

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Acne: relação hospedeiro-patogeno**

**Cátia Joceline Silva Moreira**

**Mestrado Integrado em Ciências**

**Farmacêuticas**

**2019**

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Acne: relação hospedeiro-patogeno**

**Cátia Joceline Silva Moreira**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de  
Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Elsa Maria Ribeiro dos santos Anes**

**2019**

## Resumo

A acne é uma doença inflamatória crônica da pele, com uma prevalência extremamente alta na população em geral, nomeadamente em adolescentes e adultos jovens. Ainda a patogénese não é totalmente compreendida por causa de sua complexidade. A espécie *Propionibacterium acnes*, residentes em folículos pilosebáceos de indivíduos com e sem acne, tem um papel fundamental na indução de respostas inflamatórias do hospedeiro cruciais para a patogénese da acne e responsáveis pela manifestação clínica da doença. A *P.acnes* contribui para a natureza inflamatória da acne, por estimular a libertação de citocinas pró- inflamatórias a partir de células imunes inatas, queratinócitos e sebócitos. A acne apresenta-se clinicamente, sobre a forma de acne inflamatória com presença de comedões discretos, ou pápulas foliculares e acne não-inflamatória com predomínio de inflamação local e sistémica. A área da pele mais afetada, cinge-se maioritariamente a áreas onde há maior concentração de folículo pilosebáceo, como exemplo, a face, e o toráx. Os alvos terapêuticos centram-se nos principais fatores envolvidos na etiopatogénese da acne: aumento da produção de sebo, hiperqueratinização, colonização por *P. acnes*, e a reação inflamatória resultante. Os objetivos do tratamento incluem a resolução das lesões, a prevenção de cicatrizes e a redução da morbidade psicológica. A classificação da acne com base no tipo e na gravidade das lesões pode ajudar na escolha acertada do tratamento. Os retinoides tópicos são eficazes no tratamento de lesões inflamatórias e não-inflamatórias, constituem quase sempre uma opção a ter em conta em qualquer forma de apresentação de acne. O peróxido de benzoílo é um agente bactericida conhecido por não desencadear resistências bacterianas. Por outro lado, o aumento da resistência do *Propionobacterium acnes* aos antibióticos tem restringido o seu uso em monoterapia. A isotretinoína oral é uma opção efetiva no tratamento das formas mais graves de acne, no entanto, uma vez que é um fármaco com muitos efeitos adversos importantes, algumas medidas devem ser tomadas antes, durante e após o tratamento.

**Palavras-chave:** acne vulgaris, *Propionibacterium acnes*, tratamento acne, patogénese acne, epidemiologia acne

**Abstract:**

Acne is a chronic inflammatory disease of the skin, with a high prevalence in general population, especially teenagers and young adults. Its pathogenesis is not totally understood. *Propionibacterium acnes*, a species that lives in pilosebaceous follicles of humans with and without acne, plays a fundamental role at induction of the inflammatory responses of the hosts, crucial for the pathogenesis of acne and responsible for the clinic manifestation of the disease. *P. acnes* contributes to the inflammatory nature of acne, by stimulating the release of pro-inflammatory cytokines from innate immune cells, keratinocytes and sebocytes. Acne shows up clinically, on the form of inflammatory acne with discrete comedones, or follicular papules and on the form of non-inflammatory acne with predominance of local and systemic inflammation. The parts of the skin that are more affected are mostly in areas where there is a high concentration of pilosebaceous follicles, for example, the face and the chest.

The therapeutic targets are focused on the main factors involved in the etiopathogenesis of acne: the increase in production of sebum, hyperkeratinization, colonization by *P. acnes* and inflammatory reaction produced. The aim of the treatment includes resolution of the lesions, prevention of scars and reduction of psychological morbidity. Acne is classified based on its type and lesion severity, which can be helpful in choosing the appropriate treatment. Topical retinoids are effective in the treatment of inflammatory and non-inflammatory lesions, constituting almost always an option to have on account in any form of acne presentation. Benzoyl peroxide is a bactericidal agent known to not induce bacterial resistance. On the other side, the increase in resistance of *P. acnes* to antibacterials has limited its use in monotherapy. The oral isotretinoin is an effective option for the more aggressive forms of acne, however, for being a drug with significant multiple side effects, some measures should be taken before, during and after the treatment.

