs. 50,8% (Adapaleno) e 57,6% (CLN).	Segura e bem tolerada: não causou reações adicionais além das já conhecidas dos componentes isolados.
Mahfouz et al. (2015)	AS 30% vs. TCA 25%	AS superior em lesões inflamatórias (85% melhora); TCA superior em comedões (80% melhora).	SA não apresentou complicações; TCA causou eritema prolongado e hiperpigmentação em 20% dos casos.
Mohammadi et al. (2019)	BPO/CLN Niossomal vs. CLN Niossomal	Combo niossomal foi numericamente superior (64,2% de	Excelente: a entrega niossomal de BPO não aumentou a

		redução vs 59%), mas sem diferença estatística.	irritabilidade cutânea ou o ressecamento.
Kazandjieva et al. (2022)	Retinoide + Prebiótico Oral	A adição do prebiótico foi significativamente superior na redução de lesões inflamatórias e escore GEA.	Ambos os regimes foram muito bem tolerados, sem eventos adversos relevantes registrados.
Ghosh & Das (2018)	Adapaleno + BPO vs. Nadifloxacino + BPO	Adapaleno + BPO foi significativamente mais eficaz na redução de lesões e melhora da qualidade de vida.	Ambos apresentaram efeitos leves (queimação e prurito) que regrediram espontaneamente.
Iraji et al. (2021)	Creme Herbal vs. CLN 1%	Creme herbal foi mais eficaz na redução total (51,5% vs 33%), embora sem diferença estatística entre grupos.	Superior: maior satisfação dos pacientes e menos complicações do que o antibiótico químico.
Kim et al. (2013)	Retinoato de Retinila 0,05%	Melhora significativa em lesões inflamatórias (43,6%) e não inflamatórias (33,9%).	Excelente: zero sintomas adversos (eritema, prurido ou queimação) relatados durante as 8 semanas.
Goyal (2021)	Adapaleno vs. Tretinoína vs. Tazaroteno	Eficácia similar entre os três (~70-75% de redução), com Tretinoína levemente superior numericamente.	Adapaleno demonstrou melhor tolerabilidade; Tazaroteno teve maior incidência de ressecamento e irritação.
Ye et al. (2024)	AS 2% Supramolecular vs. Adapaleno	Eficácia igual: AS (51%) e Adapaleno (43%) no tratamento de acne leve a moderada.	AS apresentou taxa de eventos adversos menor (0,40% vs. 0,80%), com reações mais leves.

Thiboutot et al. (2006)	Adapaleno 0,1% (Manutenção)	Altamente eficaz: manteve a melhora em 75% dos pacientes contra 54% no grupo veículo.	Excelente: tolerabilidade local considerada excelente, com escores de irritação quase nulos.
Maiti et al. (2017)	Tazaroteno + CDP vs. Adapaleno + CDP	Tazaroteno + CLN foi superior, com 71% dos pacientes atingindo >50% de redução em 4 semanas.	Comparável: ambos bem tolerados; Tazaroteno apresentou mais queimação leve, mas tolerável.
Ozolins (2004)	5 Regimes (BPO, ERY, Tetraci)	Combinação BPO/Eritromicina teve a maior eficácia (66% de melhora moderada/total).	Irritação cutânea (ressecamento) foi mais frequente nos tratamentos tópicos com BPO isolado.
Rocha et al. (2023)	Probiótico Oral + Adapaleno/BPO	Superioridade do regime combo: mais pacientes atingiram IGA 0 ou 1 do que com o tópico isolado.	Ambos os tratamentos foram seguros e bem tolerados; probiótico causou apenas sintomas gástricos leves.
Trifu et al. (2011)	Clascoterona 1% vs. Tretinoína	Superior ao placebo e clinicamente mais eficaz que o comparador ativo, com resposta rápida.	Muito bem tolerado: perfil de segurança local superior à tretinoína, sem efeitos sistêmicos.

Abreviaturas: AS = Ácido Salicílico. AzA = Ácido Azeláico. CLN = Clindamicina. PBO = Peróxido de Benzoíla.

Limitações dos estudos e perspectivas

A análise dos ensaios clínicos selecionados revela que, embora a área de terapêutica tópica para acne seja amplamente investigada, existem limitações metodológicas significativas que impactam a generalização dos resultados. Muitos

estudos apresentam amostras reduzidas, o que limita o poder estatístico para detectar diferenças sutis entre as intervenções (DRENO et al., 2016; MAITI et al., 2017). Além disso, a duração curta do acompanhamento, frequentemente limitada a 4 ou 8 semanas, contrasta com a natureza crônica da acne vulgaris, dificultando a avaliação da eficácia a longo prazo e das taxas de recidiva após a descontinuação (SATHIKULPAKDEE et al., 2022; JURAIRATTANAPORN et al., 2017). Outro ponto crítico é o uso de diferentes escalas de graduação (IGA, GAGS, KAGS, Leeds), o que gera uma alta heterogeneidade entre os estudos e dificulta a comparação direta dos desfechos clínicos (KIM et al., 2013; YE et al., 2024; MAITI et al., 2017). Não obstante, diversos ensaios clínicos não apresentam a média do número total de lesões antes, durante e após o tratamento, ou então apresentam de maneira que impossibilita uma análise exata, indicando porcentagens de redução ou com scores subjetivos. É importante que haja uma padronização na variável de melhora da acne, e que os ensaios apresentem obrigatoriamente a média do número total de lesões de acne antes e depois do tratamento, facilitando a análise estatística.

O cenário atual baseia-se em uma amostra robusta de mais de seis mil pacientes, permitindo observar que a classe convencional de retinoides e antibióticos é bem explorada, mas enfrenta o desafio crescente da resistência bacteriana (EGUREN et al., 2024; SITO HANG et al., 2024). Em contrapartida, as evidências para a classe conservadora e novas tecnologias, como probióticos tópicos, nanopartículas de prata e antiandrogênicos como a clascoterona, ainda são escassas e carecem de ensaios multicêntricos de larga escala para consolidar sua eficácia (EGUREN et al., 2024; JURAIRATTANAPORN et al., 2017; TRIFU et al., 2011). Observa-se também uma lacuna de estudos voltados especificamente para a população masculina e para pacientes fora da faixa etária adolescente, uma vez que a maioria das amostras é predominantemente feminina e jovem (AFSUN et al., 2023; YE et al., 2024; SITO HANG et al., 2024).

