

Laboratório de Educação Profissional em Técnicas Laboratoriais em  
Saúde

Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Fundação Oswaldo Cruz

Marcos Vinícius de Souza Fernandes

Orientadora: Virginia de Lourdes Mendes Finete

**ACNE E SUAS MARCAS:**

abordagem das principais terapêuticas e técnicas corretivas

Rio de Janeiro

2013

Marcos Vinícius de Souza Fernandes

## ACNE E SUAS MARCAS:

abordagem das principais terapêuticas e técnicas corretivas

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Politécnica de  
Saúde Joaquim Venâncio como  
requisito parcial para aprovação no  
curso técnico de nível médio em saúde  
com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Virginia de Lourdes  
Mendes Finete

Rio de Janeiro

2013

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus pais e outros familiares, por todo o apoio e motivação que sempre me deram.

Agradeço também à minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Virginia Finete, que sempre esteve pronta para me ajudar durante todo esse ano, desde o aceite do pedido de orientação, até o fim deste presente trabalho.

Sou também muito grato aos meus amigos, que me ajudaram em minha vida de um modo que influiu grandiosamente na produção desta monografia.

Ainda agradeço ao apoio financeiro e à iniciativa do CNPq, que propiciou o desenvolvimento deste trabalho da forma que se compõe neste momento.

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	3
<b>1.1 Objetivos</b> .....	10
1.1.1 Objetivo Geral .....	10
1.1.2 Objetivos específicos .....	10
<b>1.2 Metodologia</b> .....	10
<b>2. DESENVOLVIMENTO</b> .....	10
<b>2.1 A pele</b> .....	10
2.1.1 A epiderme .....	12
2.1.2 A derme.....	18
2.1.3 A hipoderme .....	19
2.1.4 O sebo .....	19
2.1.5 <i>Propionibacterium acnes</i> .....	20
<b>2.2 A acne</b> .....	21
2.2.1 Classificação e apresentação .....	22
2.2.2 Etiopatogenia.....	25
<b>2.3 Terapêuticas antiacne</b> .....	29
<b>2.4 Cicatrizes decorrentes da acne</b> .....	53
2.4.1 Formação da cicatriz.....	54
2.4.2 Classificação e morfologia .....	55
2.4.3 Tratamento .....	57
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	75
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	77

### 1. INTRODUÇÃO

Nossa pele tem a função básica e principal de proteger o nosso corpo das agressões do ambiente externo (BOUWSTRA; HONEYWELL-NGUYEN, 2002).

Segundo Azambuja (2000), também podemos citar as seguintes funções deste órgão:

[...] sede do tato, organização e processamento de informações, mediação de sensações, barreira entre o organismo e o ambiente externo, proteção contra radiações, lesões mecânicas, materiais tóxicos e organismos estranhos, regulação da pressão e do fluxo do sangue, reparação e regeneração, produção de ceratina, absorção de substâncias nocivas para eliminação junto com resíduos corporais, regulação da temperatura, controle do metabolismo de água e sal pela transpiração, armazenamento de alimento e água, respiração e facilitação da entrada e saída de gases, síntese de vários compostos importantes, como a vitamina D, antibacteriana e antimicótica por meio do manto ácido, impermeabilização e purificação.

O autor ainda destaca o grande papel imunológico da pele por, dentre outros motivos, conter certa população residente de linfócitos T, interagindo com as células epiteliais da epiderme.

A palavra acne pode ter, segundo Bowe e Shalita (2011), origem do grego achne — que significa eflorescência — ou do grego acme, que implica na existência de uma elevação ou de um pico. Alguns ainda apontam a origem da palavra no termo hieróglifo para a palavra AKU-T, como sendo o primeiro registro gráfico referente à acne, num sentido de pústulas ou inchaços dolorosos.

Grant (1951) faz uma análise mais minuciosa da origem do termo, e nele me pauto agora. Mesmo por centenas de anos, de quê o termo deriva ficou um mistério, sem conclusões satisfatórias, com os médicos gregos mais antigos reconhecendo-as como a palavra “γονθοι”, já citado por Aristóteles e Hipócrates. O uso do singular dessa palavra, com o significado da primeira barba que cresce, já sugeria uma forte correlação entre a doença e a puberdade. Ainda segundo os gregos, tivemos o termo “ἀκμή”, que só a partir do segundo século d.C. veio com um significado de crescimento, desenvolvimento e puberdade (quando antes era relacionado a doença e febre, mas sem sentido dermatológico), assemelhando-se mais com o

termo “γυνθοι” visto em Julius Pollux, um médico grego. Cassius, no terceiro século d.C, diz que a pessoas chamam a doença de “ἄκμῆς” devido a seu surgimento na puberdade (“ἄκμῆ”). Posteriormente, principalmente no século XVI, mais relatos de uso das palavras acme e acne (muitas vezes intercambiáveis) foram encontrados e diversas são as possíveis explicações, segundo o autor, sobre o uso da palavra, seja por questões fonéticas, seja por alterações na grafia, dentre outras.

Acne é uma condição comum e multifatorial de inflamação dos folículos pilossebáceos, podendo ser diferenciada de acordo com sua severidade e tipos de lesão (WHITNEY; DITRE, 2011). Folículos pilossebáceos são aqueles constituídos por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pelo rudimentar (HASSUN, 2000).

É preciso ressaltar que a acne é considerada uma doença crônica, e não apenas delimitada à adolescência. De acordo com Montagner e Costa (2010, p. 205), a acne “apresenta padrão de recidiva e curso prolongado, manifesta-se com erupção aguda ou início incidioso e apresenta impacto psicológico e social, características presentes em doenças crônicas”.

A etiopatogenia da acne relaciona-se com quatro fatores: hiperproliferação folicular epidérmica, aumento da produção de sebo, inflamação e concentração/atividade da bactéria *Propionibacterium acnes* (ZAENGLIN et al apud WHITNEY; DITRE, 2011).

Hoje em dia, encaramos também o estresse como causa possível de agravamento de diversas condições dermatológicas, como a acne, já que este aumenta a sudorese, leva à vasodilatação ou vasoconstrição periféricas, ao aumento da fragilidade capilar, prurido, aumento da secreção sebácea e de catecolaminas, diminuição da taxa mitótica dos queratinócitos dentre outras consequências (AZAMBUJA, 2000).

Dreno e Poli (2003) afirmam que a idade principal de início da acne em meninas é aos 11 anos e, em meninos, aos 12 anos, de acordo com diversos estudos em múltiplos países.

A composição química do sebo e a concentração de seus componentes é variável de acordo com a espécie de animal considerada. Em seres humanos adultos, a constituição lipídica desta secreção inclui 25% de monoésteres de cera, 41% de triglicerídeos, 16% de ácidos graxos livres e 12% de esqualeno (CHENG; RUSSELL, 2004). De acordo com Lehmann et al (2001), estima-se que, nos Estados Unidos, 45 milhões de habitantes têm acne *vulgaris*, com aproximadamente 85% de prevalência na população de 15 a 24 anos de idade.

Nos homens, a doença é mais comum e severa, com índices de morbidade relativos às lesões (que costumam ser dolorosas), cicatrizes deixadas por estas, efeitos adversos dos tratamentos e fatores psicológicos. Estima-se que os consumidores, à época, gastavam US\$100 milhões em formas de tratamento que não necessitassem de prescrição médica, e os custos diretos da acne superavam US\$1 bilhão.

Não só idade e sexo interferem nas características da acne no paciente, mas também outros fatores, como raça, estágio de puberdade, tipo de pele, presença de doença endócrina e localização geográfica (LUCKY et al, 1991).

Como são 4 os principais fatores relacionados à patogênese da acne, seus métodos de terapia buscam tratá-los, o que visa culminar numa melhora do quadro. Vale ressaltar que, segundo Levy e Emer (2007), as terapêuticas antiacne exigem certa continuidade, rotina e, embora a maior parte dos pacientes busquem resultados imediatos, em grande parte dos casos, tempo é necessário para se perceberem os principais resultados.

Como as causas principais da doença e as características de pele tendem a ser singulares, variando de paciente para paciente, apenas um profissional especializado após análise detalhada do quadro pode prescrever o melhor método de tratamento, e este pode ser alterado diversas vezes no curso terapêutico, até chegar a um ponto de melhor equilíbrio e estado da pele do paciente.

Há dois tipos principais de tratamentos antiacne: os tópicos, que são aplicados diretamente na área atingida — a pele — e os sistêmicos, que agem de modo sistêmico, no interior do organismo. Os primeiros são preferidos nos casos mais leves de acne, enquanto os sistêmicos, geralmente em combinação com a terapia tópica, podem ser usados em casos mais severos e/ou resistentes a outros métodos de tratamento de acne (KRAFT; FREIMAN, 2011).

Dentre os preparados tópicos, temos os retinóides (como a tretinoína e o adapaleno), o peróxido de benzoíla e antibióticos (como a clindamicina e a eritromicina), por exemplo, ao passo que na terapia sistêmica, encontramos a isotretinoína oral, antibióticos sistêmicos (como a tetraciclina, doxiciclina e azitromicina), contraceptivos orais, dentre outras. Vale ainda ressaltar as terapias de tratamento físico, como remoção das lesões, e a fototerapia. (RATHI, 2011).

Muito comumente podemos encontrar cicatrizes em alguns pacientes acometidos pela acne e até então não se desenvolveu nenhuma modalidade terapêutica única efetiva e apropriada (LEE et al, 2002). Com as cicatrizes, alguns outros problemas podem estar presentes afetando a qualidade de vida do indivíduo, como isolamento e depressão severa, podendo estar associada a outros sintomas psicológicos (JACOB; DOVER; KAMINER, 2001).

Dentre as técnicas corretivas atualmente disponíveis para o tratamento destas marcas — que serão melhor abordadas em capítulos posteriores — temos os *peelings* químicos, preenchimentos faciais, tratamentos a laser, crioterapia, dentre outros, que podem ser usados individualmente ou em conjunto, dependendo de diversos fatores e podendo promover melhoras em diversos níveis na aparência geral da pele do paciente.

A escolha do tema acne e suas terapêuticas para meu Trabalho de Conclusão de Curso representa um viés pessoal, já que sou acometido pela condição há anos. Essa situação torna, então, este assunto de alta relevância para todos que passam por esse problema e também para os profissionais que buscam maiores conhecimentos neste segmento da saúde.

Sabe-se, que a acne afeta, nos Estados Unidos, 45 milhões de pessoas (Lehmann et al., 2001). Embora seja frequentemente relacionada à adolescência — de acordo com a mesma fonte anterior, sua incidência na faixa etária dos 15 aos 24 anos é de 85% — também está presente em diversos indivíduos adultos (principalmente jovens adultos), ainda que estudos mostrem uma diminuição da prevalência da doença conforme o passar da idade. Sabe-se também que, nos Estados Unidos, os custos diretos da acne, ou seja, aqueles referentes aos cosméticos e remédios comprados, às visitas médicas e outros procedimentos pagos excedem o valor de US\$1 bilhão em um ano, o que é um dos reflexos da grande importância desta condição. Este custo aumentaria bem mais levando em conta os custos indiretos da acne, como os relacionados ao desemprego (visto que alguns estudos indicam que tal taxa é 50% maior em pacientes com acne) e às faltas ao trabalho para ir ao consultório médico, por exemplo. Considerando apenas os gastos com tratamento vendidos sem prescrição nos Estados Unidos (os famosos “*over-the-counter*”), estes chegaram a US\$100 milhões por ano (WHITNEY; DITRE, 2010).

Atualmente, existem diversas técnicas que podem ser usadas no combate à acne, muitas disponíveis em farmácias, lojas de cosméticos, realizadas em centros estéticos, disponíveis

para serem compradas em sítios na internet ou mesmo em revistas e catálogos, sem necessitar de prescrição médica. Há também aquelas técnicas que os pacientes só podem ter acesso após uma consulta médica com prescrição, ou mesmo procedimentos realizados no próprio consultório.

Segundo Dréno, Rougier e Seité (2012), na França, a acne é uma das principais condições que leva o paciente a consultas dermatológicas. No Brasil, de acordo com um estudo da Sociedade Brasileira de Dermatologia (2006), a acne é a condição que mais leva indivíduos à procura de dermatologistas, totalizando uma média de 14% dos atendimentos, considerando uma amostra de 57 mil consultas dermatológicas, o que aponta, ainda segundo o trabalho, a necessidade de reforçar a importância da acne, devendo mover investimentos contínuos em educação e saúde.

Ainda sob um viés epidemiológico, podemos encarar a acne como mais comum nas sociedades Ocidentais do que nas Orientais, e que nas Ocidentais ela pode ser considerada como uma doença de pele quase universal, afetando 79 a 95% dos adolescentes. E, por mais que essa taxa diminua com o tempo, mesmo aos 25 anos, 40 a 54% dos indivíduos são acometidos por acne em algum grau, e destes, 12% das mulheres e 3% dos homens continuam com esse problema persistente (CORDAIN et al., 2002).

Se quisermos ainda focar na prevalência da acne durante a adolescência, esta varia de 35 a mais de 90% em algum estágio, com estudo demonstrando prevalência de comedões aproximando-se de 100% em ambos os sexos durante esta faixa etária (STATHAKIS; KILKENNY; MARKS, 1997).

Outro fator importante a ser considerado quando se trata de acne e seu tratamento são as consequências deste, que podem acompanhar o acometido pelo resto da vida. Sabe-se que, principalmente as formas moderadas e severas de acne levam a cicatrizes na pele, e que, embora hoje tenhamos diversas técnicas corretivas, nenhuma pode garantir uma melhora total destas marcas, que costumam deixar resíduos cicatriciais evidentes na maior parte dos casos (MADDEN et al., 2000).

Mesmo sendo uma doença comum, a acne leva a um impacto emocional nos seus portadores, que poderia ser melhorado por meio de um programa educacional baseado na escola (SMITHARD; GLAZEBROOK; WILLIAMS, 2001). Ritvo et al. (2011), em um estudo cego e controlado recentemente realizado nos Estados Unidos, mostraram, por meio de

enquetes e entrevistas direcionadas a adultos e adolescentes, como o adolescente com acne recebe mais atributos desfavoráveis do que aqueles com uma pele mais saudável, o que poderia levar a problemas emocionais destes indivíduos.

Mesmo com toda a ampla variedade de técnicas terapêuticas, o acesso não é uniforme a toda a população, e incentivar o tratamento, provendo informações sobre a doença às pessoas, principalmente àqueles com pele acneica, é de fundamental importância, podendo e devendo — como reforçado pelos dados presentes neste trabalho — ser encarado como questão de Saúde Pública.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo Geral

Abordar as formas de tratamento atualmente utilizadas na terapia antiacne e as técnicas corretivas existentes para o tratamento de suas marcas, desde as de uso tópico até as de ação sistêmica, explicando o funcionamento desta patologia e os aspectos a ela atrelados.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Explicar o funcionamento e a organização estrutural da pele, abordando seus principais componentes, principalmente aqueles relacionados à patologia em questão;
- Discorrer sobre a acne, explicando quais são suas causas e como se apresenta
- Apresentar informações importantes sobre o micro-organismo causador (*Propionibacterium acnes*);
- Discorrer sobre as terapêuticas utilizadas nos dias de hoje no combate à acne;
- Explicar os modos de funcionamento destas terapêuticas;
- Citar as principais consequências da acne;
- Abordar as principais técnicas corretivas para pacientes com marcas causadas pela acne.

## 1.2 Metodologia

Revisão bibliográfica de livros, revistas e artigos. A base teórica principal a ser trabalhada no decorrer da realização deste trabalho, constitui-se principalmente pela pesquisa de artigos científicos relacionados ao tema em bases de dados nacionais e internacionais, tais como Scielo e PubMed.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 A pele

A pele é uma grande estrutura — sendo considerada o maior órgão do corpo humano, com área em adultos variando de 1,5 a 2,0 m<sup>2</sup> e pesando de 8 a 10 kg (SOUTO et al, 2006) —,

recobrando completamente o nosso corpo, e até mesmo se estendendo em membranas mucosas que revestem os sistemas digestório, respiratório e urogenital, nas porções destes que se abrem para a superfície.

A pele é formada pela epiderme, que encontra-se firmemente unida à derme (BLANES, 2004). Em obras científicas mais antigas, a camada de gordura subcutânea ainda era considerada como constituinte da pele, ou hipoderme, como vemos em Mihm et al (1976), dentre outros autores. Apesar desta camada possuir mesma origem e morfologia da derme, não é considerada como componente da pele (BOAROLI, 2009).

Dentre as funções da pele, temos a proteção de nosso corpo contra injúrias, desidratação e infecções, regulação da temperatura corporal, absorção de radiação ultravioleta — que é necessária à síntese de vitamina D — e tato, já que contém receptores ao toque, temperatura e estímulo de dor provenientes do ambiente externo (GARTNER; HIATT; STRUM, 2010).

De acordo com Feingold (2009), a pele possui a função vital de funcionar como barreira contra hostilidades do ambiente externo, principalmente a dois níveis: o de barreira de permeabilidade e o de barreira antimicrobiana. Em ambos os níveis, os lipídeos possuem papel fundamental.

A primeira barreira localiza-se na camada córnea (a ser melhor explicada no subcapítulo “A epiderme”), cuja matriz extracelular lipídica e hidrofóbica — principalmente formada por substâncias como o colesterol, as ceramidas e os ácidos graxos livres, além de enzimas como as hidrolases, esfingomielinase ácida, fosfolipase A2 secretória e outras lipases — evita determinados movimentos transcutâneos de água e eletrólitos.

A segunda barreira é mais diversa que a primeira, formada tanto por uma barreira física promovida principalmente pela camada córnea, quanto por uma barreira química, composta por peptídeos antimicrobianos, alguns ácidos graxos livres, esfingosina, o pH ácido do estrato córneo quando intacto, dentre outras características que nos protegem. Por exemplo, tratando-se da acne, segundo Ali e Yosipovitch (2013), o pH ideal para o desenvolvimento da bactéria causadora (*P. acnes*) varia de 6 a 6,5, com seu crescimento e desenvolvimento acentuadamente diminuído em meios com pH abaixo de 6, que é o caso da pele, já que o estrato córneo, em suas condições naturais, possui pH mais ácido, variando de 4 a 6.

Toda a pele humana é originada a partir de dois folhetos germinativos: o ectoderma e o mesoderma. O ectoderma superficial origina estruturas epiteliais que compreendem a epiderme, as glândulas sebáceas, os folículos pilosos, dentre outros. Já o neuroectoderma origina os melanócitos, os nervos e receptores sensoriais especializados da pele. O mesoderma dá origem a outros elementos, como as células de Langerhans, macrófagos, fibroblastos, vasos sanguíneos e linfáticos (NORONHA, 1998).

### 2.1.1 A epiderme

A epiderme é a porção mais externa da pele, com aproximadamente 5 µm de espessura, formada por três diferentes linhagens celulares (queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans) e é dividida em cinco camadas, que são denominadas — respectivamente da mais externa à mais interna — camada córnea, lúcida (esta, de acordo com Narayan, em 2009, só se encontra na palma das mãos e sola dos pés, com função de aumento da resistência e proteção nessas regiões, geralmente de grande impacto e atrito), granulosa, espinhosa e germinativa ou basal (BLANES, 2004).

A epiderme é uma estrutura dinâmica e de constante renovação, que fornece uma interface com o meio ambiente de modo a proteger-nos de agressões externas (ECKERT; CRISH; ROBINSON, 1997). Essa grande taxa de divisão é acelerada pela impregnação por queratina devido à ação de síntese destas proteínas pelos queratinócitos. Desse modo, as células mais jovens tendem a ficar nas camadas mais basais (próximas à derme), ao passo que as células mais velhas são encontradas em maior número nas camadas mais superficiais, ao ponto de no estrato (ou camada) córneo o tecido já possuir pouca adesão e muitas células mortas anucleadas queratinizadas. Esse processo de diferenciação epidérmica envolve a movimentação dos queratinócitos desde a camada basal até o estrato córneo, onde passa a constituir estruturas multilamelares de corneócitos anucleados (ou seja, queratinócitos que já passaram por diferenciação terminal) envolvidos por conteúdo lipídico (REHDER et al, 2004).

As queratinas — ou citoqueratinas, maiores proteínas com estrutura heteropolimérica da epiderme, segundo Ross e Pawlina (2006) — são importantes por funcionar como agentes impermeabilizantes, diminuindo a perda d'água pela pele, além de proteger-nos contra determinados micro-organismos (MEIRA, 2007). A proteção promovida por essa camada da epiderme pode ser compreendida, segundo Cork (1997) através de uma analogia, onde o

estrato córneo seria um muro, com os queratinócitos mortos funcionando como tijolos e as substâncias a ele adjacentes, como os lipídios, funcionando como o concreto. Além de todas as camadas que constituem a epiderme — não podemos nos esquecer que todas elas são importantes na manutenção da integridade e proteção promovidas por esta estrutura —, diversas substâncias estão envolvidas na constituição da epiderme e na sua função protetora, como é o caso de proteínas (como a queratina) e de lipídios (como as ceramidas), além de polímeros que se formam através da associação destes (BRANDER; JENSEN; PROKSCH, 2008).

As células das camadas lúcida e granulosa já apresentam visíveis depósitos de queratina em seu citoplasma. Na camada espinhosa, as células são mais ligadas através de estruturas de adesão, principalmente os desmossomos — formados por, de acordo com Ferreira et al (2009), dentre outras substâncias, glicoproteínas chamadas desmogleínas que, segundo Pinheiro et al (2007), são da família das caderinas, assim como a desmocolina, outro componente dos desmossomos —, e encontram-se células com maior diferenciação, de modo a já podermos encontrar melanócitos e células de Langerhans, além dos queratinócitos.

A camada mais interna da epiderme, chamada de basal ou germinativa, é formada por uma só camada de células fortemente aderidas por hemidesmossomos à lâmina basal (que separa a epiderme da derme). Aqui notamos a presença de células-tronco capazes de dar origem a outras células do tecido, e percebemos também melanócitos e células de Merckell (NARAYAN, 2009).

Os queratinócitos, células constituintes da epiderme em maior número, ainda possuem função imunológica, com um crescente número de moléculas imunogênicas por ele produzidas, como interferons, interleucinas, fatores estimuladores de colônias, fatores de necrose tumoral, fatores de crescimento e fatores de transformação do crescimento (ELDER et al, 2004).

Como vimos, não só de queratinócitos se constitui a epiderme. Dentre os tipos celulares envolvidos na composição desta região, temos os melanócitos, células dendríticas especializadas na produção de melanina (um pigmento responsável pela coloração da pele, dos pelos e dos olhos), sendo uma substância de grande valor na proteção do material genético das células, evitando danos no DNA destas (ARIS, 2009), além de seu papel antioxidante, protegendo a pele principalmente contra  $O_2^{+}$  e  $RO_2^{25}$  (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2006).

Os melanócitos derivam embriologicamente de uma população germinativa de melanoblastos, vinda da crista neural. Eles possuem organelas especializadas na melanogênese, ou síntese de melanina — um processo que envolve diversas enzimas e proteínas reguladoras, podendo gerar a eumelanina (pigmento de cor preta) ou a feomelanina (pigmento vermelho-amarelo) —, chamadas de melanossomas. Estas são transferidas aos queratinócitos, que podem fagocitá-las e aproveitar seu conteúdo, por meio de prolongamentos dos melanócitos. Os melanócitos associados aos folículos pilosos (ou foliculares) têm diferenças quando comparados aos melanócitos epiteliais (OLIVEIRA, 2003).

Há também as células de Langerhans, que são células dendríticas presentes na pele (FERREIRA et al, 2009). São células apresentadoras de antígenos, de origem na medula óssea, e possuem grânulos de Birbeck em seu citoplasma, o que pode ser visualizado em microscopia eletrônica (SANTOS et al, 2010). As células de Langerhans são requeridas para o desenvolvimento de respostas da imunidade adaptativa cutânea, com habilidade de promover diferenciação de linfócitos T CD4 em diversos contextos inflamatórios (IGYÁRTÓ; KAPLAN, 2012). Embora seja a mais comumente citada na literatura médica, já se sabe que existem outras células dendríticas residentes na pele além das células de Langerhans, como as células dendríticas da derme Langerin<sup>+</sup> e as células dendríticas clássicas, segundo Igyártó et al (2011).

