

X
M/01/13

Cristina Alexandra Domingues



LEITURA
INTERNA

Acne: caracterização e tratamento

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2010

MEMPHIS
TENN
APR 4 1968

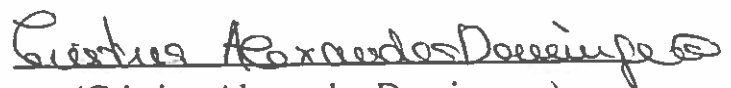
Cristina Alexandra Domingues

Acne: caracterização e tratamento

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2010

Cristina Alexandra Domingues

Acne: caracterização e tratamento


(Cristina Alexandra Domingues)

“Projecto de graduação apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
licenciatura em Ciências Farmacêuticas”

Sumário

A acne é uma das patologias mais frequentes da adolescência. É de conhecimento comum o quanto os jovens sofrem pelas indesejáveis “borbulhas” que os acompanham nesta fase da vida. Assim, decidiu-se fazer uma revisão bibliográfica sobre este tema, pela sua importância e impacto físico, psíquico e social, constituindo uma temática não só do âmbito da Dermatologia mas transversal a muitas outras áreas.

Como o tema é a acne, é importante fazer uma abordagem que inclua a fisiologia da glândula sebácea e a etiopatologia da acne de forma a melhor compreender as estratégias terapêuticas existentes para esta patologia. A queratinização e comedogénese, o aumento da produção sebácea pela glândula sebácea, a proliferação bacteriana, principalmente por *P.acnes*, e a resposta imune e inflamatória são os quatro factores principais associados ao desenvolvimento da acne. O tratamento da acne procura controlar estes factores. Fez-se também uma classificação clínica da acne e suas variantes.

No tratamento tópico, referiu-se os principais intervenientes não orais, sendo os mais frequentemente utilizados os retinóides tópicos, os hidroxiácidos, antibióticos tópicos, peróxido de benzoílo, ácido azelaico e niacinamida. A terapia tópica é utilizada muitas vezes em associação com a terapia oral ou isoladamente em casos com gravidade ligeira.

No tratamento oral, desenvolveu-se com mais pormenor os medicamentos referenciados mais frequentemente e mais actuais. São abordados fármacos orais de elevada utilidade no controlo desta patologia como é o caso da isotretinoína, antibióticos orais e a terapia hormonal. Como terapia adjuvante podem ser utilizados outros procedimentos como é o caso dos peelings químicos, fototerapia, microdermoabrasão ou o uso de múltiplos cosméticos existentes no mercado. Estes devem ser interpretados como uma terapia adjuvante e não como terapia isolada para a acne.

Palavras-chave: acne, glândula sebácea, *P.acnes*, comedão, retinóides, antibióticos, peróxido de benzoílo, isotretinoína, terapia hormonal, peelings químicos, lasers.

Agradecimentos

Com o terminar de uma fase tão importante da minha vida, não posso deixar de expressar os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que me acompanharam ao longo do meu percurso académico.

À Prof. Doutora Rita Oliveira, minha orientadora de monografia, quero agradecer pelo apoio prestado, pela disponibilidade que sempre demonstrou e pela simpatia com que sempre me recebeu.

Aos meus pais, por tudo o que me deram na vida, por sempre me terem inculcido a importância da formação académica e pelo apoio constante que me tem dado tanto a nível profissional como a nível pessoal. Sei que o alcançar deste sonho não é só meu mas sim nosso.

Ao meu namorado, quero agradecer pelo apoio incondicional que representou para mim durante a licenciatura, por ter acreditado mais em mim do que eu própria e por ter vivido as minhas preocupações e inquietações como se fossem dele também.

À minha irmã, sempre presente, pela paciência e compreensão que sempre me dedicou mesmo em momentos de maior pressão para mim.

À Ana e à Cristiana, minhas colegas de curso e amigas, pelo dia a dia de companheirismo, apoio e compreensão que me proporcionaram durante estes seis anos. Por todos os momentos de estudo, por todos os sorrisos e palavras. Muito obrigada por tudo, foi tudo bem mais simples assim.

Aos meus colegas de curso, pela amizade e cumplicidade que sempre demonstraram e pelo espírito de equipa que me inculcaram.

Aos professores, que durante todo o meu percurso académico se preocuparam em transmitir conhecimentos com a maior das responsabilidades e profissionalismo.

Índice

1- Introdução	14
2- Glândula sebácea	16
2.1- Anatomia e fisiologia.....	16
2.2- Composição da secreção sebácea.....	20
2.3- Funções da secreção sebácea	25
2.4- Variáveis fisiológicas que controlam a secreção sebácea.....	26
3- Etiopatologia da Acne	32
3.1- Hiperproliferação folicular epidérmica.....	32
3.2- Produção de sebo pela glândula sebácea	34
3.3- Proliferação bacteriana na acne	35
3.4- Resposta imune e inflamatória.....	36
4-Tipos de lesões	41
4.1- Lesões não- inflamatórias	41
4.2- Lesões inflamatórias	43
4.3- Lesões residuais	44
5- Classificação clínica da acne	45
6- Diagnóstico e Prognóstico	47
7- Variantes da acne	47
7.1- Acnes não induzidas	47
7.2- Acnes induzidas por causas físicas	53
7.3- Acnes induzidas por factores químicos exógenos	56
8- Tratamento da acne	58
8.1- Terapia tópica.....	60
8.1.1- Substâncias com acção comedolítica.....	60
8.1.1.1- Retinóides tópicos	60

8.1.1.2- Hidroxiácidos	68
8.1.2- Substâncias com acção anti-microbiana	70
8.1.2.1- Antibióticos tópicos	70
8.1.2.2- Peróxido de benzoílo.....	71
8.1.2.3- Lactato de etilo.....	74
8.1.2.3- Ácido azelaico.....	74
8.1.3- Substâncias com acção anti-inflamatória.....	75
8.1.3.1- Niacinamida ou nicotidamida	75
8.1.3.2- Corticóides tópicos.....	75
8.1.4- Antiandrogénios tópicos	76
8.2- Terapia oral	77
8.2.1- Isotretinoína	77
8.2.2- Corticóides orais	83
8.2.3- Antibióticos orais.....	83
8.2.4- Terapia hormonal.....	91
8.3- Terapias adjuvantes para o tratamento da acne.....	93
8.3.1- Atenção farmacêutica na acne	93
8.3.2- Peelings químicos	97
8.3.3- Fototerapia	100
8.3.4- Outros tratamentos físicos	102
9- Estado da Arte	103
10- Conclusão.....	111
11- Bibliografia	113

Índice de figuras

Figura 1- Representação dos anexos da pele (Vilela 2008).....	16
Figura 2- Tipos de folículos pilossebáceos (adaptado de Cunliffe; Gollnick 2001).....	19
Figura 3- Representação dos factores básicos da acne (Farinha et al 2009).....	32
Figura 4- Representação do comedão (adaptado de Manual Merck 2010).....	33
Figura 5- Consequências da deficiência de ácido linoleico para a patogénese da acne (adaptado de Draelos; Thaman 2006).....	38
Figura 6- Resposta inflamatória desenvolvida pelo <i>P.acnes</i> (adaptado de Alonso; Mayor 2000).....	39
Figura 7- Microcomedão (adaptado de Manual Merck 2010).....	42
Figura 8- Comedão aberto (adaptado de Manual Merck 2010).....	42
Figura 9- Comedão fechado (adaptado de Manual Merck 2010).....	43
Figura 10- Pápula (Farinha et al 2009).....	43
Figura 11- Pústula (Farinha et al 2009).....	43
Figura 12- Nódulo (Farinha et al 2009).....	44
Figura 13- Retinóides utilizados na acne (adaptado de Alonso; Mayor 2000).....	61
Figura 14- Mecanismo de acção dos retinóides utilizados na acne (adaptado de Associação médica brasileira 2008).....	63
Figura 15- Estrutura química do macrólido BAL19403 (Heller et al 2007).....	107

Índice de imagens

Imagem 1- Glandula sebácea (Coleman 2007).....	17
Imagem 2- Acne neonatal (Olatunde 2009).....	48
Imagem 3- Acne infantil (Skinsight (2009).....	49
Imagem 4- Acne vulgar ou juvenil (Skinsight (2009).....	49
Imagem 5- Acne conglobata (Olatunde 2009).....	50
Imagem 6- Acne fulminante (Olatunde 2009).....	51
Imagem 7- Acne inversa (Mayo Clinic 2006).....	52
Imagem 8- Acne rosácea (Babu 2009).....	53
Imagem 9- Acne excoriado (Olatunde 2009).....	54
Imagem 10- Acne tropical (Babu 2009).....	55
Imagem 11- Acne cosmética (Olatunde 2009).....	56
Imagem 12- Acne induzida por fármacos (Babu 2009).....	58
Imagem 13- Foliculite por gram-negativos (Olatunde 2009).....	91
Imagem 14- Comedão flexural localizado no pescoço de um rapaz de 13 anos (Larralde et al 2007).....	106
Imagem 15- Comedão flexural axilar num rapaz de 8 anos de idade (Larralde et al 2007).....	106

Índice de tabelas

Tabela 1- % de lípidos sebáceos e superficiais (adaptado de Freinkel; Woodley 2000).....	21
Tabela 2- Lesões acneicas.....	41
Tabela 3- Alterações histológicas em cada tipo de lesão cutânea (adaptado de Guerra 2004).....	45
Tabela 4- Classificação qualitativa da acne segundo os tipos de lesões predominantes. (adaptado de Guerra 2004).....	46
Tabela 5- Acção de diferentes fármacos tópicos na terapêutica da acne (adaptado de Herane 2005).....	77
Tabela 6- Principais interacções da isotretinoína (adaptado de Ayer; Burrows 2006).....	82
Tabela 7- Substâncias com risco comedogénico e substâncias com actividade comedogénica (adaptado de Juez; Gimier 1995).....	97
Tabela 8- Composição (%) da secreção sebácea produzida pela glândula sebácea em diferentes animais (adaptado de Smith; Thiboutot 2008).....	109

Índice de abreviaturas

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

ALA – ácido aminolevulínico

AMP – adenosina monofosfato

AMPc – adenosina monofosfato ciclico

AP-1 – proteína activadora 1

CCS – crown carrier system

CD- ciclodextrina

CIM - concentração mínima inibitória

CPA - acetato de ciproterona

DHEA - dihidroepiandrosterona

DHEA-S - dihidroepiandrosterona sulfato

DHT - dihidrotestosterona

DNA – ácido desoxi-ribonucleico

ERHs - elementos de resposta hormonal retinóide

FDA - food and drug administration

FPS - factor de protecção solar

FSH – hormona folículo estimulante

GM-CSF – factor estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos

HMG - 3-hidroxi-3-metil-glutaril

IFN γ – interferão gama

IgG- imunoglobulina G

IgM- imunoglobulina M

IL-1 - interleucina 1

IL-8 – interleucina 8

IL-12- interleucina 12

LH – hormona luteinizante

LHA – beta lipohidroxiacido

LHRH- hormona libertadora de gonadotrofinas

MMP-1 – metaloproteinase 1

NF-B – factor de transcrição

NK – natural killer

PABA - ácido para-aminobenzóico
P.acnes - *Propionibacterium acnes*
PMN – neutrófilos polimorfonucleares
PP2 – polyolprepolymer 2
RAR - receptor do ácido retinóico
RNA – ácido ribonucleico
RNAm – ácido ribonucleico mensageiro
RXR - receptor do retinóide x
TGO - transaminase glutâmica oxalacética
TGP – transaminase glutâmica piruvica
TNF- factor de necrose tumural
TTO - óleo de Tea Tree
UVA – ultravioleta A

1- Introdução

A acne encontra-se associada à adolescência e é um vocábulo derivado do grego “akmes” que significa cume, vértice, melhor momento da vida. Consiste numa afecção cutânea que se traduz pela inflamação dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas, com retenção de sebo, geneticamente determinada, evoluindo em ciclos sob influência hormonal, com maior relevo na puberdade. É uma afecção exclusiva da raça humana (Esteves et al 1992). Segundo dados americanos a acne afecta 80-85% dos indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 25 anos, caindo este número para 8% nos indivíduos entre os 25 e os 34 anos, e para 3% entre os 35 e os 44 anos. Atinge ambos os sexos, sendo geralmente mais grave nos homens mas mais persistente nas mulheres. Apresenta uma menor incidência em asiáticos e negros (Vaz 2003).

Esta patologia caracteriza-se por comedões, pápulas, pústulas, nódulos inflamados e quistos superficiais, que em casos extremos formam abscessos profundos, inflamados e por vezes purulentos (Bondy et al 1989). A acne é uma alteração dermatológica muito comum e normalmente envolve a face, o pescoço, as costas e o peito (Juez; Gimier 1995).

Por ser considerada um processo normal do desenvolvimento, há um atraso na procura de ajuda médica que pode levar ao desenvolvimento de cicatrizes tanto a nível cutâneo como a nível psico-social.

Geralmente apresenta-se como um transtorno dermatológico leve, que não deixa sequelas e que se controla ou desaparece de forma espontânea. No entanto as lesões inflamatórias podem ser dolorosas e os episódios de exacerbação da acne podem provocar uma baixa auto-estima, perda de auto-confiança, isolamento social e mesmo depressão. Por estas razões é muito importante a instituição de um tratamento adequado e precoce, que reduza a frequência e gravidade das exacerbações, bem como o número de cicatrizes (Vaz 2003).

Em Portugal, a informação sobre prevalência e incidência da patologia é escassa. Os estudos actualmente disponíveis, e fundamentalmente de âmbito regional, apontam para a existência de 4 a 8 adolescentes em cada 10 a sofrer da patologia.

Este grau de incidência faz da acne a principal causa que leva os jovens portugueses às consultas de Dermatologia, sendo que 10 a 15% dos casos apresentam formas consideradas graves da doença, não só pelas suas repercussões físicas, mas também, psicológicas ou mesmo psiquiátricas.

Com o presente trabalho, pretende-se fazer uma revisão sistematizada, no que respeita à acne, na sua dimensão epidemiológica, patofisiológica e clínica, abordando a vertente tratamento da acne, recorrendo a diversos artigos, revistas e livros, no sentido de compilar o que há de mais actualizado, no que diz respeito a esta temática.

2- Glândula sebácea

2.1- Anatomia e fisiologia

Com a finalidade de implementar estratégias de tratamento eficazes para pacientes com acne, é necessário um sólido entendimento da fisiologia do aparelho pilossebáceo. Na figura 1 encontram-se representados os anexos da pele bem como o aparelho pilossebáceo.

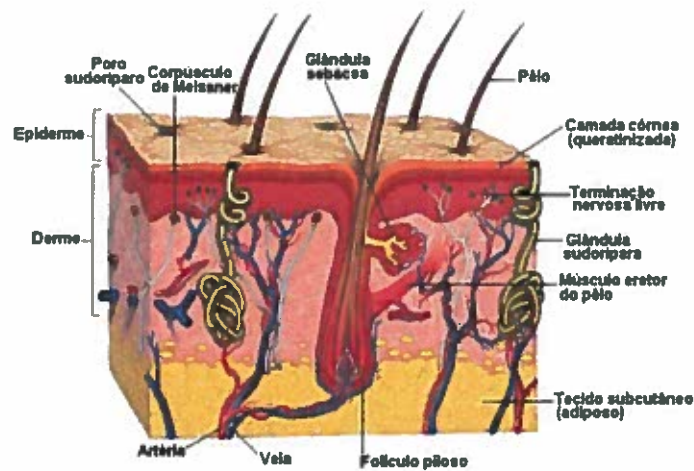


Figura 1: Representação dos anexos da pele (Vilela 2008)

No feto humano, as glândulas sebáceas começam o seu desenvolvimento entre a 13ª e a 15ª semana de gestação a partir de uma protuberância no primórdio folicular, as células centrais desta protuberância começam a produção de lípidos, que eventualmente se desintegram e formam o lúmen. As células do colo desta protuberância queratinizam e formam o ducto sebáceo enquanto que as células do ápice da protuberância continuam a dividir-se e formam o ácino sebáceo (Freinkel; Woodley 2000).

O número de glândulas sebáceas permanece constante ao longo da vida, aumentando o tamanho glandular com os anos (Honeyman 2008).

A glândula é um órgão secretor formado por um conjunto de lóbulos, bem irrigados por uma rede vascular, e possui uma série de ductos que conduzem o sebo. O ducto de cada lóbulo transfere o material lipídico sintetizado a um outro ducto de tamanho maior que, na maioria das vezes, desemboca na parte superior de um folículo piloso. Cada um dos lóbulos que formam a glândula encontra-se rodeado por lâminas de material conjuntivo, através das quais se realiza o aporte de oxigênio e nutrientes. Na

imagem 1 visualiza-se um corte histológico da glândula sebácea, onde são visíveis os vários lóbulos que constituem a glândula sebácea.



Imagem 1: Glândula sebácea
(Coleman 2007)

As células que formam cada lóbulo utilizam um mecanismo secretor de carácter centrípeto, ou seja, apenas as células que se localizam na parte central do lóbulo sintetizam e armazenam grandes quantidades de lípidos sebáceos. As células mais periféricas do lóbulo comportam-se como indiferenciadas e encontram-se submetidas a um ritmo de proliferação regulado principalmente por estímulos hormonais androgénicos. As novas células movimentam-se para o interior, perdem a capacidade de proliferação e sofrem um processo de diferenciação que envolve uma grande actividade metabólica.

Como consequência deste fenómeno a membrana citoplasmática de cada célula aparentemente aumenta de espessura, na realidade este fenómeno ocorre devido á acumulação de fosfolípidos estruturados em bicamadas lipídicas. Simultaneamente, na proximidade do núcleo celular aparecem pequenos vacúolos constituídos por lípidos, que constituem o produto final do processo de síntese especializada que se desenvolve com a sua diferenciação.

As células aí diferenciadas apresentam um contorno poliédrico e prosseguem o seu percurso em direcção ao interior do lóbulo enquanto aceleram a sua capacidade de síntese de lípidos sebáceos. Desta forma o citoplasma enche-se de vacúolos lipídicos de grande tamanho bem como vesículas lisossomais. A acumulação de lípidos no interior da célula é um fenómeno de tal forma importante que o núcleo é movimentado para uma posição lateral e o volume celular duplica sem dificuldade, uma vez que a membrana plasmática permite esta extensão.

De seguida, ocorre a destruição do núcleo por acção de enzimas hidrolíticas, tais como hidrolases ácidas, que se libertam dos lisossomas.

Por fim, as células sebáceas que foram convertidas em grandes vacúolos cheios de sebo, provocam a ruptura da membrana plasmática, pois o sebo e os restos celulares integram-se num fluxo de lípidos que circula através do ducto de cada lóbulo, em direcção ao ducto sebáceo que desemboca no folículo piloso para permitir o alcance da superfície cutânea (Juez; Gimier 1995).

Desta forma, o sebo secretado pela glândula sebácea é expulso por um mecanismo holócrino, em que a célula é desintegrada e o produto lipídico é expulso. Apenas os lípidos neutros atingem a superfície cutânea, enquanto que as proteínas, ácidos nucleicos e a membrana fosfolipídica são digeridos e reciclados durante o processo de desintegração celular (Freinkel; Woodley 2000).

O período de tempo que decorre entre a morte celular com libertação de sebo e o seu aparecimento à superfície da pele é de cerca de 8 dias (Walters; Roberts 2008).

Resumindo, na glândula sebácea encontramos três tipos de células: indiferenciadas, diferenciadas e maduras. Junto à membrana basal encontram-se as células indiferenciadas, que são deslocadas em direcção ao ducto de saída, convertendo-se em células diferenciadas que contêm lípidos. À medida que ocorre a maturação, as células ficam repletas de lípidos no seu interior, desintegrando-se finalmente e expulsando para o exterior do ducto a secreção sebácea.

A densidade de glândulas sebáceas é muito variável bem como o seu tamanho e a sua localização corporal, na face e no couro cabeludo são grandes e numerosas enquanto que no tronco são pequenas e menos abundantes. Encontram-se por toda a superfície cutânea com excepção das palmas das mãos e plantas dos pés (Smith; Thiboutot 2008).

As glândulas sebáceas encontram-se geralmente associadas a folículos pilosos, com excepção de determinadas localizações como por exemplo no epitélio oral, onde estas podem eventualmente existir mas o ducto sebáceo abre directamente para a superfície cutânea, devido à não existência de folículos pilosos. Nesta localização as glândulas sebáceas podem ser visíveis a olho nu devido ao seu tamanho considerável, 2 a 3 mm, e também devido à transparência do epitélio oral. Na superfície externa corporal o tamanho das glândulas sebáceas apenas atinge fracções de milímetros.

Cada folículo pilossebáceo dispõe de um ducto que termina na papila dérmica, um pêlo produzido na papila dérmica e uma glândula sebácea associada a um ducto

sebáceo. A glândula sebácea encontra-se a cerca de 50 a 100µm abaixo da superfície da pele (Freinkel; Woodley 2000).

O pêlo é uma estrutura queratinizada, que na sua base possui o bulbo capilar, onde o eixo do pêlo é formado. As células do bulbo capilar migram em direcção ao centro do mesmo e as estruturas fibrosas rigidificam, perdem a vitalidade e tornam-se blocos de construção do eixo do pêlo. O processo de mitose das células do bulbo capilar regula o crescimento do pêlo, desta forma o pêlo não é mais do que um compacto de células queratinizadas e desvitalizadas (Walters; Roberts 2008).

O ducto suporta e protege o pêlo, cuja porção exterior é visível a olho nu, e também drena o sebo produzido pela glândula sebácea para a superfície. As células do epitélio ductal são uma fonte de proliferação de queratinócitos que migram para o epitélio lesado por exemplo de uma ferida. A população especializada das células epiteliais são chamadas *stem cells*, localizadas numa protuberância localizada abaixo da glândula sebácea. Estas células são pluripotentes e também se podem diferenciar, em determinadas circunstâncias, em queratinócitos e em células sebáceas.

O pêlo e o sebo, são ambos produtos dos folículos pilossebáceos que emergem para a superfície da pele.

Os folículos pilossebáceos podem ser classificados em três tipos: terminais, lanuginosos e sebáceos. Esta classificação histologicamente baseia-se nas proporções relativas do ducto, da glândula e do folículo piloso (Webster; Rawlings 2007), tal como se pode ver através da figura 2.

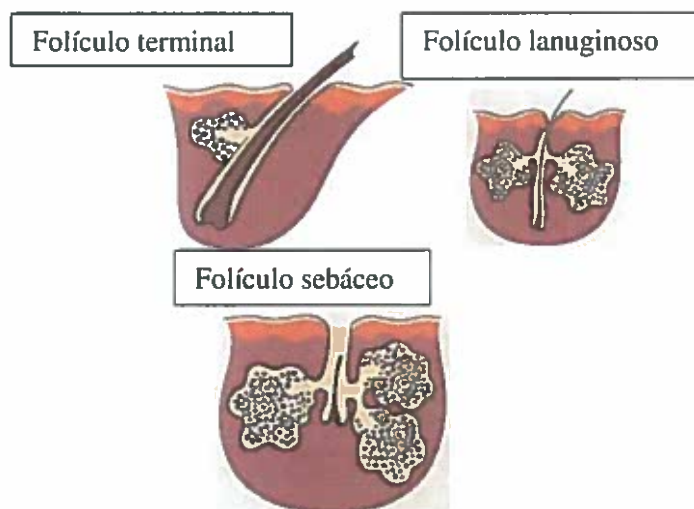


Figura 2: Tipos de folículos pilossebáceos
(adaptado de Cunliffe; Gollnick 2001)

Os folículos terminais, caracterizam-se pela sua localização na barba e no couro cabeludo e pelo facto de possuírem, haste pilosa direita, espessa e longa. As glândulas sebáceas apresentam-se bem desenvolvidas e drenam o seu conteúdo sebáceo para o canal folicular através de canais curtos. O acroinfundíbulo – segmento do folículo situado acima da inserção da epiderme - é revestido por células córneas muito similares às da epiderme. Neste tipo de folículo, a drenagem de sebo é satisfatória devido à descamação contínua e ao facto de o pêlo ser direito e espesso, aspectos que também contribuem para dificultar a penetração de substâncias externas.

Os folículos lanuginosos localizam-se por todo o corpo, com excepção das palmas das mãos e das plantas dos pés, comparativamente aos folículos terminais são de menores dimensões no entanto possuem glândulas sebáceas de maior volume.

Os folículos sebáceos, são exclusivos da espécie humana e derivam dos folículos lanuginosos pela estimulação androgénica durante a puberdade. Este tipo de folículos caracterizam-se pela sua localização predominante na face e em menor número no dorso, as glândulas sebáceas tem dimensões grandes, com canal folicular de abertura larga e possuem pêlo fino e curto. O acroinfundíbulo ocupa a quase totalidade da altura do canal folicular, esta característica facilita a acumulação de sebo, de células córneas descamadas e a colonização de microrganismos saprófitas. É nos folículos sebáceos que se desenvolvem as lesões da acne juvenil motivadas por diversos factores, tais como hormonais, genéticos, inflamatórios ou bacterianos (Esteves et al 1992).

2.2-Composição da secreção sebácea

Deficiências qualitativas ou quantitativas no metabolismo lipídico podem constituir um factor etiológico para o desenvolvimento de patologias cutâneas.

Uma alimentação deficiente em ácido linoleico ou linoleato resulta num aumento da perda de água transepidérmica, que rapidamente é restaurada para valores normais aquando da administração oral de linoleato o que evidencia a importância dos lípidos para a função protectora da pele.

A secreção de sebo é uma das funções realizadas pelo tecido cutâneo e o sebo humano, tal como as glândulas sebáceas, é constituído minoritariamente por colesterol (1,5%), ésteres de colesterol (3%), de forma abundante esqualeno (12%) e ésteres de ceras (26%) e maioritariamente ácidos gordos livres, diglicerídeos e triglicerídeos (57,5%). Estes últimos são hidrolisados em diglicerídeos, monoglicerídeos e ácidos gordos livres por bactérias (Freinkel; Woodley 2000).

Uma amostra de lípidos obtida da superfície da pele tem diferente composição da secreção sebácea produzida pela glândula, tal como mostra a tabela que se segue.

Tabela1: Conteúdo de lípidos sebáceos e superficiais (adaptado de Freinkel; Woodley 2000)

Lípidos	Secreção sebácea produzida pela glândula (%)	Sebo obtido à superfície da pele (%)
Colesterol	1,5	20,0
Ésteres de colesterol	3,0	15,0
Esqualeno	12,0	-
Ésteres de ceras	26,0	-
Triglicerídeos, Diglicerídeos e ácidos gordos livres	57,5	65,0

Comprovou-se que na glândula sebácea não existe a via metabólica responsável pela conversão de esqualeno em colesterol, o que explica que a secreção sebácea seja rica em esqualeno e muito pobre em colesterol (Juez; Gimier 1995). Isto pode acontecer devido à baixa actividade da enzima esqualeno epoxidase ou outra enzima envolvida na biosíntese de colesterol ou ainda devido à pouca disponibilidade do substrato.

O tipo de substrato e a sua quantidade é importante para a biosíntese de determinados lípidos, por exemplo, uma fonte de acetato é utilizada na lipogénese para a síntese de esqualeno enquanto que a glucose, isoleucina e glutamina são importantes substratos para a biosíntese de triglicerídeos (Webster; Rawlings 2007).

A secreção sebácea tem uma composição e uma complexidade biológica bastante distinta dos outros animais bem como os lípidos superficiais da epiderme sintetizados pelos queratinócitos. O sebo humano é único, no que diz respeito ao conteúdo em esqualeno e características dos ácidos gordos livres. As enzimas envolvidas na produção de esqualeno e ácidos gordos livres são a 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA redutase e a acetil CoA carboxilase, respectivamente. Ambas as enzimas são desactivadas por fosforilação através do AMPc. Comparando os parâmetros cinéticos destas duas enzimas, estas têm afinidades muito similares para os

substratos e respostas também muito parecidas para efectores alostéricos como o citrato (Webster; Rawlings 2007).

Os ácidos gordos livres e os triglicéridos possuem cadeias que variam entre 8 carbonos e 22 carbonos. Nos ésteres de ceras abundam cadeias gordas que se situam entre 34 e 36 carbonos, no entanto também se encontram presentes cadeias de 26 carbonos e também algumas cadeias 42 carbonos (Juez; Gimier 1995).