As perspectivas para o futuro devem focar na realização de estudos que avaliem não apenas a redução numérica de lesões, mas também o impacto na microbiota cutânea e o papel de mediadores inflamatórios específicos (ROCHA et al., 2023). É necessário que medicamentos tópicos mais recentes tenham sua eficácia comprovada em diferentes etnias e fototipos, dada a variação na reatividade da barreira cutânea entre diferentes populações (XU et al., 2016; TIRADO-SÁNCHEZ et al., 2013). Além disso, a

investigação de terapias de manutenção e a prevenção de cicatrizes atróficas tornam-se campos prioritários para melhorar a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo (DRENO et al., 2016; THIBOUTOT et al., 2006).

O objetivo do presente estudo foi buscar sistematicamente ensaios qualificados e elegíveis para uma meta-análise de rede em curso, em ocasião da defesa de uma tese de doutorado em Ciências Biomédicas pelo Instituto Universitario Rosario na Argentina. Esta meta-análise em rede, ao ser publicada, irá abranger os 27 artigos identificados nesta revisão sistemática, avaliando qual classe possui uma diferença estatística significativa. Espera-se que os resultados dessa meta-análise possam fortalecer a literatura científica acerca do tema, sedimentando novas pesquisas futuras para a exploração de mais medicamentos, tanto em diferentes graus de acne quanto em outras complicações cutâneas e dermatológicas faciais.

Conclusão

A análise das evidências indica que não há uma superioridade absoluta de uma classe sobre a outra em termos de eficácia isolada, mas sim uma equivalência clínica em diversos desfechos, com vantagens distintas para cada abordagem. A classe convencional demonstra uma potência superior na redução rápida de lesões e na obtenção de desfechos globais de "pele limpa" (*clear*), especialmente quando utiliza combinações fixas como adapaleno associado ao peróxido de benzoíla (BPO) ou clindamicina. Os estudos reforçam que a terapia combinada convencional é o padrão-ouro para o controle de lesões inflamatórias e não inflamatórias. No entanto, essa classe apresenta maiores taxas de eventos adversos, como eritema, descamação e queimação, o que pode comprometer a adesão a longo prazo.

Por outro lado, a classe conservadora/alternativa destaca-se pela superioridade no perfil de segurança e tolerabilidade. Pesquisas como as de Ye et al. (2024) e Sathikulpakdee et al. (2022) demonstram que o hidrogel de ácido salicílico supramolecular a 2% e as loções probióticas de *L. paracasei* possuem eficácia comparável aos tratamentos convencionais (adapaleno e BPO, respectivamente), mas com significativamente menos irritação cutânea. Não obstante, o uso de probióticos orais e cremes herbais mostrou-se eficaz em reduzir o índice de gravidade da acne (ASI) sem induzir resistência bacteriana, um problema crescente associado ao uso prolongado de antibióticos convencionais.

Finalmente, a evidência mais robusta sugere que a abordagem ideal é a integração de ambas as classes. O uso de agentes conservadores como adjuvantes (ex: probióticos orais ou cremes dermocosméticos associados a retinoides) potencializa a eficácia clínica e mitiga os efeitos colaterais da terapia convencional, conforme evidenciado por Rocha et al. (2023) e Sitohang et al. (2024). Portanto, embora a classe convencional seja ligeiramente superior na velocidade de resposta inicial, a classe conservadora é superior na manutenção da saúde da barreira cutânea e na satisfação do paciente, tornando o tratamento combinado ou adjuvante a estratégia de maior sucesso clínico.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflitos de interesses relacionados à elaboração e à publicação deste presente artigo.

Declaração de dados

Os dados de pesquisa estão contidos no próprio manuscrito.

Contribuição de autoria

Elisangela Vulczak concebeu o estudo, realizou a busca sistemática de artigos, procedeu à análise dos dados, redigiu o manuscrito e realizou a formatação final. Carlos Alberto Cutuli atuou como orientador do trabalho, participando ativamente da seleção e validação dos estudos (revisão por pares em conjunto com a primeira autora) e forneceu supervisão metodológica rigorosa.

Referências

1. Akarsu S, Fetil E, Yücel F, Gül E, Güneş AT. Efficacy of the addition of salicylic acid to clindamycin and benzoyl peroxide combination for acne vulgaris. *J Dermatol.* 2012;39(5):433-8.
2. Dreno B, Tan J, Rivier M, Martel P, Bissonnette R. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):737-42.
3. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oral Probiotic in Acne Vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv33206.
4. Afsun M, Islam MR, Hasan MR. A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clindamycin 1% with Adapalene 0.1% over Adapalene 0.1% alone in the Treatment of Mild to Moderate Facial Acne Vulgaris. *Sch J App Med Sci.* 2023;11(8):1408-17.
5. Tirado-Sánchez A, Salas Espíndola Y, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III–IV). *J Cosmetic Dermatol.* 2013;12(2):103-7.
6. Dal Belo SE, Kanoun-Copy L, Lambert C, Cornillon C, Muller B, Jouni H, et al. Efficacy of a multitargeted, salicylic acid-based dermocosmetic cream compared to benzoyl peroxide 5% in Acne vulgaris: Results from a randomized study. *J Cosmetic Dermatol.* 2024;23(3):891-7.
7. Deshmukh SN, Badar VA, Mahajan MM, Dudhgaonkar DS, Mishra D. Comparison of efficacy and safety of topical 1% nadifloxacin and tretinoin 0.025% combination therapy with 1% clindamycin and tretinoin 0.025% combination therapy in patients of mild-to-moderate acne. *Perspect Clin Res.* 2018;9(4):161-4.
8. Jurairattanaporn N, Chalermchai T, Ophaswongse S, Udompataikul M. Comparative Trial of Silver Nanoparticle Gel and 1% Clindamycin Gel when Use in Combination with 2.5% Benzoyl Peroxide in Patients with Moderate Acne Vulgaris. *J Med Assoc Thai.* 2017;100(1):78-85.
9. Sathikulpakdee S, Kanokrungrsee S, Vitheejongjaroen P, Kamanamool N, Udompataikul M, Taweechotipatr M. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate acne vulgaris, randomized controlled trial. *J Cosmetic Dermatol.* 2022;21(10):5092-7.
10. Schaller M, Sebastian M, Röss C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):966-73.
11. Sitohang IBS, Norawati L, Yenny SW, Kusumawardani A, Murlistyarini S, Setiawan SV, et al. Effectiveness and Safety of a Dermocosmetic Cream as an Adjunct