Podemos encontrar também na epiderme (mais especificamente em sua camada basal), um tipo celular com mecanorreceptores: a célula de Merkel (DUPRAT, 2011). Seus receptores, que respondem a pressão ou estímulos mecânicos, possuem captura de fase muito precisa para estímulos vibratórios de alta-frequência, com o processo de transdução mecanoelétrica mais rápido que o de qualquer outro mecanorreceptor somático (GOTTSCHALDT; VAHLE-HINZ, 1981).

De acordo com Felten et al (2003) além das células de Merkel, temos outras estruturas na pele responsáveis por uma de suas funções fundamentais: o tato. Há, na pele, detecções térmicas, mecânicas e nociceptivas (que conscientemente interpretamos como dor). Podem ser percebidas por terminações nervosas livres (responsáveis pela nocicepção e sensação térmica) ou terminações encapsuladas (principalmente mecanorreceptores). Estas últimas podem ser os corpúsculos de Pacini (mecanorreceptores de rápida adaptação para detectar vibração ou toque leve), discos de Merkel (complexo formado pela já comentada célula de Merkel),

corpúsculos de Meissner (mecanorreceptores de rápida adaptação para detecção de toque em movimento), corpúsculos de Ruffini (mecanorreceptores de lenta adaptação para detectar pressão estática aplicada em pele com pelo), receptores de folículos pilosos (de rápida adaptação) e corpúsculos de Krause (possivelmente termorreceptores).

As células do tecido epitelial que formam a epiderme, principalmente na camada espinhosa (MIHM et al, 1976), costumam ser fortemente ligadas entre si por pequenas estruturas denominadas desmossomos. Além destes, outros componentes são importantes para a integridade do tecido e também comunicação intercelular. Dentre eles, podemos citar:

- A zona de adesão (*zonula adherens*), que está presente no epitélio, e faz parte deste conjunto de estruturas importantes para a manutenção da integridade tissular (BENTO; DUARTE, 2011). Formada principalmente pelo complexo caderina-catenina, proteínas associadas e conectada a uma proeminente região de microfilamentos, possui também papéis importantes no comportamento e diferenciação de tecidos epiteliais, com contribuição substancial na morfogênese embrionária (TEPASS, 1996). A ligação entre a caderina e a catenina medeia uma interação com o citoesqueleto de actina, o que é essencial à função adesiva das caderinas (MÜLLER; WIESCHAUS, 1996).

- A zona de oclusão (*zonula occludens*), que ajuda a criar uma barreira regulada na via paracelular e tem como componentes descobertos as proteínas ZO-1 e ZO-2, ocludina — uma proteína integral de membrana, relatam FURUSE et al (1993) —, cingulina, p130, 7H6, dentre outras, algumas sem função conhecida (MITIC; ANDERSON, 1998). Como escrito por Citi et al (1988), a zona de oclusão é uma região em forma de cinto, com papel que vai além da adesão, sendo também fundamental como barreira total para moléculas grandes e barreira parcial para moléculas menores. Estudos mostram que a Interleucina-13 tem papel deteriorante da função da barreira epitelial, por, dentre outras coisas, afetar as zonas de oclusão (HELLER et al, 2005).

- O glicocálix (ou glicocálice) é uma estrutura rica em carboidratos e particularmente desenvolvida em tecidos epiteliais, com papéis fundamentais e de extrema complexidade (MARTINS, 2002). Possui uma constituição polianiónica devido aos seus diversos componentes, como glicoproteínas, ácidos siálicos, proteoglicanas, cadeias de glicosaminoglicanas, dentre outras (TARBELL; PAHAKIS, 2006). É um termo que se refere a essa camada de substâncias encontradas envolvendo a membrana plasmática das células, e suas extensões entre estas (RAMBOURG; LEBLOND, 1966).

- As junções do tipo GAP, conforme Simon e Goodenough (1998), são formadas por justaposição direta de proteínas transmembranares oligoméricas, que permitem a passagem de íons e pequenas moléculas (com menos de 1 kDa) entre células, sem a necessidade de envolver o espaço extracelular. São um tipo especial de junções intercelulares, encontradas na maioria dos tipos celulares em animais que permitem a passagem de diversas substâncias, principalmente moléculas pequenas, e influenciam em diversas funções celulares, como o metabolismo, o crescimento celular e seu desenvolvimento. Nos seres vertebrados, essas junções são principalmente formadas por proteínas da classe das conexinas, que costumam sofrer modificações pós-traducionais, como as modificações por fosforilação, um processo importante para sua regulação (LAMPE; LAU, 2000).

A derme encontra-se logo abaixo da epiderme, sustentando esta. Ambas se ligam numa região de junção, com uma lâmina basal especializada que garante a manutenção da função e estrutura da pele. Essa camada é dinâmica e composta por diversas proteínas interconectadas — que tanto separam a derme da epiderme, como também medeiam a ligação e interação entre essas duas regiões —, com espessura de aproximadamente 100 nm e diversas funções, como remodelamento da pele, cicatrização de feridas e desenvolvimento embrionário (NARAYAN, 2009). Essa junção pode ser dividida em quatro partes, segundo Briggaman e Wheeler (1975):

- A extensão de membranas plasmáticas do tecido epitelial da epiderme, com seus hemidesmossomos, que ainda não têm toda a sua composição bioquímica elucidada, mas há estudos que mostram o papel funcional da integrina  $\alpha_6\beta_4$  nestes (JONES et al, 1991). Embora, dependendo do tecido em estudo e sua localização, os hemidesmossomos tenham diferenças ao nível bioquímico, sabe-se que a membrana basal (sobre a qual se assenta o epitélio) é formada por diversos componentes de matriz extracelular, como colágenos, lamininas e proteoglicanas, e já se sabe que a laminina-5 encontra-se, nesses epitélios, associada aos hemidesmossomos, com importante papel na formação destes e na manutenção da integridade estrutural de hemidesmossomos já formados (BAKER et al, 1996). Os hemidesmossomos são formados por uma região eletrodensa, a placa de fixação, com tonofilamentos que passam por ela (BRIGGAMAN, 1982).

- A *lamina lucida*, uma zona que separa a membrana plasmática da lâmina basal, sendo geralmente amorfa. Estudos um pouco mais recentes, como o de Chan e Inoue (1994) assumem uma divisão diferente para essa junção entre a epiderme e a derme e alegam que a

*lamina lucida* é um artefato, provavelmente formado durante o processo de desidratação na preparação convencional de tecidos.

- A lâmina basal está em contato tanto com o tecido epitelial que constitui a epiderme quanto com o tecido conjuntivo adjacente que compõe a derme. A lâmina basal também tem importante função demonstrada na restituição de células que morreram ou foram danificadas por algum processo, de modo que, se esta for destruída, o processo de cicatrização pode ficar comprometido (VRACKO, 1974).

- Elementos fibrosos localizados abaixo da lâmina basal, formados por estruturas fibrosas, principalmente fibrilas ancorantes, microfibrilas organizadas em grupos e fibras colágenas.

Nessa interface derme-epiderme podemos notar a presença de tipos de células comuns na epiderme, como os queratinócitos basais, os melanócitos e as células de Merkel, mas com algumas peculiaridades em suas aparências (BRIGGAMAN, 1982). Segundo Póvoa e Diniz (2011), a membrana basal é rica em proteínas de matriz extracelular — como o colágeno tipo IV —, epilegrina, laminina, fibronectina, nidógeno e proteoglicanas de sulfato de heparina.

A epiderme possui ainda anexos, como as glândulas sudoríparas, o folículo pilossebáceo e as unhas, que surgem de protrusões da epiderme na derme (NARAYAN, 2009). Como o foco do trabalho em questão é a acne e a produção de sebo é um dos fatores envolvidos em sua etiopatogenia, tecerei algumas observações sobre o folículo pilossebáceo.

De acordo com Hassun (2000), o folículo pilossebáceo é constituído por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pelo rudimentar. As glândulas sebáceas surgem entre a 13<sup>a</sup> e a 15<sup>a</sup> semanas de desenvolvimento fetal como células do primórdio folicular. Elas costumam permanecer pequenas durante a infância e se tornar mais ativas a partir da puberdade (POCHI; STRAUSS, 1974). Como geralmente as glândulas sebáceas estão associadas a folículos pilosos, elas se ligam a estes através de ductos curtos, e se dividem em um ou mais lóbulos ramificados, ou ácidos (NARAYAN, 2009).

A secreção sebácea e a concentração de seus compostos variam de acordo com idade e sexo, geralmente diminuindo quando se atinge uma idade mais avançada (POCHI; STRAUSS; DOWNING, 1979). Por serem glândulas exócrinas holócrinas, elas são liberadas juntamente com seu conteúdo sintetizado, compondo assim a secreção sebácea (GARTNER; HIATT; STRUM, 2010). Estudos mostram também determinada relação entre hormônios androgênicos e folículos pilossebáceos, já que se sabe da existência de receptores

androgênicos nos queratinócitos de ductos destes folículos, sugerindo que os hormônios androgênicos possam influenciar na queratinização destes (CHOUHDY et al, 1992).

### 2.1.2 A derme

A derme é espessa e formada principalmente por tecido conjuntivo vascularizado, rico em fibras proteicas (principalmente as colágenas e elásticas) funcionando como base firme para a epiderme (MEIRA, 2007). Possui nervos, vasos linfáticos e sanguíneos e diversos anexos, como as glândulas sebáceas e sudoríparas, além de também possuir fibroblastos, fibrócitos e leucócitos, como os neutrófilos, linfócitos, macrófagos e outros (BOAROLI, 2009). Os fibroblastos são as células responsáveis pela síntese dessas fibras proteicas, que fornecem consistência física à pele (REHDER et al, 2004). De modo mais específico, essas células — existentes em grande quantidade na derme — formam e remodelam tecidos conjuntivos propriamente ditos e produzem componentes fibrilares, não-fibrilares e microfibrilas da matriz extracelular, proporcionando sustentação funcional e metabólica da epiderme (PINTO; EÇA, 2009).

O colágeno é a proteína mais abundante do corpo humano, constituindo um terço da quantidade total de proteínas e três quartos da massa seca de nossa pele. Em vertebrados já foram identificados 28 diferentes tipos de colágenos, compostos por 46 diferentes cadeias polipeptídicas. As moléculas dessa proteína são sintetizadas, secretadas no espaço extracelular e aí sim se organizam em fibras que, por sua vez, formam macroagregados específicos do tecido (BICCA et al, 2010). Segundo Barros e Arroyo (2001), a pele tem uma cadeia primária de aminoácidos (glicina e prolina) unidos entre si, que formam estrutura secundária em hélice, que interage com outras cadeias através de ligações transversais. Esta série de ligações dá lugar a filamentos e fibras de colágeno, que permite resistência a rasgos e absorção uniforme de umidade, que pode ser liberada aos poucos depois. Além do colágeno, a pele também possui fibras elásticas (formadas por elastina, proteína do tecido conjuntivo amarela), que promove mais elasticidade ao tecido.

Podemos dividir a derme em derme papilar e derme reticular. A primeira é mais superficial e composta principalmente por tecido conjuntivo frouxo com fibras colágenas especiais que permitem prender a derme à epiderme, recebendo esse nome devido às papilas dérmicas, saliências que acompanham as reentrâncias da epiderme. A segunda é maior e mais profunda, formada por tecido conjuntivo denso (SANTANA et al, 2000). Quanto maior a

profundidade quando analisamos a derme, maiores são as fibras proteicas que as constituem (principalmente de colágeno e elastina), e é na derme reticular que se situam os anexos da pele (NARAYAN, 2009).

### 2.1.3 A hipoderme

Nem todas as literaturas consideram a camada de gordura localizada abaixo da derme como constituinte da pele, principalmente as obras mais recentes. Mesmo assim, ainda há autores que aceitam esta porção de tecido adiposo como integrante da pele, então realizarei algumas observações abaixo sobre essa região, denominada hipoderme.

A hipoderme (ou gordura subcutânea, como descrito em determinadas obras) localiza-se logo abaixo da derme, formada principalmente por tecido adiposo. Há uma borda que distingue as duas camadas, mas ambas se interconectam por redes de vasos sanguíneos, linfáticos e uma rede nervosa. Suas funções primárias incluem armazenamento e liberação de energia, proteção mecânica, insulação e manutenção dos contornos corporais (NARAYAN, 2009). Esse tecido adiposo é composto por células chamadas de adipócitos, que não só armazenam energia, mas podem até mesmo ser considerados como órgãos endócrinos devido às substâncias por estes liberadas, como a leptina, a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa, a adiponectina e hormônios sexuais (MOTA; ZANESCO, 2007).

### 2.1.4 O sebo

Entender o sebo é de grande importância no estudo da acne e suas terapêuticas, já que sua hiperprodução compõe um de seus fatores etiopatogênicos.

A secreção sebácea, também chamada de sebo, é produto das glândulas sebáceas, anteriormente citadas. Glândulas sebáceas são exócrinas holócrinas, e, portanto, se desintegram e acabam por compor, elas mesmas, o próprio sebo. Os sebócitos, que são as células componentes da glândula, apresentam estágios de diferenciação e funções diferentes dependendo de sua localização, geralmente vivendo de 21 a 25 dias desde a divisão celular até o processo de secreção holócrina. Os sebócitos mais internos são menores e desprovidos das pequenas gotas de lipídios, fazendo mitoses para dar origem a outros, ao passo que as células localizadas mais ao centro começam a produzir lipídios que se acumulam em gotas, que eventualmente distendem a célula e levam ao desaparecimento de determinadas estruturas,

como o núcleo da célula. Já as células mais próximas do ducto sebáceo tendem a se desintegrar e formar o sebo, que é então secretado. Durante o processo de desintegração dos sebócitos, os fosfolipídeos de membrana, os ácidos nucleicos e as proteínas são digeridos e reutilizados, só chegando à superfície da epiderme os lipídeos neutros (NELSON; THIBOUTOT, 2011).

Técnicas cromatográficas<sup>1</sup> puderam comprovar que a carga lipídica do sebo é diferente da dos compostos lipídicos encontrados em estruturas internas de nosso organismo, como é o caso da presença do escaleno e dos ésteres de cera (NIKKARI, 1974 e COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

A composição sebácea já foi discutida na Introdução deste trabalho, e já se sabe que ela pode mudar em indivíduos com pele acneica, com a proporção dos ésteres de cera e dos triglicérides maior nestes indivíduos (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

Segundo Nelson e Thiboutot (2011), podemos encontrar ácidos graxos livres no sebo devido à hidrólise de triglicerídeos proporcionada pela ação de lipases — sintetizadas pela *P. acnes* — durante a passagem destes lipídeos pelo canal do folículo pilossebáceo. Estes ácidos graxos livres podem ter ação irritante e corroborar com o processo inflamatório, levando à acne. Além disso, o ambiente sebáceo constitui um meio anaeróbio, que facilita a sobrevivência da *P. acnes* sobre outras formas de vida (posto que esta bactéria possui preferências anaeróbicas, o que veremos no tópico sobre ela neste presente trabalho), como a *Staphylococcus epidermidis*. Diversos fatores podem estar envolvidos na ação dos sebócitos, o que ainda não é muito bem explicado, mas podemos citar fatores como os hormônios andrógenos, os retinoides, os receptores ativados de proliferação de peroxissomos, as melanocortinas, o hormônio liberador de corticotrofinas e os receptores do fator de crescimento dos fibroblastos.

#### 2.1.5 *Propionibacterium acnes*

Um dos fatores envolvidos na etiopatogenia da acne, segundo HASSUN (2000), é a colonização bacteriana no folículo pilossebáceo, e por isso estudaremos um pouco mais sobre a bactéria *Propionibacterium acnes*.

---

<sup>1</sup> Técnicas que envolvem separação e identificação de substância de acordo com sua afinidade por uma fase estacionária e uma fase móvel

A *P. acnes* é uma bactéria Gram-positiva, intimamente associada a seres humanos, sendo encontrada ubiquitariamente em nossa pele e quase sempre associada à acne *vulgaris* — embora também tenha sido isolada em diversas outras condições, como na sarcoidose, em patologias prostáticas e em infecções causadas por corpos estranhos —, podendo comportar tanto propriedades mutualísticas quanto parasitárias (BRÜGGEMAN; LOMHOLT; KILIAN, 2012). Além disso, é uma bactéria não esporulada, imóvel e em forma de bacilo, segundo informações coletadas do DOE Joint Genome Institute. Este micro-organismo é mais comumente encontrado em regiões da pele mais ricas em gordura, como é o caso da face, do couro cabeludo e da porção superior do tronco (FARRAR et al, 2007).

De acordo com Bhatia, Maisonneuve e Persing (2004), a *P. acnes* possui preferências anaeróbicas e também pode estar discretamente envolvida em infecções pós-operatórias, falhas de próteses e inflamação de raízes de nervos lombares levando à ciática (também conhecida como ciatalgia). Foi grande alvo de estudos na área da imunologia devido às suas propriedades de estimular o sistema reticuloendotelial.

A *P. acnes* é mais encontrada em regiões com maior produção de sebo devido às suas preferências anaeróbicas, e raramente crianças com menos de 10 anos são por ela colonizadas. Também é válido ressaltar que a microbiota natural de nossa pele inclui diversas outras espécies bacterianas, como é o caso da *Staphylococcus epidermidis*, que compõe mais de 90% da microbiota aeróbica residente, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium granulosum*, dentre outras (DAVIS, 1996).

A seguir, haverá um capítulo dedicado à acne em si, trabalhando com mais detalhes os fatores etiopatogênicos envolvidos no processo desta doença, descrevendo um pouco mais sobre a colonização da *P. acnes* e outros fenômenos que acontecem na pele.

## 2.2 A acne

A acne é, segundo Calzada (2009), uma enfermidade multifatorial que leva à obstrução e inflamação do folículo pilossebáceo, sendo considerada uma doença crônica devido ao seu curso prolongado, episódios de piora e remissão, além de possuir um impacto social e psicológico que pode interferir na qualidade de vida do paciente. É, de acordo com Do et al (2009), uma dermatose inflamatória comum, que afeta principalmente a face e, segundo Calzada (2009), a parte superior do tronco.

Os dados epidemiológicos que circundam a acne *vulgaris* (como também é chamada a acne) são alarmantes, já que esta afeta pessoas de ambos os sexos e de diversas faixas etárias ao redor do mundo.

Levando em consideração a faixa etária dos 16 aos 17 anos, a ocorrência em meninos adolescentes varia de 95% a 100% e em meninas adolescentes vai de 83% a 85% (BURTON et al, 1971), 42,5% dos homens e 50,9% das mulheres continuam a apresentar essa condição até sua faixa dos 20 anos (COLLIER et al, 2008) e 1% do total de homens e 5% do total de mulheres continuam a apresentar lesões acneicas mesmo aos 40 anos de idade (CUNLIFFE; GOULD, 1979).

Os custos psicológicos na qualidade de vida dos pacientes portadores da doença devem ser destacados, com uma estimativa de que 30% a 50% dos adolescentes possuem dificuldades psicológicas associadas à acne, como preocupações com a própria imagem, ansiedade, frustração, raiva, depressão, baixa auto-estima, dentre outras (BALDWIN, 2002).

Esses impactos negativos ao nível psicossocial que estão atrelados à acne *vulgaris* costumam ser os motivadores primários que levam pacientes portadores à busca de tratamento. Desse modo, também, a avaliação do quadro de acne e seus impactos, na perspectiva do paciente, devem envolver não só as estimativas a nível clínico, mas também todas as consequências psicológicas envolvidas na qualidade de vida do paciente (SAITTA; GREKIN; FAOCD, 2012).

Alguns pacientes ainda relataram pensamentos e atitudes suicidas, além de taxas de transtorno dismórfico corporal (ou dismorfofobia) chegando a 21% nesses pacientes. O estresse e a ansiedade que podem vir com a acne chegam a criar um ciclo vicioso, já que estes podem agravar esta condição dermatológica, que, por sua vez, volta a agravar certas questões emocionais e assim se sucede. Vale lembrar que a acne é a condição que mais leva pacientes à procura de consultórios de dermatologia e, nos EUA, o custo médio por paciente durante um curso de tratamento é de 689,06 dólares (BOWE; SHALITA, 2011).

### 2.2.1 Classificação e apresentação

A acne *vulgaris* apresenta diversos tipos de lesão, que podem ser diferenciadas e classificadas de acordo com determinadas características.

As lesões da acne se apresentam das formas sistematizadas na tabela 1.

Tabela 1 – Tipos de lesões acneicas:

Lesões	Características
Comedões	Lesões não inflamatórias primárias e elementares da acne, podendo estar em sua forma aberta (pontos negros) ou fechada (pontos brancos)
Pápulas	Lesões inflamatórias superficiais, de pequenas dimensões (até 3 mm) que surgem ao redor do comedão como edema e eritema
Pústulas	São também lesões inflamatórias superficiais que se sobrepõem às pápulas, com presença de pus
Nódulos	Lesões inflamatórias profundas, de estrutura idêntica à das pápulas, exceto pelo seu tamanho, que pode atingir 2 cm
Cistos	Lesão inflamatória profunda comparada a um comedão gigante que sofreu diversas rupturas e recapsulações, com forma globosa, saliente, tensa e de conteúdo pastoso e caseoso
Abscessos	Também considerada lesão inflamatória profunda, de acordo com CALZADA (2009)

Adaptado de Figueiredo et al. (2011) e Calzada (2009)

Além destas lesões, também podemos incluir as cicatrizes, muito comuns em pacientes com acne *vulgaris*, que possuem suas divisões e representam grande impacto na qualidade de vida destes, mas que serão melhor tratadas em capítulos posteriores.

Ainda a partir da obra de Figueiredo et al (2011), a acne pode ser dividida de acordo com os tipos de lesões comuns a estas, como por exemplo a acne comedônica, a acne pápulo-pustulosa e a acne nódulo-cística.

A acne pode ser classificada nas seguintes apresentações, como apresentado na tabela 2:

Tabela 2 – Tipos de Acne e suas apresentações

Tipo de Acne	Características Principais
Acne comedônica ou acne grau I	Pacientes apresentam apenas lesões não inflamatórias, os comedões, podendo estes ser abertos e fechados
Acne pápulo-pustulosa ou acne grau II	Aquela onde, como o próprio nome sugere, o paciente apresenta pápulas e pústulas
Acne nódulo-cística ou acne grau III	Aqui, podemos perceber no paciente lesões mais profundas, como os nódulos e cistos
Acne conglobata ou acne grau IV	Podemos encontrar aqui as lesões mais profundas (nódulos, cistos e abscessos), que podem se intercomunicar, formando lesões características deste tipo da doença
Acne <i>fulminans</i> ou acne grau V	A forma mais grave e rara da doença, que chega a afetar o estado geral do paciente e exigir internação hospitalar

Adaptado do sítio eletrônico do Dr. Drauzio Varella<sup>2</sup>

Mais de 50% dos pacientes com acne pertencem às classificações de acne grau I (comedônica) e grau II (pápulo-pustulosa), segundo Gollnick e Schramm (1998).

Já a acne grau V (acne *fulminans*) é bem mais rara, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino com idade variando dos 13 aos 22 anos e com estimativa de abrangência de menos de 1% dos casos totais de acne. Os casos se caracterizam por lesões mais graves que afetam os locais mais comuns de desenvolvimento da acne, que acabam por deixar estas regiões ulceradas e com crostas hemorrágicas. Os sintomas incluem diversos acometimentos sistêmicos e generalizados, como febre, mialgia, perda de peso, dentre outros (PEREIRA et al, 2011).

A acne *fulminans* foi descrita originalmente em 1959 por Burns e Colville, é ainda de patofisiologia desconhecida, geralmente vista em pacientes com acne inflamatória severa, que

<sup>2</sup> Disponível em: 14/02/2013, no sítio < <http://drauziovarella.com.br/letras/a/acne-vulgar/>>

costumam ter maior imunidade anti-*P. acnes*, e a doença pode ocorrer devido à resposta contra um antígeno da *P. acnes* (RABACH; WEBSTER, 2011).

Para esse tipo de doença, ainda não se estabeleceu um curso específico de tratamento, embora, em relatos de caso, boas foram as respostas dos pacientes à isotretinoína oral associada a antibióticos orais — como em Pereira et al (2011) — e à prednisona oral associada à dapsona, como em Lages et al (2012).