Foi demonstrado experimentalmente que os ácidos gordos livres, apresentam acção comedogénica. No entanto, a capacidade do sebo por si só induzir inflamação não está suficientemente comprovada (Smith; Thiboutot 2008).

O sebo humano contém numerosas cadeias gordas que são isómeros iso e anti-iso, que coexistem com algumas cadeias nas quais o radical metilo se encontra em outras posições. A existência de cadeias gordas com apenas um enlace etilénico na posição δ -6 é um facto pouco frequente uma vez que os ácidos gordos ingeridos através da dieta são na sua maioria insaturados na posição δ -9. Supõe-se que o metabolismo glandular é o responsável por esta troca de posições.

A tipologia da pele é determinada com base numa avaliação particular do nível de lípidos de superfície, pois este é o critério utilizado para a formulação de produtos cosméticos destinados à higiene e tratamento cutâneo (Cunliffe; Gollnick 2001).

Os lípidos cutâneos superficiais são constituídos por uma mistura de componentes de origem sebácea e de origem epidérmica. Discute-se se a presença de ácidos gordos livres nos lípidos da superfície cutânea é devido a possuírem uma origem sebácea directa ou pelo facto de terem origem na degradação dos triglicéridos sebáceos pela acção de lipases provenientes da flora cutânea saprófita (Juez; Gimier 1995).

Na acne, os lípidos sebáceos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da doença, uma vez que determinados lípidos são comedogénicos enquanto que outros como as ceramidas encontram-se diminuídos. O ácido linoleico protege a parede epitelial da irritação, diminui a hiperqueratinização e diminui também a inflamação. Uma diminuição da concentração de ácido linoleico no ducto pilossebáceo pode ser importante para desencadear a comedogénese (Cunliffe; Gollnick 2001).

Uma parte dos lípidos da secreção sebácea são suficientemente anfífilos para actuar como emulgentes e propiciar a formação de uma emulsão de fase externa aquosa. Nesta emulsão superficial participam outros componentes cutâneos, especialmente

algumas moléculas lipídicas e proteicas provenientes dos corneócitos mais superficiais, bem como substâncias presentes na secreção sudorípara.

A temperatura da superfície cutânea, geralmente é inferior à temperatura interna, o que pode dificultar a dispersão dos lípidos sebáceos, uma vez que se espera que ocorra um aumento da sua viscosidade. A formação de uma emulsão possibilita a distribuição uniforme da secreção, que passa a formar uma película que recobre toda a superfície cutânea. A existência de uma fase aquosa aprisionada por os lípidos emulgentes, constitui para a pele a hidratação dos corneócitos mais superficiais bem como a camuflagem da camada lipídica, por esta se encontrar aprisionada na fase interna. Nestas condições consideradas normais, a pele não é brilhante nem possui um tacto oleoso, apresenta-se com aspecto liso, mate e flexível. A emulsão que assim se forma possui um pH ácido, uma vez que a presença de lactato e moléculas acidófilas do estrato córneo se fazem acompanhar por ácidos provenientes da secreção sudorípara écrina.

No entanto, na superfície cutânea, onde abundam as glândulas sudoríparas apócrinas, o pH ligeiramente alcalino do suor e as excessivas transformações metabólicas que provocam a proliferação bacteriana saprófita, são os factores responsáveis pelo pH praticamente neutro (e por vezes mesmo alcalino) da emulsão cutânea.

O tipo de emulsão e a sua quantidade também varia consoante o tipo de pele, por exemplo, em peles alípicas normalmente desidratadas, frágeis e sensíveis, praticamente não existe emulsão, enquanto que em peles oleosas de aspecto brilhante, são recobertas por uma emulsão com fase externa oleosa.

O ritmo normal de descamação do estrato córneo leva a que a emulsão cutânea contenha um número variável de corneócitos, estes encontram-se em fase parcial de degradação, uma vez que os tensoactivos presentes em produtos de limpeza para além de provocarem a deslipidação da superfície cutânea degradam parcialmente as proteínas córneas (Juez; Gimier 1995).

A composição lipídica da epiderme varia consoante a sua localização e com diversos factores (Kim et al 2006):

- Os fosfolípidos predominam na camada basal da epiderme, encontrando-se em menor quantidade na camada córnea. Os esfingolípidos aumentam proporcionalmente com a maturação celular e as ceramidas encontram-se aumentadas no estrato córneo. Os esteróis livres e esterificados encontram-se em elevada quantidade por toda a epiderme. Os ácidos gordos livres encontram-se em grande quantidade no estrato córneo.

- A constituição do sebo varia ao longo do tempo: quando a produção é recente possui menor quantidade de ácidos gordos livres do que uma secreção sebácea produzida há algum tempo, pois este período possibilita a acção das lipases provenientes da flora saprófita cutânea que degrada os triglicérides em ácidos gordos livres.

- Idade e sexo: Comprovou-se que o colesterol está diminuído no nascimento, aumentando até aos seis anos de idade, diminuindo até aos nove e atinge o seu pico máximo na puberdade. O esqualeno encontra-se em maior quantidade no homem do que na mulher.

- Ciclo menstrual: O colesterol aumenta até metade do ciclo e os triglicérides tem um aumento mais significativo no final do ciclo.

- Temperatura: Temperaturas baixas diminuem a concentração de esqualeno na secreção sebácea.

- Tipo de pele: Observam-se na pele acneica níveis mais elevados de esqualeno e ésteres da cera e diminuição de ácidos gordos com presença de alguns ácidos gordos livres.

- Diferentes antibióticos, como tetraciclina, eritromicina e clindamicina, diminuem a quantidade de ácidos gordos da superfície cutânea e aumentam os triglicérides.

- Uma dieta com baixo teor em gorduras e grande quantidade de hidratos de carbono, diminui a quantidade de triglicérides. As dietas hipocalóricas diminuem a quantidade de secreção sebácea, aumentando o esqualeno.

- Em períodos de stress produz-se um aumento da quantidade de ácidos gordos livres.

O pH da superfície cutânea é um parâmetro biofísico associado à presença de acne pois a acidificação da superfície cutânea tem influência no crescimento da flora cutânea saprófita nomeadamente a bactéria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), na produção de exoenzimas e antigénios, na estabilização de exoenzimas e na actividade enzimática.

O *P. acnes* é um clássico exemplo de como um aumento do pH cutâneo pode facilitar a residência da bactéria bem como a sua patogenia.

O pH considerado normal para a superfície cutânea é ligeiramente ácido, entre 5,4 e 5,9. Para estes valores de pH o crescimento do *P. acnes*, é mínimo, contudo esta bactéria tem a capacidade de tornar o pH alcalino e assim criar condições

favoráveis para o seu desenvolvimento. Por outro lado a oclusão prolongada da pele afecta não só o crescimento da flora da pele mas também aumenta o pH da pele, a perda de água transepidérmica e a emissão de dióxido de carbono (Barel et al 2009).

O *P. acnes* é responsável pela produção de ácido acético, ácidos gordos livres provenientes da degradação dos triglicerídeos, bem como enzimas capazes de diminuir os valores de pH da secreção sebácea. No entanto, esta bactéria produz também iões de amónio que aumentam o pH cutâneo, e que são responsáveis por valores superiores de pH em indivíduos com acne relativamente a indivíduos que não sofram desta patologia cutânea.

O dano folicular pode também resultar numa perda de iões fosfato e bicarbonato para os tecidos, e assim elevar também os valores de pH cutâneo (Kim et al 2006).

2.3- Funções da secreção sebácea

O sebo humano tem uma composição única em comparação à secreção sebácea de outros animais, as razões não são exactamente conhecidas, mas pode atribuir-se tal facto a diferentes funções do sebo consoante as distintas espécies. Nos animais, o teor de sebo pode variar com base nas necessidades específicas de cada animal, por exemplo, ambiente, impermeabilização (para as espécies que passam grande parte do tempo na água), entre outros. Nos animais, o sebo pode também ter funções de acondicionamento do pêlo bem como fornecer odor característico que facilite o acasalamento (Webster; Rawlings 2007).

No Homem, especulou-se sobre a possibilidade das glândulas sebáceas serem órgãos vestigiais, no entanto actualmente admite-se que a secreção sebácea representa um sistema de entrega de antioxidantes, antimicrobianos, lípidos e feromonas, para além de que os constituintes sebáceos serem cruciais para manter a homeostasia da pele.

Uma das funções de sebo é entregar antioxidantes à superfície da pele sob a forma de vitamina E, mais especificamente α -tocoferol. Existe uma correlação entre os níveis de squaleno lipídico e os níveis de α -tocoferol na superfície da pele. Verifica-se que existe um aumento dos níveis de α -tocoferol na face, onde existe uma maior quantidade de glândulas sebáceas, em comparação a outras áreas da superfície corporal.

O fornecimento de vitamina E através do sebo desempenha uma função importante na prevenção do envelhecimento cutâneo e na manutenção de uma pele saudável. Este antioxidante lipófilo protege os lípidos da pele da peroxidação.

O efeito antimicrobiano está relacionado com a presença de ácidos oleico e palmitoleico na secreção sebácea. Estes ácidos interferem com a viabilidade de determinadas bactérias, por inibirem a síntese de ácidos gordos na bactéria através da inibição da FabI, enzima que catalisa a etapa final e limitante do processo de alongamento em cadeia na bactéria. Este efeito antimicrobiano verifica-se apenas em determinados microorganismos como em *Streptococcus* mas não em *Staphylococcus* ou *Escherichia coli*.

Foi também proposto que, no Homem, o sebo funcione como transportador de feromonas, mas até à data, não existem dados suficientes que apoiem esta hipótese (Smith; Thiboutot 2008).

Os lípidos libertados na secreção sebácea originam uma estrutura tridimensional, o que contribui para a formação e integridade da barreira cutânea podendo formar um revestimento hidrófobo em determinadas localizações. Uma outra função dos lípidos constituintes da secreção sebácea é a hidratação do estrato córneo, exercendo um efeito emoliente e oclusivo que impede a perda de água. Os triglicéridos, presentes na secreção sebácea, por si só não melhoram a hidratação. No entanto, o glicerol que é uma substância higroscópica e o maior componente dos triglicéridos sebáceos, é produzido através da quebra dos triglicéridos pela lipase nas glândulas sebáceas. O seu elevado poder de hidratação é importante para manter a função barreira da epiderme (Honeyman 2008).

O papel de cada um dos lípidos constituintes da secreção sebácea na patogénese da acne não é totalmente conhecido, mas há evidências de que alterações na composição ou na quantidade da secreção sebácea contribuem para o desenvolvimento da doença pelo facto de alterar tanto a queratinização do ducto glandular como a proliferação bacteriana (*P. acnes*) (Hassun 2000).

2.4- Variáveis fisiológicas que controlam a secreção sebácea

A secreção sebácea varia em quantidade e composição segundo determinadas variáveis fisiológicas que, conseqüentemente, vão ser determinantes no desenvolvimento da acne.

A taxa de excreção sebácea para a superfície cutânea é directamente proporcional à taxa de proliferação das células sebáceas, à síntese de lípidos, à lise celular, bem como à taxa de fluxo do reservatório folicular (Webster; Rawlings 2007).

- **Idade e sexo**

A secreção sebácea é mais abundante no sexo masculino do que no sexo feminino com excepção da faixa etária dos 15 aos 19 anos em que as mulheres superam ligeiramente os homens a nível da secreção sebácea.

Comprovou-se que no feto, pouco antes do nascimento, existem glândulas sebáceas em plena actividade, o que explica que o recém-nascido possua na sua superfície cutânea, um nível relativamente elevado de lípidos sebáceos. Esta protecção lipídica associada ao parto, vem de alguma forma compensar a falta de lípidos epidérmicos associados à mudança do estrato córneo. No entanto, após algumas semanas de vida, ocorre um aumento dos níveis de colesterol (de origem epidérmica) e ocorre uma diminuição de ésteres de cera (de origem sebácea) nos lípidos de superfície.

Por volta dos 8 anos de idade, as crianças continuam a apresentar um baixo conteúdo de lípidos superficiais, no entanto ocorre uma mudança brusca na sua composição: aumentam os níveis de ésteres de cera de origem sebácea e diminui o colesterol de origem epidérmica. Este aumento da actividade das glândulas sebáceas é considerado um aviso das importantes mudanças que a secreção sebácea vai sofrer durante a puberdade que se irá manifestar entre 2 a 7 anos mais tarde. Coincidindo com a puberdade, entre os 10 e os 18 anos, os níveis de secreção sebácea aumentam consideravelmente, e propiciam o aparecimento de comedões e acne nas zonas cutâneas de maior densidade glandular.

Na idade adulta, e ao longo de várias décadas, estabilizam-se os níveis de secreção sebácea. Esta estabilização tem menor duração na mulher, uma vez que a partir da menopausa cessa a secreção sebácea. Durante o envelhecimento, ocorre em ambos os sexos uma paragem da secreção (Juez; Gimier 1995).

- **Factores genéticos**

Diferentes estudos sugerem um factor genético associado á acne, no entanto a elevada prevalência da patologia faz com que seja muito complicado avaliar esta hipótese. Referiu-se a associação entre a acne severa e pacientes com genótipo XYY

A pele expressa vários peptídeos antimicrobianos em resposta a agentes patogénicos, como parte da imunidade inata cutânea. O Homem apresenta os genes DEFB1 e DEFB2 que se encontram expressos na unidade pilosebácea e a sua expressão é regulada em lesões de acne. Existem estirpes de *P.acnes* que conseguem

activar o DEFB2, confirmando a importância destes peptídeos na acne inflamatória (Trivedi et al 2006).

- **Ciclo menstrual**

Cerca de 70% das mulheres apresentam uma exacerbação da acne, entre 2 e 7 dias antes da menstruação, apesar de existirem variações da secreção sebácea durante o ciclo menstrual, estas não são suficientemente relevantes para produzir acne. A causa desta exacerbação está mais relacionada com a maior hidratação do estrato córneo do ducto pilosebáceo que ocorre nesta etapa. Outra questão de interesse é a existência de ciclos irregulares ou declínios amenorreicos associados à acne devido a patologias como ovário poliquístico ou outras síndromes de androgenização como hirsutismo ou alopecia (Esteves et al 1992).

- **Factores ambientais**

Elevada temperatura e humidade ambiente estão relacionadas com determinadas formas graves da acne, sobretudo com a acne tropical. A exposição solar, que geralmente é considerada benéfica, no caso da acne actua potenciando a reabsorção dos fenómenos inflamatórios, facilita a eliminação do sebo e provoca um aumento da descamação. Por outro lado, pode ser prejudicial para a acne contribuindo para o espessamento do estrato córneo, caso a exposição solar seja mais prolongada.

A elevada humidade provoca hiperhidratação e aumento do volume do ducto sebáceo com agravamento da patologia (Esteves et al 1992).

- **Variação diurna:**

Determinados estudos comprovam que as glândulas sebáceas variam a sua actividade ao longo do dia, produzindo-se um aumento da sua actividade a meio da manhã e uma diminuição a meio da tarde (Trivedi et al 2006).

- **Dieta**

Não existe prova científica que comprove a influência da dieta na evolução da acne. No entanto é sabido que alimentos ricos em lípidos e glúcidos influenciam a produção sebácea, sendo considerados factores agravantes. Por outro lado as dietas

hipocalóricas diminuem a dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que é uma hormona que regula a produção de sebo (Esteves et al 1992).

- **Glândulas sudoríparas**

A transpiração pode estar envolvida no agravamento da acne na medida em que provoca um aumento da hidratação e volume do ducto sebáceo (Cunliffe; Gollnick 2001).

- **Factores psíquicos**

Existem evidências de que as emoções desempenham um papel relevante para a acne, pensa-se que por intermédio dos androgénios suprarrenais.

O sexo feminino é mais susceptível, pelo facto das glândulas sebáceas não serem estimuladas ao máximo, tal como ocorre no sexo masculino, e por este motivo estão mais aptas para respostas proporcionalmente maiores (Ferrándiz 2001).

- **Controlo hormonal: androgénios**

O principal estímulo das glândulas sebáceas é de origem androgénica.

Os androgénios, na vida fetal, chegam até ao feto através do sangue, regulam a diferenciação sexual, durante o desenvolvimento promovem o crescimento músculo-esquelético e estimulam a produção de sebo pelas glândulas sebáceas. O aumento da produção de sebo produz-se algumas horas após o parto e mantém-se aproximadamente durante uma semana.

As glândulas sebáceas produzem uma considerável quantidade de secreção sebácea durante os primeiros três meses de idade, por estimulação androgénica, ocorrendo uma diminuição gradual até aos seis meses de idade (Cunliffe; Gollnick 2001).

Sabe-se que os androgénios são estimuladores das glândulas sebáceas e muito provavelmente os responsáveis pelo seu aumento de tamanho durante a puberdade.

Os androgénios são os principais reguladores da secreção sebácea. Ligam-se a receptores específicos no citoplasma da célula sebácea e penetram no núcleo unindo-se a genes com sequências específicas ainda não identificadas. Esta união estimula a proliferação das glândulas sebáceas, aumentando a produção de sebo.

Os sebócitos têm diferente sensibilidade à acção hormonal, por exemplo os do rosto são mais sensíveis do que os das pernas. A pele em geral, e especialmente a glândula sebácea, produz esteróides, à semelhança das gónadas e do córtex supra-renal.

Possui todas as enzimas necessárias para a síntese e metabolismo das hormonas sexuais, assim como os factores de transcrição envolvidos na formação e regulação sexual da esteroidogénese.

Estudos demonstraram que a administração exógena de testosterona em jovens do sexo masculino durante a puberdade resulta num aumento da produção de sebo e num aumento do tamanho das glândulas sebáceas (Freinkel; Woodley 2000). As principais fontes de androgénios são as glândulas suprarrenais e as gónadas no caso dos homens (Alonso; Mayor 2000).

A sensibilidade dos sebócitos aos androgénios aumenta em casos de acne associada a seborreia excessiva, uma vez que nestes pacientes existe uma maior activação da isoenzima-1 da enzima 5 α -reductase das células sebáceas. Esta isoenzima converte a testosterona livre em 5 α -dihidrotestosterona, um androgénio mais potente. A inibição isolada da isoenzima 1 não melhora a acne, apesar de o acetato de ciprosterona (CPA) ser um inibidor desta enzima, a sua eficácia terapêutica deve-se a um antagonismo no receptor intracelular do androgénio (Smith; Marks 1997).

Mostrou-se também que o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), produzida pelas glândulas adrenais, estimula a actividade sebácea. Consequentemente a DHEA-S é muitas vezes designada como o "androgénio da acne". É a hormona que se encontra em maior concentração no sebo de ambos os sexos. É um androgénio débil, pelo qual o sebócito liberta enzimas para o metabolizar intracelularmente e originar outras hormonas com maior capacidade androgénica.

Desta forma existem duas hormonas, a testosterona produzida pelas gónadas e a DHEA-S produzida pelas glândulas adrenais, com elevada importância na estimulação da actividade sebácea (Smith; Marks 1997).

Outras hormonas têm também influência na função da glândula sebácea e podem induzir acne, como o estradiol, a hormona de crescimento, o factor de crescimento tipo insulina, os glucocorticoides e a prolactina.

Os péptidos da melanocortina, como a hormona α -melanoestimulante, a qual está presente na unidade pilosebácea dos pacientes com acne, regulam a melanogénese e também participam na inflamação, na apoptose celular e na sebogénese. Na pele sem lesões de pacientes com acne existe uma grande quantidade de receptores para a hormona α -melanoestimulante, no entanto em peles não acneicas não se encontra a hormona nem os receptores.

Diversas endocrinopatologias com aumento dos androgénios sanguíneos podem estar associadas à acne. Entre elas destacam-se as síndromes dos ovários pilosíticos, adrenogenital, Cushing, entre outros. Também se associa a patologia a tumores (suprarrenais e ováricos) e a hiperplasia suprarrenal congénita.

A acne também pode ter origem em tratamentos com androgénios, tais como esteróides anabolizantes, injeções de testosterona, progestinas e tratamentos de hipogonadismo.

Na secreção sebácea os sistemas nervosos central e periférico têm um papel importante, pois também participa no aumento da produção sebácea. O stress activa o processo acneico, uma vez que induz a libertação de neuropéptidos, neurotropinas e hormonas. Entre as hormonas libertadas pelo stress incluem-se a corticotropina, a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e os glucocorticoides. Também ocorre um aumento das monoaminas como a epinefrina, norepinefrina e dopamina e de péptidos opióides, opiáceos e endocanabinóides.

As terminações nervosas sensitivas da pele também libertam neuropéptidos que activam a secreção sebácea, dos quais se destacam a substância P, neurotensina, somatostatina, factor de crescimento do nervo, hormona α -melanoestimulante e o péptido derivado da proopiomelanocortina.

Os pacientes com acne não só apresentam um aumento dos neuropéptidos na pele mas também das enzimas que os degradam como a endopeptidase neutra. Por outro lado, ocorre a libertação de neuropéptidos indutores da síntese de sebo, como a substância P e a hormona libertadora de corticotropina.

A substância P é um neuropéptido importante na patologia da acne, uma vez que estimula a inflamação e a proliferação e diferenciação das glândulas sebáceas. A pele do rosto dos pacientes com acne evidencia um aumento dos nervos que secretam substância P. Este neuropéptido estimula o desenvolvimento das células sebáceas maduras e o tamanho glandular, para além de induzir a produção da endopeptidase neutra, que actua como enzima degradadora das células sebáceas germinativas. Outra acção da substância P é a estimulação da produção do factor de células estaminais pelos fibroblastos. Este factor activa a proliferação dos mastócitos, os quais secretam IL-6 e TNF- α . Estas citocinas induzem a produção do factor de crescimento de nervos pelos sebócitos, que actua na promoção da inervação e libertação de selectina E nas veias (Alonso; Mayor 2000).

- **Contraceptivos hormonais**

Há mais de 30 anos observou-se que o uso de contraceptivos orais com determinadas combinações de estrogéneos e progestogéneos diminuem a acne. Os estrogéneos diminuem significativamente a secreção sebácea, principalmente quando utilizados em doses superiores a 50µg, enquanto que o progestogéneo tem marcado carácter antiandrogénico, como ocorre no caso do acetato de progesterona, em que a secreção sebácea se encontra sensivelmente diminuída (Alonso; Mayor 2000).

3- Etiopatologia da Acne

Para além da fisiologia do aparelho pilossebáceo também é importante analisar os acontecimentos patológicos que levam ao desenvolvimento da acne para assim prevêr o tratamento mais adequado.

A patogénese da acne é muito complexa, mas foram identificados quatro factores básicos. Esses elementos são: (i) hiperproliferação folicular epidérmica, (ii) produção de sebo em excesso, (iii) inflamação, e (iv) presença e actividade de *Propionibacterium acnes*, que são representados na figura 3.

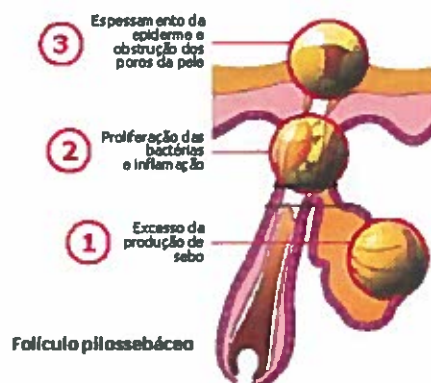


Figura 3: Representação dos factores básicos da acne (Farinha et al 2009)

3.1- Hiperproliferação folicular epidérmica

A hiperproliferação folicular epidérmica resulta na formação da lesão primária da acne, o microcomedão. O epitélio do folículo piloso superior, o infundíbulo, torna-se hiperqueratoso com uma maior coesão dos queratinócitos. As células em excesso, bem como a sua coesão, resultam num tamponamento do *óstium* folicular. Este

facto, faz com que a queratina, sebo e bactérias se acumulem no folículo, o que causa a dilatação do folículo piloso. A lesão que se forma recebe o nome de comedão e o processo que se desenvolve denomina-se comedogênese, tal como se representa na figura que se segue.

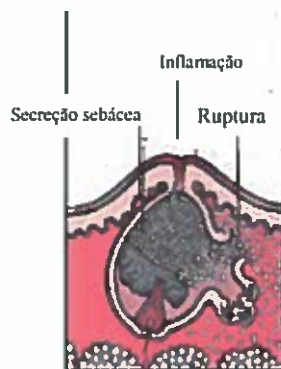


Figura 4: Representação do comedão (adaptado de Manual Merck 2010)

A lesão inicial chamada microcomedão, apenas visível através de microscopia óptica, origina-se na zona infrainfundibular do canal pilossebáceo como consequência de um transtorno da queratinização do mesmo. Caracteriza-se por um aumento do número de células córneas e uma maior coesão entre elas, devido tanto ao aumento da actividade mitótica e da cinética celular na parede do folículo, como a um aumento da aderência das células córneas. Estas células não se desintegram, permanecem intactas e possuem membranas citoplasmáticas de maior volume e abundantes inclusões lipídicas intracelulares.

O microcomedão ou comedão precoce aumenta de tamanho através do aporte de sebo e de numerosas células queratinizadas, ocorrendo a dilatação do canal pilossebáceo e formando-se o comedão fechado, que se evidencia como uma pequena proeminência cutânea de cor esbranquiçada. O comedão aberto (ou ponto negro) resulta da produção contínua de células córneas e sebo, o que leva a uma dilatação do *óstium* folicular. A cor escura deve-se apenas à oxidação da melanina. A ruptura dos comedões provoca lesões do tipo inflamatório que serão abordadas posteriormente (Alonso; Mayor 2000).

Vários factores foram propostos para a hiperproliferação dos queratinócitos: estimulação androgénica, diminuição do ácido linoleico, e aumento da interleucina-1 alfa (IL-1 α). Os androgénios podem agir sobre os queratinócitos foliculares estimulando a sua proliferação. A diidrotestosterona (DHT) é um andrógeno potente que pode desempenhar um papel importante na acne. O DHEA-S é convertido em DHT, numa reacção catalisada pelas enzimas 17-beta HSD e 5-alfa-redutase. Quando se compara os

queratinócitos epidérmicos e os queratinócitos foliculares verifica-se um aumento das enzimas 17-beta HSD e 5-alfa-redutase aumentando assim a produção de DHT e esta por sua vez pode estimular a proliferação dos queratinócitos foliculares. Também a apoiar o papel dos androgénios na patogénese da acne é a evidência de que os indivíduos com insensibilidade completa ao androgénio não têm acne.

A proliferação dos queratinócitos foliculares também pode ser regulada pelo ácido linoleico. O ácido linoleico é um ácido gordo essencial da pele que está diminuído em pacientes com acne. A quantidade de ácido linoleico normaliza após o tratamento bem sucedido com a isotretinoína. Níveis baixos de ácido linoleico podem induzir a hiperproliferação dos queratinócitos foliculares, produzindo citoquinas pré-inflamatórias. Também foi sugerido que são produzidas quantidades regulares de ácido linoleico, no entanto este é diluído pelo aumento da produção de sebo (Draelos; Thaman 2006). Em pessoas desnutridas, com diminuição deste ácido produz-se hiperqueratose. Algo análogo ocorre com a radiação ultravioleta que diminui a secreção de sebo do infrainfundíbulo, assim como de ácido linoleico, aumentando o peróxido de esqualeno e esqualeno oxidado, que são comedogénicos. Isto apoia a estratégia terapêutica de adicionar ácido linoleico à pele.

Outro mecanismo provável de comedogénese que ainda não foi demonstrado, é a inadequada separação dos corneócitos ductais associada a um aumento da secreção sebácea (Honeyman 2008).

Além dos androgénios e do ácido linoleico, a interleucina 1 (IL-1) também pode contribuir para a hiperproliferação dos queratinócitos. Os queratinócitos foliculares humanos evidenciam hiperproliferação e formação de microcomedões quando a IL-1 é adicionada. Os antagonistas dos receptores da IL-1 inibem a formação de microcomedões fornecendo suporte adicional para o papel das citoquinas na patogénese da acne (Draelos; Thaman 2006).

3.2- Produção de sebo pela glândula sebácea

O segundo elemento-chave na patogénese da acne é o excesso da produção de sebo pelas glândulas sebáceas. É geralmente aceite que a acne se faz acompanhar por um aumento da produção sebácea e de facto existe uma correlação fortemente positiva entre a acne e a seborreia.