- to Adapalene for Mild and Moderate Acne in Indonesia: Results of a Multicenter Randomized Controlled Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2283-96.
12. Tomić I, Miočić S, Pepić I, Šimić D, Filipović-Grčić J. Efficacy and Safety of Azelaic Acid Nanocrystal-Loaded In Situ Hydrogel in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):567.
13. Xu JH, Lu QJ, Huang JH, Hao F, Sun QN, Fang H, et al. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1176-82.
14. Luan C, Yang WL, Yin JW, Deng LH, Chen B, Liu HW, et al. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination Gel with Adapalene 0.1% and Clindamycin 1% for the Treatment of Acne Vulgaris (CACTUS): A Randomized, Controlled, Assessor-Blind, Phase III Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(11):3097-112.
15. Mahfouz Abdel Meguid A, Ahmed Attallah DA, Omar H. Trichloroacetic Acid Versus Salicylic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris in Dark-Skinned Patients. *Dermatol Surg*. 2015;41(12):1398-404.
16. Mohammadi S, Pardakhty A, Khalili M, Fathi R, Rezaeizadeh M, Farajzadeh S, et al. Niosomal Benzoyl Peroxide and Clindamycin Lotion Versus Niosomal Clindamycin Lotion in Treatment of Acne Vulgaris: A Randomized Clinical Trial. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(4):578-83.
17. Kazandjieva J, Dimitrova J, Sankeva M, Yankov D, Bocheva V, Kircheva K, et al. Efficacy of a retinoid complex plus anti-inflammatory component cream alone or in combination with prebiotic food supplement in adult acne: A randomized, assessor-blinded, parallel-group, multicenter trial on 184 women. *J Cosmetic Dermatol*. 2022;21(11):5716-22.
18. Ghosh A, Das K. Efficacy and safety of nadifloxacin and benzoyl peroxide versus adapalene and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized open-label Phase IV clinical trial. *J Pharmacol Pharmacother*. 2018;9(1):27-31.
19. Iraj F, Aghaei A, Motamedi R, Siahpoosh A, Karami MA. Comparison of Topical Herbal Cream and 1% Clindamycin Gel for Treatment of Mild-to-moderate Acne: A Randomized Clinical Trial. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2021;16(4):e114810.
20. Kim B, Kim H, Kim JE, Lee SH. Retinyl Retinoate, a Retinoid Derivative Improves Acne Vulgaris in Double-blind, Vehicle-controlled Clinical Study. *Tissue Eng Regen Med*. 2013;10(5):260-5.
21. Goyal U. The Efficacy of Topical Retinoids in the Treatment of Acne Vulgaris: A Comparative Study. *Int J Life Sci Biotechnol Pharma Res*. 2021;10(2):158-63.
22. Ye CX, Yi J, Su Z, Gao X, Jiang X, Yu N, et al. 2% supramolecular salicylic acid hydrogel vs. adapalene gel in mild to moderate acne vulgaris treatment: A multicenter,

- randomized, evaluator-blind, parallel-controlled trial. *J Cosmetic Dermatol.* 2024;23(6):2125-34.
23. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene Gel, 0.1%, as Maintenance Therapy for Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled, Investigator-Blind Follow-up of a Recent Combination Study. *Arch Dermatol.* 2006;142(5):597-602.
24. Maiti R, Sirka CS, Rahman MAA, Srinivasan A, Parida S, Hota D. Efficacy and Safety of Tazarotene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel Versus Adapalene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel in Facial Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2017;37(11):1083-91.
25. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Li Wan Po A, O'Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9452):2188-95.
26. Rocha MA, Schalka S, Yoshizumi THM, Bayan FC, Blum VF. Eficácia de probiótico oral associado à combinação fixa de peróxido de benzoíla e adapaleno no tratamento da acne: estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. *Surg Cosmet Dermatol.* 2023;15:e20230225.
27. Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):177-83.

Anexos

Anexo A - Julgamento do risco de viés

#01 - Akarsu et al. (2011)

Risco	Julgamento	Suporte ao julgamento
Geração aleatória de sequências (viés de seleção)	Incerto	O estudo é descrito como "randomizado", porém não detalha o método utilizado para gerar a sequência (ex: tabela de números aleatórios ou sorteio por computador).
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Incerto	Não há informações sobre como a lista de randomização foi mantida oculta dos recrutadores (ex: envelopes selados ou centralização).
Cegueira de participantes e pessoal (viés de desempenho)	Alto	O estudo foi desenhado como cego-único. Apenas o investigador foi cegado, o que significa que os pacientes sabiam qual tratamento estavam aplicando, o que pode influenciar o comportamento e a percepção dos sintomas.
Cegueira da avaliação dos resultados – Resultados auto-relatados (viés de detecção)	Alto	O estudo avaliou o PGA (<i>Patient Global Assessment</i>) e o AQOL (<i>Acne Quality of Life</i>). Como os pacientes não eram cegos quanto à intervenção, há um risco elevado de que essas medidas subjetivas tenham sido influenciadas.
Cegueira da avaliação dos resultados – Medidas objetivas (viés de detecção)	Baixo	A contagem de lesões e o IGA (<i>Investigator Global Assessment</i>) foram realizados por um investigador cegado para evitar viés subjetivo. As medidas biofísicas (sebimetria e hidratação) são objetivas.
Dados de resultados incompletos – Todos os resultados (viés de atrito)	Baixo	Dos 50 pacientes randomizados, 49 completaram as 12 semanas. Houve apenas uma perda (2%), causada por mudança de cidade do paciente, o que é improvável de enviesar o resultado final.
Relatórios seletivos (viés de relatórios)	Baixo	Todos os desfechos planejados descritos na metodologia (contagem de lesões, global assessment, AQOL e medidas de barreira) foram reportados detalhadamente nos resultados.
Outro viés	Baixo	As características basais (idade, sexo e contagem inicial de lesões) eram bem balanceadas entre os dois grupos, sugerindo uma distribuição inicial equitativa.

#02 - Dreno et al. (2016)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A lista de randomização foi gerada por um estatístico utilizando a rotina RANUNI do software SAS.
Ocultação de alocação	Baixo	Os investigadores não tiveram acesso à lista de randomização; os tratamentos foram dispensados por um profissional designado exclusivamente para essa função.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi descrito como investigador-cego. Em estudos de face dividida (split-face) comparando medicamento ativo com veículo, os participantes geralmente percebem a diferença devido à irritação ou textura, e o texto não confirma o cegamento dos pacientes.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Como os participantes não eram cegos e aplicavam os produtos em casa, o relato de eventos adversos e qualquer percepção subjetiva de melhora possui alto risco de influência pelo conhecimento do tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de cicatrizes atróficas, a contagem de lesões de acne e a escala SGA foram realizadas por um investigador cegado em relação ao tratamento aplicado em cada lado da face.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 38 pacientes randomizados, 33 completaram o estudo (87%). As razões para as perdas (desequilíbrio de cicatrizes, eventos adversos e pedido do sujeito) foram documentadas e a taxa de desistência é aceitável para o tempo de acompanhamento de 6 meses.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados foram devidamente relatados nos resultados.
Outro viés	Incerto	O estudo foi financiado pela Galderma R&D e os autores declararam conflitos de interesse, incluindo o recebimento de honorários e bolsas da financiadora