Dependendo do tipo de acne e da resposta individual de cada paciente às formas de terapia receitadas, as prescrições de tratamento são variáveis, o que será melhor discutido em capítulos posteriores.

### 2.2.2 Etiopatogenia

Estudar a etiopatogenia da acne é fundamental para o entendimento das diferentes terapêuticas envolvidas no processo de melhora e manutenção da doença. Por isso, veremos agora quais são os fatores que levam ao surgimento da acne e discutiremos um pouco mais sobre cada um deles.

Quatro são os fatores patogênicos primários que culminam com as lesões características da acne (CALZADA, 2009):

- Aumento da produção de sebo pelas glândulas sebáceas;
- Colonização folicular pela *P. acnes*;
- Alteração no processo de queratinização folicular;
- Liberação de mediadores de inflamação na pele.

Com o final da infância e início da puberdade, a produção de sebo tende a aumentar devido a influências hormonais, o que é ainda mais intenso em meninos que em meninas, já que neles a produção estrogênica adrenal é maior que nelas. Os ácidos graxos livres, já estudados em capítulos anteriores, provavelmente têm ação pró-inflamatória ao permitir a passagem de fatores quimiotáticos pelo epitélio e posterior inflamação (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008). Estudos já demonstram que a hiperplasia sebácea com correspondente hiperseborreia possui influência hormonal, e a enzima 5  $\alpha$ -redutase tipo I reduz androgênios (como a testosterona, a androstenodiona e a DHEA-S) em

dihidrotestosterona, um hormônio responsável pelas alterações sebáceas principalmente nas áreas mais afetadas pela acne *vulgaris*: a face e o tronco (FIGUEIREDO et al, 2011).

Lipídeos neutros e polares produzidos pelas glândulas sebáceas têm importantes papéis na transdução de sinais e em uma série de reações bioquímicas. Além disso, ácidos graxos funcionam como ligantes de receptores nucleares, como PPARs, os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (FABBROCINI et al, 2010).

Como já previamente discutimos um pouco sobre a bactéria *Propionibacterium acnes*, agora podemos entender um pouco mais sobre o papel de sua colonização no processo de patogênese da acne vulgar. Destaca-se que a microbiota natural da nossa pele não se restringe à *P. acnes*.

Conforme há hiperprodução sebácea (anteriormente relatada como sendo fator etiopatogênico da acne), há também proliferação da *P. acnes* (cujo número pode chegar à marca de 120.000 espécimens/cm<sup>2</sup>) e de outras bactérias, como *P. avidum* e *P. propionicum*. A fagocitose da *P. acnes* por parte de leucócitos polimorfonucleares, assim como a interação desta bactéria com anticorpos específicos, leva à liberação de enzimas hidrolíticas, que fragilizam a parede epitelial infundibular, desencadeando o processo inflamatório conhecido da acne a partir da saída de substâncias irritantes para a derme subjacente. Sabe-se que o ambiente proporcionado pelo sebo é ideal para a colonização destas bactérias, já que seu número é mais elevado nas regiões mais oleosas da pele, como face e tronco superior (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

A *P. acnes*, segundo Figueiredo et al (2011), e ainda a bactérias do gênero *Staphylococcus* podem provocar alterações nos lipídeos do sebo, dando origem aos ácidos graxos livres, com ação pró-inflamatória.

Sabemos que a pele possui diversas estruturas de defesa, e diversos estudos relacionam a imunidade inata cutânea ao desenvolvimento da acne, principalmente pela ativação de diversas cascatas pró-inflamatórias e da liberação, como resposta de defesa por parte das células dessa imunidade, de peptídeos antimicrobianos e outras moléculas solúveis, que acabam por aumentar, ainda mais, a inflamação. Sabe-se também que, por mais que não seja ainda tão bem compreendido o desenvolvimento das lesões da acne, os comedões geralmente se iniciam pela obstrução da unidade (ou folículo) pilossebácea, seja por hiperqueratinização, seja por hiperproliferação de queratinócitos, ou mesmo os dois motivos

associados — o que veremos melhor em parágrafos subsequentes —, mas estudos mostram que as cascatas de inflamação que agem como resposta à *P. acnes* precedem este fenômeno. Importantes receptores de membrana de células envolvidas na imunidade inata, os Toll-like receptors (TLRs) podem reconhecer e responder à presença da *P. acnes*, como é o caso do TLR2 que, quando ativado, pode promover a inflamação, o que é de grande importância no estudo da acne e suas causas (KRISHNA; KIM; KIM, 2011).

Além de seu já conhecido papel pró-inflamatório, a *P. acnes* induz a produção de diversas citocinas, principalmente as interleucinas, forma biofilme — aglomerado de microorganismos envolvidos por uma camada polissacarídica por eles secretada, o que permite coesão entre os micróbios e adesão à superfície adjacente, de importante papel para o desenvolvimento das lesões da acne — e induz a expressão de integrina e filagrina, o que modula a diferenciação e a proliferação de queratinócitos (HEUGHEBAERT; SHALITA, 2011).

Um dos mais importantes fatores etiopatogênicos da acne é a hiperqueratinização folicular, o que leva à obstrução da unidade pilossebácea e consequente comedogênese. Nos comedões e no sebo de peles acneicas em geral, o ácido linoleico está reduzido e testes mostram que sua aplicação tópica promove melhora nestas lesões. Sabe-se também que há papel dos carboidratos na hiperqueratinização, e que a hiperinsulinemia eleva as concentrações de IGF1 livre e reduz a IGFBP-3, o que contribui para a hiperproliferação de queratinócitos no folículo (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

De acordo com Figueiredo et al (2011), também há influência da estimulação androgênica em anomalias na diferenciação e adesão dos queratinócitos no folículo piloso, levando à sua obstrução e formação de comedões.

O início da comedogênese se dá com o aparecimento do que especialistas chamam de microcomedões, lesões da pele acneica que se caracterizam por hiperproliferação folicular epitelial e são invisíveis à análise clínica, se apresentando em locais de pele aparentemente saudável. Nesse estágio da lesão, exames histológicos já mostram o ducto pilossebáceo dilatado com grande número de queratinócitos e sebo modificado (o que já vimos que é comum na pele acneica). Com essa hiperproliferação de queratinócitos a parede que reveste o folículo pilossebáceo torna-se mais distendida e fina e as glândulas sebáceas começam a atrofiar e dar lugar a células epiteliais indiferenciadas, até chegar ao ponto em que os sebócitos são extremamente raros nos comedões. Por meio de análises através de microscopia

eletrônica pode-se perceber que o padrão de hiperqueratinização apresenta grande número e tamanho de grânulos de queratina, acumulação de gotas de lipídios e dobras de escamas retidas sobre elas mesmas por resultados de pressão (HEUGHEBAERT; SHALITA, 2011).

A inflamação também é importante fenômeno no desenvolvimento da acne e não mais considerada evento secundário, visto que estudos mostram que esta pode ocorrer mesmo nos estágios iniciais de formação das lesões, com identificação de mediadores de inflamação mesmo antes do aumento em número de queratinócitos e sua diferenciação anormal. Um exemplo de citocina que estudos demonstram possuir grande papel no início da comedogênese é a Interleucina-1 $\alpha$ , que induz respostas inflamatórias nos folículos pilosebáceos. Outras citocinas estão também envolvidas na ativação de células endoteliais, levando a um aumento de marcadores de inflamação na vasculatura que circunda folículos pilosebáceos (HEUGHEBAERT; SHALITA, 2011).

Sabe-se também que a própria bactéria *P. acnes* secreta diversos polipeptídeos — dentre eles diversas enzimas, como hialuronidases, neuraminidases, proteases e outras — que podem engatilhar uma resposta inflamatória em nossa pele. Sabe-se também que diversas células brancas polimorfonucleares encontram-se no infiltrado inicial das lesões, mas células mononucleares migram para a região também, principalmente linfócitos T de fenótipo CD4. A resposta humoral contra a *P. acnes* é também conhecida, e encontramos anticorpos específicos contra essa bactéria tanto no soro dos indivíduos que tiveram acne, quanto no daqueles que não desenvolveram a doença. IgG e IgA específicos também podem ser encontrados nos folículos pilosebáceos, e podem ter grande importância na prevenção e limitação da doença (BHATIA; MAISONNEUVE; PERSING, 2004).

Outro fator que já é reconhecido como intimamente ligado ao desenvolvimento da acne (como fator coadjuvante) é a influência hormonal. Os hormônios andrógenos são principalmente produzidos na gônadas (testículos em homens e ovários nas mulheres) e nas glândulas suprarrenais (glândulas adrenais). Como visto, a enzima 5  $\alpha$ -redutase tipo I tem importante papel na redução de testosterona a dihidrotestosterona. Os andrógenos têm papel importante na acne por estimularem as glândulas sebáceas a produzirem sebo (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

Além do estímulo às glândulas sebáceas, os androgênios influenciam em outras funções cutâneas, como crescimento de pelos, função de barreira da epiderme e cicatrização de feridas. Eles estimulam diferenciação e proliferação de sebócitos, além de influenciar nos

processos de lipogênese e comedogênese. Andrógenos também podem influir diretamente na hiperqueratinização, o que pode desencadear a acne (HEUGHEBAERT; SHALITA, 2011).

Em mulheres, a questão hormonal pode apresentar um papel ainda mais impactante no quadro geral da acne e influenciar na decisão da terapia a ser utilizada, que pode incluir terapia oral a base de contraceptivos. Para que essa relação seja comprovada, diversos exames laboratoriais (como testosterona livre e total, dosagens de LH e FSH, sulfato de dehidroepiandrosterona, dentre outros) e de imagem (como ecografia pélvica e TAC das suprarrenais) devem ser realizados (FIGUEIREDO et al, 2011).

### **2.3 Terapêuticas antiacne**

As formas de terapia de combate e manutenção da acne envolvem atingir os diversos fatores etiopatogênicos da mesma. Os principais objetivos do tratamento incluem regular a secreção sebácea, diminuir a população bacteriana e evitar a obstrução do folículo pilossebáceo e o comedão (MARTÍN, 2012).

Visto que fatores como idade e sexo influenciam no curso e na apresentação da acne e de suas lesões, as formas de tratamento variam de acordo com cada paciente, devendo estas ser, portanto, individualizadas. É também importante que o tratamento se inicie o quanto antes e de modo eficaz o suficiente para controlar a doença e evitar lesões cicatriciais (CALZADA, 2009).

As formas de tratamento utilizadas podem ser aplicadas diretamente na área afetada (terapias tópicas) ou podem agir de modo sistêmico. A associação dessas terapias é comum em diversos casos, e a escolha destas também pode se basear nos graus de severidade da acne, que são grau leve (grau I), grau moderado (grau II), grau moderado-severo (grau III) e grau severo (grau IV), onde já vimos que podemos incluir também a acne *fulminans* (KRAFT; FREIMAN, 2011).

Os tratamentos exigem que os pacientes cumpram corretamente com a rotina utilizada pelo médico, o que pode potencializar os efeitos e amenizar reações não desejadas. Em casos de pacientes adolescentes ou crianças, a atenção e informação deve ser endereçada não só ao paciente, como também ao seu responsável. Na maior parte das vezes, principalmente quando se trata das terapias tópicas, tempo é necessário para que os primeiros resultados se tornem visíveis, tempo esse que pode durar diversas semanas (SHALITA, 2011).

Discutiremos agora, em subcapítulos, as formas mais usadas no tratamento da acne, abordando as técnicas tópicas, sistêmicas e físicas.

### **Peróxido de benzoíla**

O peróxido de benzoíla foi introduzido durante a década de 50 como terapia tópica antiacne. É um tipo de terapia muito utilizada em combinação com diversos outros agentes, como antibióticos e retinóides (SHALITA, 2011).

Está atualmente disponível em concentrações que variam de 2,5% a 10% na forma de cremes, loções, geis, máscaras, sabonetes, dentre outras, e é mais eficaz quando combinado com outras formas de terapia. O peróxido de benzoíla oxida proteínas bacterianas, o que pode reduzir os riscos de desenvolvimento de resistência a antibióticos por parte das bactérias, sendo por isso indicado para ser usado em concomitância com antibióticos (COLEY; BERSON; CALLENDER, 2011).

O peróxido de benzoíla atua como radical livre produtor de moléculas de oxigênio que são liberadas no folículo pilosebáceo e reagem com a parede celular de bactérias, matando assim a *P. acnes* (SANTOS et al, 2011). Pode apresentar seus resultados bem rápido, às vezes em menos de cinco dias. É um ativo fortemente descolorante, então cuidados devem ser tomados durante sua manipulação por poder manchar tecidos em geral, como roupas, toalhas e roupa de cama (KRAFT; FREIMAN, 2011).

Seu poder oxidante faz dele um poderoso ingrediente bactericida de amplo espectro. Sua veiculação em forma de gel é geralmente mais estável e ativa, principalmente se for feito a base d'água, tornando-se assim menos irritante à pele. Esta droga possui também atividade antiinflamatória, queratolítica e comedolítica, sendo indicado em casos de acne leve e moderada. O peróxido de benzoíla pode ser irritante e ressecar a pele, principalmente quando aplicado em concentrações mais elevadas, e eritema, ardência e descamação podem acontecer como efeitos adversos (RATHI, 2011).

O peróxido de benzoíla tem ação queratolítica similar à do ácido salicílico e à da tretinoína após seis horas de aplicação em voluntários com pele saudável, demonstrando até mesmo mais rompimento da adesão do estrato córneo após três horas que o ácido salicílico e a tretinoína. Alguns estudos também mostram que o peróxido de benzoíla pode agir em lesões

mais profundas que o ácido salicílico, já que aquele penetra em camadas mais profundas do estrato córneo que este (KIRCIK, 2011).

Após penetrar a camada córnea ou as aberturas dos folículos, o peróxido de benzoíla é metabolicamente convertido à forma de ácido benzoico na epiderme e derme, e, após 8 horas de aplicação da dose recomendada, menos de 5% é absorvido pela pele (KOREN, 2012).

É interessante o uso combinado com outros antibióticos ou então retinóides tópicos devido não só à diminuição dos riscos de resistência a antibióticos por parte da *P. acnes*, mas também por cobrir diversos fatores envolvidos no desenvolvimento da doença, aumentar sua tolerabilidade e pela sinergia na redução de bactérias — quando associado a antibióticos tópicos (FIGUEIREDO et al, 2011).

Vale ressaltar que a sinergia mencionada no parágrafo acima não refere-se apenas à “soma dos efeitos individuais dos ingredientes ativos usados”, mas sim de um efeito ainda superior a este, como que se ambos os ativos se completassem e se melhorassem. Sabe-se que diversas drogas têm ações complementares, mas poucas são aquelas que atuam em sinergia. Há evidências, por exemplo, de sinergia na combinação entre o peróxido de benzoíla 2,5% e o adapaleno 0,1% (KIRCIK, 2011).

Há também relatos de efeito sinérgico entre a atividade queratolítica do peróxido de benzoíla e a atividade bactericida da clindamicina, quando associados em uso tópico (CHOUDHURY, 2011).

Dois tipos de combinação muito utilizadas com sucesso na terapia antiacne é a de peróxido de benzoíla 5% m/v com clindamicina 1% m/v e a de peróxido de benzoíla 2,5% com adapaleno 0,1% m/v (GREEN et al., 2012). Tanto a clindamicina quanto o adapaleno serão descritos posteriormente.

### **Ácido Salicílico**

O ácido salicílico, também presente no ácido acetilsalicílico, possui ação anti-inflamatória devido a uma inibição covalente não-seletiva da ciclooxigenase (LIMA, 2008).

Estudos não mostram perigos de teratogenicidade no uso de ácido salicílico em gestantes, por mais que seja um ácido de rápida penetração na pele (EBEDE; BERSON,

2011), embora segundo dados da FDA, o ácido salicílico não pode ter seus riscos a gestantes excluídos.

O ácido salicílico é um  $\beta$ -hidróxi ácido encontrado para aplicação tópica em concentrações variáveis de aproximadamente 0,5% a 3%, com ação comedolítica e anti-inflamatória. Pode ser aplicado em peles de todos os tipos da escala Fitzpatrick.

É comumente usado em preparações de concentrações que variam de 20% a 30% (m/v) em consultórios médicos num procedimento chamado de peeling, que veremos com mais detalhes posteriormente. Pode apresentar, nesses casos, efeitos adversos como eritema, ressecamento, ardência e criação de crostas, que são efeitos transientes. Ainda há o risco de salicilismo se for usado em regiões de grande área do corpo, mesmo que não tenham sido ainda registrados casos como esse nas concentrações usadas na terapia antiacne. Tal procedimento é contraindicado para grávidas e indivíduos alérgicos a aspirina (BOWE; SHALITA, 2011).

Embora o ácido salicílico possa ser usado em peles de todas as cores, cuidados maiores devem ser tomados em pessoas com pele negra, e peelings superficiais seriados são preferidos quando comparados a preparações de ação mais profunda (COLEY; BERSON; CALLENDER, 2011).

Não se sabe ao certo o modo como o ácido salicílico produz seus efeitos queratolíticos, mas se conhece essa propriedade principalmente às concentrações de 3 a 6%. Embora, como visto, não tenham sido registrados casos de salicilismo por aplicação tópica deste ácido em concentrações usadas na terapia antiacne, há casos desta condição com concentrações mais altas (KOREN, 2012).

Acredita-se que, por ser um  $\beta$ -hidroxi-ácido, o ácido salicílico age solubilizando o preenchimento intercelular, da camada mais externa à mais interna do estrato córneo, o que acaba por reduzir a adesão entre os corneócitos. Isso o difere dos  $\alpha$ -hidroxi-ácidos, que costumam reduzir a coesão entre corneócitos das camadas mais profundas do estrato córneo (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2005).

Figueiredo et al (2011) afirmam que os produtos contendo ácido salicílico são de eficácia limitada e que seu uso deve ser restrito em tratamentos de acne no intuito de manutenção dos benefícios alcançados na pele do indivíduo e como coadjuvantes de outras terapêuticas.

Thiboutot (2000) inclui o ácido salicílico na categoria de antibióticos tópicos e reafirma sua ação anti-inflamatória e comedolítica, além de dizer que seu uso é menos efetivo em pacientes que não toleram o uso tópico da tretinoína (outro ingrediente ativo antiacne que será melhor trabalhado posteriormente).

O ácido salicílico é amplamente comercializado na forma de cosméticos e outros tipos de produtos que não necessitam de prescrição médica. É usado muitas vezes em substituição ao peróxido de benzoíla em pacientes com intolerância à substância ou com pele irritada devido ao uso do ativo. Embora produtos a base do ácido — como sabonetes a base de ácido salicílico 2% — tenham eficácia moderada, ainda continua sendo menos efetivo que retinóides tópicos (KRAFT; FREIMAN, 2011). Rathi (2011) escreve sobre sua ampla utilização como agente comedolítico há muitos anos, mas também afirma que sua ação é menos eficaz que a de retinóides tópicos.

### **Eritromicina**

A eritromicina é usada na terapia antiacne principalmente como antibiótico tópico (como a clindamicina), da classe dos macrolídeos, e tem papel importante na redução da população da *P. acnes* e da inflamação, sendo comumente usada em terapia de combinação (COLEY; BERSON; CALLENDER, 2011).

A eritromicina, agente protótipo de outros macrolídeos, deriva de *Streptomyces erythreus*. É também o macrolídeo com meia-vida mais curta, de três horas e meia (LIMA, 2008).

Foi descoberta em 1952 por McGuire e colaboradores em produtos metabólicos da bactéria *Streptomyces erythreus*. Os outros macrolídeos — claritromicina e azitromicina — são derivados semissintéticos da eritromicina (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2005).

O termo macrolídeo refere-se à estrutura desses fármacos, compostos por um anel de lactona de vários membros ao qual um ou mais desoxiaçúcares estão fixados (RANG et al, 2003).

A classe de antibióticos macrolídeos tem função bacteriostática, ou seja, os macrolídeos inibem a replicação bacteriana, no caso deles inibindo a síntese proteica da bactéria ao se ligarem à subunidade ribossômica 50S (ANTHONY; THOMS, 2005), mais

especificamente ligando-se a um segmento específico de seu alvo, que é o RNA 23S, e bloqueando o túnel de saída a partir do qual emergem os peptídeos nascentes (RYOU; COEN, 2009). A eritromicina funciona contra uma série de micro-organismos, mas é mais eficaz contra bactérias Gram-positivas, como é o caso da *Propionibacterium acnes* (ANTHONY; THOMS, 2005).

Embora de ação bacteriostática, a eritromicina também pode apresentar ação bactericida (matando a bactéria) quando em concentrações altas ou quando utilizada contra micro-organismos altamente sensíveis (P.R. Vade-mécum).

A eritromicina é normalmente bem tolerada pela pele, assim como a clindamicina (que será melhor discutida posteriormente), e diversos estudos controlados e randomizados mostram a redução de 46 a 70% das lesões inflamatórias após o uso (KRAFT; FREIMAN, 2011).

São fabricadas pomadas que se valem da combinação da eritromicina com outros agentes. Há, por exemplo, a combinação de peróxido de benzoíla 5% com eritromicina base 3% (m/v). As reações adversas da eritromicina tópica podem incluir sensação de queimação durante a aplicação, ressecamento e irritação da pele, e ainda há a possibilidade de dermatite alérgica de contato, que é uma reação incomum. Para reduzir a possibilidade de o paciente desenvolver reações adversas, preparados tópicos em gel a base d'água são preferidos (KOREN, 2012).

Seu uso em combinação com o peróxido de benzoíla pode aumentar a redução da população de *P. acnes*, reduzir a emergência de populações resistentes de *P. acnes*, e pode aumentar a eficácia em comparação com o uso separado de ambas as substâncias (ROSSO, 2012).

A eritromicina também pode ser utilizada como antibiótico oral, geralmente a doses de 500 mg, duas vezes ao dia. É um tipo de medicação seguro para gestantes e crianças, com principal reação adversa sendo a irritação do trato gastrointestinal e 42% dos pacientes que fazem uso dessa substância podem mostrar resistência à *P. acnes* (sendo na verdade o antibiótico que mais comumente pode conduzir à resistência bacteriana, quando comparado aos outros). A eritromicina leva a uma diminuição do número de bactérias nos folículos e possui ação anti-inflamatória devido à diminuição da população bacteriana, mas também por

ações inerentes a essa, como a supressão da quimiotaxia de leucócitos (KRAFT; FREIMAN, 2011).

Na administração sistêmica da eritromicina, sua eficácia é comparada à das tetraciclina, embora as chances de haver resistência bacteriana sejam maiores no uso da eritromicina. Como visto, o efeito-adverso mais comum é a irritação do trato gastrointestinal, e esta pode ser aliviada em certo grau com a ingestão da droga com comida ou leite (THIBOUTOT, 2000).

O surgimento de cepas de bactérias causadoras da acne resistentes a antibióticos é um problema emergente, e por mais que seja conhecido, milhões de prescrições desta classe de remédios para o fim de terapia antiacne são receitadas por médicos anualmente. Os estudos que mostram a existência de cepas de *P. acnes* resistentes a antibióticos, começaram principalmente em 1979, com a resistência justamente à eritromicina e à clindamicina. As recomendações atuais para a prevenção dos problemas relacionados à resistência bacteriana são a do uso de antibióticos só como terapia combinada, com a aplicação de peróxido de benzoíla e/ou retinoides, buscando limitar, sempre que possível, a duração do curso de tratamento com antibióticos (HUMPHREY, 2012).

### **Clindamicina**

A clindamicina é derivada de um aminoácido (PARKER; BRUNTON; LAZO, 2005). A lincomicina foi primeiramente elaborada, em 1962, a partir da bactéria *Streptomyces lincolnensis*. Posteriormente, um derivado semissintético da lincomicina — a clindamicina — foi obtido (LIMA, 2008).

Sua ação é bem próxima à da eritromicina, se ligando no mesmo sítio da subunidade 50S que esta e, assim como ela, inibe a síntese proteica interferindo na formação de complexos de iniciação e com reações de translocação de aminoacil. A clindamicina pode gerar resistência bacteriana, o que pode ocasionar resistência-cruzada a macrolídeos, como à eritromicina (DECK; WINSTON, 2012).