O papel que a glândula sebácea desempenha na origem e desenvolvimento da acne baseia-se nos seguintes factos experimentais:

- ✓ A acne não se desenvolve se a secreção sebácea for baixa;
- ✓ A acne ocorre nas regiões mais ricas em glândulas sebáceas;
- ✓ As glândulas sebáceas da pessoa com acne apresentam maior volume;
- ✓ As glândulas sebáceas da pessoa com acne produzem mais sebo;
- ✓ Uma maior secreção sebácea relaciona-se com uma acne mais severa.

No entanto, uma elevada produção e excreção sebácea não são factores suficientes para desenvolver acne (Alonso; Mayor 2000).

Uns dos componentes do sebo, os triglicerídeos, podem desempenhar um papel importante na patogénese da acne. Os triglicerídeos são hidrolisados em ácidos gordos livres pelo *P. acnes*, que é uma bactéria que faz parte da flora normal do aparelho pilossebáceo. Estes ácidos gordos livres podem promover uma maior aglutinação bacteriana e colonização de *P. acnes*, e conseqüentemente comedogénese e inflamações.

Os androgénios influenciam também a produção de sebo devido à sua acção sobre os queratinócitos foliculares. As pessoas com pele mais oleosa têm níveis mais elevados de androgénios no soro (embora ainda dentro dos níveis normais) relativamente a pessoas que não tem este tipo de pele. A enzima 5-alfa-redutase, que é responsável pela conversão da testosterona em DHT, tem maior actividade (2 a 20 vezes superior) em áreas da pele propensas para a acne, como o rosto, peito e costas (Hassun 2000).

3.3- Proliferação bacteriana na acne

A superfície cutânea e os ductos pilossebáceos possuem uma flora saprófita constituída por *Pytirosporium ovale*, *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes*. Este último é o mais abundante e um residente habitual do folículo, no entanto, a sua presença não é um factor determinante para a transformação de um folículo aberto em comedão (Juez; Gimier 1995).

Quanto á sua classificação taxonómica inclui-se no reino das Bactérias, pertence à classe Actinobacteria, à ordem Actinomycetales, à família Propionibacteriaceae, ao género propionibacterium e à espécie *P.acnes*.

O *P. acnes* é um bacilo do tipo Gram positivo, anaeróbio e não esporulado que se encontra normalmente na superfície da pele e nos folículos sebáceos. É uma espécie de bactéria que se alimenta da secreção produzida pelas glândulas sebáceas e que quando em contacto com os poros epiteliais, promove a inflamação dos folículos pilosos, causando lesões conhecidas como acne.

O agente causador da acne, normalmente cresce como um anaeróbio obrigatório, no entanto algumas estirpes são aerotolerantes, mas evidenciam um melhor crescimento como anaeróbios. Tem a capacidade de produzir ácido propiónico, tal como o seu nome sugere. Este também tem a capacidade de produzir catalase na presença de indol, nitrato, ou ambos. O *Propionibacterium* assemelha-se ao *Corynebacterium* no que diz respeito à sua morfologia e arranjo.

Ocorre a libertação de lipases que digerem o sebo, que foi produzido pela glândula sebácea. A combinação dos produtos digestivos (ácidos gordos) e antigénios bacterianos estimulam uma intensa inflamação local que irrompe do folículo piloso (Kim et al 2006).

A parede celular do *P. acnes* contém um antígeno carbohidratado que estimula o desenvolvimento de anticorpos e conseqüentemente a resposta inflamatória (Draelos e Thaman 2006).

Em termos do papel do *P. acnes* na patogénese da acne, tem sido mostrado que esta bactéria actua sobre os queratinócitos, uma acção que aumenta a formação de comedões, estimulando a hiperqueratinização. Recentemente, demonstrou-se que o *P.acnes* tem um efeito mitótico em células T, que contribuem para a inflamação, associada à acne, através da libertação de citocinas inflamatórias (Harto et al. 2007).

Adolescentes com acne têm maior concentração de *P. acnes*, comparativamente a adolescentes que não sofram desta patologia cutânea. No entanto, não há correlação entre o número bruto de *P. acnes* presentes num folículo sebáceo e a gravidade da acne (Draelos; Thaman 2006).

Não existem evidências científicas de que outros integrantes da flora bacteriana habitual, como *Malassezia furfur*, ou *estafilococos coagulase negativos* desempenhem um papel de importância para o desenvolvimento da patologia (Honeyman 2008).

Outras bactérias da flora cutânea como *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* podem desempenhar um papel relevante na etiologia da doença, especialmente no desenvolvimento de infecções secundárias (Walters; Roberts 2008).

3.4- Resposta imune e inflamatória

A inflamação é um processo que não ocorre em todos os folículos pilosos nem em todos os acneicos. O seu aparecimento dá lugar ao desenvolvimento de pápulas, pústulas e lesões noduloquísticas. Geralmente o processo inicia-se a partir de comedões fechados. O microcomedão expande-se com a queratina, sebo e bactérias densamente

compactadas. Eventualmente, esta distensão irá causar a ruptura da parede folicular. A eclosão da queratina, sebo e bactérias provocam uma resposta rápida inflamatória (Draelos; Thaman 2006).

O esqualeno produzido pela glândula sebácea é oxidado no folículo e o produto resultante é responsável pela comedogênese. Para além disso este processo reduz o oxigénio presente no folículo e aumenta a colonização por *P. acnes*. As porfirinas produzidas por esta bactéria catalisam a oxidação do esqualeno que diminui ainda mais a quantidade de oxigénio no folículo e possibilita uma maior colonização folicular, o que leva à inflamação do mesmo (Alonso; Mayor 2000).

No que diz respeito à causa que inicia a lesão acneica foi elaborada a seguinte hipótese (Draelos; Thaman 2006):

A deficiência de ácido linoleico causada pela elevada produção de sebo afecta a parede do folículo e determina uma maior entrada de água que provém da derme o que leva a um aumento da colonização bacteriana folicular. Este processo pode desencadear-se da seguinte forma (Draelos; Thaman 2006):

- As alterações da parede folicular originadas pela deficiência de ácido linoleico induzem alterações na pressão parcial de oxigénio no ducto piloso, a produção de porfirinas pelo *P. acnes* e o aparecimento de radicais livres, levam a um maior dano folicular.

- O *P. acnes* através de um mecanismo de auto-regulação desconhecido, mas comprovado em outras bactérias, aumenta a produção de substâncias com actividade biológica tais como lipases, proteases, hialuronidasas, entre outras, que tem um efeito negativo tanto sobre a integridade dos queratinócitos como sobre a função barreira da parede folicular. Este mecanismo apenas é activado quando a bactéria ultrapassa determinada densidade populacional.

- A produção adicional de citocinas tem como causa o stress nutricional provocado pelo aumento da população bacteriana no interior do folículo piloso, esta situação provoca a produção e posterior libertação de péptidos específicos, que são agentes desencadeantes do processo.

A figura 5 tem como objectivo esquematizar as consequências que uma diminuição na concentração de ácido linoleico pode ter na patogénese da acne.



Figura 5: Consequências da deficiência de ácido linoleico para a patogênese da acne.

Desta forma a teoria de que a origem da lesão inflamatória se deve apenas aos ácidos gordos livres formados no ducto folicular está abandonada.

O início do processo inflamatório, ao contrário daquilo que se pensava, não requer a ruptura folicular, mais de 80% das lesões iniciais inflamatórias ocorrem sem que ocorra esta ruptura. Este facto evidencia que as fases iniciais inflamatórias se iniciam devido a moléculas de baixo peso molecular capazes de atravessar a derme a partir do folículo.

Os tipos de células predominantes, após 24 horas de ruptura do comedão, são os linfócitos. Os linfócitos CD4⁺ são encontrados em redor da unidade pilosebácea enquanto que os linfócitos CD8⁺ são encontradas perivascularmente. Um a dois dias após a ruptura do comedão, os neutrófilos tornam-se o tipo de célula predominante em torno da eclosão do microcomedão (Draelos; Thaman 2006).

Desta forma, os primeiros infiltrados que se produzem na lesão acneica correspondem aos linfócitos e de seguida os neutrófilos. Ambos são atraídos por factores quimiotácticos produzidos por *P. acnes*, denominados genericamente por citoquinas e que não requerem factores plasmáticos nem activação do complemento. O pequeno tamanho destas moléculas permite-lhes difundir-se através do epitélio folicular e atrair os leucócitos em direcção ao canal pilosebáceo, local onde os neutrófilos libertam enzimas do tipo hidrolítico que causam dano no tecido folicular, para o que também contribui outras enzimas libertadas pelo *P. acnes*, tais como lipases e proteases (Kim et al. 2002).

Simultaneamente ao processo anterior, o *P. acnes* também produz outros factores denominados de citotáxicos que requerem a activação do complemento para

desenvolver as suas funções quimiotácticas. Na presença de soro humano, o *P. acnes* activa o complemento, quer pela via clássica como pela via alternativa, produzindo factores quimiotácticos de leucócitos, aumentando a permeabilidade capilar, os processos de fagocitose e a produção de enzimas lisossomais. Como consequência ocorre o dano folicular, tal como é representado na figura 6 (Alonso; Mayor 2000).

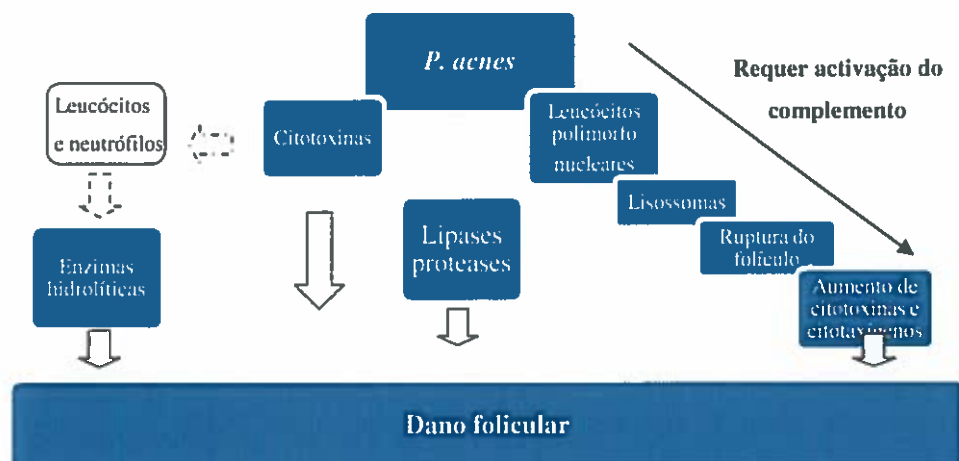


Figura 6: Resposta inflamatória desenvolvida pelo *P. acnes*.

(adaptado de Alonso; Mayor 2000)

A severidade da inflamação correlaciona-se com os títulos de anticorpos contra *P. acnes*, os quais são necessários para a activação da via clássica do complemento. Nestes pacientes encontram-se elevados índices de transformações linfocitárias como resposta perante os antígenos do *P. acnes*.

Em pacientes com acne inflamatório severo, os altos títulos de anticorpos são específicos contra *P. acnes* e não se encontra uma resposta imunológica significativa dirigida contra os produtos extracelulares produzidos pela bactéria. Existem também evidências de que através de uma injeção intradérmica de *P. acnes* se produz uma intensa inflamação em pacientes acneicos e apenas uma leve reacção no grupo de controlo, o que evidencia a importância do *P. acnes* no processo inflamatório que se desenvolve após a ruptura do folículo, momento em que o conteúdo folicular penetra na derme produzindo um aumento da quimiotaxia e do processo inflamatório, para o qual contribui a difusão de substâncias inflamatórias de origem imunológica e não imunológica.

A imunoglobulina do tipo IgG é o tipo predominante em casos de acne severa, enquanto que o tipo IgM prevalece em casos mais leves de acne. Este facto sugere que a acne severa esteja associada a uma resposta imunológica a longo prazo que se traduz por uma elevada hipersensibilidade ao *P. acnes*, por parte destes indivíduos (Alonso; Mayor 2000).

A cascata inflamatória inclui a estimulação das ciclooxigenases, fosfolipases e proteínas quinases, levando à produção de enzimas de degradação e reactivos químicos destinados a controlar ou eliminar a infecção. Os mecanismos destrutivos que causam esta condição envolvem a activação crónica não controlada de proteases, e enzimas lipolíticas, bem como a produção de mediadores da inflamação como a interleucina 8 (IL-8), factor de necrose tumoral- α (TNF- α), e outras citocinas que recrutam mais células para a área infectada, resultando na destruição de tecido e eventualmente cicatrizes (Walters e Roberts 2008). A IL-8 é um importante mediador inflamatório e um forte factor quimiotático de neutrófilos, basófilos e células T (Trivedi et al 2006).

Um outro mecanismo do processo inflamatório ocorre quando o *P. acnes* activa o receptor toll-like 2, resultando na transcrição de genes que conseqüentemente desencadeia a libertação de citocinas pré-inflamatórias (Kim et al. 2002).

No processo inflamatório da acne não só participam mecanismos imunológicos e genéticos mas também hormonais e neurológicos.

As hormonas não só participam na regulação da secreção sebácea mas também no processo de inflamação estimulando ou inibindo citocinas e células imunológicas. O estradiol diminui as respostas Th-1 (produção de IFN-gamma e IL-2) e aumenta as respostas Th-2 (linfócitos B, libertação de IL-10, IL-6, serotonina e histamina). A testosterona diminui os linfócitos Th-2 (IL-1, IL-6, TNF, serotonina, histamina). A progesterona inibe os macrófagos, células NK e inibe também a produção de citocinas e de óxido nítrico, um importante activador da inflamação. Por fim, a prolactina aumenta os linfócitos T, o IFN gamma e a IL-2.

O stress psíquico pode agravar a inflamação da acne através da libertação de neuropeptídeos, os quais originam uma inflamação indistinguível das inflamações do tipo imunológico. Outros produtos secretados pelos nervos são os neuropeptídeos antibacterianos, que também promovem a libertação de outros péptidos antimicrobianos. Estes péptidos também produzem inflamação, ao estimular a citotoxicidade das células NK e activam macrófagos para a fagocitose e para a

libertação de citoquinas. Por outro lado estes neuropéptidos também estimulam a quimiotaxia, a resposta T citotóxica e a produção de anticorpos (Honeyman 2008).

4- Tipos de lesões acneicas

Do ponto de vista clínico, a acne classifica-se em não-inflamatório e inflamatório, consoante o tipo de lesão predominante. A presença de um ou outro tipo de lesão depende da intensidade e da localização da reacção inflamatória.

Os diversos tipos de lesões acneicas podem ser agrupados em três grupos principais, tal como evidencia a tabela que se segue.

Tabela 2: Lesões acneicas

Lesões não-inflamatórias	Lesões inflamatórias	Lesões residuais
Microcomedão	Pápula	Cicatriz
Comedão fechado	Pústula	
	Nódulo	
Comedão aberto	Quisto	

4.1- Lesões não- inflamatórias:

Desta forma as lesões não-inflamatórias dizem respeito a comedões fechados e comedões abertos que resultam de uma inflamação superficial associada a uma ruptura microscópica dos comedões (Freinkel; Woodley 2000).

- **Microcomedão:**

Os microcomedões são folículos que contêm corneócitos, bactérias e sebo no interior do lúmen folicular, tal como mostra a figura 7. Estas não são consideradas marcas clínicas da patologia no entanto são muito comuns em pacientes com acne (Freinkel; Woodley 2000).

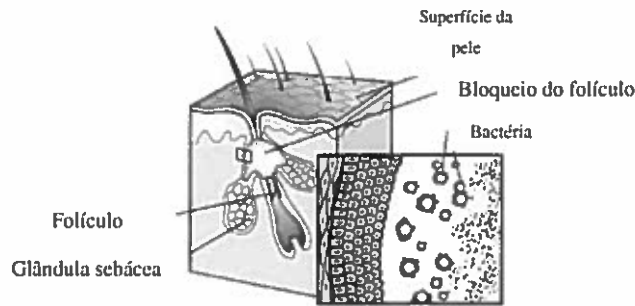


Figura 7: Microcomedão (adaptado de Manual Merck 2010)

- **Comedões abertos**

Os comedões abertos ou pontos negros, são lesões planas ou ligeiramente elevadas, visíveis à superfície da pele como pontos acastanhados ou negros que podem variar entre 0,1 e 3mm de diâmetro, tal como evidencia a figura 8. A característica cor escura destes comedões resulta da acumulação e oxidação da melanina. Muitos clínicos consideram que os pontos negros são a marca característica da acne, no entanto, a sua ausência não afasta um diagnóstico de acne. De facto, existem pacientes com acne que não apresentam comedões abertos (Cunliffe; Gollnick 2001).

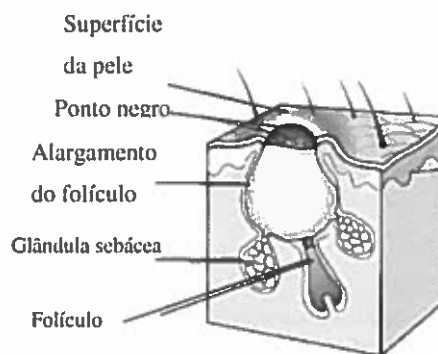


Figura 8: Comedão aberto (adaptado de Manual Merck 2010)

- **Comedões fechados**

Os comedões fechados ou pontos brancos referem-se a lesões ligeiramente palpáveis, esbranquiçadas ou da cor da pele, habitualmente com 1 a 3mm de diâmetro. O orifício do comedão fechado é dificilmente perceptível a olho nu e muitos dos comedões fechados de pequeno tamanho tem resolução espontânea em 3 ou 4 dias enquanto que os de maior tamanho podem demorar entre algumas semanas a meses. Este tipo de comedão é o mais inflamatório de todos os comedões. Para a sua

visualização é necessário, muitas vezes, recorrer a uma fonte luminosa e uma lente de 4X (Cunliffe; Gollnick 2001). A figura 9 representa o comedão fechado ou ponto branco.

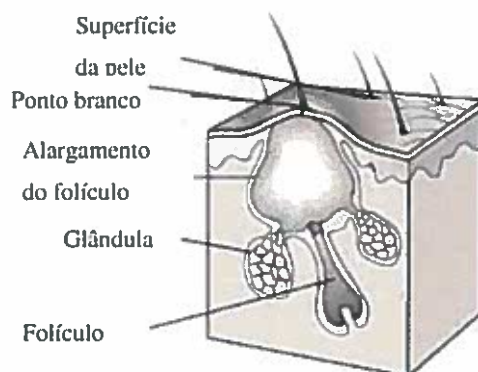


Figura 9: Comedão fechado (adaptado de Manual Merck 2010)

4.2- Lesões inflamatórias

- **Pápulas**

São elevações sólidas e eritematosas da pele. O seu tamanho oscila entre 1 e 5 mm e não apresentam conteúdo líquido. São persistentes e, com frequência, transformam-se em pústulas. Traduzem a resposta inflamatória que se produz na derme, quando o sebo retido rompe o canal folicular e se dispersa sobre ela, como é evidenciado na figura 10.



Figura 10: Pápula (Farinha et al 2009)

- **Pústulas**

São elevações cutâneas que contêm pus no seu interior, tal como se representa na figura 11. Geralmente são esbranquiçadas e amareladas, no entanto podem também apresentar-se avermelhadas caso contenham sangue juntamente com o pus. O seu tamanho é inferior a 5 mm.



Figura 11: Pústula (Farinha et al 2009)

- **Nódulos**

São lesões inflamatórias profundas que afectam a derme e o tecido subcutâneo. O seu aspecto é semelhante ao das pápulas, mas apresentam maior consistência, são maiores e com carácter mais persistente, como se representa na figura 12. São dolorosos e geralmente deixam cicatriz. O seu tamanho ultrapassa os 5mm de diâmetro. Podem chegar a ter carácter supurativo ou hemorrágico (Vaz 2003).



Figura 12: Nódulo
(Farinha et al 2009)

- **Quistos**

São nódulos elásticos, não aderentes às estruturas subjacentes, que facilmente inflamam e supuram. Localizam-se abaixo da camada basal, e por isso resultam, por regra, em cicatrizes. Nos casos mais graves comunicam entre si em profundidade, estabelecendo trajectos.

Medem vários centímetros e constituem a acne noduloquística. Persistem durante vários meses (Vaz 2003).

4.3- Lesões residuais

- **Cicatrizes**

Correspondem a uma perda de substância que a pele substituiu com tecido conjuntivo, no entanto, esta substituição nem sempre é completa. As cicatrizes da acne vulgar devem-se a lesões que afectaram a derme, tais como nódulos ou pústulas profundas (Alonso; Mayor 2000).

A tabela que se segue mostra como cada alteração cutânea clínica tem uma relação histológica específica. A mais característica é a dilatação e obstrução do ducto folicular (comedão).

Tabela 3: Alterações histológicas em cada tipo de lesão cutânea (adaptado de Guerra 2004)

Lesão cutânea	Lesão histológica
<p>Não inflamatória</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seborreia • Comedão <ul style="list-style-type: none"> -Fechado -Aberto 	<p>Hipertrofia da glândula sebácea</p> <p>Dilatação e obstrução do ducto folicular</p> <p>Orifício de saída estreito</p> <p>Orifício de saída amplo</p>
<p>Inflamatória</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superficial <ul style="list-style-type: none"> - Pápula - Pústula • Profunda <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo - Quisto • Residual <ul style="list-style-type: none"> - Mácula - Cicatriz 	<p>Infiltrado polinuclear</p> <p>Abcesso perifolicular</p> <p>Infiltrado perifolicular profundo</p> <p>Restos foliculares encapsulados</p>
<p>Atrófica</p> <p>Hipertrófica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quelóide 	<p>} Proliferação de fibroblastos e colagêneo</p>

5- Classificação clínica da acne

A acne pode ser classificada qualitativamente segundo o tipo de lesão clínica predominante e quantitativamente segundo a quantidade de lesões de cada tipo presente em cada paciente. A correcta classificação dos pacientes é fundamental para um prognóstico acertado e a escolha do tratamento.

A acne fisiológica ou pré-acne é muito frequente durante a puberdade e apresenta-se fundamentalmente na pele do rosto em forma de uma hipertrofia das

glândulas sebáceas com dilatação e hipercornificação dos folículos, o que confere um aspecto clínico de “pele oleosa”.

Quanto à acne grau I, denominada de acne comedoniana, é comum o seu aparecimento entre os 15 e os 17 anos após as lesões de pré-acne, as lesões localizam-se no rosto predominantemente na frente e regiões genianas, em que coexistem comedões abertos e fechados com pápulas e algumas pústulas superficiais. O comedão aberto é a lesão característica deste tipo de acne.

A acne grau II (acne papulopustulosa) define-se pelo aparecimento da denominada pústula folicular profunda. Tanto a acne grau I como a grau II são de evolução crónica, de vários meses ou anos, apesar de ser possível a sua resolução em alguns meses com tratamento adequado.

A acne grau III (acne pustulonodular) caracteriza-se fundamentalmente pela presença de nódulos em associação com as restantes lesões de acne. Este tipo de lesões são de resolução lenta e frequentemente dão lugar a cicatrizes residuais.

A acne grau IV (acne noduloquística) geralmente é consequência de uma evolução não adequada da acne grau III, sobretudo das lesões localizadas no peito e costas formando abscessos. Estas lesões supurativas associam-se à formação de quistos que podem chegar a alcançar vários centímetros de diâmetro, contendo no seu interior um material viscoso e amarelado. As recidivas neste tipo de acne são frequentes (Guerra 2004).

A tabela que se segue apresenta os tipos de lesões mais frequentes em cada grau de acne.

Tabela 4: Classificação qualitativa da acne segundo os tipos de lesões predominantes (adaptado de Guerra 2004)

Grau de acne	Tipos de lesões predominantes
Grau 0 ou pré-acne	Hiperqueratose folicular
Grau I (Acne comedoniana)	Comedões e pápulas
Grau II (Acne papulopustulosa)	Pápulas e pústulas superficiais
Grau III (Acne pustulonodular)	Pústulas profundas e nódulos
Grau IV (Acne noduloquística)	Nódulos, quistos e cicatrizes

6- Diagnóstico e Prognóstico

A história clínica deve recolher os antecedentes familiares de acne, a idade de início do quadro clínico, os factores agravantes e benéficos, tais como menstruação, gravidez ou uso de cosméticos. A não ser que existam indícios de virilização que sugiram hiperandrogenismo, não se justifica realizar um estudo hormonal.

O diagnóstico clínico da acne é bastante simples. No entanto existem uma série de patologias cutâneas que convém ter em conta, sobretudo se se apresentam com quadros de acne monomorfos, com localizações pouco comuns, que aparecem em idades atípicas, que mostram pouca resposta ao tratamento. Deve-se considerar no diagnóstico patologias como: a foliculite por *pitirosporum*, foliculite da barba, quistos de *millium*, as verrugas planas, acne rosácea e síndrome dos ovários poliquísticos. Também se incluem no diagnóstico diferencial as erupções acneiformes.

Geralmente a acne melhora espontaneamente a partir dos 20-25 anos. Em alguns pacientes ocorre uma pioria pré-menstrual. Os pacientes com antecedentes familiares de acne ou início precoce da patologia têm um pior prognóstico. Apesar da tendência para a remissão, as lesões podem originar sequelas do tipo estético e do tipo psicológico, principalmente durante a adolescência, por isso todo o tipo de acne deve ser tratado (Guerra 2004).

7- Variantes da acne

7.1- Acnes não induzidas

As acnes não induzidas referem-se às variantes da acne que não são induzidas por factores externos. São vários os critérios de classificação utilizados: a idade (acne neonatal, acne infantil e acne vulgar), a severidade (acne conglobata e acne fulminante), alteração da glândula apócrina (acne inversa) e a presença de rosácea (acne rosácea).

- **Acne neonatal**

É um tipo de acne pouco frequente e surge quase exclusivamente no sexo masculino, podendo aparecer após o nascimento e ter a duração de vários meses.

A acne neonatal ocorre devido á passagem transplacentária de androgénios maternos para o feto. Caracteriza-se pela sua localização na face, principalmente nas

regiões genianas, dorso do nariz e por vezes na fronte e no mento (Freedberg et al), tal como mostra a imagem que se segue.



Imagem 2: Acne neonatal
(Olatunde 2009)

Consiste em lesões comedogénicas simples ou papulopustulosas superficiais, geralmente em pequeno número e de pouca intensidade. Em poucos meses a cura é espontânea e sem deixar cicatrizes (Ferrándiz 2001).

Este tipo de acne não requer nenhum tratamento em particular (Freedberg et al).

É importante diferenciar adequadamente a acne neonatal de uma simples hiperplasia das glândulas sebáceas das mesmas regiões que se manifesta por micropápulas esbranquiçadas, lisas e brilhantes. Tem duração limitada, de cerca de um mês, e tem origem também na estimulação transitória dos androgénios maternos (Ferrándiz 2001).

- **Acne infantil**

Surge do 4º mês ao 2º ano de idade e resulta do aumento da secreção de testosterona por estímulos de origem desconhecida ou devido ao fenómeno de virilização. A sua evolução tem, geralmente, a duração de um ou dois anos, desaparecendo as lesões de forma espontânea.

No entanto, e em casos excepcionais, o percurso desta afecção pode ter a duração de vários anos, atingindo raramente o período da adolescência. A acne infantil pode ser interpretada como um sintoma de acne grave na adolescência.

A aplicação de óleos de limpeza na pele das crianças pode levar a erupções acnéicas com obstrução dos folículos pilosos. Esta situação deve ser correctamente diferenciada deste tipo de acne (Ferrándiz 2001).

A imagem 3 mostra uma criança do sexo masculino com lesões acnéicas no rosto.



Imagem 3: Acne infantil
(Skinsight (2009))

- **Acne vulgar ou juvenil**

A acne vulgar aparece durante a adolescência e localiza-se nas regiões dos folículos pilossebáceos do tipo sebáceo: face (fronte, regiões genianas e mento), metade superior do tórax, sobretudo no dorso; mais raramente atinge as regiões deltóides, pregas retro-auriculares e pescoço. A imagem 4 mostra um adolescente com acne.