**Keyword:** acne vulgaris, *Propionibacterium acnes*, treatment acne, acne pathogenesis, acne epidemiology

## **Agradecimentos**

Agradeço a minha orientadora Dr. Elsa Anes por todo o suporte e dedicação, pela paciência e principalmente pela disponibilidade durante todo o processo de elaboração da monografia.

Agradeço a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, seu corpo docente por ter aceitado a minha candidatura e por todos os conhecimentos adquiridos até hoje.

Agradeço a Deus por me conceder saúde, força e determinação para enfrentar todas as dificuldades.

Dedico esta monografia a minha família, o melhor de mim, minha certeza e minha fortaleza em todos os momentos. Em especial agradeço a minha mãe Odete, minha tia Francisca e minha irmã Jocimara que me acompanharam durante todos esses anos, graças a elas hoje estou a realizar um dos meus maiores sonhos. Obrigada meus avós Lino e Naia por serem o meu exemplo e modelo de vida, por serem o que eu mais amo, por me inspirar todos os dias. Aos meus tios Paulino, Matias, Elsa, Eunice, José Eduardo, Ivete sou grata de todo o meu coração por fazerem parte da minha educação, por torcerem por mim em tudo o que faço e principalmente pelo amor que têm por mim desde que nasci. Aos meus primos, Marise, Gilson, Elcio, Délcio, Sidney, Andreia, Filipe, Zelino, Yanick, Any, Adélio, Cíntia e Deila por todo apoio e suporte.

Ao meu namorado Tony um obrigado muito especial por ser meu porto seguro e meu companheiro de vida, obrigada pela confiança depositada em mim. Por ser minha força nas horas em que tudo parecia impossível, por sempre acreditar em mim, obrigada essencialmente pelo teu amor e amizade.

Obrigada especial aos meus irmãos José e Freddy, por fazerem parte deste meu sonho e por ajudarem em tudo que eu precisava, pelo carinho e amor que demonstram por mim todos os dias.

Gratidão pela família FFULiana (Erdivânea, Ariel, Kathy, Leida, Kátia, Janilce e Sílvia), minhas companheiras de luta, as melhores que poderia ter, o melhor presente que FFUL me deu. Obrigada meninas por tudo, levar-vos-ei para onde quer que eu vá e para sempre farão parte da minha vida. Obrigada muito especial a ti Erdivânea por ser minha inspiração, por todos os sentimentos partilhados, por todas as horas de estudo, todos os sacrifícios, ensinamentos, e principalmente por nunca soltares a minha mão e por não me permitir abandonar o barco nos momentos difíceis.

Obrigada família 2E (Neusa, Indira, Vera e Andreia), pela hospedagem, pela amizade e companheirismo, pelos momentos maravilhosos que juntas passamos.

Muita gratidão por todos aqueles que de alguma forma fizeram parte desta grande jornada, aos que passaram pela minha vida, aos que deixaram um pouco deles e levaram um pouco de mim, aos que caminham até hoje ao meu lado, a todos os meus amigos e colegas de Cabo Verde, principalmente minha Dicarla e Beti minhas irmãs de vida.

Neste momento, a palavra GRATIDÃO, define a minha vida e todos os sentimentos existentes no meu coração e na minha alma, sem vocês nada disto seria possível, uma vez mais mil obrigada.