A clindamicina é um antibiótico de uso tópico no combate à acne, e apresenta boa atividade *in vitro* contra a *P. acnes*. Está disponível em combinações com outros fármacos tópicos, como a tretinoína e o peróxido de benzoíla (ROBERTSON; MAIBACH, 2012).

Estudos mostram também que a combinação de adapaleno 0,1% com clindamicina 1% resulta em efeitos superiores aos de uso individual da clindamicina 1%. A combinação clindamicina 1% com peróxido de benzoíla 5% também é largamente utilizada e com efeitos superiores aos de utilização de cada um dos ativos individualmente. A adição de tretinoína 0,025% ao fosfato de clindamicina 1,2% também se mostrou eficaz, e o uso de clindamicina e eritromicina em conjunto com acetato de zinco pode não aumentar a eficácia dos antibióticos, mas pode resultar em menores chances de desenvolvimento de cepas de bactéria resistentes (RATHI, 2011).

Sabe-se que seu espectro como antibiótico é extremamente similar ao da eritromicina e que a clindamicina possui maior eficácia no combate a micro-organismos anaeróbicos (LIMA, 2008).

A clindamicina é mais ativa contra cocos Gram-positivos, dentre eles diversos estafilococos resistentes à penicilina e muitas bactérias anaeróbicas (RANG et al, 2003).

Nos últimos anos, o uso da clindamicina como antibiótico tópico no combate à acne foi muito difundido, principalmente devido ao aumento no número de populações de *P. acnes* resistentes à eritromicina. Embora saibamos atualmente que a clindamicina também pode induzir resistência bacteriana, e que a prevalência destes casos é grande devido ao número de usuários da substância, o uso tópico da clindamicina tem se sustentado nos últimos anos em comparação com o da eritromicina (ROSSO, 2012).

Assim como a eritromicina, a clindamicina é primariamente considerada bacteriostática, embora possua eficácia bactericida quando usada em altas quantidades ou quando usada contra micro-organismos altamente suscetíveis (P.R. Vade-mécum).

Alguns efeitos adversos da administração oral da clindamicina também podem ser relatados, embora com frequência menor, após aplicação tópica, como é o caso da diarreia, dor abdominal, sangue nas fezes e colite. Irritação da pele durante administração tópica também é comum, assim como quando em uso de qualquer outro antibiótico tópico (THIBOUTOT, 2000).

### **Sulfametoxazol + Trimetoprima**

A associação de sulfametoxazol com a trimetoprima é considerada como um antibiótico alternativo na terapia antiacne, não sendo tão usada quanto outros antibióticos orais. Devido a certos riscos à saúde e a necessidade frequente de uso da associação de sulfametoxazol + trimetoprima para casos de infecções sistêmicas causadas por *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade, este medicamento só é usado em pacientes com acne *vulgaris* refratária. Há vários efeitos adversos que podem ser causados por essa droga, como síndrome de hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reações hematológicas, como agranulocitose, trombocitopenia e pancitopenia (ROSSO, 2012).

O sulfametoxazol é análogo estrutural do PABA (ácido para-aminobenzoico) que inibe por competição a diidropteroato sintetase, uma enzima bacteriana responsável à incorporação do PABA ao ácido diidrofilico, levando à diminuição deste e, por conseguinte, do ácido tetraidrofilico metabolicamente ativo, que é um co-fator da síntese de purinas, DNA e timidina. As bactérias que sintetizam ácido fólico são as sensíveis (P.R. Vade-mécum).

Já a trimetoprima é um base fraca lipófila e bacteriostática, que se une — assim inibindo — à diidrofolato redutase, esgotando o folato, que interfere na síntese proteica bacteriana e na produção de ácido nucléico. Como ambos os ativos (a trimetoprima e o sulfametoxazol) inibem o tetraidrofolato em passos diferentes, eles funcionam de modo sinérgico (P.R. Vade-mécum).

Essa é uma forma de terapia sistêmica (através de administração oral) e a trimetoprima é 20 a 100 vezes mais potente que o sulfametoxazol, embora seus espectros antibacterianos sejam similares. O uso individual da trimetoprima pode levar à cepas resistentes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (PARKER; BRUNTON; LAZO, 2005).

### **Azitromicina**

A azitromicina também é um macrolídeo, assim como a eritromicina, sendo derivada semissintética desta, por adição de um nitrogênio metilado ao anel de lactona da eritromicina (DECK; WINSTON, 2012). É formada por um anel de lactona (assim como todos os macrolídeos) com 15 membros.

É geralmente menos ativa que a eritromicina contra microorganismos Gram-positivos, com atividade bacteriostática por ligar-se reversivelmente a subunidades ribossomais 50S de organismos sensíveis (PARKER; BRUNTON; LAZO, 2005).

De acordo com o P.R. Vade-mécum, a azitromicina bloqueia a união do RNA transportador ao local doador e evita a translocação de peptídeos do local receptor ao local doador, impedindo a síntese proteica. Tem espectro bastante variado de bactérias, sendo eficaz tanto às anaeróbias (como a *Propionibacterium acnes*) quanto a bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas.

Sua administração é como antibiótico oral, e tem a grande vantagem em comparação aos outros macrolídeos por não ter numerosas interações com outras drogas, diferente da eritromicina e da claritromicina (COOPER et al., 2007).

As suas principais diferenças em comparação aos outros macrolídeos residem em suas propriedades farmacocinéticas. Uma dose de 500 mg da droga, por exemplo, produzem concentrações séricas relativamente baixas (de 0,4 mcg/mL), mas tem ótima penetração em tecidos e fagócitos, e é lentamente eliminada dos tecidos, o que confere a ela uma meia-vida de eliminação de aproximadamente três dias. Possui rápida absorção e boa tolerabilidade após administração oral (DECK; WINSTON, 2012). Também tem menos chances de causar irritação do trato gastrointestinal, sendo melhor administrada com estômago vazio para aumentar sua absorção (ROSSO, 2012).

A posologia geralmente recomendada por dermatologistas para o tratamento da acne *vulgaris* consiste na administração oral de 500 mg por dia durante 3 dias por semana (FIGUEIREDO et al., 2011). Essa administração com intervalos é interessante, já que, como vimos, a liberação da azitromicina pelos tecidos é lenta, e com esse tipo de administração, podem ser mantidas baixas concentrações séricas do medicamento ao passo que este continua a agir, sendo lentamente liberado pelos tecidos (ROSSO, 2012).

A azitromicina oral é considerada como terapia antibiótica alternativa, assim como a de sulfametoxazol + trimetoprima. Quatro estudos abertos e dois testes clínicos investigador-cego demonstram que a azitromicina é realmente efetiva no tratamento da acne *vulgaris*. É considerada terapia alternativa já que esta droga é utilizada em diversos outros casos (como vimos anteriormente), e fica reservada para casos mais seletos de acne, para evitar organismos antibiótico-resistentes (ROSSO, 2012).

## **Tetraciclinas**

As tetraciclinas são uma classe de antibióticos orais que possuem função bacteriostática, já que inibem a síntese proteica. Sua ingestão não deve ser feita junto com alimentos, nem com antiácidos, por formarem complexos quelados com íons bivalentes e trivalentes (ANTHONY, 2005).

São formadas pela fusão de quatro anéis benzênicos com diversos substituintes, e podem ser divididas em tetraciclinas de três gerações. As que mais importam para o nosso estudo da terapia antiacne são a tetraciclina, que é de primeira geração, e a minociclina e doxiciclina, ambas de segunda geração. Embora tenham amplo espectro de ação, são particularmente mais eficazes contra bactérias Gram-positivas (LIMA, 2008).

As tetraciclinas entram no micro-organismo em parte pelo processo de difusão passiva e em parte por transporte ativo, dependente de energia. Os organismos suscetíveis concentram a droga em seu interior, que se liga reversivelmente à subunidade ribossomal 30S, bloqueando a ligação do aminoacil-RNA<sub>t</sub> ao sítio acceptor no complexo RNAm-ribossomo (DECK; WINSTON, 2012).

A tetraciclina (500 mg – 1 g/dia), a minociclina (50 – 200 mg/dia), a doxiciclina (50-200 mg/dia) e a limeciclina (150-300 mg/dia) possuem relatos, nessas posologias, de grande eficácia no combate à acne (RATHI, 2011). Rang et al. (2003) também afirmam a eficácia do uso das tetraciclinas no tratamento da acne e Cooper et al. (2007) também comentam o papel importante do uso das tetraciclinas como terapia sistêmica no combate à acne, principalmente em casos mais severos.

A tetraciclina é um antibiótico largamente utilizado devido ao seu preço baixo, sua boa eficácia e por ser uma terapia segura. A tetraciclina, além de seu papel antibiótico, é muito boa para a acne devido, também, à sua atividade anti-inflamatória. A minociclina tem melhor absorção pelo trato gastrointestinal que a tetraciclina e a doxiciclina, além de ser menos fotossensibilizante. O uso das tetraciclinas tem um comum efeito adverso, que é o desenvolvimento de candidíase vaginal (PARKER; BRUNTON; LAZO, 2005).

A tetraciclina tem grande eficácia contra a acne por conseguir atravessar os queratinócitos e sebócitos, chegando ao canal folicular. A doxiciclina e minociclina, ambos lipofílicos, também apresentam boa penetração na unidade pilossebácea, sendo esta última

geralmente eficaz em casos de acne não responsivos a outros antibióticos orais. Estes antibióticos, principalmente a tetraciclina e a doxiciclina, costumam gerar resistência bacteriana (THIBOUTOT, 2000).

Assim como a eritromicina, de acordo com Kraft e Freiman (2011), as tetraciclinas reduzem o número de *P. acnes* no folículo pilosebáceo e ajudam a diminuir também, por esse motivo, as citocinas inflamatórias produzidas por indução da bactéria. Além disso, eles apresentam ações inerentes a essa característica, que também diminuem a inflamação.

### **Sulfacetamida**

Segundo o P.R. Vade-mécum, a sulfacetamida é um agente antimicrobiano, derivado sulfamídico bacteriostático de amplo espectro, que inibe de maneira competitiva a diidrolato sintetase. As bactérias mais sensíveis a essa terapia são as que produzem seu próprio ácido fólico. Sua ação é antagonista à do ácido aminobenzóico (PABA).

A sulfacetamida é um derivado da sulfanilamida, e é usada como ingrediente no combate à acne tanto em fórmulas onde ela é o único ingrediente ativo, quanto combinada ao enxofre (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2005).

O seu uso como solução a 10% de sulfacetamida sódica em base aquosa, sem a adição de enxofre, é muitas vezes preferido por não induzir tantos efeitos adversos, como irritação da pele. Seu uso é contraindicado para pacientes com sensibilidade conhecida a sulfonamidas e é uma forma de terapia antiacne tópica (THIBOUTOT, 2000).

### **Ácido azelaico**

O ácido azelaico, 1,7 heptandicarboxílico ou ácido nanodioico é um ácido dicarboxílico saturado de ocorrência natural, que é usado como forma de terapia tópica antiacne, geralmente à concentração de 20% como creme. Além do tratamento da acne, o ácido azelaico pode ser recomendado para diversas outras condições, como melasma e até mesmo melanoma cutâneo maligno (FITTON; GOA, 1991).

O ácido zelaico possui ações comedolíticas e de regulação da proliferação perturbada dos queratinócitos, além de diminuir a colonização bacteriana diretamente nos folículos e

reduzir o percentual de ácidos graxos livres no sebo. Penetra facilmente pela pele, daí sua grande eficácia contra a acne (P.R. Vade-mécum).

Sua eficácia em creme a 20% pode ser comparada à do peróxido de benzoíla em gel a 5%, à da tretinoína em creme a 0,05%, à da pomada de eritromicina a 2% e ao gel de clindamicina a 1%. Geralmente é bem tolerado também por peles mais escuras, e pode até mesmo apresentar efeitos benéficos sobre a hiperpigmentação pós-inflamatória, muito comum em pacientes com pele acneica (COLEY; BERSON; CALLENDER, 2011).

O ácido azelaico é eficaz tanto contra lesões inflamatórias quanto contra as não inflamatórias, apresentando poucos efeitos adversos e sendo uma forma efetiva de monoterapia contra casos de acne leve a moderados. Já em casos de acne moderados a severos, seu uso em combinação com outras formas de tratamento, como a administração de minociclina também pode ser eficaz contra a acne. Geralmente é também um ativo de preferência no tratamento de acne em gestantes, devido a um favorável perfil de segurança e efeitos adversos, não sendo teratogênico e não induzindo resistência em *P. acnes* (GRAUPE et al, 1996).

### **Ácido picolínico**

O uso de ácido picolínico em gel a 10% (m/v) é uma forma possível de terapia antiacne. O ácido é um metabólito intermediário do aminoácido triptofano, com propriedades antibacterianas, antivirais e imunomodulatórias. Sua eficácia sobre as lesões tanto inflamatórias quanto não inflamatórias é boa a essa concentração, com uso duas vezes ao dia (RATHI, 2011).

No estudo de Heffernan, Nelson e Anadkat (2006), o ácido picolínico em gel a 10% foi aplicado na face duas vezes ao dia por 12 semanas, e após esse período, a redução das lesões foi notável. Houve redução de 55,5% das lesões inflamatórias e 59,7% das lesões não inflamatórias, sendo considerado uma terapia segura, não apresentando efeitos adversos sérios nem alterações significantes nos achados laboratoriais.

### **Dapsona**

A dapsona é uma sulfona com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, e seu gel a 5% tem sido demonstrado como tratamento seguro e eficaz em acne leve a moderada, tanto como monoterapia quanto quando em combinação com outras substâncias (RATHI, 2011).

A formulação em gel com base aquosa de dapsona a 5% permite a eficácia do produto com segurança, devido a uma mínima absorção sistêmica quando a substância é usada de forma tópica. Os estudos mostram diminuição nas lesões totais da acne (tanto inflamatórias quanto não inflamatórias) após 12 semanas de uso da substância na face duas vezes ao dia em indivíduos de pelo menos 12 anos de idade. A melhora do quadro da acne costumava acontecer, nesse estudo, em aproximadamente duas semanas, mas as mudanças estatisticamente significativas se tornavam mais aparentes a partir de quatro semanas. O gel de dapsona foi bem tolerado e não foram notadas alterações nos valores dos exames laboratoriais (DRAELOS et al, 2007).

### **Enxofre**

O enxofre é uma substância muito comumente usada no tratamento tópico da acne, principalmente em preparações vendidas sem a necessidade de prescrição médica (KRAFT; FREIMAN, 2011). Seu uso data desde os tempos de Cleópatra, sendo usado por suas propriedades secativas e antibacterianas. Pode ser usado também para outras condições, como dermatite seborreica e rosácea, e está disponível em diversas formulações, em forma de sabonetes, espumas, cremes, loções e máscaras (KERI; SHIMAN, 2009).

Sua eficácia sobre a acne é resultado de sua ação queratolítica, devido à formação de sulfeto de hidrogênio, numa reação que depende da interação direta entre partículas de enxofre e queratinócitos (LIN; REIMER; CARTER, 1988).

### **Adapaleno**

O adapaleno é um dos retinoides utilizados no tratamento de acne a partir da aplicação tópica. Assim como outros retinoides tópicos, sua ação antiacne baseia-se no controle da hiperproliferação dos queratinócitos, redução da obstrução dos folículos pilosebáceos e

reduzindo microcomedões e outras lesões, tanto inflamatórias quanto não inflamatórias (RATHI, 2011).

O adapaleno é um derivado de ácido naftoico e se liga aos receptores de ácido retinoico, presentes principalmente na zona de diferenciação terminal da epiderme (camadas mais superficiais), modulando a diferenciação celular com mais eficácia que a tretinoína e tendo efeitos anti-inflamatórios comprovados em testes *in vitro* e *in vivo* (BROGDEN; GOA, 1997). O adapaleno é um retinoide de terceira geração, disponível nas concentrações de 0,1 a 0,3%, e que se liga fortemente aos RAR- $\beta$  e ao RAR- $\gamma$  (HUI; SHALITA, 2011).

Embora se ligue aos receptores nucleares de ácido retinoico como a tretinoína, diferente desta, o adapaleno não se une à proteína transportadora de ácido retinoico. Sua ação anti-inflamatória pode se dar devido à inibição de respostas quimiocinéticas de leucócitos polimorfonucleares e do metabolismo lipoxidativo do ácido araquidônico (P.R. Vademécum).

Estudos de Shalita et al (1996) demonstraram que o uso de adapaleno a 0,1% se mostrou mais eficaz no tratamento da acne e trouxe menos efeitos adversos que o uso de tretinoína (outro retinoide tópico) a 0,025%.

O uso do adapaleno 0,1 % combinado com o peróxido de benzoíla 2,5% também se mostrou um eficaz ingrediente no combate à acne, com ações superiores ao uso de ambas as substâncias individualmente (THIBOUTOT et al, 2007).

Outro ponto positivo no uso do adapaleno em preparados a serem aplicados na pele no tratamento da acne *vulgaris* é sua maior estabilidade à luz e à oxidação quando comparado à tretinoína (MARTIN et al, 1998).

### **Tretinoína**

A tretinoína foi o primeiro retinoide tópico aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), e tem ampla utilização desde então. Ela está disponível em diversas concentrações e nas formas de pomadas, compressas, gel de microesfera, loções, cremes (também na forma de polímero) e na forma líquida (HUI; SHALITA, 2011).

Segundo o P.R. Vade-mécum, a tretinoína (também chamada de vitamina A ou ácido transretinoico) atua sobre receptores nucleares de células alvo e estimulam a renovação da epiderme por estímulo de mitose. Essa característica ajuda a prevenir e a tratar as lesões trazidas pela acne, especialmente dos graus I, II e III, quando há predominância de comedões, pápulas e pústulas.

Suas propriedades comedolíticas já são provadas e largamente utilizadas por seus resultados benéficos no tratamento da acne. Essa propriedade se deve também à inibição da atividade da transglutaminase, prevenção da obstrução dos folículos, drenagem e expulsão do excesso de sebo e da *P. acnes* e manutenção de um ambiente mais aeróbio, o que contribui para a diminuição da proliferação da bactéria causadora. Além disso, a tretinoína possui funções próprias relacionadas ao controle da inflamação, dentre elas a modulação da função fagocítica dos macrófagos, supressão da liberação de espécies de oxigênio citotóxicas, supressão da liberação de óxido nítrico, inibição da degranulação em células fagocíticas e inibição da liberação de enzimas proteolíticas de neutrófilos (SCHMIDT; GANS, 2011).

### **Tazaroteno**

O tazaroteno é membro da família dos retinoides de terceira geração (assim como o adapaleno), que regula os queratinócitos e possui significativo efeito na redução das lesões da acne, sem apresentar muitos efeitos adversos. O tazaroteno pode ser encontrado nas formas de creme e gel nas concentrações de 0,05% e 0,1% (HUI; SHALITA, 2011).

O tazaroteno normaliza a diferenciação dos queratinócitos, reduz sua proliferação e diminui a expressão de marcadores de inflamação, sendo por isso muito indicado para o tratamento da acne (SAPLE et al, 2004).

Sua forma ativa (na qual o tazaroteno se transforma por desesterificação na maioria dos sistemas biológicos) é o ácido tarazotênico. Sua aplicação pode causar sensação transitória de dor e prurido, sendo usado no tratamento de alguns casos de psoríase e de acne (P.R. Vade-mécum).

### **Isotretinoína**

A isotretinoína, ou ácido 13-cis-retinoico, está disponível em sua forma tópica e em sua forma sistêmica no tratamento da acne. Embora sua aplicação tópica não seja a terapêutica utilizada nos Estados Unidos, em diversos outros países esta terapia é usada, às vezes em combinação com a eritromicina (HUI; SHALITA, 2011).

A isotretinoína está disponível por meio de administração sistêmica, e é a maior escolha para o tratamento de formas mais severas e resistentes a outras terapias da acne. Seu uso sistêmico pode levar não só a uma grande melhora nos casos da acne como também remissão da condição por longos períodos (OSOFSKY; STRAUSS, 2011).

A terapia a base de isotretinoína oral é recomendada tanto para os casos mais severos de acne nodulocística, como também para os casos ao menos moderados que se mostram resistentes à terapia convencional. Devido aos diversos efeitos adversos que vêm com o uso da isotretinoína sistêmica, um bom monitoramento do estado de saúde do paciente, seleção rigorosa e aconselhamento antes do início da terapia são indicados (RATHI, 2011).

De acordo com o P.R. Vade-mécum, a isotretinoína diminui a queratinização e a secreção de sebo por parte das glândulas sebáceas, diminuindo seu tamanho. Tem rápida absorção pelo trato gastrointestinal, principalmente quando ingerida com alimentos. Dentre os vários metabólitos originados a partir da biotransformação hepática da substância, a 4-oxi-isotretinoína é a mais importante.

A isotretinoína age na acne, de modo geral, combatendo cada um dos fatores etiopatogênicos envolvidos, como diminuição da produção sebácea, diminuição da população de *P. acnes*, regulação da queratinização folicular anormal e supressão da inflamação. Os efeitos adversos mais comuns durante o uso desta droga incluem hipertrigliceridemia, pancreatite, hepatotoxicidade, defeitos na condição sanguínea, hiperostose, fechamento epifisário prematuro, cegueira noturna, dermatite, ressecamento dos olhos, nariz, lábios e pele. Outros efeitos mais graves e menos comuns na pele incluem síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme. Além disso, a droga tem grande potencial teratogênico. Por isso, antes, durante e até certo tempo após o curso do tratamento, testes de gravidez e métodos de contracepção devem ser adotados por mulheres em idade reprodutiva e que não passaram por histerectomia (KRAFT; FREIMAN, 2011).

A dosagem de administração da isotretinoína oral varia de 0,5 a 1 mg/kg/dia. Geralmente os médicos iniciam doses mais baixas e vão aumentando no decorrer do

tratamento, conforme o paciente vai se acostumando com os efeitos da droga. O mais importante quando se fala da dosagem, é cumprir uma dose acumulada total de 120 a 150 mg/kg, o que tende a diminuir substancialmente as chances de recidiva da acne (OSOFSKY; STRAUSS, 2011).

### **Terapia Hormonal**

No caso de mulheres cuja acne tem, provavelmente, fundo hormonal (com hiperandrogenismo adrenal ou ovariano medicamente provados), a terapia hormonal é recomendada. O maior objetivo deste tipo de terapia é prevenir os efeitos androgênicos sobre as glândulas sebáceas (RATHI, 2011).

Segundo Kraft e Freiman (2011), a terapia hormonal pode ser usada como terapia de segunda linha em mulheres com acne, mesmo que não tenham anormalidades hormonais. Estudos clínicos mostram que nódulos profundos no pescoço e área inferior da face são bem responsivos a esse tratamento.

A terapia hormonal no tratamento da acne data do início da década de 1990 (KERI; SHIMAN, 2009). Essa terapia inclui contraceptivos orais e antagonistas de andrógenos, como o acetato de ciproterona, flutamida e espironolactona (THIBOUTOT; CHEN, 2003).

O uso de contraceptivos orais costuma ser associado a outras terapias mais convencionais, e são efetivos, seguros e de fácil uso. Estas drogas têm um componente estrógeno e um componente progestina. O estrógeno atua de modo sistêmico e tópico ao diminuir a produção de sebo por parte das glândulas sebáceas. Estrógenos também funcionam num esquema de retroalimentação negativa no hipotálamo, inibindo a produção de LH e FSH. Além disso, diminui a quantidade de testosterona livre que pode se ligar com outros receptores andrógenos (SALVAGGIO; ZAENGLIN, 2010).

Outra forma de terapia hormonal muito usada no tratamento da acne em mulheres é a espironolactona, que funciona como um antiandrógeno e não é recomendada àquelas com problemas renais, não podendo de modo algum ser usada em grávidas (KERI; SHIMAN, 2009). A espironolactona não só bloqueia os receptores androgênicos, como também inibe a biossíntese de andrógenos (KERI; BERSON; THIBOUTOT, 2011). Nos estudos de Goodfellow e colaboradores (2006), o uso da espironolactona em mulheres mostrou bons resultados na diminuição da secreção sebácea. Ela é geralmente usada quando os

contraceptivos orais não estão mostrando resultados. Quando administrada em doses mais altas, a espironolactona é um inibidor de 5 $\alpha$ -redutase, sendo usada no tratamento da acne geralmente em doses que variam de 50 a 200 mg/dia (KRAFT; FREIMAN, 2011).