Imagem 4: Acne vulgar ou juvenil
(Skinsight (2009))

Pode existir uma tendência familiar de origem genética para este tipo de acne. A acne vulgar é ligeiramente mais frequente em indivíduos do sexo masculino, 30 a 40% dos quais entre os 18 e os 19 anos. Em indivíduos do sexo feminino a maior incidência ocorre entre os 16 e os 18 anos de idade. A acne do adulto é uma variante que afecta 1% dos homens e 5% das mulheres de 40 anos (Buxton).

A pele é em regra seborreica, lisa, brilhante, com acentuação e dilatação dos poros foliculares lunuginosos e sebáceos. A lesão elementar é caracterizada pela pápula de 1 a 2 mm de diâmetro, por vezes eritematosa, centrada pelo comedão. O quadro clínico é muito variável dependendo da extensão das localizações e da intensidade dos fenómenos inflamatórios, podendo assim apresentar vários graus já referidos anteriormente (Ferrándiz 2001).

- **Acne conglobata**

É uma forma clínica intensamente inflamatória, na qual predominam comedões, nódulos, quistos e abscessos que tendem a confluir formando múltiplas fístulas supurativas e deixando intensas cicatrizes. A localização é extensa afectando todo o tronco e até mesmo as extremidades. A localização axilar assemelha-se com a acne inversa com a qual pode coexistir. É mais frequente em jovens do sexo masculino persistindo até à idade adulta, mas não tende à remissão como ocorre na acne vulgar. Quase sempre se consegue isolar nas lesões supurativas estafilococos coagulase positiva.

A sua etiopatogenia não está totalmente esclarecida. Admite-se ser idêntica à da acne juvenil, condicionada sobretudo por factores genéticos que tornam os folículos pilosebáceos muito mais reactivos aos diversos estímulos comedogénicos.

As manifestações sistémicas da acne noduloquística e severa terminam com a acne conglobata. Estas lesões recalcitrantes são resultado da oclusão folicular. A transmissão familiar tem sido reportada com ligação ao cromossoma 15q24-26 e gene CRABP1 (Freedberg al).

Clinicamente coexistem múltiplas lesões acneicas papulopustulosas e nodulares com numerosos quistos sebáceos, muitas vezes confluentes. Há tendência para fenómenos inflamatórios e formação de abscessos.

A evolução é acentuadamente crónica, com frequentes surtos de reacções inflamatórias, originando cicatrizes (Ferrándiz 2001). A imagem que se segue mostra lesões de acne no rosto e nas costas de pacientes com acne conglobata.



Imagem 5: Acne conglobata
(Olatunde 2009)

- **Acne fulminante**

Também chamada de acne aguda ulcerativa febril, é uma forma infrequente de acne provocada por uma resposta imunológica perante o *P. acnes*.

A acne fulminante é observada quase exclusivamente no sexo masculino, a sua manifestação cutânea assemelha-se à da acne conglobata. Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões inflamatórias dolorosas, em geral no dorso e tórax, que rapidamente se tornam ulcerativas e curam deixando cicatriz.

Acompanha-se de manifestações clínicas sistêmicas, tais como febre, astenia, mialgias, artralgias, e manifestações laboratoriais (anemia, leucocitose com neutrofilia e aumento da velocidade de hemossedimentação). As lesões nodulares ulceram formando placas grandes confluentes e necróticas.

O seu tratamento inicia-se com corticóides orais e antibióticos a altas doses. A isotretinoína pode provocar a libertação de uma grande quantidade de antígenos, provenientes do *P. acnes*, que podem agravar a reacção imunológica. Por este motivo está contraindicada na fase aguda, mas uma vez que esta esteja controlada a isotretinoína a baixas doses pode-se introduzir na terapia aumentando progressivamente a sua dose.

A sua etiopatogénese não está totalmente esclarecida, embora existam evidências que apontem para um possível fenómeno imunomediado e infeccioso (depressão da imunidade celular e hipersensibilidade a antígenos bacterianos cutâneos) (Ferrándiz 2001). A imagem 6 mostra as lesões desta variante de acne.



Imagem 6: Acne fulminante
(Olatunde 2009)

- **Acne inversa**

A denominação de acne inversa está relacionada com uma série de quadros clínicos que receberam várias denominações e que actualmente se consideram uma variante da acne, habitualmente intensa e com uma localização peculiar. A maioria dos pacientes recebe o diagnóstico de hidrosadenitis supurativa, por se pensar que a alteração fundamental reside na glândula sudorípara apócrina. Actualmente é evidente que o problema básico consiste na obstrução folicular, sendo secundária a alteração na glândula apócrina (Ferrándiz 2001). A imagem 7 mostra as lesões características desta variante de acne numa axila.



Imagem 7: Acne inversa
(Mayo Clinic 2006)

As causas deste tipo de acne não estão totalmente esclarecidas apesar de se pensar que possa haver uma predisposição individual geneticamente determinada e induzida hormonalmente. Deve-se ter o cuidado de evitar factores favorecedores, tais como a depilação das zonas afectadas, a aplicação de desodorizantes e outros cosméticos com acção oclusiva, bem como o uso de peças de roupa ajustadas. A obesidade é também um factor desencadeante.

Este tipo de acne é mais frequente em mulheres, no entanto os casos mais graves verificam-se no sexo masculino. A maioria dos pacientes com lesões intensas encontram-se entre os 20 e os 40 anos de idade, apesar deste tipo de acne ter começo na puberdade e persistir até à velhice.

As lesões características são nódulos, abscessos, quistos, cicatrizes localizadas nas axilas, virilhas, seios, região perianal e perigenital, glúteos, nuca e couro cabeludo. Esta última localização pode conduzir a alopecia cicatricial. O tratamento deste tipo de acne levanta algumas dificuldades devido à grande tendência para as recorrências A

distribuição de abscessos recorrentes e as cicatrizes, geralmente não levam à ocorrência de erros de diagnóstico. No entanto, as lesões iniciais podem ser confundidas com outras infecções cutâneas (Ferrándiz 2001).

- **Acne rosácea**

A acne rosácea é uma doença cutânea localizada na face. A pele torna-se vermelha ou azulada devido à dilatação dos vasos sanguíneos.



Imagem 8: Acne rosácea

(Babu 2009)

Na fase pré-rosácea, há eritema discreto na face, que se agrava com surtos de duração variável, surgindo espontaneamente ou pela acção de factores como luz solar, calor, frio, vento, álcool e alimentos quentes. Dentro de meses ou anos, este eritema episódico pode tornar-se permanente, com formação de telangiectasias.

Menos frequentemente, somente telangiectasias podem estar presentes. É comum o aspecto seboreico da pele. Em muitos pacientes, as pápulas e mais raramente as pústulas podem provocar confusão com acne vulgar, todavia, estão ausentes os comedões e as cicatrizes.

Os nódulos são dificilmente observados. As pápulas podem, eventualmente, quando numerosas, formar placas granulomatosas (rosácea lupóide). Em alguns pacientes, principalmente homens, a longa duração da rosácea pode evoluir para rinfoma, que corresponde ao espessamento irregular e lobulado da pele do nariz e dilatação folicular. Embora o nariz seja o local mais comum, também pode ocorrer na região frontal, malaras (maças do rosto) e pavilhões auriculares. Por vezes a pele do nariz torna-se progressivamente mais espessa, modificando a fisionomia dos indivíduos afectados.

Trata-se de uma doença que aparece geralmente em indivíduos de meia idade, atingindo preferencialmente o sexo feminino (Alonso; Mayor 2000).

7.2- Acnes induzidas por causas físicas

- **Acne mecânica**

A acne mecânica ocorre pela repetição da obstrução mecânica e friccional da saída pilosebácea. A formação de comedões é resultado de factores mecânicos que incluem colares, capacetes, suspensórios, entre outros. O clássico exemplo de acne mecânica é o pescoço dos violinistas, em que devido a um trauma repetitivo do violino na porção lateral do pescoço resulta uma definida placa hiperpigmentada, espessa e com presença de comedões. A distribuição linear e geométrica destas áreas sugere acne mecânica. Para além do tratamento farmacológico é importante eliminar os factores de risco envolvidos (Freedberg et al).

- **Acne excoriado dos jovens**

Os comedões típicos da acne bem como as pápulas, são sistematicamente e neuroticamente excoriados levando a lesões que podem deixar cicatrizes, tal como se pode ver através da imagem 9.



Imagem 9: Acne excoriado
(Olatunde 2009)

As lesões sugerem auto-mutilação e pode-se suspeitar de uma subjacente componente psiquiátrica.

Pacientes com desordem de ansiedade ou uma desordem compulsiva obsessiva ou mesmo de personalidade constituem grupos de risco. A terapia antidepressiva ou ansiolítica pode ser necessária neste tipo de situações (Freedberg et al).

- **Acne induzida por radiação**

Os raios ionizantes induzem a uma metaplasia epitelial do folículo, criando rolhões hiperqueratósicos, que são resistentes à drenagem.

Foram descritos diversos casos de acne, sobretudo após aplicação de cobaltoterapia. Este tipo de acne está, geralmente limitado à zona onde se aplicou a radiação (Alonso; Mayor 2000).

- **Acne estival**

Foi descrita pela primeira vez ao observar que muitas turistas nórdicas que passavam férias no mediterrâneo, apresentavam muitas erupções monomorfas de carácter papuloso e que se apresentavam preferencialmente nas áreas expostas ao sol: rosto, braços, pescoço, peito e ombros.

Ocorre principalmente em mulheres após exposição solar prolongada. As causas desencadeantes estão relacionadas com a exposição prolongada à radiação ultravioleta e a acção de óleos solares (Alonso; Mayor 2000).

- **Acne tropical**

É mais frequente em pessoas jovens das áreas costeiras onde se verifica maior calor e humidade. Caracteriza-se por grandes abscessos, muitos quistos e cicatrizes desfigurantes, em áreas corporais bastante extensas. Os comedões abertos que abrangem 2 ou 3 poros também fazem parte do quadro clínico da acne tropical (Martínez 2003).

As lesões resolvem-se ao abandonar o meio ambiente que as produziu. Geralmente constitui um agravamento de uma acne activa ou de uma situação de acne vulgar passada (Alonso; Mayor 2000). A imagem 10 mostra as costas de um paciente com esta variante de acne.



Imagem 10: Acne tropical
(Babu 2009)

7.3- Acnes induzidas por factores químicos exógenos

- **Acne cosmética**

Em 1972, alguns autores atribuíram a acne persistente, leve, preferencialmente com comedões fechados e que ocorre no rosto de algumas mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 50 anos de idade, poderia dever-se ao uso de cosméticos. Este tipo de acne resolve-se lentamente após o cessar da aplicação do cosmético que lhe deu origem, demorando a desaparecer uns 7 a 8 meses. A imagem 11 diz respeito às lesões acneicas de uma paciente após a utilização de um cosmético no rosto.



Imagem 11: Acne cosmética
(Olatunde 2009)

No seu desenvolvimento tem influência não só a sensibilidade da unidade pilossebácea mas também as substâncias incorporadas no cosmético, de tal forma a que o poder comedogénico do cosmético esteja marcado não só pela natureza dos seus ingredientes mas também pela concentração dos mesmos bem como pelos veículos utilizados.

Na acne cosmética e devido à sua rápida evolução não se considera o aumento da secreção sebácea como a causa inicial da mesma, atribuindo a sua origem à alteração microbiana e anormal queratinização do folículo. Neste sentido, e apesar de estar demonstrado que os cosméticos podem alterar a flora microbiana cutânea, o mais razoável é aceitar que o início da comedogénese cosmética se deve ao excesso de oclusividade do cosmético que origina uma excessiva humectação do estrato córneo levando ao tamponamento do ostium folicular (Alonso; Mayor 2000).

- **Acne detergicans**

Foi descrita como uma consequência do uso abusivo de sabões e detergentes anti-sépticos (Alonso; Mayor 2000).

- **Acne ocupacional**

A exposição a substâncias insolúveis e oclusivas dos folículos nos locais de trabalho é responsável pela acne ocupacional. Estas substâncias incluem óleos de corte, produtos à base de petróleo, hidrocarbonetos clorados aromáticos e derivados de coaltar. Os comedões dominam o quadro clínico, com variação do número de pápulas, pústulas e quistos. Estas lesões localizam-se nas áreas tipicamente expostas (Freedberg et al).

- **Acne induzida por halogéneos**

Em algumas ocasiões a poluição ambiental pode originar uma variante de acne denominada de cloroacne. É o termo utilizado para definir a acne ocupacional causada por hidrocarbonetos clorados aromáticos, o seu desenvolvimento severo ocorre algumas semanas após a exposição.

As erupções acneicas podem ser leves, com exposição localizada, ou atingir áreas mais extensas. A cloroacne representa, muitas vezes, um indicador de exposição sistémica a produtos químicos altamente tóxicos, é considerada um dos indicadores mais sensíveis de intoxicação sistémica por compostos halogenados (English et al 2003).

As regiões malar, retroauricular e mandibular, bem como a axila e escroto são as zonas mais frequentemente afectadas por pápulas, quistos e nódulos. As extremidades, nádegas e tronco também podem estar envolvidas. As lesões quísticas podem deixar cicatrizes.

Entre os agentes causadores deste tipo de acne encontram-se insecticidas, herbicidas, fungicidas, condutores eléctricos que podem ter implicados: policloronaftalenos, bifenilos policlorinados ou tetracloroazobenzeno, entre outros. A prevenção da exposição é o mais seguro para a segurança dos pacientes (Freedberg et al).

- **Acne induzida por fármacos**

As lesões de acne podem ser induzidas por fármacos, dependendo do número de medicamentos, incluindo esteróides anabólicos, corticosteróides, corticotropina, fenitoína, lítio, isoniazida.

Com menor frequência a azotiazida, ciclosporina, tetraciclina, vitaminas B1, B6, B12 e D2, fenobarbital, tiourea, tiouracilo, dissulfiram ou quinidina, podem provocar lesões acneicas. Uma erupção abrupta das pápulas inflamatórias é característica da acne induzida por fármacos em contraste com a morfologia heterogênea das lesões da acne vulgaris (Freedberg I. et al).

Determinados antibióticos podem induzir ou agravar o desenvolvimento da acne. As tetraciclina, que constituem uma terapia oral prolongada da acne, paradoxalmente, podem piorar o estado da acne ao provocar alterações na microflora cutânea. Este fenômeno traduz-se num aumento do número de microrganismos gram-negativos e no desenvolvimento de foliculite pustulosa. Efeitos similares de exacerbação foram descritos para a eritromicina, ampicilina, rifampicina, ciprofloxacina e diversas cefalosporinas.

Os barbitúricos induzem acne iatrogênico e agravam o pré-existente. Segundo estudos publicados, 35% dos pacientes epiléticos tratados na década de 70 desenvolveram algum grau de acne. As modificações terapêuticas introduzidas na terapia anticonvulsiva diminuíram a incidência de acne nestes pacientes.

Alguns bloqueadores dos canais de cálcio, apesar de ser um efeito não muito frequente, podem provocar reacções acneicas que geralmente aparecem duas semanas após o início do tratamento. Efeitos similares foram também descritos com alguns beta-bloqueadores como o propanolol e com alguns inibidores da angiotensina convertase como o ramipril (Alonso; Mayor 2000).

A dexametasona intravenosa e elevadas doses de corticosteróides orais conduzem frequentemente a erupções acneicas que se localizam principalmente no tórax e ombros, que melhoram com a descontinuação da medicação (Freedberg I. et al). A imagem 12 mostra lesões de acne induzida por fármacos.



Imagem 12: Acne induzida por fármacos

(Babu 2009)

8- Tratamento da acne

Os objectivos do tratamento da acne são:

- Prevenir ou tratar as lesões;
- Reduzir o desconforto físico provocado pelas lesões inflamadas;
- Melhorar a aparência do doente;
- Prevenir ou minimizar a formação de cicatrizes;
- Evitar o desenvolvimento de efeitos psicológicos adversos.

(Alonso; Mayor 2000)

Regra geral, é melhor a abordagem do tratamento nas lesões mais graves porque o tratamento adequado para estas abrange também as lesões de nível mais baixo. O mais importante é implementar um sistema simples que não inclua mais de 3 medicamentos diferentes e que o tratamento se adapte ao estilo de vida do paciente.

A anamnese é essencial em pacientes com acne. É importante determinar o tempo de evolução da doença, tratamentos realizados anteriormente, história familiar da doença, tendência para desenvolver cicatrizes, consumo de drogas que possam inibir ou potenciar os agentes terapêuticos e outros factores específicos como o stress.

As expectativas no que diz respeito aos resultados e ao tempo em que se alcançam é um elemento crucial para que o paciente adira de forma adequada à terapia. Deve-se chamar a atenção do paciente para o facto de os resultados de qualquer tratamento não serem visíveis em pelo menos 4 semanas e as melhorias aumentam em média 20% cada 2 meses, por isso o tratamento deve ter uma duração de 6 a 8 meses.

Em alguns tratamentos pode ocorrer um agravamento da patologia durante o primeiro mês de terapia. Deve transmitir-se o conceito de acne como condição que acompanha o adolescente durante todo este período e numa elevada percentagem de casos deve manter-se a vigilância permanente das recaídas.

Diversos estudos foram publicados com o objectivo de definir um esquema terapêutico e todos eles são discutíveis. Estes servem como esquemas terapêuticos gerais, mas devemos analisar cada caso em particular e aplicar um tratamento individual. De uma forma geral, os tratamentos podem ser subdivididos em três grandes categorias:

- I. Tratamentos tópicos
- II. Tratamentos sistémicos
- III. Tratamentos físicos (Vaz 2003)

8.1- Terapia tópica

A terapêutica tópica está indicada em pacientes com lesões não inflamatórias ou lesões inflamatórias leves a moderadas. A maioria das situações de acne é controlada com combinações terapêuticas de retinóides, peróxido de benzoílo e antibióticos.

Os veículos dos componentes activos dos fármacos tópicos utilizados mais frequentemente são: cremes, geles, pomadas, soluções e loções (Vaz 2003).

As soluções hidroalcoólicas e os geles são os que geralmente originam uma libertação do fármaco mais eficiente.

Os fármacos poderão ser absorvidos através da via transdérmica ou transfolicular, o que vai depender da solubilidade, polaridade e do tamanho das partículas na formulação. Partículas com tamanhos compreendidos entre 3-10 μm conseguem penetrar ao nível dos ductos foliculares, por outro lado as partículas maiores ficam retidas na superfície cutânea e partículas menores ficam distribuídas pelo estrato córneo e folículo piloso (Ascenso; Marques 2009).

Outros factores devem ser tidos em consideração ao escolher o tipo de veículo a utilizar: características da pele (seca ou oleosa), local envolvido, efeito na velocidade de absorção do princípio activo, preferências do doente, clima e humidade (Vaz 2003).

Atendendo à sua acção principal, os princípios activos utilizados por via tópica podem ser classificados em: comedolíticos, antibacterianos, antiinflamatórios, entre outros (Vaz 2003).

8.1.1- Substâncias com acção comedolítica

8.1.1.1- Retinóides tópicos

Todas as lesões da acne começam como lesões não inflamatórias, microcomedões, comedões abertos ou fechados. Os retinóides tópicos são um pilar no tratamento da acne devido à sua capacidade de dificultar a lesão primária da acne, o microcomedão. Os retinóides são estruturalmente e funcionalmente análogos à vitamina A e têm efeitos anti-inflamatórios potentes. No seguinte esquema (figura 13) estão

exemplificados os retinóides mais utilizados na terapia da acne (Draelos; Thaman 2006).

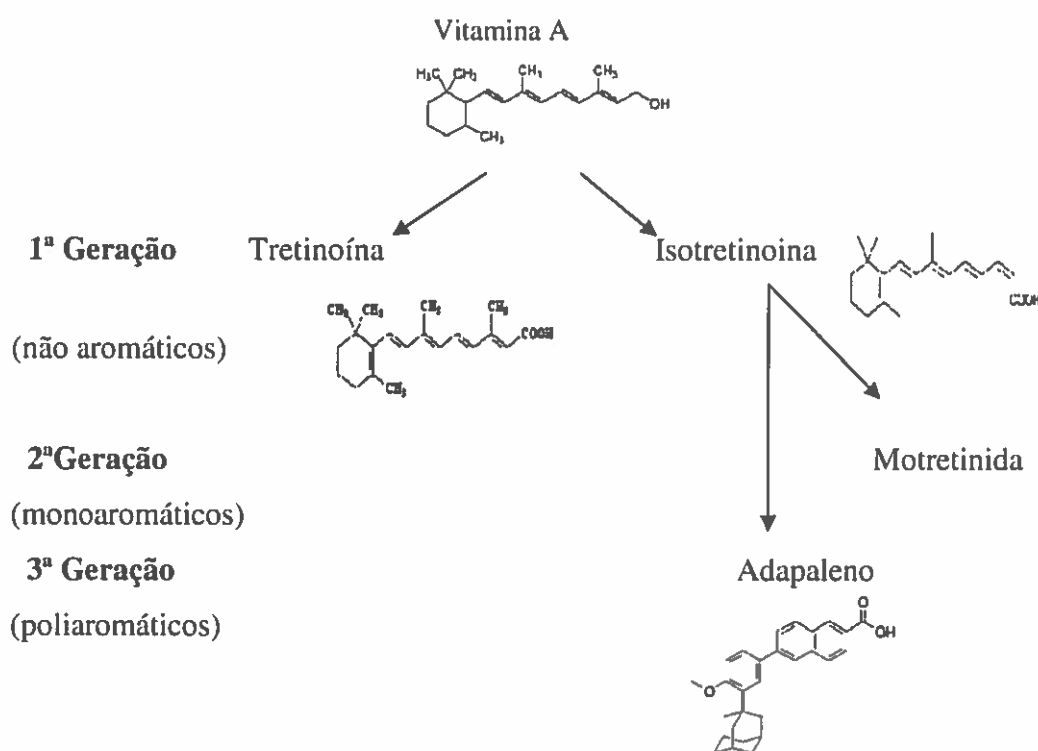


Figura 13: Retinóides utilizados na acne (adaptado de Alonso; Mayor 2000)

Os retinóides são uma família de compostos, naturais ou sintéticos, derivados da vitamina A. Os retinóides são obtidos da dieta como retinóides pré-formados ou como carotenóides (provitamina A). Após várias reacções metabólicas no fígado, o retinol, ou vitamina A, torna-se o composto principalmente absorvido, sendo armazenado no fígado na forma esterificada.

A oxidação do grupo álcool do retinol produz o retinaldeído que é considerado uma forma intermédia da conversão do retinol em ácido retinóico.

No tratamento da acne são utilizados retinóides naturais tópicos, tais como: o retinaldeído e o retinol β -glucuronido (Ascenso; Marques 2009).

O retinaldeído é melhor tolerado que a tretinoína e como tal pode usar-se em peles sensíveis, não apresentando também características fotoalérgicas nem fototóxicas.

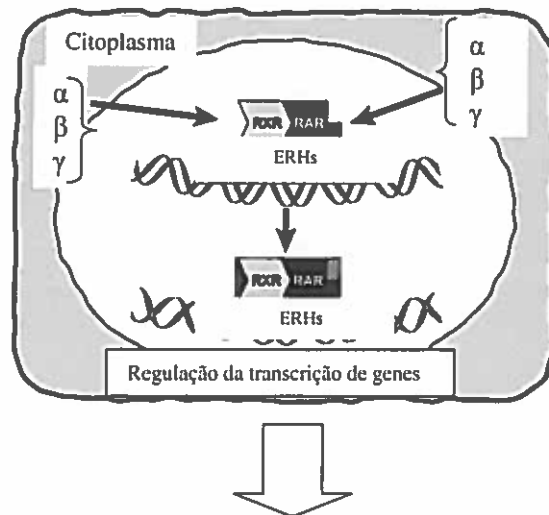
Tem características comedolíticas e antibacterianas conferidas pelo grupo aldeído e a sua utilização associa-se a uma redução da densidade de estafilococos e *P. acnes* sem que surjam variantes resistentes após 15 dias de aplicação. Estudos

demonstram que o retinaldeído na concentração de 0,05% apresenta um efeito semelhante ao ácido retinóico a 0,025% mas com melhor tolerabilidade (Massa 2010).

A isotretinoína e outros compostos denominados de primeira geração obtiveram-se modificando o grupo polar terminal e a cadeia poliénica lateral. A segunda geração de retinóides obtém-se por substituição do grupo terminal por vários grupos. Aqui incluem-se os retinóides aromáticos. A terceira geração consiste principalmente em compostos com várias formas cíclicas que afectam a cadeia poliénica lateral, que se denominam também por retinóides poliaromáticos (Draelos; Thaman 2006).

Os retinóides actuam sobre receptores celulares específicos dos tecidos moles. Através deste mecanismo regulam a expressão de alguns genes, originando ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) e ordens genéticas determinantes para as variadas acções dos retinóides. Desta forma ligam-se a duas famílias de receptores nucleares no interior dos queratinócitos: os receptores do ácido retinóico (RAR), e os receptores do retinóide X (RXR). Cada uma das famílias de receptores contém três isotipos distintos: alfa, beta e gama. Na epiderme humana os RXR receptores são, em geral, do isotipo alfa e os RAR geralmente são do isotipo gama. Ambas as famílias de receptores actuam como ligante-activado. Os RAR funcionam como um heterodímero ligando-se aos RXR. Os RXR podem actuar como homodímeros ou podem ligar-se a outros receptores nucleares, tais como: vitamina D3, hormonas da tiróide, e peroxissomas.

Os receptores do retinóide ligam-se a sequências específicas de ácido desoxiribonucleico (DNA) reguladoras chamadas de elementos de resposta hormonal retinóide (ERHs) quando a transcrição é activada. O ERHs retinóide activa a transcrição de genes que normaliza a queratinização folicular e diminuem a coesão dos queratinócitos. Isto impede a formação de microcomedões. O receptor retinóide-complexo também antagoniza os genes que não contêm ERHs. A figura que se segue tem por objectivo representar o modo como os retinóides actuam na acne.



- Normalização da queratinização folicular;
- Diminuição da coesão dos queratinócitos;
- Impedimento da formação de microcomedões

Figura 14: Mecanismo de acção dos retinóides utilizados na acne (adaptado Associação médica brasileira 2008)

A proteína activadora 1 (AP-1) e o factor nuclear da interleucina 6 (NF-IL6) são os principais factores de transcrição em respostas inflamatórias. Os retinóides suprimem estes factores de transcrição, competindo com o co-activador de proteínas necessárias para activar o AP-1 e NF-IL6 (Draelos; Thaman 2006).

Os retinóides tópicos, como a tretinoína ou o adapaleno, corrigem anomalias nos queratinócitos foliculares. São eficazes no tratamento de lesões inflamatórias, inibindo os mediadores inflamatórios e a migração de células inflamatórias e diminuindo também os ácidos gordos livres presentes no microcomedão. Também actuam na comedogénese, na prevenção da formação e número de comedões, participando também na expulsão dos comedões maduros. Esta combinação anti-comedogénica e anti-inflamatória constitui o benefício dos retinóides tanto para os pacientes com acne não-inflamatória como para a acne inflamatória (Haider; Shaw 2004).

Além disso, retinóides tópicos podem melhorar a penetração de outras medicações tópicas e podem também ajudar a melhorar a hiperpigmentação pós-inflamatória que é deixada em tipos de pele escura após a resolução de lesões inflamatórias, com efeitos favoráveis durante o processo de cicatrização (Piquero 2004).

Apresentam ainda o benefício de diminuir os primeiros sinais de envelhecimento cutâneo, sendo por isso, um tratamento essencial da acne no adulto. A resposta

terapêutica máxima dos retinóides tópicos ocorre ao longo de 12 semanas (Ascenso; Marques 2009).

Os retinóides tópicos têm alguns efeitos adversos, como por exemplo o facto de poderem produzir irritação local, aumento da sensibilidade à luz solar e exacerbação de lesões inflamatórias (Ayer; Burrows 2006). Daí a importância do uso de protecção solar diária (Ascenso; Marques 2009).

Pode resumir-se a acção dos retinóides às seguintes etapas: proliferação e diferenciação celular, efeitos sobre a glândula sebácea, flora microbiana, alteração dos lípidos da superfície da pele, efeitos sobre o orifício folicular, actividade anti-inflamatória e actividade imunomoduladora (Piquero 2004).