#03 - Eguren et al. (2024)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A lista de randomização foi preparada previamente por pessoal cegado para a alocação dos grupos.
Ocultação de alocação	Baixo	A atribuição aos grupos seguiu a lista preparada de forma independente, garantindo que os recrutadores não soubessem a qual grupo o paciente pertenceria.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo foi duplo-cego e utilizou um placebo com a mesma aparência e carrier (maltodextrina) do produto ativo.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como os participantes estavam cegados por um placebo idêntico, o risco de viés em desfechos subjetivos (como a autopercepção da escala AGSS) é reduzido.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O desenho duplo-cego garante que os investigadores que realizaram a contagem de lesões e a graduação clínica (GAGS) não conheciam a intervenção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A taxa de perda de seguimento foi baixa (8,6%) e o estudo utilizou análise por intenção de tratar (ITT), minimizando o viés de atrito.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários (AGSS, GAGS, contagem de lesões e eventos adversos) descritos no protocolo foram reportados.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado pela Bionou Research. Além disso, três autores são funcionários da Bioithas (empresa ligada à financiadora) e um deles possui ações da companhia.

#04 - Afsun et al. (2023)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Alto	O estudo utilizou um método de randomização simples baseado em números pares para o Grupo A e ímpares para o Grupo B. Este método é considerado quase-randomizado e apresenta alto risco de viés.
Ocultação de alocação	Alto	Como a alocação era predeterminada por números pares/ímpares, não houve um sistema de ocultação (como envelopes selados ou centralização), permitindo que o recrutador soubesse a qual grupo o paciente seria atribuído.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo é explicitamente descrito como aberto (<i>open-labeled</i>). Tanto os pacientes quanto a equipe médica tinham conhecimento de qual medicação estava sendo aplicada.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Os desfechos de segurança e tolerabilidade (ardência, prurido, secura) foram relatados pelos pacientes, que sabiam a qual grupo pertenciam, influenciando a percepção subjetiva.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Alto	Não há menção no texto de que o avaliador responsável pela contagem manual de lesões (comedões, pápulas e pústulas) estivesse cegado em relação aos grupos de tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Todos os 50 pacientes recrutados (25 em cada grupo) completaram o protocolo de 12 semanas e foram incluídos na análise final, sem perdas registradas.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo reportou todos os parâmetros de eficácia (redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias) e segurança planejados na metodologia.
Outro viés	Baixo	As características demográficas basais (idade, sexo, duração da doença e classe socioeconômica) eram homogêneas entre os dois grupos.

#05 - Tirado-Sánchez et al. (2013)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como "randomizado", porém o texto não detalha o método de geração da sequência aleatória (ex: se foi por computador ou tabela de números).
Ocultação de alocação	Incerto	Não há descrição sobre como a alocação foi ocultada dos investigadores no momento da inclusão dos pacientes.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo foi explicitamente desenhado como duplo-cego. Foi utilizado um gel placebo com características físicas provavelmente idênticas aos ativos, fornecido pelo fabricante.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Os desfechos subjetivos (queimação e prurido) foram coletados sob condições de duplo-cegamento, o que minimiza a influência da expectativa do paciente sobre os resultados.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem total de lesões e a avaliação da hiperpigmentação pós-inflamatória foram realizadas por avaliadores cegados, conforme o desenho de estudo duplo-cego.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 171 pacientes recrutados, 164 completaram o estudo (taxa de conclusão de 96%). As 7 perdas (4,1%) foram por razões não relacionadas ao tratamento e os motivos foram documentados.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os parâmetros de eficácia (contagem de lesões) e segurança (irritação e hiperpigmentação) propostos na metodologia foram devidamente relatados nos resultados e tabelas.
Outro viés	Baixo	As características basais, como a média de idade e gravidade inicial das lesões, foram comparáveis entre os quatro grupos de intervenção.

#06 - Dal Belo et al. (2023)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O texto não detalha o método específico utilizado para gerar a sequência de randomização.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há informações sobre como a lista de alocação foi ocultada no momento da inclusão dos participantes.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo não menciona cegamento de participantes ou equipe. Como comparou um creme dermatocósmico comercial com um gel de BPO 5% farmacológico (Cutacnyl® AC), e não descreve o uso de placebos idênticos, os participantes sabiam qual produto estavam utilizando.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Os pacientes avaliaram a eficácia percebida, qualidade do produto e sensação da pele (suavidade). Como não eram cegos quanto à intervenção, há um risco elevado de viés subjetivo nessas respostas.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Alto	A contagem de lesões foram realizadas, mas o texto não afirma que os avaliadores estavam cegados em relação aos grupos de tratamento. Assume-se que o avaliador tinha conhecimento da intervenção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 150 participantes incluídos, apenas 2 (um em cada grupo) não completaram o estudo por razões pessoais. Essa perda de 1,3% é mínima e improvável de afetar os resultados.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos planejados (IGA, GEA, contagem de lesões IL, NIL e TL, e avaliação de vermelhidão) foram devidamente relatados nos resultados e gráficos.
Outro viés	Alto	O estudo foi patrocinado pelo Grupo L'Oréal. Além disso, oito dos dez autores são funcionários da empresa fabricante do produto testado (La Roche-Posay) e o investigador principal declarou-se funcionário dela no momento do estudo.

#07 - Deshmukh et al. (2018)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo menciona que os pacientes foram "alocados aleatoriamente", mas não descreve o método (ex: software ou tabela de números aleatórios) para a geração da sequência.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há menção no texto sobre o uso de envelopes opacos ou central de randomização para garantir que o recrutador não soubesse o grupo do paciente antes da alocação.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O ensaio é explicitamente descrito como " <i>open-label</i> " (rótulo aberto), o que significa que tanto os pacientes quanto a equipe de saúde sabiam qual medicação estava sendo usada.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	A segurança foi avaliada por meio do relato de reações adversas pelos pacientes. Como estes não estavam cegos, há um alto risco de a percepção de efeitos colaterais ser influenciada pelo conhecimento do fármaco.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Alto	O estudo não descreve o cegamento do avaliador (investigador) para a contagem de lesões ou para a escala global EGSS. Em estudos de rótulo aberto, sem menção a avaliadores externos cegos, assume-se risco de viés de detecção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 80 pacientes recrutados, apenas um (1,25%) foi perdido no grupo nadifloxacina. Os 79 restantes completaram as 12 semanas de acompanhamento, uma taxa de atrito desprezível.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados (NIL, IL, TL, EGSS e efeitos colaterais) foram apresentados detalhadamente nas tabelas de resultados.
Outro viés	Baixo	Os autores declararam explicitamente que não houve suporte financeiro ou patrocínio (Nil) e que não possuem conflitos de interesse.