O acetato de ciproterona foi o primeiro agente bloqueador do receptor andrógeno ser bem estudado e recomendado no tratamento da acne. É mais eficaz em doses maiores e pode ser usado a 2 mg em associação ao etinilestradiol (35 a 50  $\mu$ g) como formulação contraceptiva no combate à acne (RATHI, 2011). Seu uso é desaconselhado por tempo prolongado (ADALATKHAH; POURFARZI; SADEGHI-BAZARGANI, 2011). Um estudo controlado, randomizado, com 128 mulheres mostrou uma redução de 59% das lesões da acne com o uso de acetato de ciproterona a 2 mg e etinilestradiol a 35  $\mu$ g (KRAFT; FREIMAN, 2011).

A flutamida também é um ingrediente eficaz contra a acne quando usado em mulheres com hirsutismo (RATHI, 2011). Ela é um potente antiandrógeno não esteroide, atuando no bloqueio das glândulas sebáceas e podendo ser usadas em outros quadros, como no câncer prostático avançado. É inibidora competitiva da dihidrotestosterona ao se ligar ao receptor andrógeno (KERI; BERSON; THIBOUTOT, 2011). Segundos os estudos de 1998 de Bakos et al, 34,2% das voluntárias apresentaram involução completa da acne e 47,4% apresentaram melhora em mais da metade na intensidade da acne. As voluntárias eram 38 mulheres sadias em idade fértil, com diferentes graus de acne e níveis séricos de andrógenos normais.

Segundo Keri, Berson e Tjiboutot (2011), outras formas de tratamnto hormonal da acne são o uso de glucocorticoides em doses baixas (geralmente de 2,5 a 5 mg de prednisona) e o uso de outros bloqueadores andrógenos, como a busarelina, a nafarelina e o acetato de leuprolida. Como estas últimas substâncias estão associadas a diversos efeitos adversos, geralmente não são indicadas ao tratamento de pacientes com acne.

### **Ingredientes naturais**

Muitas substâncias de origem natural são usadas no tratamento de dermatoses. Com a acne, embora faltem pesquisas suficientes para comprovar a eficácia destes ativos nessa área, há também uma séria de extratos naturais que podem ser utilizados em sua terapia.

Os ácidos oriundos de frutas, como o cítrico, o tartárico, o glucônico, o glicólico, o málico e gluconolactona possuem efeitos esfoliantes à pele, que promovem uma certa melhora da acne. Num estudo em 1992 de Hunt e Barnetson, o uso de gluconolactona mostrou-se mais

efetivo que o placebo e tão efetivo na redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias da acne quanto um preparado a base de peróxido de benzoíla 5%.

Taninos podem ser usados como terapia tópica antiacne por seus efeitos adstringentes. Extrato da cortiça de hamamelis, da cortiça de carvalho-branco e da cortiça da nogueira-comum podem ser usados com essas propriedades. As preparações a base desses ativos devem ser torcidas e pressionadas antes do uso, podendo ser usadas de duas a três vezes ao dia (SHENEFELT, 2011).

O óleo de melaleuca possui propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias *in vitro*, sendo usado para diversas condições, como cortes e mordidas de insetos. Estudos sugerem seu uso contra a *P. acnes*, e quando comparada, num estudo, a eficácia do óleo de melaleuca à do peróxido de benzoíla 5%, ambos representaram melhora significativa nas lesões decorrentes da acne, com a diferença de que o óleo de melaleuca demorou mais para apresentar seus efeitos que o peróxido de benzoíla (ENSHAIEH, 2007).

A administração oral de vitex, 40 mg/dia, pode ser de grande ajuda no tratamento de acne pré-menstrual. Ervas amargas que estimulam a função digestiva, incluindo secreção ácida, podem melhorar a acne. A administração tanto inter quanto externa de *Lemma minor* pode também melhorar o quadro de acne *vulgaris* (SHENEFELT, 2011).

Segundo Bezerra e Gonçalves (2009), outro ingrediente natural com potencial terapêutico para a acne é o própolis, devido à sua boa ação antimicrobiana, além de outras funções que fazem desta substância, um ingrediente muito usado na Cosmetologia.

### **Remoção de lesões**

A remoção de lesões pode tanto ser feita em comedões, quanto em lesões inflamatórias. No caso de comedões, geralmente o procedimento é realizado com o auxílio de uma lâmina com ponta ou com o uso de um extrator de comedões, ambos utilizando-se de força mecânica, com recomendação prévia de uso de retinoides tópicos para facilitar a extração. Os maiores riscos desse procedimento incluem dano ao tecido, extração incompleta e re-enchimento das lesões. No caso de lesões inflamatórias mais profundas, sua aspiração pode ser recomendada, seguida de uma injeção intralesional de esteroides em cistos (RATHI, 2011).

A remoção de comedões baseia-se na remoção simples das lesões com o uso apenas do removedor de comedões em lesões abertas, com pressão para baixo aplicada em direção ao folículo piloso para remover seu conteúdo. No caso de lesões fechadas, fazer um furo, principalmente com agulha 21G, é recomendado para facilitar a extração e fazer da remoção, um processo menos traumático. O uso de força exagerada ou indevida não deve ser feito, já que este pode levar à inflamação da pele e ao potencial de surgimento de cicatrizes (KHUNGER, 2008).

### **Limpeza de pele**

Alvares, Tabora e Alma (2012), assim como outros autores, defendem a realização da limpeza de pele nos diversos graus de acne como terapia associada, que ajuda a prevenir evolução clínica de lesões não-inflamatórias (os comedões) para formas inflamatórias, com traumas mínimos que preservem a área circundante. O uso de extratores de comedões nesses procedimentos são preferidos em comparação à extração por pressão digital, devido aos grandes riscos desta última de prejudicar a cicatrização e poder gerar cicatrizes inestéticas. A limpeza de pele pode ainda se associar ao uso de outras técnicas estéticas, como o uso de LED e a utilização de um *peeling* ultrassônico.

### ***Peelings* químicos superficiais**

Falarei um pouco mais sobre o processo do *peeling* químico posteriormente, ao tratarmos das formas de terapia das cicatrizes deixadas pela acne.

Os *peelings* químicos superficiais podem ser usados como adjuvantes na terapia antiacne. Eles têm esse nome (do inglês *peel*, que significa “descascar”) por induzirem a renovação da camada mais superficial da pele, a epiderme, sem causar cicatrizes, através de uma destruição controlada com o uso de substâncias químicas. Seu uso pode ser interessante em casos de acne por reduzir os comedões, a pigmentação pós-inflamatória e ainda levar a uma melhora em cicatrizes mais superficiais. Um dos agentes mais usados é o ácido salicílico 20-30% por suas ações queratolíticas e anti-inflamatórias, e seu caráter lipofílico que facilmente penetra a unidade pilosebácea. O ácido glicólico em concentrações de 20 a 35% também pode ser usado, por ser um agente eficaz ao provocar descamação mesmo em baixas concentrações, sem provocar toxicidade sistêmica. O ácido tricloroacético de 10 a 15%

também é usado, por ser fácil de preparar e manipular, além de seu preço que é mais baixo. Ele é neutralizado por si só, sem necessitar de um agente para este fim, além de ser fácil perceber quando sua ação já chegou ao ponto de interesse. A solução da Jessner também é comumente usada em *peelings* químicos superficiais (KHUNGER, 2008).

### **Crioterapia**

Como veremos mais a frente, a crioterapia pode ser usada no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides. Mas a crioterapia também pode ser usada no tratamento de acne nodulocística, devido à necrose da epiderme gerada pelas baixas temperaturas dos ingredientes utilizados, e posterior melhora da lesão. Seu uso em peles mais escuras costuma ter o inconveniente dos problemas relacionados à pigmentação, e em todos os tipos de pele, formação de cicatrizes e eritema podem ser efeitos adversos. A crioterapia pode ser feita através do uso de uma solução de dióxido de carbono sólido associado à acetona por dois a dez segundos sobre a lesão com o auxílio de gaze. O uso de nitrogênio líquido por dois a três segundos também é comum (KHUNGER, 2008).

### **Incisão, drenagem e aspiração**

Esse processo é muito usado e indicado para uma melhora mais rápida de cistos, e constitui-se por uma incisão feita por lâmina cirúrgica número 15, cauterização das paredes da lesão com formol 88% e posterior neutralização com solução de iodopovidona. Ao fim, o corticosteroide acetonido de triamcinolona a 5-10 mg/mL pode ser aplicado para reduzir a formação de cicatrizes e fibrose (KHUNGER, 2008).

### **Aplicação de corticosteroides**

O processo de aplicação intralesional de corticosteroides é usado para o tratamento de nódulos e cistos, e provoca redução da inflamação, rápida involução e minimização das chances de se formarem cicatrizes, tudo isso com poucos e incomuns efeitos adversos. O corticosteroide usado costuma ser a triamcinolona, e a injeção é feita com agulha de número 21. Em casos de cistos tensos ao serem palpados, a aspiração prévia pode se fazer necessária,

e uma reaplicação após três semanas é recomendada em lesões que não se resolveram completamente (KHUNGER, 2008).

Segundo Levine e Rasmussen (1983), a utilização de acetono de triamcinolona a concentrações mais baixas (0,63 mg/mL) resultaram na mesma eficácia do que injeções com concentrações mais altas (2,5 mg/mL). Já as recomendações nas obras de Khunger (2008), apontam para a preparação de uma solução constituída por triamcinolona de 2,5-5 mg/mL com solução de lidocaína ou água estéril.

### **Terapia com lasers e luz**

Diversas terapias que se baseiam no uso da luz e de lasers estão sendo usadas para o tratamento de acne ativa, como a luz azul, radiofrequência não ablativa, Luz Intensa Pulsada, Terapia Fotodinâmica e Laser de Corante Pulsado (KHUNGER, 2008).

A fototerapia (com o uso de lasers, luzes e da terapia fotodinâmica) é usada como boa forma de tratar a acne *vulgaris* com poucos efeitos adversos. Ao absorver a luz, a *P. acnes* é destruída por produzir agentes fototóxicos. O uso da luz infravermelha destrói glândulas sebáceas por ação de mecanismos fototérmicos. Nos estudos de Aziz-Jalali, Tabaie e Djavid (2012), o uso de terapia a laser de baixo nível com 630 nm (frequência mais alta) de comprimento de onda é mais eficaz do que o uso da mesma terapia com 890 nm (frequência mais baixa) de comprimento de onda, mediante avaliação após dez semanas.

Nas últimas décadas, a Terapia Fotodinâmica se tornou uma terapia reconhecida no ramo da Dermatologia. Para sua realização, três componentes não podem faltar: a luz, um fotosensibilizador e oxigênio. Os fotosensibilizadores mais usados são ácido 5-aminolevulínico 20% e seu metil éster, sendo o primeiro o mais utilizado atualmente nos EUA (GOLD, 2008).

Ainda segundo Gold (2008), as luzes e lasers utilizados para destruir a *P. acnes* são os Sistemas de Luz Azul (aprovados pela FDA para o tratamento de casos leves a moderados de acne inflamatória, de sucesso amplamente documentado, com estudos de Kawada e colaboradores em 2002 que reportaram melhora em 64% das lesões inflamatórias em 30 pacientes tratados duas vezes por semana durante cinco semanas), os Sistemas de Luz Verde (também usados para o tratamento de lesões inflamatórias de acne *vulgaris*, usando 532 nm de comprimento de onda, que são efetivamente absorvidas pelas porfirinas da *P. acnes*),

Sistemas de Luz Amarela, Sistemas de Luz Pulsada Intensa e Sistema Fotopneumático (uma nova fonte, que utiliza a terapia pneumática com um aparato a vácuo que puxa o tecido para mais perto da fonte de luz). Há ainda as terapias a base de laser, utilizadas na destruição das glândulas sebáceas, com sistemas que incluem lasers próximos ao infravermelho e, possivelmente, aparelhos de radiofrequência.

### **Acne e dieta**

Embora seja largamente tratada como mito e não costume ser levada em conta por dermatologistas na hora de se prescrever algum tratamento para a acne, diversos estudos demonstram relação entre a acne e os hábitos alimentares dos pacientes.

Ismail, Manaf e Azizan conduziram um estudo em 2012, onde buscaram traçar relações entre o que os pacientes com acne comiam, partindo de hipóteses de que dietas com alta carga glicêmica, ingestão de leite e derivados, Índice de Massa Corporal (IMC) e porcentagem de gordura corporal pudessem influenciar os casos de acne. Como resultados, perceberam uma significativa relação entre a ingestão de uma dieta com alta carga glicêmica e desenvolvimento de acne em pacientes com mesmo IMC e gênero. O consumo de leite pelo menos uma vez por semana aumentou em quatro vezes o desenvolvimento de acne quando comparando o grupo teste com o grupo controle, e o consumo de sorvete pelo menos uma vez por semana também mostrou os mesmos resultados. Ingestão de alimentos como iogurte, queijo e nozes não mostrou diferenças significantes entre os grupos.

Kwon e colaboradores, também em 2012, conduziram um estudo de intervenção da dieta em dois grupos de pacientes com acne *vulgaris*, aleatoriamente selecionados, um grupo de controle, que manteve sua dieta normal, e um grupo que aderiu à dieta de baixa carga glicêmica. Este último grupo mostrou resultados muito satisfatórios na melhora das lesões inflamatórias, com melhora de aproximadamente 70,9% 10 semanas após a intervenção dietética quando comparado com a linha de base.

Costa, Moisés e Lage (2010) também revisaram diversos trabalhos literários e traçaram algumas possíveis relações entre a influência da dieta na acne, e relataram que a qualidade daquilo que se come, a ocidentalização dos hábitos alimentares, a hiperinsulinemia, o consumo de leite, dentre outros fatores, podem estar relacionados ao desenvolvimento da acne.

Estudos também mostraram que homens adolescentes que faziam uso de uma dieta com baixa carga glicêmica produziam um sebo com maior relação de ácidos graxos da superfície da pele e ácidos graxos monoinsaturados, e eles também tiveram menos lesões de acne. Como a severidade da acne pode ser relacionada ao estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio, surgiram estudos que relacionavam antioxidantes à acne, e alguns mostraram que realmente em alguns pacientes com acne, os níveis de determinados antioxidantes podem ser menores, reforçando a possível necessidade de suplementação de agentes antioxidantes na dieta destes. Um desses antioxidantes, que se mostrou em níveis mais baixos em pacientes com acne, é a vitamina A. Alguns estudos também mostraram níveis mais baixos de zinco em pacientes com acne, e sua suplementação pode representar certa melhora no quadro geral. Já se sabe atualmente que o zinco promove efeito bacteriostático sobre a *P. acnes* e pode diminuir a produção de TNF- $\alpha$  (BOWE; KESSIDES; SHALITA, 2011).

#### **2.4 Cicatrizes decorrentes da acne**

Aproximadamente 95% dos pacientes selecionados em um estudo que já sofreram com a acne apresentaram algum grau de cicatrizes decorrentes da mesma (O'DANIEL, 2011), e outros estudos demonstram que, em homens, a frequência de cicatrizes deixadas pela acne é de 11% e em mulheres é de 14% (DO; PATEL; KANG, 2011).

Um estudo feito por Kunger e Kumar em 2012, avaliando pacientes adultos (com mais de 25 anos) com pele acneica, mostrou que desses, 76,4% apresentaram cicatrizes da acne. Os tipos de cicatrizes foram também divididos qualitativamente, entre leves, moderadas ou severas, e dentre os pacientes que apresentaram cicatrizes, 69,6% apresentaram marcas leves, 28,1% apresentaram cicatrizes moderadas e 2,3% apresentaram marcas mais severas. O estudo também mostrou ser mais comum a formação de cicatrizes em adultos quando comparados com adolescentes com acne, provavelmente devido à prevalência maior de acne inflamatória nos adultos, e devido a questões de tratamento, que costuma ser atrasado nestes e por suas peles mostrarem maior resistência aos tratamentos.

É também importante ressaltar que, embora faltem estudos que correlacionem a formação de cicatrizes causadas pela acne com uma possível influência genética, geralmente pacientes com estas cicatrizes (principalmente as mais severas), relatam que seus pais também

apresentam essas cicatrizes, principalmente decorrentes de acne na juventude (YO; PATEL; KANG, 2011).

As cicatrizes deixadas na pele de pacientes com acne inflamatória são extremamente incomodativas e geralmente de difícil tratamento, o que costuma representar um desafio (KWOK; RAO, 2012).

Por serem incômodas, as cicatrizes de acne geralmente levam pacientes a procurar tratamento, e podem estar ligadas a casos de sofrimento físico e psicológico para pessoas que possuem tais lesões, principalmente se estas forem adolescentes (SHAMBAN; NARURKAR, 2009).

Vale lembrar que a melhor recomendação para prevenção de cicatrizes da acne é não manipular fisicamente as lesões, o que costuma levar a uma mudança na dinâmica das interações entre vários componentes envolvidos na cicatrização de feridas (DO; PATEL; KANG, 2011).

#### 2.4.1 Formação da cicatriz

O que seria uma cicatriz? A cicatriz é uma porção de tecido fibroso que substitui uma área de tecido normal destruído. No caso das cicatrizes advindas da acne, a cicatriz é resultado de uma cicatrização anormal de um dano no folículo pilossebáceo e no tecido que o circunda. Assim como todas as outras cicatrizes, as provenientes da acne são resultado de várias fases de cicatrização que incluem inflamação, formação de granulação e de tecidos fibrosos, neovascularização, contração da ferida e remodelamento do tecido (DO; PATEL; KANG, 2011).

A primeira fase de formação de cicatrizes é a inflamação. Sua fase aguda costuma durar de 24 a 48 horas, enquanto em alguns pacientes chega a persistir por até duas semanas. Nesta fase, diversas células — como os leucócitos — e diversos fatores — como fatores de crescimento, fatores do complemento e histamina — estão envolvidos. Tudo isso começa com uma vasoconstrição, que leva à parada do fluxo sanguíneo. Depois disso, a vasodilatação substitui a vasoconstrição e leva a eritema resultante. Diversas células (como plaquetas, leucócitos e fibroblastos) liberam mediadores de inflamação, o que prepara a região para a próxima etapa de cicatrização. Estudos demonstram que pacientes que desenvolveram cicatrizes de acne apresentaram inflamação mais forte, lenta e duradoura do que os que não

apresentaram cicatrizes, e que há uma forte ligação direta entre a inflamação e a severidade das cicatrizes (FABBROCINI, 2010 & DO; PATEL; KANG, 2011).

A segunda fase representa a formação de tecido granuloso, que inclui angiogênese (formação de novos capilares) e reparação de tecidos danificados. As respostas celulares envolvidas nesse processo costumam acontecer de três a cinco dias após o ferimento. Para manter a nutrição da ferida com oxigênio, se faz necessária a revascularização. Diversos fatores são liberados nessa etapa, como fatores de crescimento derivados de plaqueta, fatores de crescimento de fibroblastos, fatores de transformação do crescimento  $\alpha$  e  $\beta$ , que acabam por estimular proliferação e migração de fibroblastos e nova síntese de colágeno, elastina e proteoglicanas. De início, a porcentagem de colágeno nas cicatrizes recém-formadas é de 20% apenas de colágeno tipo I e predominantemente colágeno tipo III, ao passo que em cicatrizes já maduras a proporção de colágeno é similar à de peles não feridas (FABBROCINI, 2010 & DO; PATEL; KANG, 2011).

A última fase da cicatrização é o remodelamento da matriz, um processo dinâmico de deposição e mudanças na matriz extracelular. Colagenases e outras substâncias colaboram para a construção de um meio com colágeno mais próximo do da pele não ferida, principalmente pela troca de grande parte do colágeno tipo III por colágeno tipo I. Fibroblastos e queratinócitos produzem enzimas, como metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais destas, que interagem numa cascata lítica que permite o remodelamento da matrix extracelular (FABBROCINI, 2010 & DO; PATEL; KANG, 2011).

#### 2.4.2 Classificação e morfologia

Podemos dividir basicamente o tipo de cicatriz formada entre as atróficas (associadas à perda de colágeno) e as que são chamadas de hipertróficas e queloides (FABBROCINI et al, 2010). As atróficas, segundo O'Daniel (2011) são, de longe, as mais comuns decorrentes da acne.

As lesões cicatriciais hipertróficas e queloides são mais comuns em pacientes com pele negra, ocorrendo principalmente no tronco, com diminuída ação de colagenase e excessiva deposição de colágeno, o que as torna elevadas e firmes. A principal diferença entre ambas é que as cicatrizes hipertróficas são geralmente rosadas e se mantêm nas bordas da área

lesionada, enquanto as quelóides estendem os limites de suas bordas, proliferando-se além delas em formas de nódulos rosados e arroxeados (FABBROCINI et al, 2010).

Podemos ver, na tabela abaixo, um esquema com as possíveis lesões cicatriciais nos quadros de acne e suas apresentações.

Tabela 3 – Tipos de cicatrizes e suas características

Tipos de Cicatrizes	Características
<i>Icepick</i>	São cicatrizes profundas e de abertura estreita (com menos de 2 mm), delineado de forma abrubta e se estreita mais na base na derme ou tecido subcutâneo em forma de V.
<i>Boxcar</i>	São cicatrizes de forma que variam de circular a oval, com beiras verticais, parecidas com lesões causadas pela catapora. Podem ser lesões mais superficiais (de 0,1 a 0,5 mm de profundidade) ou mais profundas (com profundidade maior ou igual e 0,5 mm), que não se estreitam na base como as cicatrizes <i>icepick</i> . Geralmente variam de 1,5 a 4 mm de diâmetro.
<i>Rolling</i>	São cicatrizes que possuem uma depressão mais superficial, com aparência ondulante devido a um ancoramento da derme ao tecido subcutâneo, possuindo geralmente de 4 a 5 mm de diâmetro.

Adaptado de Jacob, Dover e Kaminer (2001)

Como muitos pacientes podem apresentar estes três tipos de cicatrizes e sua diferenciação pode se fazer difícil, Dreno e colaboradores introduziram um novo método de classificação das cicatrizes: a escala ECCA (Escala de Avaliação Clínica das Cicatrizes de Acne, em francês). Esta escala divide e classifica as cicatrizes nos tipos apresentados na tabela abaixo:

Tabela 4 – Severidade das cicatrizes e suas características

Tipos de Cicatrizes	Características
Maculares	Essas cicatrizes, como o próprio nome pode nos dizer, não apresentam problemas em seus contornos, mas sim em sua coloração, sendo apresentada por manchas eritematosas ou marcas planas hipo ou hiperpigmentadas.
Leves	Cicatrizes atróficas ou hipertróficas leves, que podem não ser perceptíveis a distâncias sociais maiores ou iguais a 50 cm, facilmente coberta por maquiagem ou pelos próprios pelos faciais ou corporais.
Moderadas	São cicatrizes atróficas ou hipertróficas óbvias a distâncias sociais maiores ou iguais a 50 cm, que não são facilmente cobertas por maquiagem ou pelos, mas que — no caso de serem atróficas — são aplanadas ao serem manualmente esticadas.
Severas	São cicatrizes atróficas ou hipertróficas evidentes a distâncias sociais iguais ou superiores a 50 cm, não facilmente disfarçada por maquiagem e pelos, e que não se aplanam ao serem manualmente esticadas (se forem atróficas).

Adaptado de Dreno e colaboradores (2007)

Entender essas diferenças entre os tipos de cicatrizes é importante na hora do profissional qualificado (geralmente dermatologistas ou cirurgiões plásticos) aplicar a técnica mais adequada no paciente. Veremos nos capítulos a seguir as diferentes formas que temos de tratar as cicatrizes de acne.

#### 2.4.3 Tratamento

O tratamento das cicatrizes deixadas pela acne, atualmente, é bem amplo, incluindo diversas técnicas como *peelings* químicos, procedimentos a laser, preenchimento, dermoabrasão, dentre outras (CALZADA, 2009).