- **Tretinoína**

A tretinoína corresponde à forma trans do ácido retinóico, foi o primeiro retinóide tópico descrito e reduz significativamente os comedões e as lesões inflamatórias. Foi demonstrado em diversos estudos que após 12 semanas de tratamento existe uma redução de 33 a 81% das lesões não inflamatórias, 17 a 71% das lesões inflamatórias e 22 a 83% das lesões totais (Haider; Shaw 2004).

É o fármaco tópico de escolha para o tratamento da acne não-inflamatória, ou seja, comedogénica. Actua através do aumento da renovação celular da epiderme e da diminuição da coesão das células queratinizadas, causando fragmentação e expulsão do microcomedão, expulsão de comedões e conversão de comedões fechados em abertos. Também previne a formação de novos comedões (Vaz 2003).

Existe em concentrações de 0,025 a 0,1% na forma de creme e a 0,1% em solução.

A tretinoína aumenta a penetração de outros fármacos tópicos, como os antibióticos tópicos e o peróxido de benzoilo. O aumento da penetração resulta num efeito sinérgico com maior eficácia dos fármacos e uma resposta mais rápida ao tratamento (Herane 2005).

No entanto, como a tretinoína é oxidada pelo peróxido de benzoilo pelo que não se devem aplicar estes fármacos em associação. O uso da tretinoína condiciona um adelgaçamento do estrato córneo levando a uma maior susceptibilidade da pele a danos causados pelo sol, vento, frio ou secura, e diminuindo a tolerância a adstringentes, álcool e sabonetes para a acne.

Existem, portanto, algumas regras que devem ser seguidas para a aplicação da tretinoína tais como: lavar a pele apenas com um sabonete do tipo suave, não usar esponjas nem sabonetes abrasivos, esperar que a pele seque completamente (40-60 minutos) pois assim diminui a absorção, reduzindo a irritação sem diminuir a eficácia; aplicar em camada fina, uma vez por dia; aplicar em toda a área a tratar e não apenas nas lesões. Na maioria dos doentes, particularmente naqueles com peles sensíveis ou claras, e ainda nos climas secos ou frios, deve iniciar-se o tratamento com uma aplicação de duas ou três horas duas vezes por semana ou em dias alternados, aumentando gradualmente até aplicações diárias durante a noite; aplicar ao deitar, porque este fármaco é parcialmente inactivado pela exposição à luz ultravioleta; evitar as pregas nasogenianas, comissuras labiais e região periorbitária, áreas mais sensíveis e que podem irritar mais facilmente; utilizar protectores solares com factor de protecção solar (FPS) superior a 15, utilizar chapéu e vestuário protector e evitar uma excessiva exposição solar (Vaz 2003).

É importante informar os doentes que nas primeiras quatro semanas de tratamento pode surgir vermelhidão e descamação, e que entre a terceira e sexta semanas podem surgir novas pápulas e pústulas, por irritação dos comedões durante a sua fase de expulsão, o que pode ser interpretado pelo doente como um agravamento do acne, levando ao abandono do tratamento (Swinyer et al 1980).

A maioria dos doentes experimenta melhorias a partir da nona à 12ª semanas de tratamento, ocorrendo melhorias progressivas a partir desta data. O tratamento deve ser mantido mais alguns meses para prevenir o aparecimento de novas lesões. Existem provas de que os retinóides, quando administrados por via oral, são teratogénicos. Embora a absorção sistémica das formulações tópicas seja muito reduzida, é aconselhável evitar o uso da tretinoína em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar (Vaz 2003).

Quanto às reacções de irritação que as fórmulas clássicas provocam, criaram-se posteriormente fórmulas galénicas que melhoram a tolerabilidade do produto, como é o caso da tretinoína em microesferas e polimerizada, em que a libertação de tretinoína ocorre de forma lenta e controlada. A eficácia e segurança destas novas apresentações resultam muito similares à tretinoína em creme ou gel com concentrações iguais (Herane 2005).

A tretinoína em microsferas de gel a 0,1% é uma formulação que utiliza um novo sistema de entrega do princípio activo melhorando a tolerabilidade da tretinoína

tópica. Este sistema é actualmente utilizado em cosméticos e filtros solares, por exemplo, e é constituído por microsferas com poros de aproximadamente 10 a 25 µm de diâmetro. A tretinoína está incorporada nestes poros e é libertada gradualmente durante um longo período de tempo, o que permite que o fármaco actue mais à superfície da pele diminuindo a irritação e aumentando a adesão do paciente à terapêutica (Thiboutot 2000).

O creme de tretinoína em polímero PP-2 (polyolprepolymer-2) é uma formulação de tretinoína que contém um polímero líquido o PP-2 que é composto por moléculas de tamanho grande que modificam a libertação da medicação tópica, mantendo o fármaco nas camadas superiores da pele e sendo a sua actuação mais selectiva, a nível da unidade pilosebácea. Desta forma consegue-se uma diminuição da irritação induzida pela isotretinoína. Estudos pré-clínicos, utilizando como modelo a orelha do hamster, demonstraram que uma formulação contendo ácido retinóico PP-2 reduz a penetração do ácido retinóico na epiderme e derme, permitindo a entrega do fármaco seletivamente na unidade pilosebácea, apresentando a mesma eficácia terapêutica do que as formulações clássicas (Thiboutot 2000).

- **Isotretinoína**

A isotretinoína está disponível para aplicação tópica apesar de esta forma de administração não ser a mais frequente. Existe no mercado português na forma de gel (0,05%). A sua acção é similar à acção da tretinoína, no entanto causa menos irritação devido à isomerização a ácido trans-retinóico. A sua eficácia clínica traduz-se numa redução das lesões não inflamatórias entre 46 e 78% e na redução das lesões inflamatórias de 24 a 55% em 12 a 14 semanas de tratamento (Herane 2005).

Para otimizar a eficácia da isotretinoína tópica, especialmente na presença de lesões inflamatórias, combinam-se antibióticos tópicos ou antibióticos orais e assim exerce-se uma acção complementar. Está comprovado que a isotretinoína tópica, à semelhança dos restantes retinóides permite uma maior absorção de outros princípios activos através do canal folicular devido á sua acção comedolítica e anti-inflamatória, o que explica os resultados mais rápidos e a melhor eficácia com os tratamentos de combinação.

Uma vez que a acne esteja controlada é recomendável o uso permanente de retinóides tópicos de forma a prevenir a formação de microcomedões (Herane 2005).

- **Adapaleno**

O adapaleno é um fármaco tópico que se vincula aos RAR, mais especificamente ao RAR gama e ao RAR beta, sem afinidade para os RXR. O adapaleno é estruturalmente semelhante a uma hormona de ocorrência natural, o ácido retinóico. O adapaleno é estável à luz permitindo o seu uso diurno e é resistente à oxidação pelo peróxido de benzoílo (Draelos; Thaman 2006).

O adapaleno é um retinóide de terceira geração que se encontra disponível em creme e gel com uma concentração de 0.1%. O adapaleno tem uma acção antiinflamatória anti AP-1, inibe a granulocitose de PMN, suprime a actividade quimiotáctica dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN), reduz a lipooxigenase 5 e 15, desregula os receptores Toll-like 2 com diminuição da libertação de citoquinas proinflamatórias, o que representa uma vantagem relativamente a outros retinóides.

Determinados estudos clínicos, no entanto, demonstram uma eficácia similar ao comparar o adapaleno 0.1% e a tretinoína 0.025% com diminuição do número de lesões de acne entre 49 e 62%. No entanto, a tolerância ao adapaleno é melhor em todas as fases do estudo. Outros autores consideram uma acção anticomedoniana mais rápida ao usar tretinoína em microesferas de gel comparativamente ao adapaleno em gel. Deste modo, verifica-se que ao nível de estudos comparativos entre fármacos é importante ter em conta o tipo de formulação e a dosagem dos mesmos (Haider; Shaw 2004).

- **Tazaroteno**

Introduzido em 1997, o tazaroteno é um dos retinóides tópicos mais recentes para o tratamento da acne. Trata-se de uma molécula sintética acetilénica a qual é rapidamente convertida pelas esterases no seu metabolito activo, o ácido tazaroténico ao nível dos queratinócitos (Ascenso; Marques 2009).

O tazaroteno liga-se aos RAR mas sem afinidade para os RXR. É um retinóide sintético que exerce a sua acção através do seu metabolito, o ácido tazaroténico, que se liga aos RAR-beta e gama. O tazaroteno é actualmente usado como alternativa à tretinoína e ao adapaleno em casos refractários (Draelos; Thaman 2006).

As formulações de creme e gel estão disponíveis em concentrações de 0,05% e 0,1% de tazaroteno, estando também indicadas no tratamento de psoríase de placas e fotoenvelhecimento (Haider; Shaw 2004).

O tazaroteno é o retinóide tópico mais irritante (Haider; Shaw 2004). Pode ser usado uma vez por dia durante a noite ou pode ser aplicado por um breve período, e em

seguida lavado. Este último método minimiza a irritação, mas mantém a eficácia pela exposição da pele ao retinóide por um período de cinco minutos por dia. Evitar a sua associação com o peróxido de benzoílo pois pode ocorrer a oxidação do tazaroteno (Draelos; Thaman 2006).

Quanto ao seu uso durante a gravidez, não existe unanimidade na bibliografia consultada. Alguns autores defendem que não deve ser usado em mulheres grávidas, pois demonstra provocar anomalias fetais em estudos com animais (Ascenso e Marques 2009).

Outros autores afirmam que o tazaroteno não apresenta risco de malformações congénitas para o feto. Para as mulheres que pretendem engravidar, não há nenhuma recomendação específica, para além do acto de lavagem da zona tratada após o uso de tazaroteno (Draelos; Thaman 2006).

- **Efeitos adversos dos retinóides tópicos**

Embora eficazes para diferentes tipos de acne, os retinóides tópicos frequentemente causam efeitos adversos. Estes são geralmente de gravidade ligeira e normalmente ocorrem durante o início da terapia. No primeiro mês de tratamento, muitos pacientes experimentam uma dermatite de "retinóide". Isto pode consistir em eritema, ardor, descamação, prurido e desidratação. Estes efeitos tendem a diminuir com o uso continuado.

Para tentar minimizar estes efeitos adversos e melhorar a sua tolerabilidade deve ser aplicada uniformemente uma pequena quantidade de retinóide sobre todo o rosto. Se a forma farmacêutica for visível na pele após a sua aplicação significa que a quantidade aplicada foi exagerada o que pode resultar em irritação adicional. Os doentes devem ser aconselhados a esperar 15 minutos após lavar o rosto para aplicar um retinóide tópico. A pele molhada aumenta a penetração do retinóide na derme, agravando a irritação. Um aumento gradual da frequência de aplicação pode também ajudar a minimizar a irritação (Draelos; Thaman 2006).

8.1.1.2- Hidroxiácidos

Os hidroxiácidos estão presentes em diversas formulações para o tratamento da acne. Os Alfa-hidroxi-ácidos, são solúveis em água e, portanto, penetram até á derme. São ácidos derivados de frutos que ocorrem naturalmente, como os ácidos glicólico, láctico, tartárico e glucónico. Estão indicados no tratamento da acne não-inflamatória, e

actuam através da diminuição da obstrução folicular. Existem numa grande variedade de apresentações, e devem ser aplicados em camada fina em toda a área a tratar. Deve-se avisar os doentes que durante as primeiras duas semanas de tratamento pode ocorrer agravamento da acne (Vaz 2003).

Os Beta-hidroxi-ácidos, como o ácido salicílico, são lipossolúveis e penetram até à epiderme superior e através da unidade pilossebácea. O ácido salicílico é derivado do salgueiro e está disponível também em formas sintéticas.

Os beta-hidroxiácidos como o ácido salicílico tem uma acção mais forte do que os alfa-hidroxi-ácidos usados como comedolíticos. No entanto, em comparação com a tretinoína e a isotretinoína, o ácido salicílico é um agente comedolítico suave (Herane 2005).

- **Ácido salicílico**

O ácido salicílico é um agente queratolítico beta-hidroxiácido, usado para tratar uma variedade de doenças dermatológicas como psoríase, ictiose, dermatite seborreica, queratose palmo plantar ou pitiríase. Na acne, o ácido salicílico, pode reduzir os comedões e prevenir a formação de novos comedões. É uma alternativa eficaz para pacientes que não toleram retinóides tópicos e o seu uso é também aprovado para a acne pediátrica.

Este queratolítico é usado em concentrações que variam de 0,5-10%, dependendo dos diferentes fabricantes. No entanto, a concentração máxima recomendada para a acne, sem prescrição médica é de 2% que é frequentemente encontrada em produtos de limpeza da pele para a acne. A eficácia da concentração de 0,5-2% de ácido salicílico para o tratamento da acne foi demonstrada em estudos submetidos à FDA (food and drug administration).

O LHA (beta-lipohidroxi-acido) é um derivado lipofílico do ácido salicílico, que tem sido proposto como um novo agente anti-acne. Foi demonstrado que o creme LHA é bem tolerado.

O LHA é um beta-hidroxi-ácido ao qual foi adicionada uma cadeia lipofílica com 8 carbonos, o que lhe confere uma maior afinidade para o estrato córneo. A cadeia lipofílica do LHA facilita a sua absorção e a sua permanência nas camadas superiores da epiderme. O LHA provoca uma descamação precisa ao nível dos corneócitos através da destruição dos desmossomas que se localizam entre os corneócitos, o que permite uma acção mais uniforme, célula a célula, e mais precisa comparativamente aos agentes

queratolíticos existentes preservando assim a integridade celular. Encontra-se no mercado com uma concentração de 3% e associado ao ácido salicílico a 1,5% (Draelos; Thaman 2006).

- **Ácido glicólico**

O ácido glicólico é fundamental para controlar as lesões acneicas após outros tratamentos, e pode ser uma terapia adjuvante ideal para a acne. É um ácido extraído da cana de açúcar e, além de ter poderes hidratantes faz uma descamação superficial da pele diminuindo as manchas e cicatrizes da acne, possui cadeia molecular mais pequena o que lhe possibilita penetrar na pele mais rapidamente e mais profundamente. No entanto, lesões quísticas e cicatrizes têm a necessidade de concentrações mais elevadas de ácido glicólico e com utilização repetida (Sandoval 2000).

O ácido glicólico é utilizado com concentrações de 2 a 12%. Actua diminuindo a coesão dos queratinócitos no estrato córneo, provocando a esfoliação, devido à sua capacidade de penetrar no aparelho pilossebáceo (Ascenso; Marques 2009).

Tem efeitos secundários menos severos do que o ácido retinóico mas é menos eficiente. Não é indicada a exposição solar durante o seu uso devido ao risco acrescido de queimadura. O uso de protecção solar diária é fundamental. É apresentado em várias concentrações dependendo do fabricante.

Uma das formulações para a acne conjuga ácido glicólico a 6% e retinaldeído a 0,1%, esta combinação levou a uma importante melhora global em dois meses. Esta associação também foi sugerida para evitar a pigmentação pós-inflamatória (Draelos; Thaman 2006).

8.1.2- Substâncias com acção anti-microbiana

8.1.2.1- Antibióticos tópicos

Os antibióticos actuam nas duas últimas etapas da fisiopatologia da acne, ou seja, na colonização por *P. acnes* e na resposta imunitária.

Cada vez mais se reconhece que, para além do efeito antimicrobiano directo diminuído sobre o *P. acnes*, estes produtos actuam também através de propriedades anti-inflamatórias diversas, como diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos, da produção de citoquinas e de ácidos gordos livres no infundíbulo piloso.

De facto, discute-se actualmente sobre o mecanismo predominante dos antibióticos na acne: antimicrobiano ou anti-inflamatório (Draelos; Thaman 2006).

O tratamento com antibióticos tópicos tem como desvantagem o aumento de estirpes resistentes aos antibióticos orais respectivos (Vaz 2003).

- **Sulfacetamida de sódio:** um antibiótico tópico que inibe a bactéria *P. acnes* e abre os poros obstruídos, sendo eficaz no tratamento da acne inflamatória. Existe em formulações tópicas a 10% combinado com enxofre a 5%. A sulfacetamida de sódio sulfurosa tem uma actividade antimicrobiana tópica bem tolerada. O enxofre, presumivelmente, inibe o crescimento de *P. acnes* por inibição do seu substrato, o ácido para-aminobenzóico (PABA). O efeito irritante sobre a pele pode ter uma acção queratolítica. Desta forma, a utilização de preparações tópicas de sulfacetamida de sódio com enxofre é um uso cosmeticamente aceitável (Draelos; Thaman 2006).

- **Clindamicina:** em forma tópica de gel, loção ou solução a 1%, comprovou-se ser seguro e bem tolerado. Os possíveis efeitos colaterais são a secura e a irritação da pele. A possível ocorrência de colite pseudomembranosa não é clinicamente relevante.

- **Eritromicina:** disponível na forma de solução, loção e gel a 1-4%. Reduz significativamente o *P. acnes* nos ductos das glândulas sebáceas. Existem diversas combinações de fármacos com vantagens terapêuticas já demonstradas em relação ao uso individual de cada fármaco: gel de eritromicina a 3% e peróxido de benzoilo a 5%; gel de eritromicina a 4% e tretinoína 0,025%; gel de eritromicina a 2% e isotretinoína a 0,5%; solução de eritromicina a 1,2% e acetato de zinco a 0,377%; gel de fosfato de clindamicina a 1% e tretinoína a 0,025% gel de clindamicina a 1% e peróxido de benzoilo a 5% (Ascenso; Marques 2009). Ao contrário de outras formulações esta última não necessita de refrigeração. Foram realizados estudos que relatam uma eficácia superior desta combinação relativamente a qualquer agente utilizado individualmente (Thiboutot 2000).

Existem em várias apresentações (geles, cremes, loções, soluções, pensos e zaragatoas) e devem ser aplicados apenas nas áreas afectadas, uma-duas vezes por dia.

8.2.1.2- Peróxido de benzoílo

O peróxido de benzoílo foi um dos mais importantes agentes tópicos para o tratamento da acne durante um longo período de tempo. Este tem uma combinação de

propriedades anti-bacterianas, anti-inflamatórias e comedolíticas (Draelos; Thaman 2006).

O efeito primário deste peróxido orgânico é antibacteriano. Por isso é mais eficaz na acne inflamatória, embora também possua alguma actividade comedolítica e anti-inflamatória. O peróxido de benzoílo pode penetrar na pele através do ducto folicular onde liberta oxigénio para inactivar bactérias anaeróbicas, que não resistem na presença de oxigénio, sendo o *P. acnes* uma dessas bactérias. A redução da população bacteriana leva a diminuição da produção de ácidos gordos livres (comedogénicos e irritantes) e de factores quimiotácticos (que medeiam o processo inflamatório). Também reduz o tamanho das glândulas sebáceas.

Em contraste com a resistência bacteriana causada pelo uso de antibióticos orais e tópicos, a actividade antibacteriana do peróxido de benzoílo ocorre sem a indução de resistência bacteriana.

O efeito anti-inflamatório do peróxido de benzoílo está, provavelmente, directamente relacionado com a diminuição da densidade de *P. acnes* no folículo sebáceo. Sabe-se que o *P. acnes* induz os monócitos a segregar citocinas pré-inflamatórias, tais como o TNF- α , IL-1b e IL-8.

Está disponível em Portugal em várias formulações (loção, gel e creme) e em concentrações de 5 e 10%. Um relatório da Aliança Global para Melhorar os Resultados na Acne indica que as formulações em gel podem ser mais estáveis e podem libertar peróxido de benzoílo de forma mais consistente do que cremes e loções (Haider 2004).

As formas específicas de limpeza de peróxido de benzoílo (5% e 10%) demonstraram reduzir a densidade de *P. acnes* e a contagem de lesões inflamatórias (Haider 2004).

Para aumentar os seus benefícios, os pacientes devem ser instruídos a massajar suavemente a forma farmacêutica na pele humedecida permitindo um tempo de contacto de 20 segundos, seguindo-se de uma lavagem suave durante 10 segundos. As máscaras de limpeza de peróxido de benzoílo, permitem que o paciente ao usar o produto o tempo de contacto seja maior (Draelos; Thaman 2006).

Em geral, existem alguns princípios a seguir na administração do peróxido de benzoílo:

- Aplicar em camada fina;
- Aplicar em toda a área a tratar e não apenas nas lesões;

- Iniciar o tratamento com um gel a 5%, duas-quatro vezes por semana, à noite, e posteriormente aumentar ou reduzir a frequência e a intensidade das aplicações até que ocorra uma secagem e um *peeling* suaves;

- Advertir o doente que nos primeiros dias poderá surgir um eritema suave e/ou descamação, que desaparecerão com a continuação da terapêutica;

- Alertar o doente que o peróxido de benzoílo pode manchar a roupa.

O peróxido de benzoílo reduz as lesões inflamatórias em cerca de quatro semanas, e o tratamento deverá ser mantido, na maioria dos casos, durante cerca de 12 semanas. Uma dermatite de contacto alérgica ao PB é desenvolvida por 1,7% dos doentes, caracterizando-se pelo aparecimento súbito de eritema difuso e vesiculação, e obriga à interrupção do tratamento (Vaz 2003).

Uma vez absorvido pela pele, o peróxido de benzoílo é metabolizado a ácido benzóico e excretado na urina sob a forma de benzoato. Não há nenhuma evidência de toxicidade sistémica em humanos, causada por este fármaco.

Os efeitos colaterais do peróxido de benzoílo podem incluir uma leve a moderada irritação e desidratação da pele, a alergia por contacto tem sido relatada em aproximadamente 1% dos pacientes. As formulações de peróxido de benzoílo podem branquear o vestuário e provocar irritação nas zonas tratadas, por isso a FDA emitiu regras propostas que recomendam evitar sol e o uso de protectores solares quando se utiliza um produto de peróxido de benzoílo no tratamento da acne.

Existem estudos que comprovam que nenhum dos antibióticos tópicos usados em vários estudos clínicos obtiveram melhores resultados do que o peróxido de benzoílo. É importante ressaltar o facto de que concentrações mais elevadas de peróxido de benzoílo não mostraram ser mais eficazes na acne, no entanto, podem aumentar o risco de irritação.

O peróxido de benzoílo tópico não deve ser aplicado simultaneamente à tretinoína ou tazaroteno. A oxidação destes retinóides, e portanto, a diminuição da sua eficácia, pode ocorrer quando em contacto com o peróxido de benzoílo.

Existem vários produtos de uso tópico que combinam o peróxido de benzoílo com a eritromicina ou a clindamicina. O peróxido de benzoílo pode aumentar a eficácia da terapêutica concomitante de antibióticos, pois reduz o desenvolvimento de *P. acnes* resistentes. Quando utilizado em combinação com antibióticos orais, foi demonstrado que reduz a resistência das bactérias aos medicamentos sistémicos. O prazo de validade para estes compostos em combinação é limitada, portanto, algumas formulações de

eritromicina e peróxido de benzoílo precisam ser conservadas com refrigeração (Vaz 2003).

A controvérsia sobre a hipótese de o peróxido de benzoílo provocar tumores em animais causou uma demora para a FDA permitir o seu uso no tratamento da acne (Draelos; Thaman 2006).

8.1.2.3- Lactato de etilo

Esta substância é convertida pelo *P.acnes* em ácido láctico, o qual acidifica o meio até atingir um pH que ronda os 3, o que dificulta a sobrevivência da bactéria. Estudos realizados *in vivo* traduzem uma significativa redução do *P. acnes* e da concentração superficial de ácidos gordos livres. A sua efectividade é similar à do peróxido de benzoílo, não possuindo os efeitos adversos deste. É utilizado em concentrações de 2% (Alonso; Mayor 2000).

8.1.2.4- Ácido azelaico

O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico com nove carbonos e possui actividade anti-antimicrobiana e um efeito comedogénico fraco. O ácido azelaico é um constituinte da dieta alimentar, praticamente não sendo alterada a sua concentração sistémica quando usado topicamente para tratar a acne moderada. Existe sob a forma de creme a 20%. O ácido azelaico é bem tolerado pela maioria dos doentes e pode ser usado seguramente durante anos (Ascenso; Marques 2009).

O ácido azelaico reduz a produção de grânulos no epitélio pilosebáceo, assim, normaliza a proliferação ductal dos queratinócitos. O seu efeito é inferior ao efeito anti-microbiano dos antibióticos ou do peróxido de benzoílo. Pode diminuir a pigmentação, competindo com a tirosinase, por conseguinte, pode ser útil para pacientes com acne pós-inflamatória e hiperpigmentação. Desta forma, pode provocar eritema mínimo mas não produz o mesmo grau de irritação que os retinóides tópicos. Além disso, o ácido azelaico é seguro para uso na gravidez (Draelos; Thaman 2006).

O ácido azelaico pode ser aplicado isoladamente duas vezes por dia, ou uma vez por dia (pela manhã) em associação com uma aplicação de tretinoína (pela tarde). É uma boa opção para doentes com pele seca e/ou clara, pois é hidratante, não provoca fotossensibilidade, causa uma irritação cutânea mínima e reduz a hiperpigmentação pós-

inflamatória. Deve-se ter cuidado nos doentes com pele escura, pois estes podem desenvolver hipopigmentação. Deve-se advertir os doentes que nas primeiras semanas de utilização pode ocorrer prurido, sensação de queimadura e de picada, que tendem a desaparecer com a continuação do tratamento (Vaz 2003).

8.1.3- Substâncias com acção anti-inflamatória

8.1.3.1- Niacinamida ou nicotidamida

É a forma activa do ácido nicotínico (vitamina B₃), o seu mecanismo de acção não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que a niacinamida possui propriedades anti-inflamatórias. *In vitro* tem a capacidade de inibir a quimiotaxia dos neutrófilos, suprimir a transformação linfocítica e impedir a desgranulação dos mastócitos. *In vivo* possui a capacidade de evitar a formação de pústulas em seres humanos.

O tratamento com niacinamida a 4% em forma de gel proporciona um eficaz tratamento alternativo ao uso de antibioterapia tópica para casos de acne inflamatório leve e moderado com uma eficácia comparável ao uso de clindamicina a 1%, o que evita o aparecimento de resistências bacterianas, que são cada vez mais comuns devido ao uso abusivo de antibióticos.

É aconselhável a sua aplicação duas vezes por dia, de manhã e à noite. É bem tolerado topicamente mas em alguns casos pode provocar uma ligeira sensação de prurido que desaparece em pouco tempo (Alonso; Mayor 2000).

8.1.3.2- Corticóides tópicos

Apenas são utilizados ocasionalmente. A hidrocortisona suprime os efeitos adversos da tretinoína sem interferir com a sua eficácia. Algumas loções antiacneicas incorporam metilprednisona na sua composição. Alguns corticóides mais potentes foram utilizados em casos de acne fulminante induzida por isotretinoína. No entanto, o seu uso continuado pode produzir mais inconvenientes do que benefícios (Alonso; Mayor 2000).

8.1.4- Antiandrogénios tópicos

Realizaram-se muitas tentativas para desenvolver uma substância de aplicação tópica com efeito antiandrogénico sem que desenvolva efeitos sistémicos, no entanto não se obtiveram resultados satisfatórios. Apenas o estradiol possui uma actividade antiandrogénica proporcional à dose aplicada, no entanto a sua absorção cutânea provoca no homem uma diminuição da testosterona plasmática e na mulher pode induzir hiperestrogenismo a nível da mama e do endométrio que deve ser compensado administrando um progestogénio por via oral.

Observa-se algum efeito sebolítico com o prometrieno que inibe competitivamente a união da dihidrotestosterona ao seu receptor citoplasmático. Algo muito similar ocorre com a progesterona natural que inibe, também competitivamente, a 5- α -redutase a nível do receptor sebáceo.

Com a espironolactona verifica-se uma controvérsia, pois existem estudos que apoiam a sua eficácia quando usada em forma de creme a 2% e 5% enquanto que outros não apoiam esta eficácia.

Alguns sais de zinco exercem uma certa acção sebastática, ao inibir a enzima 5 α -redutase impedindo a formação de dihidrotestosterona (Alonso; Mayor 2000).

No entanto não existe concordância entre os vários estudos pesquisados na bibliografia no que respeita à eficácia dos antiandrogénios tópicos.