#08 - Jurairattanaporn et al. (2017)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	Foi utilizada uma randomização por blocos gerada por computador para alocar os 64 pacientes.
Ocultação de alocação	Baixo	A sequência de randomização foi pré-planejada e mantida oculta; os medicamentos foram acondicionados em tubos idênticos para evitar a identificação pelos recrutadores.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo foi explicitamente desenhado como duplo-cego, utilizando tubos idênticos para garantir que nem os pacientes nem a equipe soubessem qual tratamento era aplicado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como o desenho foi duplo-cego, os resultados subjetivos relatados pelos pacientes, como a satisfação e o índice de qualidade de vida (DLQI), possuem baixo risco de influência.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de lesões e a medição do índice de eritema via Mexameter foram realizadas por um investigador cegado quanto à intervenção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A taxa de perda foi baixa (7,8%), totalizando 5 pacientes. Os motivos (piora da acne em um caso e desistência do protocolo nos outros) foram devidamente documentados.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo reportou integralmente todos os desfechos primários (contagem de lesões) e secundários (satisfação, eritema e segurança) propostos no método.
Outro viés	Incerto	Embora financiado por uma universidade, o gel de nanopartículas de prata (ASAP®) foi fornecido por empresas privadas produtoras do insumo, o que pode representar um risco potencial de interesse comercial

#09 - Sathikulpakdee et al. (2022)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	O estudo utilizou randomização por blocos gerada por computador com uma proporção de alocação de 1:1.
Ocultação de alocação	Incerto	Embora mencione a randomização por blocos, o texto não descreve o mecanismo utilizado para ocultar a alocação (como envelopes opacos ou centralização) no momento da inclusão.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi desenhado como cego-único (avaliador-cego). Os participantes não eram cegos devido às diferenças na textura dos produtos e nas instruções de aplicação (o BPO devia ser lavado após 15 min, enquanto a loção probiótica permanecia na pele).
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Efeitos adversos como ardência e prurido foram relatados pelos pacientes. Como eles não estavam cegos quanto à intervenção, há risco de viés de detecção subjetiva.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de lesões foi realizada por um dermatologista cegado e a vermelhidão foi medida de forma objetiva por um colorímetro DSM III.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 104 pacientes randomizados, apenas 6 (5,8%) foram perdidos no acompanhamento devido à pandemia de COVID-19. O estudo utilizou a análise por intenção de tratar (ITT) para lidar com as perdas.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários (contagem de lesões, índice de eritema e efeitos colaterais) descritos na metodologia foram devidamente reportados nos resultados.
Outro viés	Baixo	As características demográficas basais eram homogêneas e o estudo foi financiado por verba universitária (Srinakharinwirot University), sem conflitos de interesse comerciais declarados

#10 - Schaller et al. (2016)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização foi realizada utilizando um cronograma gerado por computador.
Ocultação de alocação	Incerto	O estudo menciona que a equipe do local responsável pela distribuição dos medicamentos não era cega, e não detalha se houve um sistema centralizado ou envelopes opacos para esconder a sequência dos recrutadores antes da alocação.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi desenhado como cego-único (avaliador-cego). Pacientes e equipe de condução do estudo não foram cegados quanto à atribuição do tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	O estudo coletou dados de qualidade de vida (DLQI/CDLQI) e avaliação subjetiva de mudança global (SGCA) reportados pelos pacientes. Como estes sabiam o tratamento recebido, há alto risco de viés de detecção.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	Os avaliadores das lesões de acne foram cegados quanto ao tratamento e os pacientes foram instruídos a não usar os medicamentos na presença do avaliador.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A taxa de desistência foi baixa (6,8%) e o estudo utilizou populações de intenção de tratar (ITT) e intenção de tratar modificada (mITT), com motivos de retirada devidamente documentados.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo foi registrado (NCT02058628) e todos os desfechos primários e secundários planejados foram relatados conforme o protocolo.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado pela Stiefel (uma empresa GSK) e três dos autores são funcionários da empresa e detêm ações dela

#11 - Sitohang et al. (2024)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O texto não descreve o método específico utilizado para gerar a sequência (ex: sorteio por computador ou envelopes).
Ocultação de alocação	Incerto	Não há detalhes sobre os procedimentos adotados para garantir que os recrutadores e participantes desconhecessem a alocação antes do início da intervenção.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi desenhado como cego apenas para o avaliador (<i>evaluator-blind</i>), enquanto pacientes e equipe de distribuição não foram.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Foram coletados dados subjetivos, como a satisfação do paciente e questionários de qualidade de vida (CADI). Como os pacientes não eram cegos quanto ao tratamento, há alto risco de influência nas respostas.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de lesões (escala IAEM) e a pontuação global (GEA) foram realizadas por investigadores cegados. Além disso, a submetria foi realizada pelo sistema automático JANUS II, minimizando o viés do operador.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 291 participantes recrutados, a taxa de conclusão foi muito alta (D28 e D56 mantêm n=94 a 96 por grupo), representando uma perda total de apenas ~3%, o que é insuficiente para enviesar os resultados.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT05497323) e todos os desfechos propostos na metodologia (lesões, GEA, sebum, QoL, satisfação) foram reportados nos resultados.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado pela La Roche-Posay. Além disso, uma das autoras principais é Diretora Científica da empresa fabricante do produto testado.

#12 - Tomic et al. (2021)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como randomizado, mas o texto não detalha o método específico (ex: computador ou envelopes) utilizado para gerar a sequência.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há informações sobre os procedimentos adotados para garantir que os investigadores e participantes desconhecem a alocação antes do início da intervenção.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo foi desenhado como duplo-cego. O texto afirma explicitamente que pacientes e dermatologistas foram cegados quanto ao tipo de tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como o desenho foi duplo-cego, o relato de eventos adversos (ardência, prurido) pelos pacientes possui baixo risco de influência pela expectativa do tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de lesões (inflamatórias, não inflamatórias e totais) foi realizada pelos dermatologistas que estavam cegados quanto à intervenção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 68 pacientes randomizados, 60 completaram o estudo (88,2%). As razões para as 8 perdas foram documentadas (evento adverso, pedido do sujeito e perda de seguimento) e a taxa de atrito é aceitável.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos planejados (contagem de lesões em diferentes tempos, taxa de sucesso e eventos adversos) foram devidamente relatados nos resultados.
Outro viés	Incerto	O estudo recebeu apoio financeiro de instituições governamentais e acadêmicas, mas também da R&D PLIVA Croatia Ltd (membro do Grupo TEVA), que financiou a modelagem do processo de secagem da formulação inovadora testada.