Segundo Do, Patel e Kang (2011), o tratamento das cicatrizes varia bastante de paciente para paciente, tipos de cicatrizes e os custos envolvidos. Para cada tipo de cicatriz costuma ser recomendado um tratamento diferenciado, que envolve produtos de uso médico (como retinoides e corticosteroides), procedimentos cirúrgicos (como excisão *punch* e subscisão), novas tecnologias (como tratamentos a laser e luz), preenchimento de tecido (com substâncias de preenchimento) e outros procedimentos (como crioterapia, microdermoabrasão e *peelings* químicos).

A seguir, seguem algumas das técnicas (explicadas em subcapítulos individuais) mais usadas no caso de reparações de cicatrizes deixadas pela acne.

### **Peelings químicos**

O processo de *peelings* químicos constitui na aplicação de substâncias químicas (geralmente ácidos) na pele, para destruir camadas mais externas e danificadas e acelerar sua renovação. As principais substâncias usadas são os ácidos glicólico, salicílico, tricloroacético, pirúvico e solução da Jessner (FABBROCINI et al, 2010).

Os *peelings* podem ser divididos de acordo com a profundidade que atingem, podendo ser superficiais — quando atingem somente a epiderme —, médios — penetram na derme papilar, podendo ser usados para tratar diversas condições, como cicatrizes superficiais — e profundos — que afetam a derme reticular, podendo ser usados em casos severos de fotoenvelhecimento, cicatrizes e rugas profundas. Como a pele costuma ficar sensível à radiação ultravioleta por certo tempo após o *peeling*, evitar exposição desnecessária ao sol e utilizar filtros solares são recomendações comuns. Dependendo da profundidade do *peeling*, o tempo que demora para ocorrer reepitelialização e completa regeneração dos tecidos varia, de modo que quanto mais profundo for o procedimento, maior o tempo que o paciente deve esperar (RENDON et al, 2010).

O ácido glicólico é um  $\alpha$ -hidroxiácido muito utilizado em soluções para *peelings* (MOY; MURAD; MOY, 1993). Este ácido tem algumas funções conhecidas de controle da produção de melanina (podendo ser útil para tratamento de melasmas), principalmente quando associado a agentes despigmentantes como a hidroquinona (HURLEY et al, 2002). Ele é

predominantemente hidrossolúvel e pode oferecer benefícios para a acne ativa quando aplicado diariamente na pele. O ácido glicólico, assim como outros hidroxiácidos, quando usado em concentrações mais elevadas pode funcionar como ingrediente para *peeling*, sendo importante para o tratamento de diversas condições, como reverter pele fotodanificada, amenizar cicatrizes da acne, dentre outras (MOY; LUFTMAN; KAKITA, 2002). O uso do *peeling* de ácido glicólico se vale geralmente de concentrações que variam de 30% a 70%, e seu uso aos poucos gera cada vez maior tolerabilidade ao agente, podendo ser aplicado até mesmo semanalmente com concentrações crescentes e/ou tempo de aplicação também crescente (HORN; WRONE, 2007).

O ácido salicílico costuma ser usado em *peelings* superficiais, renovando as camadas córnea e granulosa da pele num processo de exfoliação, que, para obter melhores resultados, costuma ser usado de modo seriado (HORN; WRONE, 2007). Ele age deste modo por remover lipídeos intercelulares que são covalentemente ligados ao envelope cornificado que envolve os corneócitos da epiderme (FABBROCINI et al, 2010). Segundo Kligman e Kligman (1998) em estudo usando *peelings* de ácido salicílico 30% a base de um veículo hidroetanólico, mostraram-se vantagens distintas deste para renovar peles com danos causados pelo sol, diminuindo manchas, linhas finas e textura áspera. Lee e Kim (2003) também estudaram o uso deste ácido a 30% com aplicação quinzenal durante 12 semanas em pacientes asiáticos com acne, que resultou em diminuição das lesões inflamatórias e não inflamatórias, além de diminuição do grau da acne.

Outra solução muito usada como agente de *peeling* químico é a solução da Jessner, usada como *peeling* superficial leve, e tem a fórmula de Combes, que combina 14 g de resorcinol, 14 g de ácido salicílico, 14 g de ácido láctico 85% (m/v) e 100 mL de etanol 95% (HORN; WRONE, 2007). Sua fórmula é bem tolerada pela pele e foi criada pelo Dr. Max Jessner (daí o nome), e o resorcinol — estruturalmente e quimicamente similar ao fenol — desfaz as ligações duplas da queratina e aumenta a penetração dos outros agentes, enquanto o ácido láctico — um  $\alpha$ -hidroxiácido — promove descamação do estrato córneo ao “descolar” os corneócitos (FABBROCINI et al, 2010).

O ácido pirúvico pode ser usado como agente de *peeling* com profundidade média (HORN; WRONE, 2007). Ele é um  $\alpha$ -cetoácido eficiente no processo de renovação da pele, com propriedades antimicrobianas, queratolíticas e seboestáticas, além de sua habilidade de estimular a síntese de colágeno e de fibras elásticas. É usado para o tratamento de cicatrizes

de acne moderadas em concentrações de 40 a 70% (FABBROCINI et al, 2010). Ele age como um bom ativo em *peelings* devido a seu baixo pKa e pequeno tamanho, que permite uma rápida penetração pela pele. Tem eficácia comprovada no tratamento de diversas condições, como cicatrizes da acne, pele fotodanificada, acne e problemas de pigmentação na pele. Sua aplicação tende a causar queimação intensa, e o período após o *peeling* costuma se caracterizar por eritema, descamação e até mesmo formação de crostas em alguns casos (BERARDESCA et al, 2006).

O ácido tricloroacético (TCA) é usado em *peelings* químicos, principalmente os de profundidade média, e sua concentração mais usada é a 35%, associado a outras substâncias, como ácido glicólico 70%, CO<sub>2</sub> ou solução da Jessner. Também pode ser usado como *peeling* superficial a concentrações de 10 a 20%. Seu uso isolado é atualmente evitado por ter um grande potencial de formação de cicatrizes ou mudanças na pigmentação. Por isso, mesmo disponível em concentrações iguais ou superiores a 50% para uso como *peeling* profundo, o TCA não costuma ser tão usado quanto o *peeling* de fenol (HORN; WRONE, 2007).

Outro uso do ácido tricloroacético largamente aceito e utilizado no tratamento de cicatrizes de acne é o uso de altas concentrações deste (de 65 a 100%) nos locais onde há cicatrizes e a realização de pressão sobre o local. Essa técnica aumenta os resultados clínicos, com rápida cicatrização e menor taxa de complicações decorrentes do procedimento. É chamada de método CROSS (*Chemical Reconstruction Of Skin Scars*, ou reconstrução química de cicatrizes de acne em tradução livre), de acordo com Rendon et al, em 2010). É realizada com a aplicação de altas concentrações de TCA diretamente nas cicatrizes atróficas com compressão forte (LEE et al, 2002).

Outro agente utilizado na formulação de *peelings* químicos profundos é o fenol, que geralmente é usado em mistura com o óleo de cróton, causando rápida desnaturação da queratina e de outras proteínas da epiderme e parte da derme. Sua aplicação é feita dentro de centro cirúrgico, e é frequentemente utilizado como adjunto de outros procedimentos cirúrgicos. Seu uso pode representar grandes resultados no tratamento de cicatrizes de acne, já que este penetra na derme reticular média, estimulando e maximizando a produção de colágeno (RENDOL et al, 2010). Uma forma de aplicação do fenol é com o uso do *peeling* de Baker-Gordon, que pode ser aplicado com ou sem oclusão. A oclusão permite uma penetração mais profunda do agente, levando a efeitos mais drásticos. Por se tratar de um procedimento profundo, o *peeling* de fenol traz consigo diversos efeitos indesejados que devem ser

devidamente explicados ao paciente antes de sua realização. Dentre estes, há a possibilidade de formação de cicatrizes, mudanças na textura, desordens de pigmentação e até mesmo problemas cardiovasculares devido à cardiotoxicidade do fenol. Para diminuir as chances de que esse último aconteça, é recomendada uma boa hidratação do paciente durante o procedimento e monitoramento através de diversos exames, como oximetria de pulso, monitoração da pressão sanguínea, eletrocardiografia contínua, dentre outros (HORN; WRONE, 2007).

### **Subcisão**

Um dos procedimentos usados no tratamento de cicatrizes atróficas de acne é a subcisão, relatada como sendo de grande utilidade principalmente para as cicatrizes do tipo *rolling* (ALAM; OMURA; KAMINER, 2005). É também uma técnica usada para amenizar outras depressões cutâneas, como rugas (ORENTREICH; ORENTREICH, 1995).

Foi uma técnica primeiramente descrita por Orentreich e Orentreich em 1995, mas que atualmente já sofreu algumas modificações e melhoras para a realização do procedimento, que busca desunir as ligações fibrosas a nível subcutâneo, abaixo da cicatriz, levantando-a e estimulando a formação de novo tecido conjuntivo através do processo normal de cicatrização fisiológica da pele.

O procedimento consiste na utilização de uma agulha hipodérmica ou do tipo Nokor, que é inserida sob a cicatriz numa área previamente marcada, acompanhada de movimentos para a frente e para trás, para obter os efeitos previstos. (ALSUFYANI; ALSUFYANI, 2012).

Uma anestesia correta deve ser feita, geralmente com a injeção local subcutânea de lidocaína 1% e epinefrina, nas proporções de 1:100000, e o procedimento é iniciado uma vez que o efeito anestésico e a vasoconstrição máxima são atingidos (JACOB; DOVER; KAMINER, 2001).

O procedimento é simples e realizado no próprio consultório médico, podendo ser combinado com outras formas de tratamento, como laser e *dermaroller*. Os cuidados após a subcisão incluem aplicação de gelo no local tratado no dia da operação e de antibióticos e anti-inflamatórios por cinco a sete dias (CHANDRASHEKAR; NANDINI, 2010).

Em estudo feito por Vaishnani (2008), 15 pacientes de 20 a 25 anos foram submetidos à subcisão em suas cicatrizes de acne com agulha 24G. Todos fizeram 3 sessões com intervalos de 15 dias entre cada uma e foram avaliados por até seis meses após a realização do procedimento, com grandes melhoras na aparência das cicatrizes (de 40 a 80% de melhora) e com poucos efeitos adversos, incluindo edema e hematoma que se resolveram em poucos dias em 13 pacientes.

### **Excisão e elevação**

As técnicas de excisão e elevação por meio de *punch* são importantes opções cirúrgicas como a subcisão. Aquelas são mais usadas em casos de cicatrizes atróficas maiores e mais profundas, como as do tipo *boxcar* e *icepick* (O'DANIEL, 2011).

A recomendação é para cicatrizes que estejam a uma distância de pelo menos 4 a 5 mm entre si, para evitar complicações. A anestesia utilizada é a mesma que nos casos de subcisão (lidocaína 1% + epinefrina). Com o uso de um instrumento de punção (*punch*), o médico faz a excisão apropriada da cicatriz e de suas paredes. Este procedimento pode ser associado a outras técnicas, como enxerto de pele. A técnica de elevação é bem parecida, com a preparação sendo geralmente igual, só que a pele que sofreu excisão é levantada e então costurada à pele, numa altura levemente maior que a da pele normal (JACOB; DOVER; KAMINER, 2001).

A excisão com o método *punch* é mais recomendada para cicatrizes do tipo *icepick* mais profundas e as do tipo *boxcar* mais estreitas (com menos de 3 mm). Em casos de cicatrizes *boxcar* profundas e mais largas (com mais de 3 mm), pode-se escolher tanto a excisão quanto a elevação (DO; PATEL; KANG, 2011).

As técnicas de excisão e elevação têm seus resultados otimizados quando usadas em combinação com técnicas de “renovação” da pele (as famosas técnicas de *resurfacing*). Geralmente essas técnicas são realizadas de seis a oito semanas após a excisão (KHUNGER, 2008).

### **Dermoabrasão e microdermoabrasão**

A dermoabrasão é um processo de “renovação” da pele (técnica de *resurfacing*) que faz uso de uma espécie de lixa, que desgasta e aplaina a pele até a base das cicatrizes (quando usado para o tratamento de cicatrizes), não devendo ir mais profundo do que a junção entre a parte superior e a parte média da derme reticular. O aparelho usado em casos de dermoabrasão no rosto inteiro é elétrico, mas quando feito só em pequenos pontos, pode ser manual. O aparelho manual é também usado no final do procedimento de dermoabrasão completa da pele, para aplainar as bordas e deixar um resultado mais uniforme. O processo, quando feito no rosto inteiro, não pode ser feito sob anestesia local em consultório médico (como no caso de tratamento em alguns pontos específicos), mas sim num centro cirúrgico, com acesso a métodos de ressuscitação emergencial (KHUNGER, 2008).

As cicatrizes de acne superficiais são as que mais se beneficiam com o procedimento de dermoabrasão, enquanto os resultados não são tão bons em cicatrizes mais profundas (ARONSSON et al, 1997).

A melhora de cicatrizes de acne do tipo *boxcar* e *icepick* não é tão boa com o uso da técnica de dermoabrasão. Essa técnica inclui diversos riscos que não são incomuns, como alterações na pigmentação da pele, formação de cicatrizes hipertróficas e quelóides e formação de milia. Outro ponto negativo da dermoabrasão é que grande parte de seus resultados dependem da habilidade do dermatologista ou cirurgião plástico, o que não interfere tanto em outras técnicas de *resurfacing*, como as baseadas no uso de laser, que acabam por ser preferidas quando se leva em conta esse aspecto (JACON; DOVER; KAMINER, 2001).

Outra técnica usada no tratamento de cicatrizes de acne e que pode representar melhoras não só nesse ponto, mas também em diversos outros aspectos da pele é a microdermoabrasão. Ela tem um princípio parecido com o da dermoabrasão, mas nela são usados instrumentos diferentes para uma ação mais superficial, com menos riscos que a primeira. Para a realização da microdermoabrasão não é necessário o uso de anestesia, além de não provocar dor ao paciente e poder ser feita em intervalos curtos, gerando resultados particularmente satisfatórios, mas não tão efetivos quanto os da dermoabrasão. Além disso, a microdermoabrasão não trata cicatrizes profundas. Verificar se o paciente está fazendo uso da isotretinoína ou fez uso desta substância nos últimos seis meses também é necessário, já que este fármaco pode causar uma reepitelialização lenta e maiores riscos para o desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas e queloides (FABBROCINI et al, 2010).

A microdermoabrasão também pode ser benéfica no tratamento da acne ativa, como podemos ver num estudo piloto feito por Lloyd em 2001, que contou com 25 indivíduos com acne de graus II e III, dos quais 24 pacientes completaram o estudo. Dentre estes, 38% experienciaram resultados excelentes, 34% tiveram bons resultados, 17% tiveram resultados moderados e 12% tiveram resultados pobres.

Já outros autores e profissionais defendem a não realização do procedimento em caso de infecções ou outras dermatoses na face. A microdermoabrasão é comumente realizada com um aparelho a vácuo manualmente manipulado pelo profissional, que contem cristais de óxido de alumínio ou uma ponteira diamantada (KUNGER, 2008).

### **Radiofrequência**

A radiofrequência pode ser utilizada para estimular a produção de colágeno na pele e melhorar significativamente a aparência das cicatrizes, simulando o resultado de tecnologias ablativas fracionadas, o que depende da programação da máquina utilizada. A pele se aquece durante o procedimento e isso provoca certa ablação e posterior melhora na aparência das cicatrizes. Os resultados finais máximos são geralmente obtidos após dois a quatro meses, e há casos em que se percebem melhoras instantâneas. Pode ser considerada como uma terapia eficaz para cicatrizes do tipo *icepick* e *rolling*, e até mesmo para as *boxcars* quando feita após subcisão destas (RAMESH et al, 2010).

Sua utilização em cicatrizes atróficas provoca melhores resultados, e testes mostraram que não deve ser usada como terapia única no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, já que só provocam mudanças aos níveis de produção e morfologia das fibras colágenas, sem melhoras na aparência geral das cicatrizes (MESHKINPOUR et al, 2005).

Há o uso da radiofrequência bipolar como tendo efeitos coagulantes para a derme reticular média, ao mesmo tempo que provoca pequenos danos na epiderme (em menos de 5% dela). É por isso uma técnica segura e que apresenta bom resultados, mesmo em cicatrizes mais profundas (TAUB; GARRETSON, 2011).

A radiofrequência é considerada uma técnica não ablativa, e seu uso como técnica de *resurfacing* é diminuído nos dias de hoje, principalmente devido ao advento das terapias a base de laser (KHUNGER, 2008).

### **Tratamento a laser**

Diversos são os tipos de lasers, a duração do pulso, o comprimento de onda e outras características, que não serão abordadas neste trabalho. Focaremos principalmente, de modo geral, nos benefícios sobre as cicatrizes de acne advindos das técnicas com o uso de lasers.

Todos os pacientes com cicatrizes do tipo *boxcar* ou *rolling* são candidatos à terapia de laser, que se divide em técnicas ablativas e não ablativas. Ambos os tipos de técnicas estimulam a síntese de colágeno e contraem as fibras da pele, elevando as cicatrizes atróficas e melhorando sua aparência. As técnicas ablativas têm afinidade por água, e tendem a derreter, evaporar ou vaporizar algumas camadas da pele e promover sua regeneração, removendo o tecido cicatricial danificado. As técnicas não ablativas não possuem tantos efeitos adversos quanto as ablativas, e não requerem tantos cuidados após o procedimento quanto estas, mas também seu resultados não são tão impressionantes e eficazes quanto os das técnicas ablativas, embora sejam ainda muito utilizados no tratamento de cicatrizes de acne e rugas (FABBROCINI et al, 2010).

As técnicas a laser estão gradualmente substituindo outras técnicas ablativas, por possuírem efeitos mais padronizados, menos variáveis. Dentre as técnicas ablativas (que têm como método de ação agir sobre tecidos ricos em água) mais bem sucedidas, temos o laser de CO<sub>2</sub> e o sistema de laser erbium:yag (erbium:granada de ítrio e alumínio), sendo o primeiro aquele que mais depende, dentre as técnicas de laser ablativas, da experiência pessoal do profissional que realiza a técnica (O'DANIEL, 2011).

Nas cicatrizes do tipo *icepick* e *boxcar*, o objetivo dessa terapêutica é de suavizar as bordas e margens da cicatriz, ao mesmo tempo que se estimula a produção de colágeno nas áreas em depressão. Já nas cicatrizes do tipo *rolling*, o objetivo é o de atingir camadas mais profundas para que seja induzido o remodelamento de colágeno, enquanto se enfraquecem as adesões abaixo da base da cicatriz. Nos casos em que essas adesões estão bem ligadas e contraídas, é recomendado que se faça a técnica de subcisão antes do tratamento com laser (KWOK; RAO, 2012).

O modo como o procedimento é realizado, embora tenha certas padronizações entre profissionais da área, variam de acordo com a experiência do médico que realiza a técnica, e as individualidades da pele do paciente. Geralmente após a realização de um *resurfacing* a laser de CO<sub>2</sub>, o paciente deve tomar certos cuidados, como manter folhas de silicone por 72

horas após a realização do procedimento e molhar a região tratada com água gelada por vinte minutos a cada duas ou quatro horas, seguida da aplicação de uma pomada oclusiva. A reepitelialização completa é geralmente atingida após sete a dez dias, a geralmente a maior parte dos pacientes pode voltar às suas atividades usuais após duas semanas. Eritema pode durar de seis a doze semanas e, embora após duas semanas já sejam visíveis as melhoras proporcionadas pelo tratamento, os resultados podem se aperfeiçoar por até dezoito meses depois do *resurfacing* a base de laser para cicatrizes de acne (JACOB; DOVER; KAMINER, 2001).

O uso do laser pode ser feito a partir de um *resurfacing* completo da pele (às vezes chamado de confluyente) ou de modo fracionado, onde múltiplos pequenos canais são formados na pele, como furos de agulha, devido ao processo de fototermólise. Desse modo, diminuem-se os efeitos adversos possíveis e o tempo de afastamento do paciente de suas atividades usuais, além de preservar porções da pele não danificadas ao redor dos microcanais, e permitir um remodelamento de colágeno abaixo da estreita região propositalmente danificada (SARDANA et al., 2012).

Quanto a peles mais escuras (dos tipos IV a VI na escala de Fitzpatrick), 66 a 100% dos pacientes desenvolvem algum nível de hiperpigmentação, sendo mais indicado para esses pacientes o uso de técnicas não ablativas. Em todos os tipos de pele (e principalmente nas mais escuras), efeitos adversos como dor e hiperpigmentação são comuns (COLEY; BERSON; CALLENDER, 2011).

Como as técnicas ablativas fracionadas a laser são menos danosas à pele, seu uso é mais seguro para peles mais escuras, embora mesmo assim testes em pequenas porções da pele devam ser feitos nesses pacientes (KWORK; RAO, 2012).

Quanto às cicatrizes hipertróficas, as terapias de laser podem oferecer alguma melhora. Tanto procedimentos ablativos fracionados quanto os não ablativos devem ser usados com cuidado, porque seus potenciais pró-fibróticos podem deixar a cicatriz elevada ainda mais rígida e grossa. Técnicas ablativas confluentes podem, após cirurgia de excisão, diminuir o tamanho e a espessura da recorrência de cicatriz (KWOK; RAO, 2012).

Embora lasers sejam geralmente bem eficazes para o tratamento de cicatrizes atróficas decorrentes da acne, como já vimos anteriormente, seu uso no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas deve ser limitado a casos mais resistentes a outras formas de

tratamento, já que são bem elevadas as taxas de recorrência da cicatriz (GUPTA; SHARMA, 2011).

### **Enxerto dérmico**

O enxerto pode ser usado para camuflar cicatrizes de acne e tatuagens e para o tratamento de úlceras crônicas nas pernas e cicatrizes de raios X. Após a remoção da epiderme, é feita a “colocação” do enxerto sobre um alicerce que pode ser a cicatriz ou a própria derme (FABBROCINI et al., 2010).

A técnica se baseia em enxertos autólogos de espessura total ou não, geralmente retirados das nádegas ou região auricular posterior. É muito usada em casos de cicatrizes do tipo *icepick* de até 4 mm de diâmetro, de modo que é primeiro feita a excisão da cicatriz e depois é feita a substituição com enxerto retirado pela técnica de *punch* (KHUNGER, 2008).

Embora a região auricular posterior seja a mais utilizada como origem do enxerto, geralmente se enfrenta o problema desta possuir cor e textura desiguais quando comparadas à pele tratada da face. Para uniformizar a aparência geral da pele nesta região, portanto, recomenda-se a realização de dermoabrasão ou *resurfacing* com laser de quatro a seis semanas após a realização do enxerto (JACOB; DOVER; KAMINER, 2001).

### **Enxerto com gordura**

O enxerto de gordura é feito a partir da aquisição de gordura de alguma parte do corpo do indivíduo, e sua posterior aplicação na região a ser tratada. Para melhores resultados, a gordura é inserida na pele em múltiplos locais, permitindo acesso máximo ao aporte sanguíneo. A gordura acaba por normalizar os contornos da cicatriz, exceto onde as ligações cicatriciais impedirem (FABBROCINI et al, 2010).

Assim como outros tipos de preenchimento, que veremos a seguir, o uso da gordura permite resultados imediatos com poucos efeitos adversos, já que não é uma técnica muito invasiva e utiliza material autólogo (KHUNGER, 2008).

Um bom aspecto da técnica, principalmente nos dias de hoje, é que há maior facilidade no acesso à gordura de outras partes do corpo, principalmente com o crescente número de

lipoaspirações atualmente realizadas, que permitem a pronta obtenção do material que pode ser usado, dentre outras coisas, para corrigir contornos da face ou repor área que sofrem com a perda de volume. A maior desvantagem dela consiste na taxa de reabsorção da gordura, que varia de paciente para paciente, e também de acordo com a técnica do cirurgião, podendo representar um decepção tanto para o paciente quanto para o cirurgião (LIVAOGLU; YAVUZ, 2009).

Outras variantes que podem interferir na sobrevivência da gordura na face do paciente incluem sua idade, presença de cicatrizes subcutâneas e grau de deformação. Para diminuir inflamação e fibrose, procedimentos secundários devem ser realizados somente após seis meses (HUBERT; BUCKY, 2007).

### **Preenchimento**

Há diversos tipos de materiais utilizados no preenchimento de cicatrizes de acne atróficas, que podem ser tanto de ordem autóloga (como os enxertos de gordura já vistos e o colágeno autólogo), quanto de origem não biológica, como ácido hialurônico e silicone (FABBROCINI et al, 2010).