A tabela que se segue tem por objectivo indicar o efeito exercido por cada um dos agentes tópicos utilizados na terapêutica da acne.

Tabela 5: Acção de diferentes fármacos tópicos na terapêutica da acne (adaptado de Herane 2005).

Agente	Queratolítico	Antimicrobiano	Antinflamatório
Tretinoína	++	+	-
Isotretinoína	++	+	+
Adapaleno	++	+	++
Tazaroteno	++	+	+
Ácido salicílico	+	+	-
Ácido glicólico	+	-	-
Eritromicina	-	++	-
Peróxido de benzoílo	+	+++	+
Ácido azelaico	++	++	+
Niacinamida	-	+	+
Dapsona	-	-	+
+++ Eficácia muito potente ++ Eficácia potente + Eficácia moderada - Sem eficácia			

8.2- Terapia oral

8.2.1- Isotretinoína

A partir do retinol obtém-se o retinal e logo o ácido da vitamina A (ácido retinóico), tal como se representa na figura 4. Esta molécula apresenta uma acção sobre a diferenciação epitelial, com um índice terapêutico baixo, mas o seu isómero, a isotretinoína (ácido 13-cis retinóico), apresenta um índice terapêutico 2.5 vezes maior do que a tretinoína.

O exacto mecanismo de acção da isotretinoína não é conhecido, mas acredita-se que o ácido 13-cisretinóico actua por isomerização de todos os ácidos trans-retinóicos que interagem com os receptores retinóides. Esta é a única medicação para a acne que interage com os quatro factores patogénicos da acne. A isotretinoína é comedolítica, suprime a produção de sebo, reduz o tamanho das glândulas sebáceas, inibe a proliferação do *P.acnes* e diminui a inflamação (Draelos; Thaman 2006).

O mecanismo de acção da isotretinoína resume-se ao mecanismo de acção do estereoisómero 13-cis do ácido retinóico (Herane 2005):

1. Marcada actividade sebo-supressora: modificação da composição dos lípidos cutâneos, aumento dos esteróides livres e ceramidas, diminuição dos glicéridos e ácidos

gordos livres (do que resulta um sebo mais rico em ácido linoleico e outros ácidos gordos circulantes), diminuição do tamanho das glândulas sebáceas e inibição da proliferação de células sebáceas.

2. Diminuição da queratose folicular e da comedogénese, aparentemente por diminuição da formação ou aumento do grau de separação dos corneócitos dentro do ducto pilosebáceo.

3. Efeitos sobre a flora cutânea: redução do *P. acnes*, através do efeito indirecto por alteração do microclima folicular.

4. Anti-inflamatório: Este derivado da vitamina A actua selectivamente sobre a glândula sebácea, diminuindo a sebogénese e normalizando a queratinização folicular alterada. Terminam assim as condições para a proliferação bacteriana, resultando a cura da acne. Esta normalização do folículo pilosebáceo mantém-se após o tratamento ter terminado.

Vários estudos recomendam que a isotretinoína deve ser administrada na dose cumulativa total de 120-150 mg/kg, de modo a aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a probabilidade de recidivas. Doses cumulativas maiores não trazem mais benefícios. A dose mais eficaz, e que garante maiores benefícios a longo prazo, é de 1 mg/kg/dia, em duas tomas, preferencialmente às refeições, durante 16-20 semanas, até atingir a dose cumulativa referida. No entanto, vários autores recomendam actualmente uma dose inicial de 0,5 mg/kg/dia, no sentido de minimizar os efeitos laterais e prevenir as erupções inflamatórias que podem ocorrer no início do tratamento, e que prejudicam a adesão terapêutica. Esta dose poderá ser mantida ou aumentada posteriormente para 1mg/kg/dia, caso os efeitos laterais sejam aceitáveis. Deve-se sempre atingir a dose cumulativa recomendada (Vaz 2003).

A utilização da isotretinoína oral em pacientes com seborreia excessiva mas sem acne é cada vez mais frequente. A duração do efeito sebstático depende da dose utilizada. Esquemas de 0.1 a 0.3 mg/kg/dia obtêm um excelente resultado em 4 semanas com um efeito sebstático em 8 semanas. É possível fazer um tratamento de manutenção sebo-supressor de 5 a 10mg/dia (Herane 2005).

No que se refere à sua estabilidade, a isotretinoína é sensível ao oxigénio e à luz uma vez que se decompõe rapidamente. Por este motivo o fármaco deve ser preparado segundo normas estritas que tenham em conta esta instabilidade.

Quanto à sua farmacocinética, é melhor absorvida no intestino delgado pouco tempo depois da ingestão de alimentos devido a ser uma molécula lipofílica, é detectada no sangue 30 minutos após a sua administração e a sua concentração máxima plasmática é alcançada 2 a 3 horas depois, com uma relação linear com a dose.

A isotretinoína é transportada no soro associada a proteínas plasmáticas para as quais tem grande afinidade. A sua distribuição é rápida através de todo o corpo com uma semi-vida de 10 a 20 horas com dose única ou múltipla.

Quando é administrada regularmente alcança níveis sanguíneos estáveis em 6 dias, não se acumula no tecido adiposo e na pele detectam-se concentrações até 60% dos níveis encontrados no sangue. Por acção da isomerase hepática, 25% da isotretinoína transforma-se em tretinoína, que por sua vez pode voltar a converter-se em isotretinoína. Desta forma, tanto a tretinoína como a isotretinoína oxidam-se por acção das oxidases do citocromo P-450 em metabolitos, como a 4-oxo-isotretinoína e o 4-oxo-trans-retinoico, os quais também se podem interconverter. A 4-oxo-isotretinoína é o principal metabolito pela sua concentração 4 a 5 vezes superior à concentração de isotretinoína; segue-se o 4-oxo-retinoico e em menor concentração a tretinoína.

Estudos revelam que os metabolitos da isotretinoína são pelo menos duas vezes mais potentes ao inibir a acção das células sebáceas, o que indica que a isotretinoína exerce uma acção sebo-supressora através dos seus metabolitos, especialmente a tretinoína formada, com uma alta afinidade para os RAR gamma e inibe a proliferação e actividade das células sebáceas. A vida média de eliminação dos seus metabolitos é de 20 a 30 horas. Após 2 semanas da suspensão da isotretinoína, esta desaparece do sangue tal como os seus metabolitos.

A toxicidade da isotretinoína está associada à hipervitaminose A, que inclui manifestações dependentes da dose como efeitos indesejáveis mucocutâneos ou aumento dos lípidos séricos (aproximadamente 20%) e calcificações extraesqueléticas. Podem ocorrer artralguas e mialgias em cerca de 5% dos pacientes que recebem altas doses de isotretinoína. No entanto, a maior toxicidade refere-se à sua teratogenicidade associada com a alta taxa de abortos e malformações congénitas (Piquero 2004).

A isotretinoína oral está estritamente contra-indicada na gravidez, lactância, insuficiência hepática e renal. Hiperlipidemia, diabetes mellitus e osteoporose severa são contra-indicações relativas. A administração simultânea com vitamina A (aumenta a toxicidade), tetraciclina (gera hipertensão cranial) e uma elevada dose de ácido acetil

salicílico (potencial lesão das mucosas) deve ser evitada. O perfil hepático e lipídico deve ser avaliado regularmente durante o tratamento (Ayer; Burrows 2006).

A isotretinoína é um fármaco seguro, apesar do risco irreversível de teratogenicidade. Por isso, a sua prescrição apenas deve ser feita por dermatologistas e a prevenção da gravidez deve ser um programa a seguir. A administração deve realizar-se excluindo a gravidez, se existe a possibilidade de que possa ocorrer uma gravidez inicia-se primeiro com um anticonceptivo, preferivelmente o acetato de ciprosterona em associação com o etinilestradiol ou um proestrogéneo não androgénico. Comprovou-se que a isotretinoína diminuí os níveis no sangue de etinilestradiol e de proestrogéneo utilizado como anticonceptivo, por isso sugere-se reforçar com outro tipo de anticonceptivo. Antes do tratamento é recomendado realizar um teste de gravidez e o tratamento pode ser iniciado no segundo ou terceiro dia de menstruação.

A isotretinoína é eliminada um mês após a sua toma, por isso após este período não existe risco de teratogenicidade. No entanto, recomenda-se evitar a gravidez nos três meses seguintes (Draelos; Thaman 2006).

Um efeito indesejável frequente é a exacerbação da acne entre a terceira e a quarta semanas após o começo do tratamento, com posterior melhoria. Para evitar esta exacerbação actualmente utiliza-se um esquema de dosificação inicialmente baixo e que é aumentado gradualmente até que o paciente atinja a dose calculada (Haider; Shaw 2004).

As reacções cutâneas também são manifestações frequentes, tais como a secura labial (100%) que ocorre 7 a 10 dias após o início do tratamento. A intensidade é variável e facilmente controlada com o uso de manteiga de cacau ou um creme hidratante de lábios e caso exista infecção associa-se um creme com antibióticos. É importante ressaltar que se não ocorre secura labial, deve-se aumentar a dose uma vez que se presume que não tenha ocorrido suficiente absorção.

Em 90% dos casos ocorre queilitis angular que se controla com um creme com antibióticos e/ou cetoconazol. A secura de outras mucosas, como a mucosa nasal (50%), oral (40%) e ocular (20%) controla-se respectivamente com soro fisiológico para instilação nasal, enxuague bucal com água e lubrificante ocular. Os pacientes que usam lentes de contacto podem necessitar de suspender ou restringir o seu uso. As alterações eventuais da visão são reversíveis com a suspensão do retinóide. Uma outra reacção cutânea que pode ocorrer é o eritema e/ou dermatite facial (40%), sendo indicado o uso de um protector solar para possíveis situações de fotossensibilidade. Para situações de

secura nasal severa deve aplicar-se vaselina nas fossas nasais e em caso de prurido (25%) causado por desidratação cutânea usa-se um creme hidratante.

As reacções sistémicas são eventualmente descritas como distúrbios neuromusculares, como por exemplo mialgias, artralguas e dores de costas que podem estar associadas ao aumento da creatinina fosfoquinase e ao facto de estes pacientes serem fisicamente muito activos. Em geral, doses baixas de isotretinoína podem produzir efeitos secundários por um período de 3 anos. Doses mais elevadas podem produzir os efeitos mencionados anteriormente por um período de tempo mais longo (Piquero 2004).

Um potencial efeito lateral severo é a depressão e tendência para o suicídio que têm sido reportados durante o primeiro e segundo mês de tratamento, no entanto, este facto não pôde ser comprovado cientificamente. O risco de a isotretinoína induzir depressão deve ser balanceado com o possível transtorno psicológico provocado pela isotretinoína e a efectividade do tratamento (Bremner et al 2005).

O impacto da isotretinoína no bem-estar psicológico dos pacientes tem sido seguido com muita atenção. De 1982 a Maio de 2000, foram registados 37 casos de suicídio, 110 casos de hospitalização por depressão e 284 casos de depressão sem hospitalização, que foram reportados pela FDA's (Adverse Event Reporting System) (Draeos; Thaman 2006).

O pseudotumor cerebral e a hipertensão intracranial benigna com edema é uma complicação rara da terapia com isotretinoína, no entanto, chegou a ser reportada quando em combinação com tetraciclina (Ayer; Burrows 2006).

As análises laboratoriais que se devem realizar periodicamente durante o tratamento com a isotretinoína são o hemograma, transaminases hepáticas, colesterol e triglicéridos. Se ocorrer aumento dos lípidos deve-se iniciar uma dieta e se o colesterol e os triglicéridos forem superiores a 300mg/dl é conveniente reduzir a dose. No caso de excederem os 400mg/dl deve-se interromper o tratamento (Piquero 2004).

Os retinóides induzem a hiperlipidemia principalmente em pacientes com predisposição para a obesidade, alcoolismo, diabetes ou hiperlipidemia familiar (Ayer; Burrows 2006).

Este aumento dos níveis de colesterol, bem como o aumento das enzimas hepáticas é reversível com a descontinuação do tratamento com a isotretinoína. Outras alterações reversíveis durante o tratamento com a isotretinoína são: leucopenia,

trombocitopenia, trombocitose e elevação da taxa de sedimentação eritrocitária (Draelos; Thaman 2006).

Existem determinadas associações medicamentosas que são importantes de considerar como a associação com antibióticos, que em algumas ocasiões podem conduzir a exacerbações no início do tratamento, como foliculite por gram negativos ou acne conglobata severo. Podem ser utilizados antibióticos sistémicos, excepto as tetraciclina (Piquero 2004). Existem outras associações, medicamentosas ou não, a ter em conta, tal como se mostra na seguinte tabela (6):

Tabela 6: Principais interações da isotretinoína (adaptado de Ayer; Burrows 2006):

	Efeitos
Álcool	O álcool reduz a eficácia da isotretinoína oral e pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.
Imidazol	O antifúngico pode aumentar os níveis de isotretinoína no sangue.
Fármacos ácidos	O ácido salicílico e a indometacina podem aumentar a afinidade para a albumina o que pode diminuir a ligação da isotretinoína à albumina e assim aumenta a sua concentração plasmática.
Carbamazepina	Os níveis no plasma diminuem quando a isotretinoína é administrada em associação com este fármaco.
Tetraciclina orais	A isotretinoína e as tetraciclina administradas simultaneamente podem conduzir ao aumento da pressão intracranial.
Vitamina A	Efeitos tóxicos aditivos.

Quanto à associação da isotretinoína com corticoides, nas formas inflamatórias da acne quística, fulminante e conglobata está indicada a administração de prednisona numa dose diária de 20mg. A administração de prednisona associada à isotretinoína e um antibiótico é indispensável na acne fulminante (Piquero 2004).

8.2.2- Corticóides orais

Os corticóides são muito benéficos nas formas intensas e graves. As doses devem ser pequenas, porque em doses altas são comedogénicos e dão lugar a erupções acneiformes. Apesar de poderem actuar reduzindo a quantidade de sebo, a sua acção principal é o efeito anti-inflamatório (Guerra 2004).

A prednisona oral na dose de 0.5 a 1mg/kg/dia é indicada para reduzir a componente inflamatória da acne severa e acne fulminante. Deve ser prescrita por 4 a 6 semanas em doses decrescentes e com introdução lenta e em doses crescentes de isotretinoína oral para evitar um agravamento do quadro inflamatório ou o desenvolvimento de quadros de “pseudo” acne fulminante (Herane 2005).

8.2.3- Antibióticos orais

Embora a terapia tópica seja, na maioria dos casos, suficiente para tratar a acne comedonal, o controlo da acne inflamatória pode requerer antibióticos sistémicos (Johnson e Nunley 2000). Este tipo de terapia é geralmente indicado em pacientes com acne inflamatória do tipo moderado e severo, em pacientes com má resposta terapêutica a antibióticos tópicos, casos em que se verifique tendência para formar cicatrizes e hiperpigmentação pós-inflamatória e em situações em que as lesões acneicas afectem o tronco e as costas com difícil acesso para a aplicação de um tratamento local (Herane 2005).

Os antibióticos que mostram maior eficácia incluem a tetraciclina, a doxiciclina, minociclina e eritromicina. Estes fármacos penetram bem no folículo piloso e na glândula sebácea e diminuem a colonização por *P. acnes*. Também têm um efeito anti-inflamatório independente das suas propriedades antimicrobianas.

Apesar de serem raras, as reacções de hipersensibilidade chegaram a ser relatadas em alguns casos. O perfil de segurança destes antibióticos é, em geral, excelente, fazendo-se apenas um acompanhamento laboratorial de rotina (Johnson; Nunley 2000).

- **Tetraciclina**

A tetraciclinaoterapia oral têm-se utilizado, com bons resultados, nas inflamações moderadas ou graves da acne. Contudo, quando não haja inflamações não deve recorrer-se às tetraciclina (Sousa 2006).

O mecanismo de acção das tetraciclina na melhoria clínica da acne não está totalmente esclarecido, provavelmente as tetraciclina exercem a sua acção antibacteriana e acção inibitória das lipases elaboradas por *P.acnes* (Sousa 2006).

As tetraciclina de primeira geração (tetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina clorhidratada) são as mais prescritas no tratamento oral da acne. Apresentam uma elevada eficácia e baixo custo; geralmente indica-se uma dose de 500mg duas vezes por dia até se atingir uma marcada resposta clínica, diminuindo-se a dose posteriormente para 500mg/dia. Para uma óptima absorção devem ser ingeridas meia hora antes das refeições evitando o consumo simultâneo de antiácidos, cálcio e produtos lácteos. A sua eficácia em 6 semanas de tratamento é demonstrada com 50% de redução dos elementos inflamatórios.

Uma forma nova de tetraciclina que pode ser administrada com as refeições é a limeciclina que se encontra disponível em alguns países; a dose recomendada é de 300mg/dia em toma única que pode ser diminuída para 150mg/dia segundo a resposta clínica.

Hoje em dia, o uso desta geração de tetraciclina encontra-se limitado pela detecção de estirpes resistentes. As tetraciclina de 2ª geração (doxiciclina e minociclina) são mais caras, mais lipossolúveis e melhor absorvidas a nível do tracto gastrointestinal. A sua absorção não é limitada pelos alimentos, apesar de serem mais eficazes quando ingeridas 30 minutos antes das refeições (Herane 2005).

A demeclociclina é terapêuticamente contraindicada na acne dada a sua grande fotossensibilidade (Sousa 2006).

- **Doxiciclina**

A doxiciclina é uma tetraciclina que apresenta uma excelente penetração nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas (Diaz; Requena 2005).

A dose utilizada de doxiciclina é de 100-200mg/dia e posteriormente diminui-se a dose para 50mg/dia.

O álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a semi-vida da doxiciclina (Skidmore et al. 2003).

Apresenta de um modo geral, os efeitos indesejáveis da tetraciclina. Provoca intolerância gástrica, com irritação da mucosa, náusea e vômito. A irritação é devido à sua natureza acídica, tendo a doxiciclina em doses terapêuticas um pH de 2,0 a 3,0. Não é tão nefrotóxica como a tetraciclina dado que utiliza menos a via renal do que esta. É a tetraciclina que revela menores efeitos dentários e ósseos, o que parece estar relacionado com a menor avidéz para o cálcio. É fotosensível mas as reacções de hipersensibilidade são raras (Sousa 2006).

- **Minociclina**

A minociclina é considerada a mais eficaz do grupo das tetraciclinas, possivelmente porque a resistência à minociclina é rara (Alonso; Mayor 2000). Pode ser administrada com alimentos sólidos, que não influenciam significativamente a sua absorção mas podem diminuir os efeitos gastrointestinais (Sousa 2006).

A dose utilizada é de 100-200mg/dia sendo posteriormente diminuída para 50mg/dia. Apresenta maior eficácia e rapidez na redução de elementos inflamatórios bem como de *P. acnes*, relativamente a outras tetraciclinas. Isto deve-se ao facto de ser mais lipofílica e por isso concentra-se em maior proporção na unidade pilosebácea após a sua administração oral (Herane 2005).

A maioria dos efeitos adversos da minociclina são semelhantes aos das restantes tetraciclinas. Ao contrário das outras tetraciclinas, raramente causa fotossensibilidade. Com maior frequência do que as outras tetraciclinas, a minociclina revela efeitos neurotóxicos mais acentuados que as outras tetraciclinas, principalmente em crianças, com aumento da pressão intracranéana, cefaleia, vertigem, náuseas e vômitos. Não é tão nefrotóxica com as tetraciclinas hidrófilas, utilizando pouco a via renal para a sua excreção (Sousa 2006).

A minociclina é contra-indicada nos casos de hipersensibilidade à minociclina ou a qualquer outro antibiótico do grupo das tetraciclinas (Alonso; Mayor 2000).

- **Efeitos adversos das tetraciclinas**

Em geral pode dizer-se que a tolerância das tetraciclinas é bastante boa, pois apesar de os efeitos laterais serem variados não são muito frequentes. Os principais efeitos adversos das ciclins são:

- **Efeitos adversos cutâneos:** As tetraciclinas têm um poder fototóxico que varia segundo a molécula, sendo a doxiciclina a que provoca reacções de fotodermatose com

maior frequência e de maior intensidade, o que determina que se utilize com menor frequência do que a minociclina. Pode ser aconselhável a sua toma vespertina bem como o uso de um protector solar com reaplicação ao longo do dia (Alonso; Mayor 2000).

Existem outros efeitos adversos cutâneos que estão relacionados com diversas manchas cutâneas acastanhadas, durante o tratamento com minociclina, o que se admite tenham relação com a exposição solar (Sousa 2006). Geralmente devem-se a depósitos de ferro, acumulações das formas oxidadas de minociclina, combinações de ambos e inclusive de melanina. As hiperpigmentações também podem ocorrer nos lábios e na cavidade oral. Diversas toxidermias caracterizadas por prurido, eritema, urticária, eczema, exantema ou edema também podem ser incluídas neste tipo de efeitos adversos. Estes efeitos tendem a desaparecer ao suspender-se o tratamento (Alonso; Mayor 2000).

- **Efeitos adversos digestivos:** é sem dúvida o efeito lateral mais frequente das tetraciclina e traduz-se em náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, anorexia, desconforto abdominal e sensação de queimadura epigástrica (Sousa 2006). A incidência é maior durante o início do tratamento e nem sempre o paciente se vê obrigado a suspendê-lo (Alonso; Mayor 2000).

- **Efeitos adversos hematológicos:** são bastante raros mas podem dar lugar a algum caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, eosinofilia, neutropenia, linfocitose atípica e púrpura trombocitopénica (Sousa 2006). Destas manifestações a leucocitose e a púrpura são as que mais se manifestam.

- **Efeitos adversos hepáticos e renais:** As funções renal e hepática são alteradas pelo uso destes antibióticos. No entanto, as doses utilizadas no tratamento da acne resultam ser insuficientes para provocar estes efeitos. Existem casos de hepatite fulminante associada ao uso de minociclina, por isso, o seu uso deve evitado em pacientes com função hepática e renal alterada. As grávidas são mais susceptíveis de terem incrementado este tipo de efeitos.

- **Outros efeitos adversos:** Existem descritos alguns casos de hipertensão intracranial associada ao uso de tetraciclina para o tratamento da acne, particularmente com o uso de minociclina. Este efeito é potenciado ao associar o antibiótico com a isotretinoína. Em algumas mulheres é frequente ocorrer candidíase vaginal, que é favorecida pela destruição da flora bacteriana, que geralmente responde bem aos antifúngicos sem necessidade de suspender o tratamento antibiótico (Alonso; Mayor 2000).

- **Contraindicações e precauções no uso de tetraciclínas**

Como é evidente, o uso de tetraciclínas está completamente contraindicado caso existam antecedentes de reacção alérgica a estas substâncias. Também não devem ser administradas em crianças menores de 8 anos, uma vez que devido à sua capacidade quelante do cálcio, pode causar descoloração permanente dos dentes, hipoplasia do esmalte dentário e inibição do crescimento ósseo. Já foram relatados casos de discromia dental em jovens adultos tratados com minociclina.

Pelas razões indicadas e dado que as tetraciclínas atravessam a placenta, não se aconselha o seu uso durante a gravidez, fundamentalmente durante a segunda metade do período gestacional. As tetraciclínas são excretadas no leite materno, no entanto formam quelatos que não são absorvíveis com o cálcio lácteo e por isso não se detectam no sangue da criança.

Geralmente desaconselha-se o uso de tetraciclínas em mães lactantes pelo facto de a sua capacidade quelante de cálcio possa provocar no recém-nascido os efeitos referidos anteriormente (Alonso; Mayor 2000).

Os anticoagulantes orais podem ser potenciados pelas tetraciclínas (diminuição da produção de vitamina K pelas bactérias intestinais ou utilização irregular da protrombina). O complexo B (acção da vitamina B₂) destrói as tetraciclínas por fotodecomposição. Tem-se verificado, outros casos de interacção com anticoncepcionais orais, anti-epilépticos (barbitúricos, fenitoína, e carbamazepina), carbonato de lítio e com o anestésico metoxiflurano (Sousa 2006).

A minociclina, quando administrada em elevadas doses, obriga a não conduzir ou manipular máquinas perigosas, dado o risco de vertigens (Sousa 2006). Apesar de estes efeitos não serem vulgares nas doses utilizadas para o tratamento da acne, são no caso da minociclina e concretamente em mulheres, onde se apresenta uma maior incidência dos mesmos.

- **Eritromicina**

A eritromicina, pertencente ao grupo dos macrólidos, é habitualmente bacteriostática, mas em altas concentrações pode ser bactericida contra microrganismos muito sensíveis. Na dose de 1g/dia pode ser considerada um tratamento alternativo especialmente em grávidas, mulheres a amamentar e em crianças com idade inferior a 9 anos (Diaz; Requena 2005).

De um modo geral trata-se de um medicamento bem tolerado. Causa alguns desconfortos intestinais (dores abdominais, vômitos, náuseas) e estimula a motilidade intestinal (Sousa 2006). Este efeito ocorre devido à modulação intestinal, pois a eritromicina estimula os receptores da motilina, que é uma hormona que promove o estímulo da acetilcolina no músculo liso intestinal.

No entanto, a resistência do *P. acnes* à eritromicina desenvolve-se com maior frequência (60% dos casos) do que com outros antibióticos sistémicos (Alonso; Mayor 2000).

Reprime as isoenzimas do citocromo P₄₅₀ de modo que faz aumentar as concentrações de outros medicamentos coadministrados que tenham também metabolização hepática, como é o caso de varfarin, teofilina, ergotamina, ciclosporina, carbamazepina e digoxina. Pode também provocar arritmias cardíacas. Não usar associada a terfenamida, astemizole e midazolam (Sousa 2006). O uso concomitante de eritromicina com clindamicina ou cloranfenicol pode resultar em inibição competitiva.

Outras formas galénicas de eritromicinas, como a azitromicina, também podem fazer parte da terapêutica antibiótica oral da acne. Alguns estudos retrospectivos comparativos entre azitromicina 250mg, utilizada três vezes por semana versus tetraciclina, minociclina e doxiciclina no tratamento da acne inflamatória demonstram eficácia de todos os antibióticos usados em quatro semanas, no entanto, a azitromicina demonstrou maior eficácia na redução dos elementos inflamatórios com poucos efeitos adversos. Outros autores utilizaram a azitromicina numa dose de 500mg/dia durante 4 dias/ mês e, comparativamente à doxiciclina, demonstrou melhor eficácia.

A roxitromicina também chegou a ser utilizada na dose de 150mg duas vezes por dia. Este fármaco acumula-se em níveis terapêuticos nas unidades pilosebáceas exercendo uma acção antiinflamatória e antiandrogénica (Herane 2005).

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol**

Este antibiótico é uma boa alternativa para o tratamento do acne resistente às tetraciclinas e eritromicina, e ainda em casos de acne gram-negativo. A dose habitual é de 160 mg de trimetoprim combinado com 800mg de sulfametoxazol, duas vezes por dia, no entanto é considerado um antibiótico de segunda linha (Vaz 2003).

O trimetoprim é um análogo do ácido fólico actuando como antagonista do ácido fólico, inibindo a sua formação pela bactéria. O ácido fólico é essencial para a

replicação das bactérias, já que é usado na duplicação do DNA. O trimetoprim não mata as bactérias mas inibe a sua multiplicação permitindo ao sistema imune eliminá-las facilmente. As sulfonamidas, mais especificamente o sulfametoxazol, inibem a mesma via metabólica bacteriana, e desta forma podem potenciar a acção do trimetoprim (Diaz; Requena 2005).

Nos doentes deficientes em folatos, trimetoprim e sulfametoxazol não são indicados, pois podem causar megaloblastose, leucopenia ou trombocitopenia (Sousa 2006).

- **Cefalosporinas**

É um fármaco a ser considerado na acne inflamatória antibiótico-resistente, na dose de 500mg, duas vezes por dia. Os seus efeitos adversos incluem urticária e colite pseudo-membranosa (Vaz 2003).

- **Clindamicina**

Recomenda-se o seu uso com uma dose de 300mg três vezes/día.

A clindamicina é um fármaco da classe das lincosamidas que age inibindo a síntese proteica bacteriana. Actua como um agente bacteriostático, penetrando no meio intracelular. A clindamicina possui actividade imunoestimuladora, pois potencia a opsonização, acelera a quimiotaxia e a fagocitose dos leucócitos (Herane 2005).