#13 - Xu et al. (2016)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização foi realizada utilizando um cronograma gerado por computador.
Ocultação de alocação	Incerto	O estudo menciona a randomização 1:1, mas não descreve o mecanismo utilizado para ocultar a sequência (como envelopes opacos ou centralização) no momento da inclusão dos pacientes.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi desenhado como cego-único (avaliador-cego). Os participantes não foram cegados, o que é reforçado pelas frequências de aplicação distintas (uma vez ao dia para o grupo de combinação vs. duas vezes ao dia para a monoterapia).
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	O estudo avaliou a percepção subjetiva dos pacientes (SGA) e a qualidade de vida (DLQI/CDLQI). Como os pacientes não estavam cegos em relação ao tratamento, há um risco considerável de viés de detecção subjetiva.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A contagem de lesões e a avaliação global (ISGA) foram realizadas pelo mesmo investigador em cada visita, o qual estava cegado para a alocação do tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 1016 pacientes tratados, cerca de 86% completaram o estudo. As perdas por desistência ou falta de acompanhamento foram documentadas e a análise principal seguiu o princípio da intenção de tratar (ITT).
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários (mudança na contagem de lesões e melhoria de 2 graus no ISGA) e secundários previstos foram relatados detalhadamente nos resultados.
Outro viés	Alto	O estudo foi patrocinado pela GlaxoSmithKline (China). Um dos autores é funcionário da empresa e outro é ex-funcionário com ações da companhia.

#14 - Luan et al. (2024)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo descreve que os 1617 pacientes foram "randomizados 1:1:1", mas os trechos fornecidos não detalham o método específico para a geração da sequência.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há descrição detalhada sobre o mecanismo utilizado para garantir que os recrutadores desconhecessem a alocação do próximo paciente no momento da inclusão.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo admite explicitamente que pacientes e investigadores não puderam ser cegados devido a diferenças na aparência das drogas e na frequência de dosagem (uma vez ao dia para a combinação vs. duas vezes para clindamicina isolada).
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Como os participantes sabiam qual tratamento estavam recebendo, o relato de reações cutâneas locais e a adesão ao tratamento (registrada em diários) possuem alto risco de viés de detecção.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O estudo utilizou assessores de desfecho cegados especificamente para a contagem manual de lesões e pontuação da escala IGA, o que mitiga o viés de detecção para os parâmetros primários.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A taxa de conclusão foi alta (apenas ~7,4% de perdas globais) e os motivos para as desistências (eventos adversos, pedido do sujeito, perda de seguimento) foram balanceados e documentados.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados foram devidamente reportados nos resultados.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado por empresas farmacêuticas (Lee's Pharmaceutical e Zhaoke Pharmaceutical). Três autores ocupam cargos de alta gestão e outros são funcionários das empresas patrocinadoras.

#15 - Mahfouz et al. (2015)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como "randomizado", mas não fornece detalhes sobre o método utilizado para gerar a sequência de alocação.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há informações sobre como a alocação foi mantida oculta dos pesquisadores antes do início do tratamento.
Cegueira de participantes e pessoal	Incerto	O estudo afirma ser "duplo-cego". No entanto, o procedimento de aplicação descreve sensações (ardência crescente no SA) e desfechos físicos (frosting leve no TCA vs. precipitado branco no SA) muito distintos, o que dificulta o cegamento real dos pacientes e da equipe que aplicou os ácidos.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Devido às diferenças perceptíveis nas sensações cutâneas e reações pós-procedimento (eritema prolongado e esfoliação ocorreram apenas com TCA), os pacientes provavelmente sabiam qual lado da face recebeu cada substância, influenciando sua percepção de melhora,.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A resposta clínica baseada na contagem de lesões e fotografias foi graduada de forma cega por avaliadores que não participaram da aplicação.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Todos os 20 pacientes recrutados completaram o estudo e foram incluídos na análise final de resultados,.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo relatou a melhora por tipo de lesão (comedões, pápulas/pustules), melhora total e complicações, conforme proposto no objetivo,.
Outro viés	Baixo	Os autores declararam explicitamente que não houve interesse significativo com apoiadores comerciais.

#16 - Mohammadi et al. (2019)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	O estudo utilizou randomização simples realizada por meio do software Minitab 16.
Ocultação de alocação	Incerto	Embora a randomização tenha sido feita por software, o texto não descreve o procedimento de ocultação da lista (como envelopes ou centralização) antes da alocação definitiva.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo é definido como duplo-cego. Os medicamentos foram acondicionados em frascos de vidro idênticos, garantindo que nem os pacientes nem a equipe soubessem o conteúdo.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como os participantes estavam cegados, o risco de viés nas respostas do questionário de qualidade de vida (CADI) e no relato de efeitos adversos (eritema, prurido, descamação) é minimizado,,.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O texto afirma explicitamente que o avaliador não estava ciente do conteúdo dos frascos ao realizar a contagem de lesões e a pontuação na escala GAGS,.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 110 pacientes recrutados, 100 completaram o estudo (90,9% de retenção). As 10 perdas foram igualmente distribuídas (5 em cada grupo) e os motivos foram documentados (piora das lesões ou falta de seguimento),.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados (contagem de lesões, gravidade via GAGS, qualidade de vida e efeitos colaterais) foram devidamente relatados,,.
Outro viés	Baixo	O estudo foi apoiado pelo departamento de pesquisa da Kerman University of Medical Sciences e os autores declararam explicitamente a ausência de conflitos de interesse

#17 - Kazandjieva et al. (2022)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A lista de randomização foi gerada por meio de um software estatístico dedicado (<i>Randomization-it!</i>).
Ocultação de alocação	Incerto	Embora o método de geração da sequência seja robusto, o estudo não detalha como essa lista foi mantida oculta dos recrutadores antes da atribuição dos grupos.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo admite explicitamente que não foi um ensaio duplo-cego. Como um grupo recebeu um suplemento oral e o outro não, os participantes e a equipe sabiam quem estava em cada braço da pesquisa.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	A eficácia subjetiva e a tolerância foram relatadas pelas pacientes que sabiam se estavam tomando o suplemento prebiótico ou apenas usando o creme, o que introduz risco de viés de performance e detecção subjetiva.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O desenho foi assessor-cego (<i>assessor-blinded</i>). Todas as avaliações clínicas e contagens de lesões foram realizadas por investigadores que desconheciam a alocação do tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A retenção foi perfeita; todas as 184 pacientes recrutadas concluíram o ensaio de 12 semanas, não havendo perdas de seguimento (<i>drop-outs</i>).
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos propostos (contagem de lesões IL, NIL e TL, e as pontuações GEA e AFAST) foram devidamente reportados nos resultados.
Outro viés	Alto	O último autor do estudo é funcionário do departamento médico da Cantabria Labs, empresa fabricante do creme e do suplemento testados no estudo.