Os preenchedores dérmicos são utilizados para repor o volume que é perdido nas cicatrizes atróficas. Diversos são os tipos substâncias usadas no preenchimento, e as que teoricamente produziram maiores efeitos seriam as que estimulassem a síntese de colágeno no tecido da região ao redor da aplicação, provocando efeitos mais duradouros. A maior parte dos ativos usados para preencher as cicatrizes, assim como linhas de expressão, tem duração limitada a alguns meses, e requerem frequentes reaplicações, o que aumenta os custos de tratamento. Ácido hialurônico é uma dessas substâncias muito usadas no preenchimento, mas que possui curta duração. Dentre os ingredientes de longa duração na pele, temos a hidroxiapatita de cálcio e o PLLA, ou ácido poli-L-lático (O'DANIEL, 2011).

As partículas de hidroxiapatita de cálcio são grandes, e para isso são usadas em grandes áreas de cicatrizes do tipo *rolling* mostrando bons resultados, e costuma ter seu efeito por até um ano. Injeções com agentes mais espessos devem ser injetadas acima da junção dermoepidérmica, enquanto injeções de colágeno (que costumam durar de dois a três meses) e de ácido hialurônico (que costumam durar de quatro a seis meses) podem ser aplicadas logo abaixo de cicatrizes do tipo *icepick* e *boxcars* (ALAM; DOVER, 2007).

Geralmente podem ser usados em todos os tipos Fitzpatrick de pele, podendo ocorrer leve discromia no local de aplicação em pacientes com peles mais escuras, sem efeitos adversos mais graves reportados (COLEY; BERON; CALLENDER, 2011).

### ***Needling***

O procedimento de *needling*, também chamado de terapia de indução de colágeno, consiste no rolamento de um aparelho com centenas de agulhas que provocam milhares de pequenos danos à pele e acabam por estimular a síntese de novo colágeno. Seus resultados e pacientes mais indicados para sua realização são similares aos do *resurfacing* a laser fracionado (FIFE, 2011).

É uma técnica recente, mas largamente utilizada no tratamento de cicatrizes atróficas decorrentes da acne. As agulhas utilizadas costumam variar entre 1,5 e 2,0 mm, e o procedimento costuma causar um pouco de sangramento e desconforto, que é amenizado com a aplicação de um anestésico tópico 60 minutos antes de sua realização. Os primeiros resultados costumam ser vistos após seis semanas, mas pode continuar a melhorar por até um ano, devido à produção lenta de colágeno. É um procedimento seguro para a maior parte das peles, sendo desaconselhado apenas para um pequeno grupo de indivíduos (FABBROCINI et al, 2010).

### **Crioterapia**

A crioterapia com o uso de nitrogênio líquido (-196 °C) é largamente utilizada no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, representando resultados promissores. O procedimento se baseia na aplicação da substância, que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo, e conseqüente anóxia e, por isso, necrose do tecido tratado. A cada sessão o paciente costuma ser exposto ao nitrogênio líquido em dois ou três ciclos de aplicação, cada um durando menos que 25 segundos. Ela pode ser usada antes de aplicações intralesionais de esteroides. Dor, mudanças na pigmentação e atrofia são efeitos adversos conhecidamente possíveis (FABBROCINI et al, 2010).

Os resultados são mais promissores em pacientes com cicatrizes mais recentes, provavelmente devido à maior vascularização dessas. Como a técnica se baseia na interrupção

do fluxo sanguíneo da região, provavelmente por isso as cicatrizes recentes possuem melhor prognóstico de tratamento. As cicatrizes podem responder com melhoras de até 100% (BARARA; MENDIRATTA; CHANDER, 2012).

Já é também conhecido o uso da crioterapia intralesional, o que aumenta a área de ação nas porções mais profundas da cicatriz e diminui o número de ciclos. A reepitelialização nesses casos também é mais rápida, geralmente resultando em menores intervalos entre as sessões (HAR-SHAI; AMAR; SABO, 2003).

### **Gel de silicone**

O uso de gel de silicone é recomendado para a prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas, provavelmente aumentando a hidratação da área, aumentando sua temperatura, protegendo a cicatriz, aumentando a tensão de oxigênio e agindo no sistema imune. Para melhores resultados no tratamento deste tipo de cicatrizes, recomenda-se seu uso duas vezes ao dia por oito semanas ou por doze a dezesseis semanas quando o objetivo é de prevenção. Seu uso pode ser feito em gestantes, durante o verão e em qualquer idade (FABBROCINI et al, 2010).

Estudos de Ahn, Monafo e Mustoe (1991) mostraram que o uso de bandagens a base de gel de silicone sobre cicatrizes hipertróficas aumenta suas elasticidade depois de um a dois meses quando comparada ao controle, e mostraram também que aplicação destas bandagens sobre incisões, fez com que as tratadas com o material ganhassem menos volume que as do grupo controle.

As formas e tamanhos das folhas de gel de silicone podem ser facilmente moldadas às necessidades individuais de cada cicatriz, e realmente provocam melhoras em contraturas e cicatrizes decorrentes de queimaduras. Embora ainda não se conheça o modo de ação desta técnica, se sabe que não é devido à pressão (PERKINS; DAVEY; WALLIS, 1983).

O silicone está disponível em diversas versões, como creme, fita de gel e folha silástica. Há estudos que mostram que a adição de vitamina E ao silicone, pode ser de ajuda no tratamento das cicatrizes (GUPTA; SHARMA, 2011).

### **Aplicação intralesional de esteroides**

Um dos modos mais comumente utilizados no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas é a aplicação intralesional de corticosteroides, que podem reduzir volume, espessura e melhorar a textura destas cicatrizes. Embora seu modo de ação não seja bem compreendido, acredita-se que seus efeitos sejam devidos a propriedades anti-inflamatórias, e de “sequestro” de colágeno patológico através da redução do aporte de nutrientes e oxigênio para a região (devido à ação vasoconstritora dos corticosteroides) e ao estímulo da digestão de depósitos de colágeno por bloqueio de um inibidor de colagenase. O uso de crioterapia de dez a quinze minutos antes da aplicação de corticosteroides pode se fazer necessário para aumentar a dispersão da droga pela cicatriz. A droga mais usada é o acetato de triamcinolona, 10 a 40 mg/mL (FABBROCINI ET AL, 2010).

O procedimento é geralmente doloroso, e recomenda-se mais de uma aplicação para melhores resultados. Os intervalos entre aplicações variam de três a quatro semanas, e a aplicação deve ser feita no nível da derme, para evitar atrofia irreversível da epiderme (GUPTA; SHARMA, 2011).

O uso de laser de corante pulsado antes da aplicação intralesional de esteroides, pode facilitar a realização desta última, já que o laser deixa o tecido edematoso e, por conseguinte, mais macio, de acordo com o estudo de Connel e Harland (2000).

Os efeitos adversos decorrentes da aplicação intralesional de corticosteroides são comuns e incluem atrofia da pele, mudanças de pigmentação e telangiectasias<sup>3</sup> (KRYGER, 2007).

## **Cirurgia**

De acordo com Fabbrocini et al. (2010), algumas cicatrizes na face podem ser tratadas por métodos cirúrgicos, que levam a uma interrupção da cicatriz e consequente melhora de sua aparência.

Principalmente se as cicatrizes forem lineares e extensas, técnicas cirúrgicas de revisão, como Z, M e Y-plastia, podem ser usadas para seu tratamento. Apenas cirurgiões dermatológicos devidamente treinados podem realizar tais procedimentos (KHUNGER, 2008).

---

<sup>3</sup> Telangiectasia é uma condição em que há pequenos vasos sanguíneos dilatados na superfície da pele e de mucosas

## **Injeções de 5-fluorouracil**

Outro tratamento para queloides que está se popularizando é a injeção de 5-FU (5-fluorouracil) dentro da lesão. Em geral é considerada uma terapia segura e eficaz, podendo ser combinada com outras técnicas, como excisão cirúrgica e aplicação de triamcinolona, o que amplifica os resultados em comparação ao uso individual das terapias (GUPTA; SHARMA, 2011).

Segundo estudo de Apikman e Goodman, publicado em 2004, a aplicação intralesional da substância 5-fluorouracil associada ao acetato de betametasona e fosfato sódico de betametasona resultou em melhora das queloides, que permaneceu mesmo após 1 ano de tratamento.

Aparentemente a aplicação intralesional de 5-fluorouracil leva a uma contração das queloides, evitando atrofia e telangiectasia. A combinação desta técnica com injeção de corticosteroides e laser de corante pulsado, apresenta ótimos resultados em pacientes, e diminui os efeitos adversos da monoterapia com corticosteroides (JUCKETT; HARTMAN-ADAMS, 2009).

## **Bleomicina**

A bleomicina é um agente quimioterápico útil no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides. Uma técnica de aplicação padrão consiste num tratamento de duas a seis sessões que não extrapolem a dose máxima de 6 mL, com resultados de estudos mostrando regressão de até 84% da cicatriz (JUCKETT; HARTMAN-ADAMS, 2009).

Resultados promissores também foram alcançados no estudo de Saray e Gûleç (2005), com a utilização de aplicações mensais intralesionais múltiplas de bleomicina com 0,1 mL a 1,5 IU/mL, com locais de aplicação contendo 0,5 mm de distância entre si.

A aplicação de bleomicina pode tanto ser intralesional, quando por meio de múltiplas picadas de agulha 22G (GUPTA; SHARMA, 2011).

## **Interferon $\alpha$ -2b**

Outra técnica utilizada no tratamento de queloides e cicatrizes hipetróficas, é a aplicação intralesional de Inteferon  $\alpha$ -2b, geralmente a 1,5 milhão UI, duas vezes ao dia, durante quatro dias. Tem ação provadamente superior ao de corticosteroides, demonstrando melhora de até 50% do tamanho das cicatrizes após nove dias. A dor e o preço elevado são as maiores desvantagens desta técnica (JUCKETT; HARTMAN-ADAMS, 2009).

Algumas literaturas, como a de Gupta e Sharma (2011), recomendam seu uso em casos mais seletos, quando outras técnicas de aplicação intralesional, como a de triamcinolona, falharam. Mesmo assim, estudos mostram que seu efeito quando associado a esta última é superior à monoterapia de triamcinolona.

### **Verapamil**

Estudos mostram a redução em 90% do tamanho de queloides pós-cirúrgicas após 18 meses da aplicação intralesional de verapamil (2,5 mg por mL) associado ao uso de folhas de silicone (JUCKETT; HARTMAN-ADAMS, 2009).

Ainda não é recomendado como tratamento de rotina de queloides por falta de estudos mais concretos sobre seu funcionamento e eficácia, mas acredita-se que funciona estimulando a síntese de pró-colagenase e, portanto, aumentando a atividade da colagenase e reduzindo a produção de tecido fibroso (GUPTA; SHARMA, 2011).

### **Imiquimod**

O uso de imiquimod também não é atualmente bem testado, mas tem poder de prevenir a recorrência de queloides após excisão cirúrgica, já que esta substância estimula e melhora da cicatrização. Seu uso geralmente é feito na forma de creme a 5%, em noites alternadas por oito semanas após a cirurgia (JUCKETT; HARTMAN-ADAMS, 2009).

### **Aplicação de pressão**

Embora os resultados dos estudos não sejam conclusivos e ainda faltem dados suficientes para se afirmar a eficácia ou não desta técnica, a pressão terapêutica consiste na aplicação de pressões de 20 a 40 mm Hg por 24 horas no local da incisão, de modo a prevenir

a formação de cicatrizes hipertróficas, sem mecanismo provado para queloides (GUPTA; SHARMA, 2011).

Para ser mais eficaz, a aplicação de pressão sobre a ferida deve ser feita por pelo menos seis meses, levando em conta que a terapia é mais eficaz quanto maior for o tempo de realização da técnica. É o tratamento de primeira linha para cicatrizes hipertróficas após queimaduras (KRYGER, 2007).

### **Radioterapia**

A radioterapia é uma técnica que não pode ser confundida com a radiofrequência. Ela pode ser usada como monoterapia no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, ou como adjuvante após excisão cirúrgica (geralmente após 24 horas de realização da excisão para melhores resultados). Por ser uma técnica que não pode ser realizada em todos os centros médicos, e por poder oferecer riscos carcinogênicos (embora não seja usual no tratamento de queloides), seu uso é limitado (GUPTA; SHARMA, 2011).

### **Excisão cirúrgica**

O processo de excisão cirúrgica não costuma ser usado como monoterapia, devido a suas altas chances de recorrência da cicatriz (em 50-100% dos pacientes). Para evitar esse problema e aumentar o desempenho da técnica, ela deve ser sempre combinada com alguma outra técnica adjuvante, como radioterapia, aplicação intralesional de corticosteroides, aplicação de 5-FU, dentre outras (GUPTA;SHARMA, 2011).

Nos casos de cicatrizes hipertróficas em que se suspeita que a cicatrização anormal ocorreu devido a uma tensão excessiva ou complicações da ferida (cicatrização lenta ou infecção), a excisão cirúrgica pode ser indicada como monoterapia (KRYGER, 2007).

### **Extrato de cebola**

Uma aplicação tópica utilizada no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides é o uso de extrato de cebola, que possui resultados positivos principalmente na coloração da

cicatriz quando aplicados como monoterapia, e resultados ainda melhores também referentes ao tamanho da cicatriz quando associada ao uso de gel de silicone (HOSNUTER et al, 2007).

Embora tenha eficácia limitada e muitos de seus efeitos não são devidamente provados, preparações a base de extrato de cebola e alantóina são comercializadas e usadas no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas (GUPTA; SHARMA, 2011).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A acne é uma doença de prevalência enorme ao redor do mundo, afetando pessoas de ambos os sexos e das mais diversas faixas etárias. Suas consequências e marcas por ela deixadas (principalmente as cicatrizes decorrentes da doença) extrapolam a deformação estética, sendo de grande interferência na qualidade de vida dos pacientes que a portam.

Deste modo, a acne e todas as características que a circundam devem ser melhor compreendidas não só por profissionais de saúde e especialistas da área, mas também por indivíduos que portam ou podem vir a desenvolver a doença.

Embora cada paciente traga consigo um caso diferente, com necessidades individuais, e que o mesmo tratamento pode gerar respostas distintas em peles distintas, todos os casos de acne devem procurar tratamento especializado o quanto antes, o que pode ajudar a prevenir a evolução da doença e o surgimento de marcas por ela deixadas. Cabe ao médico definir as melhores formas de terapêutica a serem usadas, baseando-se no histórico do paciente, sua avaliação clínica e suas expectativas.

Compreender os fatores que culminam no surgimento da doença, como são suas apresentações clínicas, quais são os métodos atualmente disponíveis para serem utilizados em seu tratamento, quais são suas consequências e o modo de preveni-las e tratá-las, dentre outros aspectos, deve ser uma tarefa constante e cada vez mais difundida e melhor assimilada, devido ao enorme número de implicações que estão relacionadas a essa doença, e fazem dela uma condição a ser interpretada no âmbito da saúde pública.

Deste modo, este trabalho é desenvolvido baseado numa extensa revisão literária acerca do assunto, em busca de uma maior propagação do amplo conhecimento construído até

então e numa tentativa de alertar cada vez mais pessoas sobre a importância do estudo da acne nos dias atuais.

## REFERÊNCIAS

- ADALATKHAH, H.; POURFARZI, F.; SADEGHI-BAZARGANI, H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. **Clinical, Cosmetical and Investigational Dermatology**, Irã, v. 4, p. 117-121, jul. 2011.
- AHN, S.T.; MONAFO, W.W.; MUSTOE, T.A. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. **Archives of Surgery**, St. Louis, v. 126, n. 4, p. 499-504, 1991.
- ALAM, M.; DOVER, J.S. Treatment of acne scarring. **Skin Therapy Letter**, v. 11, n. 10, p. 7-9, dec. 2006 – jan. 2007.
- ALAM, M.; OMURA, N.; KAMINER, M.S. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 3, p. 310-317, mar. 2005.
- ALI, S.M.; YOSIPOVITCH, G. Skin pH: from basic science to basic skin care. **Acta Dermato-Venereologica**, Carolina do Norte, v. 93, p. 1-9, jan 2013.
- ALVARES, D.B.; TABORDA, V.B.A.; ALMA, J.M. **Acne vulgaris**: avanços na técnica combinada de limpeza de pele associada ao peeling ultrassônico e a fotobioestimulação com LEDs. São Paulo, Trabalho do Curso de Pós-Graduação em Estética da Universidade Gama Filho de São Paulo, p. 71-80, jul. 2012.
- ALUSFYANI, M.A.; ALSUFYANI, M.A. Subcision: a further modification, an ever continuing process. **Dermatology Research and Practice**, Saudi Arabia, v. 2012, 4 páginas, dec. 2012.
- ANTHONY, P.K. **Segredos em farmacologia**: respostas necessárias ao dia-a-dia em rounds, na clínica, em exames orais e escritos. Porto Alegre, editora Artmed, 2005, 366 páginas.
- APIKIAN, M.; OODMAN, G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. **Australasian Journal of Dermatology**, Grécia, v. 45, n. 2, p. 140-143, apr. 2004.
- ARIS, M. Origen del melanocito normal y maligno. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, La Plata, v. 43, n. 3, p. 333-337, 2009.

- ARONSSON, A. et al. Effects of dermabrasion on acne scarring. A review and a study of 25 cases. **Acta Dermato-Venereologica**, Suécia, v. 77, n. 1, p. 39-42, 1997.
- AZAMBUJA, R. Dermatologia Integrativa: a pele em novo contexto. Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 75(4), p. 393-420, jul/ago. 2000.
- AZIZ-JALALI, M.H.; TABAIE, S.M.; DJAVID, G.E. Comparison of red and infrared low-level laser therapy in the treatment of acne *vulgaris*. **Indian Journals of Dermatology**, Iran, v. 57, n. 2, p. 128-130, mar-apr. 2012.
- BALDWIN, H.E. The interaction between acne *vulgaris* and the psyche. **Cutis**, New York, v. 70, n. 2, p. 133-139, 2002.
- BARARA, M.; MENDIRATTA, V.; CHANDER, R. Cryotherapy in treatment of keloids: evaluation of factors affecting treatment outcome. **Journals of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, New Delhi, v. 5, n. 3, p. 185-189, jul.-sep. 2012.
- BARROS, M.A.S.D.; ARROYO, P.A. **O processamento de peles**. Maringá, Departamento de Engenharia Química/UEM, p. 37-73, 2001.
- BAKER, S.E. et al. Laminin-5 and hemidesmosomes: role of the  $\alpha_3$  chain subunit in hemidesmosome stability and assembly. **Journal of Cell Science**, California, v. 109, p. 2509-2520, 1996.
- BAKOS, L. et al. Flutamida no tratamento da acne. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Paraíba, v. 73, n. 2, p. 83-86, mar-abr. 1998.
- BENTO, M.J.; DUARTE, D.A. Achados moleculares da retinopatia diabética. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 3, p. 157-176, 2011.
- BERARDESCA, E. et al. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. **Dermatologic Surgery**, Italy, v. 32, n. 4, p. 526-531, apr. 2006.
- BEZERRA, A.C.A.; GONÇALVES, G.M.S. **Desenvolvimento e estudos de estabilidade de formulações cosméticas contendo própolis destinadas à prevenção da acne**. Anais do XIV Encontro de Iniciação Científica PUC-Campinas, 29 e 30 de setembro de 2009.

BHATIA, A.; MAISONNEUVE, J.F.; PERSING, D.H. Propionibacterium acnes and chronic diseases. In: KNOBLER, S.L. et al. **The infectious etiology of chronic diseases: defining the relationship, enhancing the research, and mitigating the effects.** Washington D.C.: The National Academies Press, 2004, p. 74-80.

BICA, E.B.C. et al. Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, Histological and ultrastructural aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio Grande do Sul, v. 86, n. 4, suplemento 1, p. S164-167, nov 2011.

BLANES, L. **Tratamento de feridas.** Baptista-Silva JCC, editor. Cirurgia Vascul: guia ilustrado. São Paulo: 2004.

BOAROLI, D. **Avaliação dos efeitos da fonoforese na cicatrização epitelial através de parâmetros de estresse oxidativo.** Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Ciriúma: 2009.

BONILHA, A.L.; MENDES, E.N.; CUNHA, M.L. O cuidado com a pele do recém-nascido. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 23, n. 2, p. 6-15, jul 2002.

BOUWTRA, J.; HONEYWELL-NGUYEN, P. Skin structure and mode of action of vesicles. **Advanced Drug Delivery Reviews**. V. 54, Supplement, p S41-S55, nov. 2002.

BOWE, W.P.; SHALITA, A.R. Introduction: epidemiology, cost and psychosocial implications. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 1-2.

BOWE, W.P.; SHALITA, A.R. Procedural treatments for acne. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 208-217.

BOWE, W.P.; KESSIDES, M.C.; SHALITA, A.R. The relationship between acne and diet. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 57-69.

BRANDNER, J.M.; JENSEN, J.M.; PROKSCH, E. The skin: an indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, Germany, v. 17, n. 12, p. 1063-1072, jul 2008.

BRIGGAMAN, R.A. Biochemical composition of the epidermal-dermal junction and other basement membrane. **The Journal of Investigative Dermatology**, North Carolina, v. 78, n. 1, p. 1-6, 1982.

BRIGGAMAN, R.A.; WHEELER, C.E. The epidermal-dermal junction. **Journal of Investigative Dermatology**, North Carolina, v. 65, n. 1, p. 71-84, 1975.

BROGDEN, R.N.; GOA, K.L. Adapalene: a review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of mild to moderate acne. **Drugs**, New Zealand, v. 53, n. 3, p. 511-519, 29 ref, 1997.

BRÜGGEMAN, H.; LOMHOLT, H.B.; KILIAN, M. The flexible gene pool of *Propionibacterium acnes*. **Mobile Genetic Elements**, Denmark, v. 2, n. 3, p. 145-148, maio 2012.

BURTON, J.L. et al. The prevalence of acne *vulgaris* in adolescence. **British Journals of Dermatology**, v. 85, n. 2, p. 119-126, 1971.

CALZADA, Y.G. Dermatología pediátrica: ¿que hay de nuevo en el acné? **Revista Pediatría de Atención Primaria**, España, v. 11, supl. 17, p. s303-s316, 2009.

CHAN, F.L.; INOUE, S. Lamina lucida, of basement membrane: an artefact. **Microscopy Research and Technique**, v. 28, issue 1, p. 48-59, maio 1994.

CHANDRASHEKAR, B.S.; NANDINI, A.S. Acne scar subcision. **Journals of Cutaneous Aesthetic Surgery**, India, v. 3, n. 2, p. 125-126, maio-aug 2010.

CHENG, J.; RUSSELL, D. **Mammalian wax biosynthesis II**: Expression cloning of wax synthase cDNAs encoding a member of the acyltransferase enzyme family. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, jun. 2004.

CHOUHURY, R. et al. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. **Journal of Endocrinology**, United Kingdom, v. 133, p. 467-475, jun 1992.

CHOUDHURY, S. et al. Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne *vulgaris*: a randomized controlled trial. **Indian Journals of Pharmacology**, India, v. 43, n. 6, p. 628-631, nov/dec 2011.

CITI, S. et al. Cingulin, a new peripheral component of tight junctions. **Nature**, Cambridge, v. 333, n. 6170, p. 272-276, maio de 1988.

COLEY, M.K.; BERSON, D.S.; CALLENDER, V.D. Overview of treatment principles for skin of color. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 70-85.

COLLIER, C.N. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Alabama, v. 58, n. 1, p. 56-59, 2008.

COOPER, D.H. et al. **Washington manual of medical therapeutics**. Washington, editora Lippincott Williams and Wilkins, 2007, 780 páginas.

CORDAIN L. et al. Acne *vulgaris*: a disease of Western civilization. **Archives of Dermatology**, Colorado, v. 138, n. 12, p. 1584-1590, dec. 2002.

CORK, M. J. The importance of skin barrier function. **Section of Dermatology**, Department of Medicine and Pharmacology, The Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, v. 8, n. S1, p. S7-S13, 1997.

COSTA, A.; ALCHORNE, M.M.A.; GOLDSCHMIDT, M.C.B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Campinas, v. 83, n. 5, p. 451-459, abr. 2008.