## Índice geral

AGRADECIMENTOS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ACRÓNIMOS/SIGLAS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. EPIDEMIOLOGIA DA ACNE.....	13
5. ACNE: PATOGÉNESE.....	14
5.1 HIPERPLASIA SEBÁCEA.....	15
5.2 HIPERQUERATINIZAÇÃO FOLICULAR.....	15
5.3 LIBERTAÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS.....	16
5.4 COLONIZAÇÃO POR <i>PROPIONIBACTERIUM ACNES</i> .....	16
5.5 NOVAS ABORDAGENS SOBRE A PATOGÉNESE DA ACNE.....	17
5.5.1 Ativação do inflamassoma NLRP3 por <i>P. acnes</i> .....	17
5.5.2 IL-17, um fator chave na cascata de inflamação por <i>P.acnes</i> .....	18
5.5.3 Interação da <i>P. acnes</i> com células imunes.....	18
6. CLÍNICA.....	19
6.1 LESÕES CUTÂNEAS.....	19
6.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA.....	20
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	21
7.1 ACNE COMEDÓNICA.....	21
7.2 ACNE PÁPULO-PUSTULOSA.....	22
7.3 ACNE NÓDULO-QUISTICA.....	22
8. DIETA, COSMÉTICA, PERÍODO MENSTRUAL, STRESS E A ACNE.....	23
9. PREVENÇÃO.....	23
10. TRATAMENTO.....	25
10.1 RETINÓIDES TÓPICOS.....	25
10.2 ANTIMICROBIANOS TÓPICOS.....	26
10.3 ANTIBIÓTICOS TÓPICOS.....	27
10.4 OUTROS AGENTES TÓPICOS.....	28
10.5 ANTIBIÓTICO ORAL.....	28
10.5.1 Resistência Antibiótica.....	29
10.6 TERAPIA HORMONAL.....	30
10.7 RETINOÍDE ORAL.....	31
10.8 IMUNOTERAPIA NA ACNE.....	32
11. ADESÃO TERAPÊUTICA.....	34
12. CONCLUSÃO.....	35
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

## Índice de figuras

Figura 1- Folículo Pilo sebáceo. ....	14
Figura 2 Cicatrizes atróficas de acne .....	20

### **Acrónimos/Siglas**

IL-1 - Interleucina 1

IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 $\beta$

IL-8 – Interleucina 8

IL-17 – Interleucina 17

IL-12 – Interleucina 12

*P. acnes* – *Propionibacterium acnes*

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ , do inglês *tumoral necrosis factors  $\alpha$*

T CD4<sup>+</sup> - linfócito T-helper

MUFAs – Ácidos Gordos Monoinsaturados

5-DHT – Dihidrotestosterona

NF- $\kappa$ B – Fator nuclear- $\kappa$ B

T<sub>h</sub>-17 – Células T helper 17

APCs – Células apresentadoras de antígeno

TLR-2 – Recetores Toll-like 2

PBMCs – Células Mononuclear do Sangue Periférico

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

BPO – Peróxido de benzoílo

## 1. Introdução

A acne vulgaris constitui uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea. Trata-se de um distúrbio dermatológico que afeta mais de 80% de indivíduos em algum momento da vida, maioritariamente na adolescência (1). A acne é uma doença não letal, mas pode manifestar-se de forma grave e dolorosa tendo um impacto significativo na aparência, diminuindo a autoestima e pode ainda causar morbidade emocional (2). No que se refere à apresentação clínica da acne, há uma grande variedade de espectro de gravidade, desde formas discretas com predomínio de comedões abertos e fechados e pápulas foliculares não inflamatórias, até formas mais graves com inflamação local e sistêmica como pústulas, nódulos e cistos inflamatórios.

Em termos de áreas da pele mais afetadas, as lesões localizam-se maioritariamente em locais onde há maior concentração de folículos pilossebáceos, ou seja, no rosto, pescoço, tórax superior e dorso (3).