Pode ser ingerida concomitantemente com os alimentos, sem prejuízo à sua absorção. Distribui-se amplamente pelos tecidos (Diaz; Requena 2005).

Não atravessa a barreira hematoencefálica, mesmo com as meninges inflamadas. Atravessa a barreira placentária. É metabolizada no fígado, originando metabolitos que são excretados pela bÍlis e urina. É excretada também pelo leite materno (Sousa 2006).

O uso da clindamicina na terapia da acne é restrito devido aos seus efeitos secundários:

- Mais comuns: Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e colite pseudo-membranosa.

- Relacionados com a hipersensibilidade: Rash, reacção anafilática e raramente eritema multiforme e síndrome de Steven-Johnson.

- Locais: Eritema e tromboflebite.

- Outros possíveis efeitos adversos: Elevação da bilirrubina, fosfatase alcalina, TGO e TGP, leucopenia, neutropenia, eosinofilia e trombocitopenia (Herane 2005).

- **Resistência aos Antibióticos**

A resistência aos antibióticos é um problema real de preocupação crescente e um grande factor de contribuição é a sua ampla utilização inadequada (com potência inadequada, duração inadequada do tratamento, má adesão). Existem vários procedimentos que podem ser seguidos de forma a minimizar a disseminação de resistência a antibióticos em *P. acnes*.

Sensibilizar o paciente para os riscos que advêm do incumprimento da terapêutica é importante para evitar a resistência. Os antibióticos devem ser usados criteriosamente e somente até atingir o controlo da patologia. Caso seja necessário repetir o tratamento com antibióticos, o mesmo antibiótico deve ser reutilizado, com a excepção de casos em que o antibiótico tenha perdido a eficácia (Ayer; Burrows 2006).

Em pacientes com resistência a antibióticos tópicos ou orais, estes também devem usar um produto com peróxido de benzoílo ou retinóides tópicos, para reduzir o número de organismos resistentes aos antibióticos (Herane 2005).

Os antibióticos orais e tópicos, com propriedades quimicamente diferentes não devem ser utilizados concomitantemente, pois a combinação destes fármacos pode aumentar a resistência a ambos os antibióticos. A prescrição de antibióticos deve ter como duração mínima de dois meses e não deve ultrapassar os seis meses (Ayer; Burrows 2006).

Um paciente pode não responder à antibioterapia, se ocorrer resistência do *P. acnes*. A resistência do *P. acnes* é mais comum para a eritromicina, clindamicina, tetraciclina, doxiciclina, e trimetoprim. A resistência à minociclina está presente em cerca de 1% dos pacientes. Se ocorrer resistência à tetraciclina a mudança para a minociclina é recomendada.

Uma possível complicação que advém do tratamento prolongado com antibióticos, é a folicule por gram negativos (figura 13) (*Klebsiella*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas*) que se manifesta clinicamente como múltiplas pústulas ou nódulos. O tratamento faz-se segundo o antibiograma do conteúdo das lesões (Guerra 2004).



Imagem 13: Foliculite por gram-negativos
(Olatunde 2009)

8.2.4- Terapia hormonal

Os androgénios modulam a produção de sebo, sendo as principais hormonas envolvidas na patogénese da acne. No entanto, a maioria dos doentes com acne não têm anomalias androgénicas a nível sanguíneo. A terapêutica anti-androgénica está indicada apenas para os doentes do sexo feminino com acne de surgimento tardio, acne resistente aos outros tratamentos e naqueles com sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, excesso de oleosidade, irregularidades menstruais e alterações menstruais).

Existem três opções de tratamento hormonal sistémico:

- Estrogénios (presentes nos contraceptivos orais): inibem os androgénios ováricos.
- Glicocorticóides: inibem os androgénios suprarrenais.
- Anti-androgénios (acetato de ciproterona, espironolactona): actuam a nível periférico.

- **Estrogénios**

Raramente se utiliza o estrogénio isolado para o tratamento da acne; com este objectivo utilizam-se contraceptivos orais que associam estrogénios e progestagénios.

Os estrogénios presentes nos contraceptivos orais (etinil-estradiol e mestranol) actuam, conforme referido, através da redução da secreção de androgénios pelos ovários. Usados em doses altas são mais eficazes, mas originam um número mais elevado de efeitos adversos, como náuseas, flatulência, melasma, hipertensão, enxaquecas, hipersensibilidade mamária e edemas. A maioria dos progestagénios

apresenta algum grau de androgenicidade, pelo que no tratamento do acne deve-se optar pelos de terceira geração (desogestrel, gestodeno e norgestimato), que demonstraram resolver ou reduzir a acne. Pode-se ainda optar pelo acetato de ciproterona, um progestagénio com actividade anti-androgénica elevada (através da inibição dos receptores androgénios).

- **Glicocorticóides**

Indicados no tratamento de primeira linha da acne com componente inflamatória ou quística, na acne que não responde aos contraceptivos orais ou à espironolactona e nos doentes com níveis elevados de DHEAS, que é o melhor indicador da actividade androgénica adrenal.

Podem ser usados isoladamente ou em associação com os contraceptivos orais ou anti-androgénios. Pode-se utilizar a dexametasona, na dose de 0,125-0,5 mg, ao deitar, ou a prednisona, na dose de 2,5 mg ao acordar mais 2,5-7,5 mg ao deitar. O tratamento deve manter-se durante seis a 12 meses, e a dose deverá ser aumentada se os níveis de DHEAS não baixarem depois de quatro semanas (Vaz 2003).

- **Anti-androgénios**

Os contraceptivos orais podem ser uma terapia adjuvante útil para todos os tipos de acne em mulheres e meninas adolescentes. A produção sebácea é controlada pelos andrógenos, e os contraceptivos orais são conhecidos por reduzirem os níveis de androgénios, reduzindo assim a disponibilidade de testosterona livre biologicamente activa (Seaman 2003).

O acetato de ciproterona ocupa um lugar de destaque entre todos os antiandrogénios. O seu mecanismo de acção ocorre pela inibição competitiva da união dos androgénios aos seus receptores na glândula sebácea, impedindo a passagem da testosterona a 5-alfadihidrotestosterona, o que diminui de forma significativa a produção de sebo (Franks et al 2007).

Deve ser utilizada em associação com um estrogénio, como o etinilestradiol na dose entre 0,03mg e 0,05mg/dia, a dose de ciproterona habitual é de 2mg/dia. Dois a quatro meses de terapia podem ser necessários até que a melhoria seja visível. Quando a medicação é suspensa a probabilidade de recaídas aumenta consideravelmente.

Em mulheres adultas que apresentam acne em conjunto com hirsutismo, alopecia ou irregularidade menstrual deve ser estudada a possibilidade de hiperandrogenismo

com origem ovárica ou adrenal. Os testes de despistagem básicos incluem a medição de testosterona livre, de DHEA-S e os níveis de LH e FSH.

Um nível elevado de testosterona livre no soro indica um estado hiperandrogénio de origem adrenal ou ovariana. O aumento dos níveis de DHEA sugere uma origem adrenal, por outro lado uma relação LH / FSH maior que 3 sugere síndrome de ovário poliquístico. Consultar um endocrinologista pode ser útil no tratamento destas condições (Vaz 2003).

A espirolactona é indicada na mulher adulta com acne inflamatória, quando existe influência hormonal (sugerida por erupções pré-menstruais, aparecimento após os 25 anos de idade, distribuição na porção inferior da face e queixo, pele oleosa, hirsutismo) e quando há uma resposta inadequada ou intolerância aos outros tratamentos para a acne. Actua periféricamente ao bloquear competitivamente os receptores para a DHEAS nas glândulas sebáceas. Pode ser utilizada isoladamente ou em associação com antibióticos ou contraceptivos orais, na dose de 50-100 mg/dia em dose única (Ascenso; Marques 2009).

Os efeitos colaterais da espirolactona são variados, frequentes e pouco graves, e estão relacionados com a dose. Incluem irregularidades menstruais, redução da libido, aumento do tamanho e sensibilidade dos seios, hipercalcemia ligeira, cefaleias, vertigens, confusão, sonolência, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, etc. A sua segurança ainda não foi determinada na gravidez. Apenas pode ser utilizada em doentes do sexo feminino pois os homens não toleram os seus efeitos laterais endócrinos (Johnson; Nunley 2000).

8.3- Terapias adjuvantes para o tratamento da acne

8.3.1- Atenção farmacêutica na acne

Os suplementos orais tornaram-se recentemente mais populares como uma forma de promover o bem-estar total. Alguns suplementos são comercializados como um passo no tratamento da acne. Os nutracêuticos comercializados para a acne geralmente contêm oligo-elementos, vitaminas específicas (especialmente a vitamina A e vitaminas do complexo B) e extratos de ervas (Draelos; Thaman 2006).

O zinco e o iodo são oligo-elementos associados à acne na medida em que um excesso de iodo pode contribuir para aumentar a inflamação da pele, por outro lado a

carência de zinco no organismo pode levar ao desenvolvimento de manchas na pele bem como da acne. O zinco também reduz a conversão de testosterona em dihidrotestosterona, o que diminui a secreção sebácea. O crómio está relacionado com a estabilização da glicose sanguínea e verifica-se que pessoas com níveis de glicose sanguínea instável têm uma incidência alta de acne severa. Quando estes pacientes recebem 400µg de crómio a pele apresenta uma melhora significativa.

A acne associada à tensão pré-menstrual pode beneficiar de suplementos que contenham vitaminas do complexo B, especialmente vitamina B6. Para além dos efeitos directos sobre a pele, as vitaminas do complexo B têm um papel na diminuição do stress, o que indirectamente ajuda na prevenção da acne, por intermédio dos androgénios suprarrenais. A vitamina B5 tem um papel vital na produção da coenzima A, que é necessária para metabolizar a secreção sebácea na pele, contribuindo assim para a actividade do complexo B. É necessário ter em atenção que as vitaminas do complexo B, quando ultrapassada a dose recomendada, podem levar a erupções acneicas. A vitamina A actua a nível do reforço da protecção dos tecidos da pele e previne a formação de comedões, apresentando também propriedades antioxidantes. O consumo de quantidades abundantes de frutas e vegetais é mais vantajoso do que os suplementos de vitamina A, pois estes durante a gravidez não devem ser tomados e doses muito elevadas podem levar a toxicidade. Diversos estudos confirmam que pacientes com acne severa possuem níveis séricos baixos de vitamina A e outros relatam a cura da acne em mulheres adolescentes com desequilíbrio da função hormonal através da administração de suplementos de vitamina A durante algumas semanas. A vitamina C é um antioxidante e aumenta a imunidade e também é referida como sendo benéfica em pacientes com acne.

É necessário ter em atenção que os suplementos orais vitamínicos e minerais não devem ser considerados substitutos de uma alimentação saudável e quando tomados em concentrações elevadas podem levar a toxicidade.

Quanto aos produtos botânicos, apesar de estes não poderem ser vendidos com um rótulo de anti-acne, a não ser que tenham um componente aprovado, muitas formulações botânicas são comercializadas alegando “curar”, “purificar” ou “limpar” a pele e os poros. Diversas empresas promovem a sua fórmula patenteada de extratos de ervas, mas os estudos clínicos bem conduzidos são escassos. A formulação pode incluir extratos de plantas diferentes, com várias actividades (antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, calmante, etc.). Um exemplo deste tipo de formulação é o extrato de

propólis, que evidencia acção anti-séptica, antibacteriana, antiinflamatória, antioxidante, cicatrizante, etc. (Draelos; Thaman 2006).

O tratamento com retinóides, bem como a acne em si, vão causar disfunção da barreira da pele. Os produtos de limpeza facial interagem com as proteínas e lípidos do estrato córneo, podendo interferir com a barreira da pele. No entanto, pacientes com acne precisam de utilizar produtos de limpeza para controlar o nível de oleosidade da pele bem como os níveis microbianos. É importante utilizar produtos de limpeza facial que interfiram minimamente com o estrato córneo, para que a barreira da pele possa ser preservada (Draelos; Thaman 2006).

Os cosméticos devem ser considerados não como agentes terapêuticos, mas como coadjuvantes no tratamento da acne. Salientam-se os seguintes:

- **Produtos de lavagem:** Os sabões alcalinos aumentam o pH normal da pele, causando uma diminuição do conteúdo lipídico cutâneo. Os sabões que contêm agentes antibacterianos (como triclosan) podem inibir cocos gram-positivos mas aumentam a proliferação dos gram-negativos. O efeito irritante dos sabões é agravado pela água dura. Em substituição do sabão, os pacientes devem limpar o seu rosto com um purificador (com características detergentes). Estes purificadores têm um pH próximo ao pH da pele de 5,5. Quando usados com água dura não produzem escoriações sobre a pele, como os sabões. São minimamente irritantes e compatíveis com outros tratamentos da acne. Os pacientes que usam estes purificadores relatam melhoria da patologia relativamente aos que utilizam sabões. Também ajudam a minimizar a irritação de outros tratamentos da acne como a tretinoína. Existem outros solventes que podem ser mais irritantes, mas contêm superiores propriedades anti-acne, tais como hidroxiácidos e peróxido de benzoílo, estes podem existir como soluções, cremes e geles (Draelos e Thaman 2006). O aconselhamento relacionado com a limpeza da pele deve ser claro. A limpeza na acne só deve ser feita duas vezes por dia de forma suave, com agentes de limpeza recomendados e água quente, devendo ser evitado o uso de toalhas e esponjas. A limpeza exagerada da pele e o uso de abrasivos não estão indicados pois podem conduzir à perda da funcionalidade dos folículos e podem aumentar a inflamação (Herane 2005).

- **Compensadores do potencial irritativo da terapêutica** tópica ou sistémica, sendo neste caso particularmente indicados os cremes ou emulsões sem óleo (em que a fase oleosa é substituída por silicone volátil);

- **Hidratantes labiais**, para compensar eventual queilite de retinóides;

- **Emulsões, leites ou cremes** com moderado efeito queratolítico para alternar com produtos mais activos, ou após o fim do tratamento médico;

- **Camuflagem** que permite as tarefas do dia-a-dia, sem constrangimento do doente, com uma sensação de bem-estar pessoal.

- **Protectores Solares de utilização matinal**, com reaplicação pelas 11 e 13 ou 14 horas. Exercem a sua função de protecção solar, defendendo uma pele onde na noite anterior se aplicaram produtos que conduziram a uma pele mais lisa e poros mais abertos, mas também mais fina. São hoje considerados por muitos o hidratante matinal por excelência, aliando as duas possibilidades descritas e dispensando a utilização do designado creme hidratante, já que o protector solar deve ser utilizado em camada espessa, pelo que podemos e devemos aplicar em cada vez uma segunda camada.

Os cosméticos não devem possuir potencial comedogénico e embora não devam constituir por si a terapêutica principal, em qualquer caso, além dos seus efeitos benéficos, podem ajudar a ritualizar a terapêutica (Massa 2010)

É assumido o risco comedogénico que diversos lípidos apresentam quando são aplicados em elevadas concentrações em peles predispostas para a acne. Por este motivo, o miristato de isopropilo é considerado proibido em formulações destinadas à acne. É importante, por parte dos profissionais que prestam a atenção farmacêutica, o conhecimento dos compostos potencialmente comedogénicos de forma a prestarem um aconselhamento assertivo ao paciente. A limpeza da pele é realizada com formas cosméticas sem lípidos, ou então, são emulsões O/A com baixo conteúdo oleoso (do qual se exclui os lípidos supostamente comedogénicos).

Devido ao seu evidente interesse, a tabela que se segue indica alguns ingredientes oleosos, sem risco comedogénico e outros ingredientes susceptíveis de produzir uma resposta comedogénica se forem utilizados em elevadas concentrações numa formulação cosmética (Juez; Gimier 1995).

Tabela 7: Substâncias sem risco comedogénico e substâncias com actividade comedogénica (adaptado de Juez; Gimier 1995)

Substâncias sem risco comedogénico
<ul style="list-style-type: none"> - Determinadas lanolinas e azeites de lanolina; - Óleos vegetais: ricíno, algodão, oliveira, etc; - Ésteres gordos: oleato de isodecilo, miristato de miristilo, estearato de isocetilo, etc; - Tensioactivos: “Tween 20”, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de amónio, “Triton X-100”, etc; - Vários: bissulfito de sódio, tiourreia, sulfuroso sódico.
Substâncias que previsivelmente tem actividade comedogénica
<ul style="list-style-type: none"> - Determinadas fracções de lanolina: álcoois de lanolina, ácido lanolínico, álcoois de lanolina acetilados; - Óleos vegetais: amêndoas doces, sésamo, entre outros; - Ésteres gordos de álcool isopropílico, lanolato, miristato, palmitato, isoestearato, linoleato, etc; - Ésteres gordos: oleato de decilo, palmitato de octilo, monoestearato de glicerilo, isoestearato de propilenoglicol, etc.

8.3.2- Peelings químicos e microdermoabrasão

Os peelings químicos e a microdermoabrasão podem ser úteis no controlo da acne. Estes procedimentos cosméticos que tradicionalmente têm sido utilizados para diminuir a aparência de linhas finas, os danos do sol e pequenas cicatrizes faciais, são mais eficazes quando utilizados em combinação com outros tratamentos.

Actualmente, a aplicação de peelings químicos ou quimioexfoliação, tem muita relevância no tratamento da acne pois, para além de ter sido bem sucedida no controlo da doença, os pacientes não desenvolvem resistência a esta terapia.

O mecanismo de acção dos peelings químicos traduz-se pela exfoliação e estimulação do desenvolvimento de células jovens, estimulação do colagénio e elastina, resultando na recuperação da elasticidade, modulação da produção de melanina, modulação da secreção das glândulas sebáceas, daí a sua importância na acne.

Dependendo do grau de profundidade, existem vários tipos de peelings:

- Muito superficial (exfoliação): em que ocorre remoção do estrato córneo;
- Superficial (epidérmico): que se evidencia por necrose celular entre a camada granulosa e a camada basal;
- Médio (derme papilar): em que se verifica necrose da epiderme e da derme papilar;
- Profundo (derme reticular): em que ocorre necrose a nível da epiderme papilar e da derme reticular (Sandoval 2000).

São utilizados produtos químicos, como o ácido glicólico ou o ácido salicílico, que quando aplicados sobre a pele ajudam a remover as células mortas da pele, a desobstruir os poros, remover pontos negros e podem ajudar na regeneração da pele.

Estes peelings químicos são usados frequentemente como cremes ou geles para melhorar a penetração da medicação. Dependendo da intensidade da substância química, os efeitos secundários dos peelings químicos vão desde vermelhidão, descamação e formação de crostas a cicatrizes, infecção e coloração anormal da pele (Mayo Clinic 2010).

Os peelings químicos podem ajudar no tratamento de comedões, pápulas, pústulas, lesões císticas, eritema, hiperpigmentação e cicatrizes.

- **Peelings com ácido glicólico**

O mecanismo de acção do peeling de ácido glicólico para a acne pode ocorrer devido ao efeito de exfoliação na remoção queratolítica dos comedões. A acne é subsequentemente impedida pela remoção de detritos que provoquem a obstrução dos folículos. Além disso, o peeling de ácido glicólico, pode causar o turn-over e a secagem das papulopústulas. O ácido glicólico pode também exercer alguns efeitos dérmicos, que podem melhorar as cicatrizes superficiais mediante um tratamento de maior duração. A concentração de ácido glicólico no peeling químico pode ir desde os 30 aos 70% variando de um peeling superficial a um peeling profundo.

A hiperpigmentação pós inflamatória causada pela acne também melhora com o ácido glicólico, 10 a 20% dos casos de acne podem se agravar após o peeling inicial, especialmente nos casos de comedões, pápulas e pústulas. Este efeito queratolítico pode ocorrer devido à acção do ácido glicólico, que acelera a destruição dos comedões mais profundos, fenómeno que pode ser resolvido através de peelings subsequentes (Sandoval 2000).

- **Peelings com ácido salicílico**

Dos betahidróxiácidos, destaca-se o ácido salicílico, o qual solubiliza o cimento intercelular e reduz a coesão dos corneócitos. Devido à sua natureza lipofílica, tem um forte efeito comedolítico. Utiliza-se em concentrações até 30%, em solução hidroalcoólica e a 50% em pasta (Cunha).

- **Peelings com ácido tricloroacético**

O ácido tricloroacético é usado desde os anos sessenta sozinho ou como complemento de outros procedimentos e o seu uso é seguro em baixas concentrações. Concentrações de 10 a 25% são utilizadas para realizar peelings químicos superficiais e podem ser repetidas a cada 7 a 28 dias. Concentrações acima de 25% não são recomendadas devido ao alto risco de discromias e cicatrizes residuais pois o grau de penetração é maior com o aumento da concentração. Não há risco de toxicidade sistémica. O seu mecanismo de acção ocorre através da coagulação das proteínas epiteliais, seguida de morte celular. O peeling superficial, com 20% de ácido tricloroacético, tem efeitos terapêuticos e cosméticos, no entanto as exfoliações médias e profundas penetram nas camadas da pele mais profundas, causando inflamação e podendo agravar a acne, como efeito adverso (Sandoval 2000).

- **Microdermoabrasão**

A microdermoabrasão foi desenvolvida em meados dos anos 80 com o objectivo de eliminar o risco de lesões durante os tratamentos convencionais de dermoabrasão. A microdermoabrasão foi aprovada pela FDA em 1997 e tem se tornado um dos procedimentos mais populares usados para os cuidados estéticos da pele (Draeos; Thaman 2006).

No que diz respeito à microdermoabrasão, este tipo de tratamento envolve um dispositivo portátil que dispersa cristais de cloreto de sódio, óxido de alumínio ou bicarbonato de sódio sobre a pele. Estes cristais esfoliam suavemente a superfície da pele e após este procedimento utiliza-se um tubo de vácuo que remove os cristais e as células mortas da pele. O procedimento esfolia e desobstrui os poros. É um processo semelhante aos peelings químicos, e é frequentemente associado a outros tratamentos com o objectivo de aumentar a sua eficácia (Mayo Clinic 2010).

Dependendo da potência da máquina, do número de vezes que o processo é aplicado, da velocidade utilizada, a microdermoabrasão pode provocar esfoliação

superficial das camadas superiores da epiderme ou atingir a derme, e causar sinais de sangramento.

Os efeitos adversos são pouco frequentes e incluem: irregularidades de pigmentação na zona tratada, que ocorrem principalmente na pele mais escura e eritema com duração prolongada para além de 24 horas.

Vários kits de "microdermoabrasão" comercializados incorporam partículas físicas em suspensão, tais como esferas de polietileno ou de sementes de damasco, com o objectivo de actuarem como compostos hidratantes em conjunto com a acção esfoliante da microdermoabrasão (Draelos; Thaman 2006).

Estes procedimentos devem ser acompanhados por um médico. Caso a pele tratada tenha tendência para formar tecido cicatricial, os peelings químicos e a microdermoabrasão podem piorar o estado da pele (Mayo Clinic 2010).

8.3.3- Fototerapia

A radiação Ultravioleta, a luz visível, e a combinação de UVA e luz visível foram relatadas como sendo eficazes no tratamento da acne vulgar. O *P. acnes* produz porfirinas, cujo espectro de absorção se localiza no UV próximo do espectro de luz azul. A principal porfirina produzida pelo *P. acnes* é a coproporfirina III (para além da protoporfirina e uroporfirina) cujo pico de absorção é de 415 nm.

Desta forma, a fototerapia é uma teoria eficaz uma vez que a exposição à luz visível azul induz a foto-excitação de porfirinas bacterianas, que são inactivadas através de uma reacção fotodinâmica que induz a produção de oxigénio singlete e outros radicais livres que são tóxicos, provocando danos nos lípidos e parede celular e subsequente ocorre a destruição bacteriana. Por outro lado, actua através de um efeito anti-inflamatório nas células de Langerhans foliculares (Kawada et al 2002). Esta acção consegue-se com as luzes de banda estreita, luzes intensas pulsadas e de banda larga, Lasers KTP de 532 nm, lasers pulsados de contraste de 585 e 595nm, e luzes laranja ou vermelhas de 610 a 635 nm.

O segundo método envolve um aquecimento geral da derme induzindo uma destruição secundária da glândula sebácea. Muitas tecnologias incluindo lasers, por exemplo lasers de diodo, bem como aparelhos de radiofrequência, estão disponíveis para o tratamento da acne. Todos estes procedimentos protegem a epiderme por

arrefecimento enquanto se produz um aquecimento superior da derme induzindo uma lesão semiselectiva nas glândulas sebáceas daquela região (Goodman 2006).

A fototerapia pode ser usada isoladamente ou como terapia adjuvante do tratamento da acne, pois bloqueia o processo de patogenicidade por via fotoquímica, térmica e mesmo através de mecanismos fotoimunológicos. O conhecimento das propriedades ópticas da pele é essencial, em particular, a "Profundidade de penetração óptica". A intensidade da luz decai exponencialmente no decorrer da sua propagação através da pele. Actualmente, existem mais de 20 fontes de luz diferentes, disponíveis para o tratamento da acne. Os principais alvos potenciais são o infundíbulo, as glândulas sebáceas, o *P. acnes* e a resposta inflamatória. Geralmente, são utilizadas fontes de luz de baixa energia, com fluência de luz suficiente para tratar a acne, minimizando o desconforto e os potenciais efeitos indesejáveis para o paciente.

O bloqueio fotoimunológico da progressão da acne foi observado em estudos realizados in vivo, mostrando que o laser induz a libertação de moléculas anti-inflamatórias (Goldeberg 2005).

A foto inactivação do *P. acnes* é directamente dependente da concentração de porfirinas. A administração de porfirinas exógenas, como o ácido aminolevulínico (ALA) leva à produção de protoporfirina IX através da via do heme na unidade pilosebácea e desta forma aumenta a foto inactivação do *P. acnes*. Além disso, a administração exógena de porfirinas leva a uma maior produção de porfirinas endógenas de *P. acnes* e, como consequência, a concentração de protoporfirina IX é maior. A porfirina acumula-se em maior extensão nas glândulas sebáceas do que nos folículos pilosos. A irradiação a um comprimento de onda adequado leva a uma melhor destruição das glândulas sebáceas provocando danos nos folículos pilosos e na epiderme (Itoh et al 2000).

O comprimento de onda é uma das mais importantes considerações a ter em conta na escolha de uma fonte de luz para o tratamento da acne. A luz azul (415 nm) é o mais eficaz comprimento de onda no espectro visível, mas essa luz não tem a capacidade de penetrar a pele muito profundamente. A luz vermelha, que utiliza como cromóforo a oxihemoglobina é capaz de penetrar na pele mais profundamente, mas a porfirina possui um baixo coeficiente de excitação a este comprimento de onda. No entanto, a luz vermelha tem propriedades anti-inflamatórias porque induz os macrófagos a libertar citoquinas.

Se as luzes UVA, UVB, azul, vermelha e em combinação só actuam sobre o *P.acnes*, o laser pulsado e o KPT actuam também a nível das glândulas sebáceas. Já o ALA utilizado na terapêutica fotodinâmica, bem como os lasers infra-vermelhos só actuam nas glândulas sebáceas (Massa 2010).

8.3.4- Outros tratamentos físicos

- **Infiltrações de corticóides**

Representam uma ajuda no tratamento de lesões de lenta resolução, fundamentalmente quistos. Esta técnica consiste em injectar 0,025ml a 0,1ml de acetono de triamcinolona. Por vezes, após a infiltração, faz-se uma drenagem da lesão o que contribui para a evolução mais favorável da lesão (Guerra 2004).

- **Crioterapia**

Utiliza-se sobretudo em cicatrizes deprimidas, com a aplicação do azoto líquido em spray que destrói a cicatriz, surgindo uma pele nova com alteração pigmentar de início que se vai desvanecendo e a depressão, por regra, atenua ou mesmo desaparece.

Alguns autores consideram esta alternativa mais útil do que as infiltrações para acelerar a evolução das lesões nódulo-quísticas (Guerra 2004).

- **Drenagem e extracção cirúrgica de comedões**

Em algumas circunstâncias, remover os comedões, através de extracção cirúrgica e drenagem torna-se benéfico, principalmente nas situações em que as lesões não respondem à terapêutica. Pode também recorrer-se à utilização de electrocirurgia com maior indicação nas pessoas de pele clara, dado que nas pessoas de pele escura, há o risco de hiperpigmentação pós inflamatória. Este procedimento só deve ser realizado por um dermatologista ou outro profissional médico. Nas situações em que os pacientes tentam extrair os comedões e quistos por compressão directa, pode ocorrer agravamento da acne, nomeadamente das cicatrizes e do processo inflamatório.