COSTA, A.; MOISÉS, T.A.; LAGE, D. Acne e dieta: verdade ou mito? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Campinas, v. 85, n. 3, p. 346-353, 2010.

CUNLIFFE, W.J.; GOULD, D.J. Prevalence of facial acne *vulgaris* in late adolescence and in adults. **British Medical Journals**, v. 1, n. 6171, p. 1109-1110, 1979.

DAVIS, C.P. Normal flora of skin. In: BARON, S. **Medical microbiology**. Texas, University of Texas Medical Branch at Galveston, 4 ed., 1996.

DECK, D.H.; WINSTON, L.G. Tetracyclines, macrolides, clindamycin, chloramphenicol, streptogramins, and oxazolidinones. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Basic and Clinical Pharmacology**. Editora McGraw Hill, 2012, p. 809-820.

DO, T.T.; PATEL, M.; KANG, S. Scarring. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 43-54.

DO, J.E. et al. Psychosocial aspects of acne *vulgaris*: a community-based study with Korean adolescents. **Annals of Dermatology**, Korea, v. 21, n. 2, p. 125-129, maio 2009.

DRAELOS, Z.D. et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne *vulgaris*. **Journal of the American Academy of Dermatology**, North Carolina, v. 56, n. 3, p. 439-447, 2007.

DUPRAT, J.P. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 10, p. 1817-1823, maio 2011.

EBEDE, T.L.; BERSON, D.S. Acne in pregnancy. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 177-181.

ECKERT, R.L; CRISH, J.F.; ROBINSON, N.A. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. **Physiological Reviews**, Ohio, v. 77, n. 2, p. 397-424, abr 1997.

ELDER, D.E. et al. **Lever's Histopathology of the Skin**. 9ª edição, Lippincot Williams and Wilkins, out 2004, 1219 páginas.

ENSHAIEH, S. et al. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne *vulgaris*: A randomized, double-blind placebo-controlled study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Iran, v. 73, n. 1, p. 22-25, jan-feb. 2007.

FABBROCINI, G. et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. **Dermatology Research and Practice**, Italy, v. 2010, 13 páginas, sep. 2010.

FARRAR, M.D. et al. Genome sequence and analysis of a Propionibacterium acnes bacteriophage. **Journal of Bacteriology**, United Kingdom, v. 189, n. 11, p. 4161-4167, jun. 2007.

FEINGOLD, K.R. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. **Journal of Lipid Research**, San Francisco, April Supplement, 2009.

FELTEN, D.L. et al. **Netter's atlas of human neuroscience**. 1ª edição. Elsevier Health Science, 15 de julho de 2003, 310 páginas.

FERREIRA, F.A. et al. **Manifestações bucais dos pênfigos vulgar e bolhoso**. Salvador, Artigo de revisão do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), *Ondontologia Clínica-Científica*, v. 8, n. 4, p. 293-298, out/dez 2009.

FERREIRA, L.M. et al. Histiocitose de células de Langerhans: doença de Letterer-Siwe - importância do diagnóstico dermatológico em dois casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Espírito Santo, v. 84, n. 4, p. 405-409, 2009.

FIFE, D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: Tips for the general dermatologist. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Las Vegas, Nevada, v. 4, n. 8, p. 50-57, aug. 2011.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do paciente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, n. 27, p. 59-65, 2011.

FITTON, A.; GOA, K.L. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. **Drugs**, New Zealand, v. 41, n. 5, p. 780-798, 1991.

FURUSE, M. et al. Occludin: a novel integral membrane protein localized at tight junctions. **The Journal of Cell Biology**, v. 123, n. 6, p. 1777-1788, dez 1993.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L.; STRUM, J.M. **BRS Cell Biology and Histology**. Board Review Series. 6<sup>a</sup> ed, Lippincott Williams and Wilkins. Sexta edição, 03/09/2010, 384 páginas.

GOODFELLOW, A. et al. Oral spironolactone improves acne *vulgaris* and reduces sebum excretion. **British Journal of Dermatology**, v. 111, n. 2, p. 209-214, jul. 2006.

GOLD, M.H. Therapeutic and aesthetic uses of photodynamic therapy. **The Journal of Cutaneous and Aesthetic Dermatology**, Nashville, v. 1, n. 3, p. 28-34, sep. 2008.

GOLLNICK, H.; SCHRAMM, M. Topical drug treatment in acne. **Dermatology**, Germany, v. 196, n. 1, p. 119-125, 1998.

GOTTSCHALDT, K.M.; VAHLE-HINZ, C. Merkel cell receptors: structure and transducer function. **Science**, New York, v. 214, n. 4517, p. 183-186, out 1981.

GRANT, R.N.R. The History of acne. **Procedures of the Royal Society of Medicine**, Section of the History of Medicine, v. 44, n. 647, p. 19-24, mar. 1951.

GRAUPE, K. et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. **Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner**, Germany, v. 57, n. 1, p. 20-35, jan. 1996.

GREAVES, M.W. Physiology of skin. **The Journal of Investigative Dermatology**, London, v. 67, n. 1, p. 66-69, 1976.

GREEN, L. et al. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0,1%/benzoyl peroxide 2,5% gel for facial acne. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 5, n. 5, p. 16-24, maio 2012.

GUARATINI, T.; MEDEIROS, M.H.G.; COLEPICOLO, P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. **Revista Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 206-213, aug 2006.

GUPTA, S.; SHARMA, V.K. Standard guidelines of care: keloids and hypertrophic scars. **Dermatosurgery Specials**, New Delhi, v. 77, n. 1, p. 94-100, 2011.

HAR-SHAI, Y.; AMAR, M.; EDMOND, S. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Israel, v. 111, n. 6, maio 2003.

HASSUN, K. Acne: Etiopatogenia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 1, p. 7-15, jan./fev. 2000.

HEFFERNAN, M.P.; NELSON, M.M.; ANADKAT, M.J. A pilot study of the safety and efficacy of picolinic acid gel in the treatment of acne *vulgaris*. **British Journal of Dermatology**, St. Louis, v. 156, n. 3, p. 548-552, mar. 2007.

HELLER, F. et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. **Department of Gastroenterology**, Berlin, v. 129, n. 2, p. 550-564, maio de 2005.

HEUGHEBAERT, C.; SHALITA, A.R. Comedogenesis. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 28-42.

- HORN, K.; WRONE, D. Chemical rejuvenation of the face. In: KRYGER, Z.B.; SISCO, M. **Practical plastic surgery**. Austin, Texas, editor Landis Bioscience, 2007, p. 440-445.
- HOSNUTER, M. et al. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. **Journal of Wound Care**, Turkey, v. 16, n. 6, p. 251-254, jun. 2007.
- HUI, A.M.; SHALITA, A.R. Topical Retinoids. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 86-94.
- HUMPHREY, S. Antibiotic resistance in acne treatment. **Skin Therapy Letter**, Vancouver, v. 17, n. 9, 2012.
- HUNT, M.J.; BARNETSON, R.S. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. **Australasian Journals of Dermatology**, Camperdown, v. 33, n. 3, p. 131-134, 1992.
- HURLEY, M.E. et al. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. **Archives of Dermatology**, Texas, v. 138, n. 12, p. 1579-1582, 2002.
- IGYÁRTÓ, B.Z.; KAPLAN, D.H. Antigen presentation by Langerhan cells. **Current Opinion in Immunology**, Minneapolis, v. 25, n. 1, p. 115-119, dec. 2012.
- IGYÁRTÓ, B.Z. et al. Skin-Resident Murine Dendritic Cell Subsets Promote Distinct and Opposing Antigen-Specific T Helper Cell Responses. **Immunity**, Minneapolis, v. 35, p. 260-272, aug 2011.
- JACOB, C.I.; DOVER, J.S.; KAMINER, M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Boston, v. 45, n. 1, part 1, p. 109-117, jul. 2001.
- JONES, J.C. et al. A function for the integrin alpha 6 beta 4 in the hemidesmosome. **Cell Regulation**, Chicago, v. 2, n. 6, p. 427-438, jun 1991.
- JUCKETT, G.; HARTMAN-ADAMS, H. Management of keloids and hypertrophic scars. **American Family Physician**, West Virginia, v. 80, n. 3, p. 253-260, aug. 2009.
- KERI, J.; BERSON, D.S.; THIBOUTOT, D.M. Hormonal treatment of acne in women. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 146-155.

- KERI, J.; SHIMAN, M. An update on the management of acne *vulgaris*. **Clinical, Cosmological and Investigational Dermatology**, Miami, v. 2, p. 105-110, jun. 2009.
- KHUNGER, N. Standard guidelines of care for acne surgery. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, New Delhi, v. 74, n. 7, p. 28-36, 2008.
- KHUNGER, N.; KUMAR, C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, New Delhi, v. 78, n. 3, p. 335-341, apr. 2012.
- KIRCIK, L.H. Synergy and its clinical relevance in topical acne therapy. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, New York, v. 4, n. 11, nov. 2011.
- KLIGMAN, D.; KLIGMAN, A.M. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]**, v. 24, n. 3, p. 325-328, 1998.
- KOREN, G. Section X – Special Topics. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Basic and Clinical Pharmacology**. Editora McGraw Hill, 2012, p. 1039-1162.
- KRAFT, J.; FREIMAN, A. Management of acne. **Canadian Medical Association Journals**, oronto, v. 183, n. 7, p. E430-E435, apr. 2011.
- KRISHNA, S.; KIM, C.; KIM, J. Innate immunity in the pathogenesis of acne *vulgaris*. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 12-28.
- KRYGER, Z.B. Hypertrophic scars and keloids. In: KRYGER, Z.B.; SISCO, M. **Practical plastic surgery**. Austin, Texas, editor Landis Bioscience, 2007, p. 117-120.
- KWOK, T.; RAO, J. Laser management of acne scarring. **Skin Therapy Letter**, Canada, . 2, p. 4-6, 2012.
- KWON, H.H. et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne *vulgaris* in Korean patients: a randomized, controlled trial. **Acta Dermato-Venereologica**, Korea, . 92, n. 3, p. 241-246, maio 2012.
- LAGES, R.B. et al. Acne fulminans successfully treated with prednisone and dapsona. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Piauí, v. 87, n. 4, p. 612-614, 2012.

- LAMPE, P.D.; LAU, A.F. Regulation of gap junctions by phosphorylation of connexins. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Seattle, v. 384, n. 2, p. 205-215, dec. 2000.
- LEHMANN HP. et al. **Management of acne**: Evidence reports/technology assessments, nº 17. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Disponível em: < <http://archive.ahrq.gov/clinic/epcsums/acnesum.htm>> . Acesso em: 25 jun. 2013.
- LEE, H.S.; KIM, I.H. Salicylic acid peels for the treatment of acne *vulgaris* in Asian patients. **Dermatologic Surgery**, Korea, v. 29, n. 12, p. 1196-1199, dec. 2003.
- LEE, J.B. et al. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. **Dermatologic Surgery**, Korea, v. 28, n. 11, p. 1017-1021, dec. 2002.
- LEVINE, R.M.; RASMUSSEN, J.E. Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. **Archives of Dermatology**, v. 119, n. 6, p. 480-481, jun. 1983.
- LEVY, L.; EMER, J. Emotional benefit of cosmetical camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. **Clinical, Cosmetical and Investigational Dermatology**, New York, v. 5, p. 173-182 nov. 2012.
- LIMA, C.P. **Farmacologia Básica 2008**. Autor-editor: Carmine Pascuzzo Lima. 2008.
- LIN, A.N.; REIMER, R.J.; CARTER, D.M. Sulfur revisited. **Journal of the American Academy of Dermatology**, New York, v. 18, n. 3, p. 553-558, mar. 1988.
- LIVAOGLU, M.; YAVUZ, E. Soft tissue augmentation with autologous fat graft: the dissected pouch technique. **Journals of Cutaneous and Aesthetic Dermatology**, Turkey, v. 2, n. 1, p. 21-25, jan-jun. 2009.
- LLOYD, J.R. The use of microdermabrasion for acne: a pilot study. **Dermatologic Surgery**, Ohio, v. 27, n. 4, p. 329-331, apr. 2001.
- LUCKY, A. et al. Acne *vulgaris* in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. **Archives of Dermatology**, Ohio, v. 127, n. 2, p. 210-216, feb. 1991.
- MADDEN, W. et al. Treatment of acne *vulgaris* and prevention of acne scarring: Canadian consensus guidelines. **Journals of Cutaneous Medicine and Surgery**, British Columbia, Suppl. 1, p. S2-S13, jun. 2000.

MARTÍN, A.H. ¿Qué hago com las verrugas, los moluscos y el acné?, ¿y qué digo cuando me preguntan cómo prevenir la dermatitis atópica? **Revista Pediatría de Atención Primaria**, Madrid, Espanha, n. 21, p. 101-103, 2012.

MARTIN et al. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. **British Journal of Dermatology**, France, v. 139, n. s52, p. 8-11, sep. 1998.

MARTINS, M.F.P.S. **O glicocálice do epitélio bronco-alveolar**. Estudo histoquímico e bioquímico ao longo do desenvolvimento pós-natal do pulmão. Tese de doutorado da autora na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2002.

MEIRA, M. G. Alterações anatômicas e fisiológicas do idoso. **Serviço de Clínica Médica do Hospital Ana Costa**, Santos, v. 12, n. 2, abr/jun 2007.

MESHKINPOUR, A. et al. Treatment of hypertrophic scars and keloid with a radiofrequency device: a study of collagen effects. **Lasers in Surgery and Medicine**, Irvine, v. 37, n. 5, p. 343-349, dec. 2005.

MIHM, M. C. et al. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. **The Journal of Investigative Dermatology**, Boston, v. 67, n. 3, p. 305-312, 1976.

MITIC, L.L.; ANDERSON, J.M. Molecular architecture of tight junctions. **Annual Review of Physiology**, Connecticut, v. 60, p. 121-142, mar 1998.

MONTAGNE, S.; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surgical & Cosmetical Dermatology**, São Paulo, vol. 2, núm. 3, julho-setembro, 2010, p. 205-213. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Brasil.

MOTA, G.R.; ZANESCO, A. Leptina, ghrelina e exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 25-33, 2007.

MOY, L.S.; MURAD, H; MOY, R.L. Glycolic acid peels for the treatment of wrinkles and photoaging. **Department of Dermatology**, Los Angeles, California, v. 19, n. 3, p. 243-246, 1993.

MOY, R.; LUFTMAN, D.; KAKITA, L.S. **Glycolic acid peels**. New York, editora Merceel Dekker, 2002, 240 páginas.

MÜLLER, H.A.J.; WIESCHAUS, E. armadillo, bazooka, and stardust are critical for early stages in formation of the zonula adherens and maintenance of the polarized blastoderm epithelium in *Drosophila*. **The Journal of Cell Biology**, Princeton, v. 134, n. 1, p. 149-163, jul. 1996.

NARAYAN, R. **Biomedical materials**. North Carolina, Department of Biomedical Engineering, jan 2009.

NARURKAR, V.A. Multimodal treatment of acne, acne scars and pigmentation. **Dermatologic Clinics**, Santa Monica, California, v. 27, n. 49, p. 459-471, 2009.

NELSON, A.M.; THIBOUTOT, D.M. Sebum. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 3-11.

NIKKARI, T. Comparative chemistry of sebum. **The Journal of Investigative Dermatology**, Finland, v. 62, n. 3, p. 257-267, 1974.

NORONHA, L. **Embriologia, histologia e epidemiologia das doenças de pele em crianças**. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1998.

O'DANIEL, T.G. Multimodal management of atrophic acne scarring in the aging face. **Aesthetic Plastic Surgery**, Louisville, v. 35, n. 6, p. 1143-1150, dec. 2011.

OLIVEIRA, I.O. Conhecimentos atuais sobre a biologia dos melanócitos no folículo piloso humano. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 331-343, maio/jun 2003.

ORENTREICH, D.S.; ORENTREICH, N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatologic Surgery**, New York, v. 21, n. 6, p. 543-549, jun. 1995.

OSOFSKY, M.G.; STRAUSS, J.S. Isotretinoin. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 134-145.

PARKER, K.L.; BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. McGraw-Hill, 11ª ed., 23 de agosto de 2005, 1984 páginas.

PEREIRA, M.F. et al. Acne fulminans and isotretinoin – Case report. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v. 86, n. 5, p. 983-985, 2011.

PERKINS, K.; DAVEY, R.B.; WALLIS, W.A. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. **Burns**, v. 9, n. 3, p. 304-204, jan. 1983.

PINHEIRO, C.H.J. et al. Considerações sobre a reabilitação física e fisioterapia nas alterações cinesiológicas e funcionais em um caso de pênfigo vulgar foliáceo endêmico. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 20, n. 2, p. 124-132, 2007.

POCHI, P.E.; STRAUSS, J.S. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 62, n. 3, p. 191-201, 1974.

POCHI, P.E.; STRAUSS, J.S.; DOWNING, D.T. Age-related changes in sebaceous gland activity. **The Journal of Investigative Dermatology**, Boston, v. 73, n. 1, p. 108-111, 1979.

PÓVOA, G.; DINIZ, L.M. O sistema do hormônio do crescimento: interações com a pele. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Espírito Santo, v. 86, n. 6, p. 1159-1165, 2011.

RABACH, M.; WEBSTER, G.F. Acne *fulminans*. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 161-166.

RAMESH, M. et al. Novel technology in the treatment of acne scars: the matrix-tunable radiofrequency technology. **Journals of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 3, n. 2, p. 97-101, maio-aug 2010.

RATHI, S. Acne *vulgaris* treatment: the current scenario. **Indian Journal of Dermatology**, West Bengal., v. 56(1), jan-feb, 2011.

RAMBOURG, A.; LEBLOND, C.P. Electron microscope observations on the carbohydrate-rich cell coat present at the surface of cells in the rat. **Department of Anatomy, McGill University Montreal**, Maio 1966.

RANG, H.P. et al. **Rang and Dale Pharmacology**. Michigan, editora Churchill Livingstone, 2003, 797 páginas.

REHDER, J. et al. Model of human epidermis reconstructed in vitro with keratinocytes and melanocytes on dead de-epidermized human dermis. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 122, n. 1, p. 22-25, 2004.

RENDON, M.I. et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 3, n. 7, p. 32-43, jul. 2010.

RITVO E. et al. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne *vulgaris*: a blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. **Biopsychosocial Medicine**, Miami, v. 5m n. 11, aug. 2011.

ROBERTSON, D.B.; MAIBACH, H.I. Dermatologic Pharmacology. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Basic and Clinical Pharmacology**. Editora McGraw Hill, 2012, p. 1061-1080.

ROSS, M.H.; PAWLINA, W. **Histology**: a text and atlas with correlated cell and molecular biology. Lippincott Williams and Wilkins, jun 2006, 906 páginas.

ROSSO, J.Q.D. Topical antibiotics. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 95-104.

RYOU, M.; COEN, D.M. Farmacologia das infecções bacterianas: replicação, transcrição e tradução do DNA. In: GOLAN, D.E. et al. **Princípios da Farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Editora Guanabara Koogan, 2ª ed., 2009, p. 547-561.

SAITTA, P.; GREKINS, S.K. A four-question approach to determine the impact of acne treatment on quality of life. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Michigan, v. 5, n. 3, p. 51-57, mar. 2012.

SEITÉ, S.; ROUGIER A.; DRÉNO, B. An investigational study of acne treatment in France. **Annales de Dermatologie et de Vénérology**, Villeurbanne, v. 139, n. 10, p. 611-616, oct. 2012.

SALVAGGIO, H.L.; ZAENGLEIN, A.L. Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. **Internal Journal of Women's Health**, Hershey, v. 2, p. 69-76, aug. 2010.

SANTOS, I. et al. Estudo quantitativo das células de Langerhans em carcinomas basocelulares com maior e menor potencial de agressividade local. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Pernambuco, v. 85, n. 2, p. 165-171, 2010.

SANTOS, J.B. et al. Eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Salvador, v. 86, n. 1, p. 50-54, jan/feb 2011

SANTANA, E.N. et al. Estudo comparativo das alterações morfológicas da pele de humanos jovens, adultos e idosos em um estado do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Médica de Fortaleza**, Fortaleza, v. 3, n. 1-4, p. 44-49, jan/dez 2000.

SAPLE, D.G. et al. An open study to evaluate the efficacy and safety of tazarotene gel (0,1%) in acne *vulgaris*. **Indian Journal of Dermatology**, Mumbai, Venereology and Leprology, v. 70, n. 2, p. 92-95, 2004.

SARAY, Y.; GÜLEÇ, A.T. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. **International Journal of Dermatology**, Turkey, v. 44, n. 9, p. 777-784, jul. 2005.

SARDANA, K. et al. Histological validity and clinical evidence for use of fractional lasers for acne scars. **Journals of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, New Delhi, v. 5, n. 2, p. 75-90, apr-jun. 2012.

SCHMIDT, N.; GANS, E.H. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. The **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Arizona, v. 4, n. 11, p. 22-29, nov. 2011.

SHALITA, A.R. Enhancing the success of acne therapy. In: AMERICAN ACNE AND ROSACEA ASSOCIATION. **Acne Vulgaris**. New York: Informa Healthcare, 2011, p. 55-56.

SHALITA, A.R. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne *vulgaris*: a multicenter trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Brooklyn, v. 34, n. 3, p. 482-485, 1996.

SHAMBAN, A.T.; PINTO, D.G.; EÇA, L.P. **Cultivo de fibroblastos autólogos para o preenchimento facial**. 12º Congresso de Iniciação Científica, 6ª Mostra de Pós-Graduação, UNISA (Universidade de Santo Amaro), nov 2009.

SIMON, A.M.; GOODENOUGH, D.A. Diverse functions of vertebrate gap junctions. **Trends in Cell Biology**, Boston, v. 9, assunto 5, p. 169, maio 1999.

SMITHARD A.; GLAZEBROOK C.; WILLIAMS HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. **The British Journal of Dermatology**, Nottingham, v. 145, n. 2, p. 274-279, aug. 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81 (6), nov/dec 2006.

SOUTO, L.R.M. et al. Model for human skin reconstructed in vitro composed of associated dermis and epidermis. **São Paulo Medical Journal**, Campinas, v. 124, n. 2, p. 71-76, 2006.

STATHAKIS, V.; KILKENNY M.; MARKS, R. Descriptive epidemiology of acne *vulgaris* in the community. **Australasian Journal of Dermatology**, Victoria, v. 38, n. 3, p. 115-123, aug. 1997.

TARBELL, J.M.; PAHAKIS, M.Y. **Mechanotransduction and the glycocalyx**. *Journal of Internal Medicine*, v. 259, assunto 4, p. 339-350, apr. 2006.

TAUB, A.F.; GARRETSON, C.B. **Treatment of acne scars of skin types II to V by ablative fractional bipolar radiofrequency and bipolar radiofrequency combined with diode laser**. *The Journal of Clinical and Aesthetical Dermatology*, v. 4, n. 10, p. 18-27, oct. 2011.

TEPASS, U. Crumbs, a component of the apical membrane, is required for zonula adherens formation in primary epithelia of *Drosophila*. **Developmental Biology**, Los Angeles, v. 177, assunto 1, p. 217-225, jul 1996.

THIBOUTOT, D. New treatments and therapeutic strategies for acne. American Medical Association, **Archives of Family Medicine**, Pennsylvania, v. 9, p. 179-187, feb. 2000

THIBOUTOT, D.; CHEN, W.C. Update and future of hormonal therapy in acne. **Dermatology**, Hershey, v. 206, p. 57-67, 2003.

THIBOUTOT, D.M. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed dose combination for the treatment of acne *vulgaris*: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Hershey, v. 57, n. 5, p. 791-799, 2007.

VAISHNANI, J.B. Subcision in rolling acne scars with 24G needle. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, India, v. 74, n. 6, p. 677-679, 2008.

VRACKO, R. Basal lamina scaffold-anatomy and significance for maintenance of elderly tissue structure. **The American Journal of Pathology**, v. 77, n. 2, p. 314-346, 1974.

WHITNEY, K.; DITRE, C. Management strategies for acne *vulgaris*. **Clinical, Philadelphia, Cosmetical and Investigational Dermatology**, v. 4, p. 41-53, apr. 2011.