#18 - Ghost e Das (2018)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização foi realizada de forma simples através do método de sorteio por moeda (<i>coin toss</i>).
Ocultação de alocação	Incerto	O estudo não descreve o mecanismo utilizado para garantir que os investigadores desconhecem a alocação do próximo paciente antes do início da intervenção.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O estudo foi explicitamente desenhado como aberto (<i>open-label</i>), o que significa que tanto os pacientes quanto a equipe sabiam qual tratamento estava sendo administrado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Como o estudo foi aberto, há um alto risco de viés na medição da qualidade de vida pelo índice CADI, uma vez que as respostas dos pacientes podem ser influenciadas pelo conhecimento do tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Alto	Por ser um estudo aberto e não mencionar o uso de um avaliador independente e cegado para a contagem de lesões e escala IGA, o risco de viés de detecção é considerado elevado.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 38 pacientes incluídos, apenas um foi perdido no seguimento (2,6%). A análise estatística seguiu o princípio da intenção de tratar modificada.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo relatou todos os desfechos primários (redução de lesões totais, inflamatórias e não inflamatórias) e secundários (IGA, CADI e eventos adversos) propostos.
Outro viés	Baixo	Os autores declararam explicitamente a ausência de financiamento externo e que não existem conflitos de interesse.

#19 - Irají et al. (2021)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A sequência de randomização foi gerada por computador, utilizando o método de blocos de 2 a 4.
Ocultação de alocação	Baixo	O estudo utilizou tubos idênticos em aparência, embalagem e rotulagem; os códigos foram fornecidos por software e ninguém envolvido no estudo, exceto o consultor estatístico, conhecia a alocação.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O desenho foi explicitamente definido como duplo-cego, com médicos e pacientes mascarados para a intervenção através do uso de recipientes indistinguíveis.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como os participantes estavam cegados quanto ao tratamento recebido (creme de ervas vs. clindamicina), o risco de viés em desfechos subjetivos, como a satisfação do paciente, é minimizado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O médico responsável pelo exame clínico e contagem de lesões foi mantido cego quanto à alocação dos grupos de intervenção.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 66 pacientes inicialmente incluídos, 55 completaram o estudo; as razões das 11 perdas (reações alérgicas, uso inadequado e motivos pessoais) foram detalhadas no fluxograma.
Relatórios seletivos	Baixo	O estudo foi registrado no Registro Iraniano de Ensaio Clínicos (IRCT20181026041466N1) e os desfechos primários (ASI e TLC) e secundários (efeitos colaterais) foram relatados conforme o planejado.
Outro viés	Baixo	O financiamento foi proveniente de uma fonte acadêmica (Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences) e os autores declararam explicitamente a ausência de conflitos de interesse.

#20 - Kim et al. (2013)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como um ensaio de face dividida (<i>split-face</i>) randomizado, mas o texto não detalha o método utilizado para gerar a sequência de alocação.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há informações sobre como a atribuição dos tratamentos foi mantida oculta dos investigadores antes da aplicação nos pacientes.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O desenho foi explicitamente definido como duplo-cego. O grupo controle recebeu uma emulsão veículo preparada com a mesma base da formulação ativa, garantindo que fossem indistinguíveis para pacientes e equipe.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como as participantes estavam cegas quanto ao lado da face que recebeu o princípio ativo, o risco de viés em desfechos relatados, como a ausência de sintomas adversos (eritema, coceira ou ardor), é minimizado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A eficácia clínica, incluindo a contagem de lesões e a graduação na escala KAGS, foi avaliada por três dermatologistas cegados quanto ao tipo de tratamento aplicado em cada lado da face.
Dados de resultados incompletos	Baixo	O estudo incluiu 15 mulheres e os resultados finais refletem a avaliação de toda a amostra inicial ao longo das 8 semanas, sem menção a perdas de seguimento ou exclusões.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos propostos na metodologia foram devidamente relatados na seção de resultados.
Outro viés	Alto	Dois dos autores (Bora Kim e Jin Eun Kim) pertencem ao Centro de P&D da Enprani Co., Ltd., empresa sul-coreana de cosméticos. Este conflito de interesse comercial pode influenciar a interpretação dos resultados favoráveis ao produto testado.

#21 - Goyal (2011)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	O estudo utilizou números aleatórios gerados por computador para a atribuição dos 150 participantes nos três grupos de intervenção.
Ocultação de alocação	Incerto	Embora o método de randomização seja robusto, o texto não descreve o mecanismo utilizado para garantir que os recrutadores desconhecessem a alocação antes da inclusão.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo é definido como duplo-cego. Foi utilizada uma embalagem idêntica para todos os tratamentos tópicos (adapaleno, tretinoína e tazaroteno), garantindo o mascaramento de pacientes e investigadores.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como os participantes estavam cegados, o risco de viés em desfechos subjetivos, como a satisfação do paciente e o relato de efeitos adversos é reduzido.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O texto afirma que tanto participantes quanto investigadores foram cegados em relação às atribuições de tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	O estudo incluiu 150 participantes (50 em cada grupo) e as tabelas de resultados apresentam dados para a amostra total (n=50 por grupo) na semana 12, sugerindo que não houve perdas de seguimento relevantes.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários (redução da contagem total de lesões) e secundários (melhoria no GAGS, satisfação e tolerabilidade) definidos na metodologia foram reportados detalhadamente nos resultados.
Outro viés	Baixo	Não foram identificados outros fatores de risco óbvios. A autora é vinculada a uma instituição acadêmica (Rama Medical College Hospital & Research Centre) e o estudo seguiu licença de acesso aberto.