A acne apresenta quatro mecanismos patogénicos principais, proliferação anormal de queratinócitos e descamação que leva à obstrução ductal, aumento da síntese de sebo, proliferação da *Propionibacterium acnes* e inflamação (4). As citocinas pró-inflamatórias, são consideradas os responsáveis pela hiperqueratinização folicular e pela iniciação de lesões inflamatórias que caracterizam a acne (5). Existe controvérsia em relação ao papel propriamente dita da *P.acnes* comensal no desenvolvimento da acne. Sugere-se que a *P. acnes* se localize preferencialmente em locais com maiores concentrações de lípidos na unidade pilossebácea, contribuindo desta forma, para o desenvolvimento de lesões através da libertação de quimiotáticos, por induzir a secreção de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, pelos monócitos, dependente do recetor tipo Toll 2 (6–9).

Vários agentes anti-acne são usados para o tratamento, nomeadamente os tratamentos tópicos (retinoides tópicos, antimicrobianos), antibióticos tópicos (eritromicina e clindamicina) e terapias sistémicas (retinoides e antibióticos orais e terapia hormonal). No entanto, esses fármacos apresentam efeitos colaterais (10). Por esta razão, há necessidade de encontrar agentes mais seguros e mais eficientes e recentemente uma classe de péptidos com atividade antimicrobiana direta demonstrou ter um efeito indireto por modulação da imunidade inata (11). O fato da acne se tratar de uma doença muito frequente, sugere a necessidade de um conhecimento pormenorizado da etiopatogenia e das opções terapêuticas atualmente disponíveis.

## **2. Objetivo**

Ainda existem várias questões por responder no âmbito da patologia da acne, por este motivo e pelo importante impacto na qualidade de vida, a acne constitui um desafio terapêutico. Assim, pretende-se abordar os fatores desencadeantes e agravantes da acne. A melhor compreensão desta relação hospedeiro-patogeno pode abrir portas a inovações no âmbito do diagnóstico e tratamento dos doentes no futuro.

### **3. Materiais e Métodos**

Para a realização desta monografia, foram consultados artigos científicos, artigos de revisão, revistas/jornal dermatológica publicados e referenciados em vários motores de busca como o GoogleScholar, PubMed, Scopus, BOn. Sibul e Duckduck-go. Os termos utilizados na pesquisa foram “acne vulgaris”, *Propionibacterium acne*”, “acne treatment”, “acne pathogenesis”, acne epidemiology”. Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre 1 de Março e 30 de Julho de 2019.

Deu-se preferência à inclusão de publicações a partir de 2010. De modo a esclarecer informações encontradas nos artigos selecionados, foi necessário a consulta de referências bibliográficas nestes descritas, anteriores a 2010.

#### 4. Epidemiologia da acne

Apesar de a acne ser uma doença dermatológica bastante frequente, ao ponto de ser considerada um problema de saúde pública, pouco se sabe da sua epidemiologia (12).

A incidência da acne varia consoante a população analisada, em relação a idade, género, etnia e genética.

No que se refere a idade, um determinado grau de acne afeta quase todas as pessoas em alguma fase da vida. O maior pico de incidência da acne sucede-se no período da adolescência, afetando aproximadamente 85% dos jovens com idade compreendida entre 12 e 24 anos. Relativamente a prevalência por género, a acne manifesta-se mais precocemente no sexo feminino entre os 12 e 17 anos do que no sexo masculino, que se manifesta entre 16 e 19 anos (13), devendo ao início mais prematuro das alterações hormonais na puberdade no sexo feminino. No entanto, o grau de severidade das lesões da acne é razoavelmente maior no sexo masculino, o que é compatível com o estado de maturação na puberdade (influência androgénica) (12).

Ainda que, a acne seja considerada uma doença típica dos adolescentes/jovens, ela pode estender-se a idade adulta, conhecida por acne adulta e/ou tardia, tendo como particularidade a sua frequência invertida entre os géneros, isto é, por volta dos 25 anos, a acne começa a ser mais prevalente no sexo feminino, apresenta sobre a forma de acne persistente ou de início tardio, sendo a persistente a mais prevalente. Em vários estudos de prevalência realizados, é mostrado um aumento da acne no adulto. Conclui-se que a acne atinge uma importante proporção da população adulta, nomeadamente 40% (14).