É importante salientar a necessidade de uma especial atenção em doentes com pele tipo III a VI, para reduzir o risco de hiperpigmentação pós inflamatória, não se devendo recorrer a nenhum destes tratamentos ou lasers em doentes a tomar isotretinoína oral, devendo-se aguardar pelo menos seis meses após a conclusão da terapêutica (Guerra 2004).

9- Estado da Arte

Actualmente, a investigação científica da acne centra-se em diversas vertentes. Seguem-se algumas das áreas que estão a ser alvo de investigação por parte da comunidade científica.

- **Inclusão da tretinoína numa ciclodextrina (CD)**

Permite manter-se mais tempo ao nível do estrato córneo e, dessa forma, promover a comedólise e a modelação da proliferação de queratinócitos. A inclusão da tretinoína numa CD, para além de permitir também a redução dos efeitos colaterais, apresenta várias vantagens e/ou aplicações, principalmente tecnológicas: aumento da solubilidade do fármaco em água e da sua estabilidade química. De notar a utilização da CD para tratamento anti-acneico pelo facto destas incorporarem os ácidos gordos polinsaturados da gordura da pele, levando à redução da incidência de infecções e inflamações cutâneas (Ascenso; Marques 2007).

- **Sistema de libertação CCS para o ácido salicílico**

O sistema de libertação CCS (Crown Carrier System) é uma descoberta que pode dar aos médicos a possibilidade de administrar um tratamento tópico para problemas dermatológicos de uma forma mais eficiente. Consiste num novo sistema de veiculação baseado num substrato químico molecular que organiza as moléculas transportadoras e substratos de modo a criar condições para a transferência transmembranar do substrato (princípio activo). Isto é conseguido através de um processo conhecido como reconhecimento molecular, através do qual se reconhece uma molécula pela ligação química com uma outra molécula.

O processo envolve a formação de um complexo substrato-portador, a difusão do complexo através da membrana, a libertação do substrato e novamente a difusão do portador livre através da membrana. O mecanismo de penetração é baseado num aumento da permeabilidade da pele.

O CCS constitui um avanço que nos dá a oportunidade de administrar tratamentos tópicos para problemas dermatológicos de uma forma mais eficiente. Existem estudos direccionados para o ácido salicílico com este sistema de libertação

para o tratamento da acne, no entanto será necessária a realização de mais estudos que aprofundem esta temática (Souza et al 2005).

- **Flutamida**

A flutamida e outros compostos similares, nilutamida e bicalutamida são antiandrogéneos não esteróides. A busarelina e compostos similares, goserelina, nafarelina, gonadorelina e leuprolide são análogos da LH-RH e já foi demonstrada a sua eficácia no tratamento da acne.

A flutamida tem como principal indicação o tratamento do hirsutismo, sendo a dose terapêutica é de 250 mg a 500 mg/dia. Deve ser administrado concomitantemente um método anticoncepcional devido ao seu efeito teratogénico. Depois da administração oral, a flutamida é convertida num metabolito potente, a 2-hidroxi-flutamida. Efectuou-se um estudo para comparar a eficácia relativa de dois antiandrogéneos mais recentes (flutamida e finasteride) com o acetato de ciproterona, em doses reduzidas e elevadas no tratamento da acne moderada a severa em mulheres hiperandrogénicas. As doses reduzidas e elevadas de CPA com etinilestradiol foram igualmente eficazes e comparáveis aos efeitos de uma dose reduzida de flutamida. O finasteride foi menos benéfico.

De notar que ainda há poucos estudos que revelem a eficácia da flutamida como agente terapêutico da acne (Ascenso; Marques 2009).

- **Óleo de tea tree (TTO) evidencia actividade antimicrobiana contra *P.acnes***

Alguns produtos adjuvantes foram promovidos para o tratamento da acne. Estudos controlados acerca deste tema são normalmente ausentes e é difícil interpretar o seu verdadeiro benefício como tratamentos de acne.

O óleo de tea tree (TTO) é extraído da árvore australiana *Melaleuca alternifolia* e na última década tornou-se um antimicrobiano tópico popular para o tratamento de patologias da pele como a acne. Os três principais componentes do TTO responsáveis pela actividade antibacteriana são o α -terpineol, terpineno-4-ol e α -pineno (listados por ordem crescente de concentração mínima inibitória (CIM)).

Além da sua actividade antibacteriana contra o *P.acnes*, foi encontrado no TTO uma significativa e rápida (10 minutos) actividade anti-inflamatória. Esta poderia ser uma via adicional através do qual o TTO melhora a acne inflamatória.

Um dos estudos clínicos realizados na acne comparando 5% de TTO em gel com uma loção a 5% de peróxido de benzoílo revela que ambos os tratamentos tiveram um significativo efeito de melhoria tanto a nível da inflamação como nas lesões não-inflamatórias, apesar de o peróxido de benzoílo produzir resultados mais rápidos, os efeitos secundários são menores para o TTO (Draelos; Thaman 2006).

- **Óleo essencial de alho evidencia actividade antimicrobiana contra *P.acnes***

O óleo essencial de alho apresentou uma actividade significativa contra *P.acnes*. A concentração mínima inibitória indica uma elevada lipofilia e indica uma potencial actividade *in vivo*. O mecanismo bacteriostático envolve danos na parede celular e nas membranas das bactérias. Ao longo do período de incubação, as proteínas citoplasmáticas podem difundir-se do citoplasma. Alternativamente, o óleo essencial pode inibir a síntese proteica.

O papel do *P. acnes* no desenvolvimento da acne parece estar relacionado com a actividade de várias enzimas, incluindo a lipase e a protease, constituindo factores de virulência envolvidos na patogénese da acne. Os resultados constituem uma base científica para a aplicação do óleo essencial de alho como um agente terapêutico na acne. Contudo devem ser realizados estudos *in vivo* (Fu et al 2009).

- **O *Propionibacterium acnes* pode não estar associado com a acne**

As informações clínicas e microbiológicas actuais sobre a acne não demonstram uma clara associação entre o *P. acnes* e a doença. Para testar se a acne está associada com as bactérias residentes nos folículos de pele com acne, fez-se uma análise filogenética. Os resultados evidenciam que os folículos da pele saudável foram colonizados exclusivamente por *P. acnes*, enquanto os folículos de pacientes com acne incluem, além do *P.acnes*, *Staphylococcus epidermidis* e proporções menores de outras espécies. Comparativamente, as amostras de pele saudável, evidenciam um conjunto de 12 a 16 espécies bacterianas distintas.

Os resultados do estudo exclui a possibilidade de que a acne esteja relacionada com a bactéria e mostra que os folículos saudáveis constituem um habitat exclusivo para a colonização por *P. acnes* (Bek-Thomsen et al 2008).

- **Comedão flexural, um novo tipo de lesão acneica**

A apreciação de seis casos de amostras de biópsia de pele, mostrou o retrato típico de comedões abertos, com tamponamento folicular e dilatação infundibular. Tem uma aparência clínica típica com localização flexural e são observados na infância. Duas destas lesões acneicas foram visualizadas em casos de acne inflamatória, duas lesões em acne não inflamatória e uma lesão num quisto axilar. Os comedões flexurais não foram descritos previamente como uma entidade.

A Hidrosadenites supurativa (acne inversa) parece estar relacionada com a localização destas lesões acneicas sendo consideradas precursoras desta variante de acne. No entanto, é necessário mais investigação e acompanhamento de um maior número de pacientes (Larralde et al 2007).

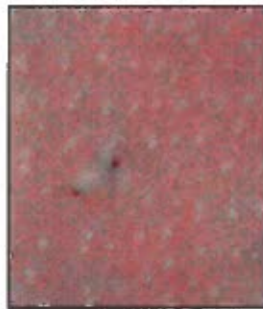


Imagem 14: Comedão flexural localizado no pescoço de um rapaz de 13 anos (Larralde et al 2007).



Imagem 15: Comedão flexural axilar num rapaz de 8 anos de idade (Larralde et al 2007).

- **BAL19403, um novo macrólido no tratamento da acne**

O BAL19403 exemplifica uma nova família de antibióticos macrólidos, com excelente actividade *in vitro* contra *P.acnes*. As concentrações mínimas inibitórias indicam que o BAL19403 é muito activo contra *P.acnes*. A sua actividade encontra-se aumentada em *P. acnes* resistentes à eritromicina e à clindamicina, especialmente com mutações entre as posições 2057-2059 do RNA ribossomal, que lhe confere essa resistência. A sua actividade encontra-se diminuída contra os isolados clínicos raros em que uma metiltransferase, ErmX, confere resistência aos macrólidos e à lincosamida por dimetilação da molécula de adenina na posição 2058.

Com base na sua actividade anti-*P.acnes* e anti-inflamatória, o BAL19403 representa um tratamento tópico promissor para a acne inflamatória ligeira a moderada (Heller et al 2007). Na figura que se segue encontra-se representada a estrutura química do macrólido BAL19403 (Heller et al 2007).

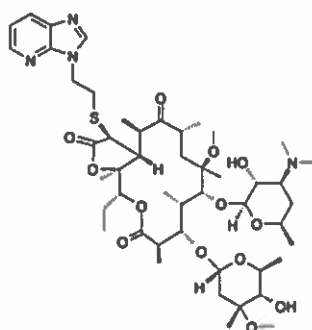


Figura 15: Estrutura química do macrólido
BAL19403 (Heller et al 2007)

- **Modelos animais para acne**

É importante ter um sistema modelo para as glândulas sebáceas, devido à dificuldade na obtenção de um número suficiente de células em cultura primária, atribuível ao facto de elas entrarem em lise celular à medida que ocorre a sua maturação.

Um modelo ideal deve obedecer a algumas características, tais como: toda a glândula deve ser utilizada, a glândula deve ser morfológicamente semelhante à glândula sebácea humana, com um folículo sebáceo, infundíbulo, lóbulos e uma unidade pilosa; o modelo deve ser sensível a androgéneos e económico. Existem vários

modelos de glândulas sebáceas, que têm sido desenvolvidos, e como com qualquer outro modelo, há vantagens e desvantagens em cada sistema.

Nos animais, têm sido feitas muitas investigações incidindo sobre a fisiologia das glândulas sebáceas, algumas sobre o ducto pilossebáceo e muito poucas sobre a bactéria cutânea e sobre o processo de inflamação. Não existe um modelo animal considerado perfeito para a acne como doença. Têm sido feitos estudos do controlo hormonal sobre as glândulas sebáceas animais mas existem poucas similaridades com a função das glândulas sebáceas humanas. Usam-se modelos que incluem as glândulas sebáceas de *ratos*, *hairless mice* e machos de *hamsters*. As glândulas sebáceas da orelha do coelho e da parte ventral do lóbulo da orelha do *hamster sírio* também podem ser utilizadas.

Recentemente, o mais reconhecido tem sido a orelha do *hamster sírio*, isto talvez porque as suas glândulas tem tamanho e folículos semelhantes aos humanos e o seu ducto é como o infundíbulo.

A função e o tamanho das glândulas sebáceas destes animais são suprimidos pela administração oral de anti-androgéneos, tal como ocorre na situação humana. Contudo não existe esta correlação após tratamento tópico, muitos destes animais apresentam supressão das glândulas sebáceas após tratamento tópico com anti-androgéneos, tais como a espiranolactona, o que não é evidente em humanos. A maioria destes animais tem as glândulas sebáceas que se abrem, ou se abrem parcialmente, para a superfície da pele, o que conduz à sua supressão após terapia tópica. O ducto pilossebáceo humano varia bastante relativamente ao ducto destes animais com excepção do *hamster sírio* (Ascenso; Marques 2009).

A principal limitação destes modelos animais é o facto de a composição lipídica produzida pela glândula diferir significativamente da composição lipídica do sebo humano, tal como se pode ver a partir da tabela 8.

Tabela 8: Composição (%) da secreção sebácea produzida pela glândula sebácea em diferentes animais (adaptado de Smith; Thiboutot 2008).

Lípidos	Coelho	Rato	Homem
Triglicerídeos, Diglicerídeos e ácidos gordos livres	NA	9	57,5
Ésteres de cera	4	25	26,0
Esqualeno	NA	0,5	12,0
Colesterol	4	5	1,5

NA- Not available

As bactérias cutâneas destes animais diferem das humanas. O *P.acnes* é quase exclusivo da raça humana e esta bactéria pode ser responsável pela metabolização dos anti-androgénios tópicos, contudo a explicação mais provável refere-se a diferentes penetrações na pele animal e humana.

Os modelos inflamatórios para a acne são limitados, pois as reacções inflamatórias em animais são não específicas e ainda se encontram num estágio muito inicial de investigação.

Até ao momento, nenhum modelo animal foi considerado ideal na avaliação dos efeitos de drogas antiacne em humanos, isto porque a acne é uma doença exclusivamente humana e a actividade e diferenciação da glândula sebácea são específicas de cada espécie (Smith; Thiboutot 2008).

- **Imagem Hiperespectral: Desenvolvimento das técnicas de imagem para a avaliação do tratamento da acne**

A fotografia é uma ferramenta útil para avaliar e documentar os benefícios do tratamento da acne. As técnicas que são aplicadas na imagem clínica vão além da simples fotografia que utiliza principalmente o espectro de luz visível. Actualmente são utilizados filtros polarizados, que permitem aumentar o brilho da imagem, a textura da superfície torna-se mais tridimensional e mais semelhante à imagem real com a ajuda da luz polarizada. A vermelhidão e pigmentação da pele estão em destaque em imagens cruzadas de luz polarizada, enquanto as imagens paralelas de luz polarizada são

responsáveis pela luminosidade da superfície e contribuem para a altura de uma borbulha ou a profundidade de uma ruga.

Uma outra técnica de imagem envolve a utilização de lâmpada ultravioleta-enriquecida. Quando a pele é iluminada desta forma, o brilho das glândulas sebáceas aumenta evidenciando-se pontos fluorescentes verdes amarelados ou laranja avermelhados.

As glândulas sebáceas total ou parcialmente obstruídas mostram particularmente uma fluorescência e luminosidade intensa de diferentes tamanhos, refletindo o grau de obstrução da glândula. Enquanto a fluorescência verde-amarelada é associada ao material sebáceo, a fluorescência laranja- avermelhada emite comprimentos de onda de 620 e 680 nm que correspondem ao *P.acnes*. A intensidade desta fluorescência é proporcional à densidade de *P. acnes*. Esta técnica de fluorescência, é uma forma rápida de avaliar a eficácia antibacteriana de determinadas formulações anti-acneicas.

Foi desenvolvido recentemente, um novo método que incorpora todas as técnicas de imagem referidas anteriormente para permitir a avaliação simultânea de condições clínicas e sub-clínica na pele.

O mais recente avanço na área clínica de imagem digital é a imagem técnica hiperespectral. Esta técnica utiliza filtros de banda estreita localizados em frente à câmara que adquire uma série de imagens (chamadas de cubo hiper-espectral). Os filtros de banda estreita são selecionados para detectar cromóforos diferentes na pele, cuja distribuição é captada nas imagens correspondentes. Cada pixel da imagem, contém informações espectrais do local digitalizado correspondente à pele.

Podem ser analisados pixel-por-pixel para prevêr as concentrações de cromóforo (oxi-hemoglobina, deoxihemoglobina, melanina, água e dispersão de luz). O aumento da concentração local de oxi-hemoglobina manifesta-se como eritema. O aumento da concentração de água local é relacionado com a acumulação de líquido intersticial devido a edema.

Em alguns estudos utiliza-se a imagem hiperespectral para detectar lesões de acne sub-clínicas que ainda não são visíveis à superfície da pele, monitorizando os efeitos dos tratamentos sobre a inflamação associada às lesões sub-clínicas. Estes estudos demonstram a potencial único de imagens hiperespectrais na avaliação sub-clínica e clínica da acne não-invasiva (Draelos; Thaman 2006).

10-Conclusão

O primeiro passo no combate à acne é entender a anatomia e fisiologia da glândula sebácea e do aparelho pilossebáceo, pois é neste local onde a doença se desenvolve, por isso é relevante fazer uma pequena abordagem a este tema. Compreender os principais factores que estão relacionados com o desenvolvimento da doença é também fundamental para uma melhor implementação da terapêutica. Sendo estes factores: a hiperproliferação folicular epidérmica, a produção de sebo em excesso, a inflamação, e a presença e actividade de *Propionibacterium acnes*.

Os custos mundiais dos tratamentos acneicos representam cerca de 12,6% dos custos anuais de todos os tratamentos para doenças de pele. Deste modo, é de realçar a importância do tratamento da acne no adulto, cerca de 25% nos homens e 50% nas mulheres, visto ser um problema prolongado, de causas complexas e originando, muitas vezes, sintomas de depressão e ansiedade que podem ser tão graves ou mais do que na adolescência. O seu efeito negativo no bem-estar emocional e na função social é frequentemente superior ao que é observado noutras doenças como, por exemplo, a asma ou epilepsia.

Quanto ao tratamento desta doença cutânea é evidente a eficácia dos retinóides tópicos, do peróxido de benzoílo, dos ácidos azelaico e salicílico no controle da acne e são estes os produtos que se recomendam para o tratamento tópico só por si, ou nas manutenções. Os antibióticos tópicos assumem uma utilização mais secundária.

No tratamento oral, a isotretinoína assume o papel principal, no entanto é importante ter conhecimento dos seus efeitos secundários destacando-se a sua teratogenicidade e secura das mucosas. Na terapia oral com antibióticos as tetraciclina são amplamente utilizadas, destacando-se a sua fototoxicidade sendo importante o uso de um protector solar. Outros antibióticos são frequentemente utilizados no entanto o desenvolvimento de resistências limita mais o seu uso. A terapia hormonal apenas está indicada para os doentes do sexo feminino com acne de surgimento tardio, acne resistente aos outros tratamentos e naqueles com sinais clínicos de hiperandrogenismo. Os cosméticos, lasers, peelings e outros tratamentos físicos ocupam um lugar de complemento.

A resolução da acne demora tempo e não se pode esperar que ocorra antes de 6 a 8 semanas, sabendo-se que são ainda necessários ajustamentos individuais. Dada a multiplicidade dos factores envolvidos, o tratamento nunca pode ser estereotipado mas

sim e sempre individualizado. O profundo impacto psicossocial da doença justifica sempre um tratamento adequado.

11-Bibliografia

Alonso F., Mayor P. (2000) Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar. Madrid, Diaz de Santos

Ascenso A., Marques H. (2007) Complexos Tretinoína-Ciclodextrina para aplicação tópica no Tratamento da Acne. Congresso Nacional de Ciências Dermatocósméticas 2007, Universidade Lusófona, Lisboa.

Ayer J.; Burrows N. (2006), Acne: more than skin deep. Postgrad Med J., 82(970), pp. 500–506.

Barel A., Paye M., Maibach H. (2009) Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3ª Ed., New York, Informa Healthcare

Bek-Thomsen M., Lomholt H., Kilian M. (2008) Acne is not associated with yet uncultured bacteria. Journal of Clinical Microbiology, pp. 3355-3360.

Bondy P., Faling L., Feinstein A. (1989) El Manual Merck, 8ª Ed., Madrid, Ediciones Doyma

Bremner J., Fani N., Ashraf A. et al. (2005) Functional Brain Imaging Alterations in Acne Patients Treated With Isotretinoin. Am J Psychiatry, 162, pp. 983- 991.

Buxton P., ABC of Dermatology, 4ª Ed, London, British Medical Journal

Chiu A., Chon S., Kimball A., (2003), The Response of Skin Disease to Stress Changes in the Severity of Acne Vulgaris as Affected by Examination Stress. Arch Dermatol., 139, pp. 897-900.

Cunha M. Experiência com peeling de Ácido Salicílico a 30% no tratamento da Acne, Revista oficial da SBME, pp. 33-38.

Cunliffe W., Gollnick H. (2001). Acne: Diagnosis and management. 1ª Ed. London, Martin Dunitz

Deplewski D., Rosenfield R. (2000) Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development, *Endocrine Reviews*, 21 (4): pp. 363-392

Diaz L.; Requena E. (2005) *Manual de Farmacoterapia*, 3ª Ed., Madrid, Elsevier

Draelos Z., Thaman L. (2006) *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*, Vol. 30, New York, Taylor and Francis

English J., Dawe R., Ferguson J. (2003) Environmental effects and skin disease, *British Medical Bulletin*, 68, pp. 129–142

Esteves J., Baptista A., Rodrigo F. et al (1992) *Dermatologia*, 2ª Ed., Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian

Ferguson S., Cisneros F., Gough B., et al. (2005), Chronic Oral Treatment with 13-cis-Retinoic Acid (Isotretinoin) or all-trans-Retinoic Acid Does Not Alter Depression-Like Behaviors in Rats. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 87(2), pp. 451–459.

Ferrándiz C. (2001) *Dermatologia Clinica*, 2ª Ed., Madrid, Elsevier

Franks S., Layton A., Glasier A. (2007) Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy *Human Reproduction*, 23(2), pp. 231-232

Freinkel R., Woodley D. (2000) *The Biology of the Skin*. USA, Parthenon Publishing

Fu Y., Chen L., Zu Y. (2009) The antibacterial activity of elove essential oil against *Propionibacterium acnés* and its mechanism of action. *Archives of Dermatology*, 145(1), pp. 86-88.

Goldeberg D. (2005) *Laser Dermatology*, New York, Springer

Goodman G. (2006) Managing acne vulgaris effectively, Australian Family Physician, 35, pp 705-708

Guerra E. (2004), Acne and its management beyond the age of 35 years. Am J Clin Dermatol, 5, pp. 459-462.

Freedberg I., Eisen A., Wolf K. et al, Dermatology in General Medicine, 5^a Ed, Fitzpatrick's

Haedersdal M., Togsverd K., Wulf H. (2007) Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris, Journal compilation, European Academy of Dermatology and Venereology, 22, pp. 267-278

Haider A.; Shaw J. (2004) Treatment of acne vulgaris, The journal of the American Medical Association, 292, pp. 726-735.

Harto A., et al. (2007). Pulsed Dye Laser Treatment of Acne. Study of Clinical Efficacy and Mechanism of Action. Actas Dermosifiliogr, 98, pp. 415-9

Hassun K. (2000) Acne: etiopatogenia, An bras Dermatol, 75 (1), pp: 7-15

Heller S., Kellenberger L., Shapiro S. (2007) Antipropionibacterial activity of BAL19403, a Novel Macrolid Antibiotic. American Society for Microbiology, pp. 1956-1961.

Herane M. (2005) Actualizacion terapéutica en *Acne Vulgaris*. Dermatol Pediatr Lat; 3(1), pp. 5-19.

Honeyman J. (2008). Acné y enfermedades afines- Nuevos aspectos en la etiopatogenia del acné. Rev. Chilena Dermatol, 24(1), pp. 71-75.

Hopkins J., Lehmann H., Andrews J. et al, (2001) Management of Acne Evidence, Agency for Healthcare Research and Quality Department of Health and Human Services, vol. 1.

Itoh Y., Ninomiya Y., Tajima S. et al. (2000) Photodynamic Therapy for Acne Vulgaris with Topical 5-Aminolevulinic Acid. *Arch Dermatol*, 136, pp. 1093-1095.

Johnson B.; Nunley J. (2000), Use of Systemic Agents in the Treatment of Acne Vulgaris. *Am Fam Physician*, 62, pp. 1823-30, 1835-6.

Juez J.; Gimier L. (1995) *Ciencia Cosmética - Bases Fisiológicas y Criterios Prácticos*, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Kawada A.; Aragane Y.; Kameyama H. et al, (2002) Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrowband, blue light source: an open study and in vitro investigation. *Journal of Dermatological Science*, 30, pp. 129-135

Kim J.; Ochoa M.; Krutzik S. et al. (2002) Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *The Journal of Immunology*, 169, pp. 1535-1541

Kim M., et al. (2006). Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. *Arch. Dermatol*, 298, pp. 113–119.

Larralde M., Abad M., Muñoz A. (2007) Childhood Flexural Comedones. *Archives of Dermatology*, 143(7), pp. 909-911.

Martínez J. (2003) El acné. *Rev Fac Med UNAM*, 46(4), pp.138-142

Piquero J. (2004) Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol Pediatr Lat*; 2(1), pp. 72-81

Sandoval B. (2000), *Dermatología Cosmética – Peeling Químico*. *Folia Dermatológica*-Vol. 11, Nº. 1

Seaman H. (2003), Differences in the use of combined oral contraceptives amongst women with and without acne. *Human Reproduction*, 18, (3), pp. 515-521

Skidmore R., Kovach R., Walker C., et al. (2003) Effects of Subantimicrobial-Dose Doxycycline in the Treatment of Moderate Acne. *Arch Dermatol*, 139, pp. 459-464.

Smith D.; Marks R. (1997) *Dermatology at the Millenium*, 19ª Ed., New York, The Parthenor Publishing Group

Smith K., Thiboutot D. (2008). Sebaceous gland lipids: friend or foe? *Journal of Lipid Research*, 49, pp. 271-281.

Sousa J. (2006) *Manual de Antibióticos Antibacterianos*, 2ª Edição, Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa.

Souza A., Christiansen C., Jamie S. (2005), The use of salicylic Acid in a New Delivery System as a Co-Adjuvant Topical Treatment for Acne Vulgaris. *Aesthetic Surgery Journal*, 25(1), pp. 40-43.

Swinyer L., Swinyer T., Britt M. Et al, (1980) Topical Agents Alone in Acne, A Blind Assessment Study, 243, pp. 1640-1643.

Thiboutot D. (2000), New treatments and Therapeutic Strategies for acne. *Arch Fam Med.*, 9, pp. 179-187

Trivedi N., et al. (2006) Gene Array Expression Profiling in Acne Lesions Reveals Marked Upregulation of Genes Involved in Inflammation and Matrix Remodeling. *Journal of Investigative Dermatology*, 126, pp. 1071–1079.

Walters H.; Roberts M., (2008) *Dermatologic, Cosmeceutic and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches*, New York, Informa Healthcare

Webster G.; Rawlings A. (2007) *Acne and its therapy*, New York, Informa Healthcare

Vaz, A. (2003). Acne vulgar: bases para o seu tratamento. *Rev Port Clin Geral*, 19, pp. 561-570.

Webgrafia:

Ascenso, Andreia; Marques, Helena (2009). Acne no adulto. [Em linha]. Disponível em "<http://lookclinic.pt>" [consultado em 22/04/2010]

Associação médica brasileira (2008). Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma revisão da leucemia promielocítica aguda. [Em linha]. Disponível em "www.scielo.br" [consultado em 04/06/2010]

Babu, Hanish (2009). Acne variants. [Em linha]. Disponível em "<http://images.suite101.com>" [consultado em 10/01/2010]

Coleman, Raymond (2007). The skin. [Em linha]. Disponível em "www.technion.ac.il" [consultado em 07/05/2010]

Farinha, Antonio; Soares, Fátima; Gomes, Francisco (2009). A acné. [Em linha]. Disponível em "<http://100riscos.cvg.com.pt>" [consultado em 17/05/2010]

Manual Merck, (2010). Distúrbios da pele. [Em linha]. Disponível em "www.mmspf.msdone.com" [consultado em 18/05/2010]

Massa, Maria (2010). Tratamento tópico da acne. [Em linha]. Disponível em "<http://repositorio-aberto.up.pt>" [consultado em 02/05/2010]

Mayo Clinic (2010). Laser and light therapy. [Em linha]. Disponível em "www.maoclinic.com" [consultado em 16/02/2010]

Mayo Clinic (2006). Hidradenitis suppurativa. [Em linha]. Disponível em "www.riversideonline.com" [consultado em 23/04/2010]

Olatunde, Temi (2009). Different types of acne! [Em linha]. Disponível em "<http://getacnecure.com>" [consultado em 14/05/2010]

Skinsight (2009). Child Male Cheek / Beard area. [Em linha]. Disponível em "<http://www.skinsight.com>" [consultado em 25/05/2010]

Vilela, Ana (2008). A pele e o sentido do tato. [Em linha]. Disponível em "www.afh.bio.br" consultado em 24/01/2010