#22 - Ye et al. (2024)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como randomizado, mas o texto não especifica o método (ex: sorteio, software) para gerar a sequência.
Ocultação de alocação	Incerto	Não há descrição de como a alocação foi mantida oculta até o momento da inclusão dos pacientes.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O desenho foi definido como avaliador-cego (<i>evaluator-blind</i>), indicando que participantes e equipe sabiam qual tratamento estava sendo aplicado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Como os pacientes não estavam cegados, desfechos subjetivos podem ser influenciados pelo conhecimento do tratamento.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O texto afirma explicitamente que o investigador responsável pela contagem de lesões e análise instrumental era cego para o grupo de tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	A taxa de abandono foi baixa (4,2%), com 479 dos 500 pacientes completando o estudo. Os motivos (eventos adversos, vacina de COVID-19) foram documentados.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários (redução de lesões) e secundários (indicadores fisiológicos da pele) foram relatados.
Outro viés	Alto	O estudo foi apoiado financeiramente pela Shanghai Ruizhi Pharmaceutical Co., Ltd., fabricante do hidrogel de SSA testado

#23 - Thiboutot et al. (2006)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização foi realizada por meio de um sistema telefônico centralizado.
Ocultação de alocação	Baixo	O uso de um sistema telefônico central garante que os recrutadores não soubessem a próxima alocação. Além disso, os medicamentos foram dispensados por terceiros.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	Os medicamentos foram acondicionados em tubos idênticos, garantindo o cegamento de pacientes e da equipe de campo.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	O cegamento dos pacientes minimiza o viés nas respostas da pesquisa de satisfação e no relato de irritação cutânea.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O desenho foi investigador-cego (<i>investigator-blind</i>), o que significa que o médico que avaliava a gravidade global e contava as lesões não conhecia a alocação.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Houve uma perda de 13% (219/253 completaram), o que é aceitável. Foi utilizada a análise por Intenção de Tratar (ITT) com o método de "pior cenário" e LOCF para dados ausentes.
Relatórios seletivos	Baixo	Taxas de manutenção, contagens de lesões e resultados de segurança foram reportados conforme o planejado.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado pela Galderma R&D e três dos autores eram funcionários da empresa na época

#24 - Maiti et al. (2017)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização foi realizada de forma simples através de códigos aleatórios gerados por computador.
Ocultação de alocação	Baixo	O estudo descreve um processo robusto onde o investigador responsável pelo recrutamento não tinha acesso à sequência de alocação, garantindo o mascaramento antes da inclusão.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	O desenho foi explicitamente definido como um ensaio clínico aberto (<i>open-label</i>), o que significa que tanto os pacientes quanto a equipe sabiam qual retinoide estava sendo utilizado.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	Como o estudo foi aberto, os resultados da qualidade de vida (Acne-QoL) podem ter sido influenciados pelo conhecimento do tratamento recebido.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Alto	Não há menção ao uso de um avaliador independente e cegado para a contagem de lesões e escalas ISGA/GAGS; o desenho aberto sugere que o avaliador conhecia o grupo.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Embora tenha havido uma perda de 21,6% (13 de 60 pacientes), os autores utilizaram a análise por Intenção de Tratar (ITT) com imputação múltipla para tratar os dados ausentes.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos primários (lesões totais) e secundários (ISGA, GAGS e Acne-QoL) foram reportados conforme o protocolo.
Outro viés	Baixo	Os autores declararam explicitamente que não houve fonte de financiamento externa e que não possuem conflitos de interesse

#25 - Ozolins et al. (2004)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Baixo	A randomização utilizou um código gerado por computador em blocos de 11.
Ocultação de alocação	Baixo	O uso de caixas seladas opacas e o fato de o código de randomização ser conhecido apenas pelo coordenador e pela farmácia central garantiram o sigilo.
Cegueira de participantes e pessoal	Alto	Embora tenham sido utilizados placebos para padronizar os regimes, os autores admitem explicitamente a ausência de mascaramento dos participantes como uma limitação do estudo.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Alto	A autoavaliação de melhora global pelos pacientes foi afetada pela falta de cegamento dos participantes.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	O desenho foi assessor-cego (<i>observer-masked</i>). Os avaliadores de lesões eram profissionais treinados (não clínicos) e desconheciam o tratamento distribuído.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Apesar de uma taxa de abandono de 27%, os dados foram analisados por Intenção de Tratar (ITT) utilizando regressão logística e ANCOVA para lidar com variáveis basais.
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os desfechos propostos, incluindo resultados microbiológicos de resistência bacteriana e custo-efetividade, foram devidamente reportados.
Outro viés	Baixo	O estudo foi independente da indústria, financiado pelo programa de avaliação de tecnologia de saúde do NHS (Reino Unido)

#26 - Rocha et al. (2023)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	O estudo é descrito como randomizado, mas o texto não especifica o método utilizado para gerar a sequência (ex: computador ou sorteio).
Ocultação de alocação	Incerto	Não há informações sobre como a alocação foi mantida oculta dos recrutadores antes da inclusão dos participantes.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O desenho foi duplo-cego e controlado por placebo. Na primeira fase, o grupo controle recebeu placebo oral para mimetizar o probiótico, ambos associados ao tratamento tópico.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	Como os participantes estavam cegados pelo uso de placebo, o risco de viés em desfechos subjetivos é considerado reduzido.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	Os autores afirmam explicitamente que o cegamento dos avaliadores permitiu evitar o viés na medição da escala IGA e na contagem de lesões.
Dados de resultados incompletos	Alto	Houve uma perda expressiva de seguimento: dos 400 pacientes selecionados, apenas 212 finalizaram o estudo (47% de perda). A análise foi baseada nos "participantes finalizados".
Relatórios seletivos	Baixo	Os desfechos primários (IGA e contagem de lesões) e secundários (avaliação subjetiva) planejados foram devidamente relatados.
Outro viés	Alto	O estudo foi financiado pelo laboratório FARMOQUÍMICA SA e os autores atuam como palestrantes para a empresa financiado

#27 - Trifu et al. (2011)

Domínio	Julgamento	Suporte ao Julgamento
Geração aleatória de sequências	Incerto	Foi utilizada uma lista de randomização gerada pelo patrocinador, mas o método específico de geração não foi detalhado.
Ocultação de alocação	Baixo	Os códigos eram desconhecidos pelos investigadores e sujeitos; os produtos foram dispensados em tubos totalmente indistinguíveis.
Cegueira de participantes e pessoal	Baixo	O estudo foi duplo-cego. As formulações de cortexolona e placebo possuíam os mesmos excipientes e embalagens idênticas.
Cegueira da avaliação dos resultados (Auto-relatados)	Baixo	O cegamento eficaz minimiza o viés em desfechos relatados pelos pacientes, como ardência ou coceira, integrados no escore de irritação.
Cegueira da avaliação dos resultados (Medidas objetivas)	Baixo	A eficácia clínica (TLC, ILC, ASI e IGA) foi avaliada por investigadores que desconheciam a alocação do tratamento.
Dados de resultados incompletos	Baixo	Dos 77 randomizados, 72 foram analisados (aprox. 6,5% de perda). A análise seguiu o princípio de intenção de tratar (ITT).
Relatórios seletivos	Baixo	Todos os parâmetros de eficácia (lesões e IGA) e segurança propostos na metodologia foram reportados.
Outro viés	Alto	O trabalho foi totalmente financiado pela Cosmo S.p.A., fabricante do produto, e dois autores possuem vínculos empregatícios ou de consultoria com a empresa

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.