No que diz respeito a etnia, há dados que apontam uma maior incidência da doença em melanodermos do que em leucodermos obtidos em estudos transversais (12). Um outro estudo realizado, aponta que não há diferenças significativas no que refere a incidência da acne, mas sim, a nível da severidade clínica, na evolução das lesões e nas sequelas a longo prazo, sendo risco de desenvolver lesões inflamatórias e sequelas cicatriciais severas nos melanodermos (15). Há muita controvérsia se existem ou não diferenças na incidência da acne entre etnias.

Quanto a genética, a acne acontece mais precocemente e apresenta de forma mais severa em indivíduos com história familiar (primeiro grau de parentesco). Alguns estudos revelam que cerca de 78% de casos de acne tem carácter hereditário (12).

## 5. Acne: Patogénese

A etiologia e a patogénese da acne ainda não estão claras devido a sua complexidade, envolve uma interação de diversos fatores endógenos e exógenos afetando os folículos pilossebáceos.

As glândulas sebáceas encontram-se habitualmente associadas a um folículo piloso, constituindo no seu conjunto o folículo pilossebáceo (9). A distribuição destes folículos é variável e, dependendo disto, exibem uma importante multiplicidade a nível morfológico, microbiológico e metabólico. O folículo pilossebáceo alberga uma flora comensal constituída principalmente por bactérias lipofílicas de *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomona* e os fungos *Malassezia*. A glândula sebácea desempenha um importante papel, como participante ativo na resposta a estímulos hormonais, ambientais e imunológicos (2). A sua principal função é excretar sebo, este evento, é semelhante ao do desenvolvimento de lesões acneicas (9).

Além da propagação da acne ser específico de cada individuo, é também próprio de cada local, mesmo em situações de maior gravidade, estando na base disto o facto de que nem todos os folículos desenvolvem inflamação. Pensa-se, que quatro fatores de relevo estão na base da patogenia da acne, como é o caso de: hiperplasia sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização por *Propionobacterium acnes* e libertação de mediadores inflamatórios (2).

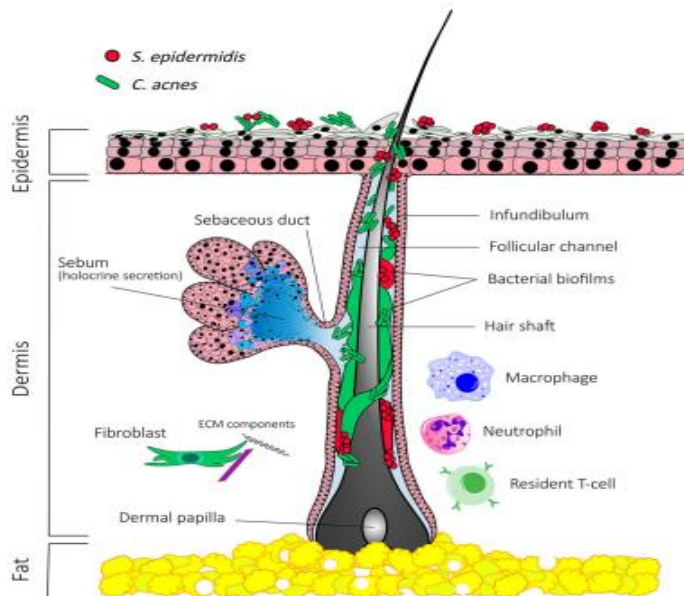


Figura 1- Folículo Pilossebáceo com microflora comensal constituída tipicamente por bactérias *Propionibacterium spp* e *Staphylococcus epidermidis*. O folículo pilossebáceo divide-se em quatro porções: infundíbulo folicular queratinizado, folículo piloso, glândula sebácea (para secreção holócrina do sebo) e ducto sebáceo. Adaptado de (2).

## 5.1 Hiperplasia sebácea

O sebo, um fluido viscoso, amarelo claro, é constituído por triglicéridos, ácidos gordos livres, esqualeno, reduzida quantidade de colesterol, diglicerídeos e ésteres de colesterol. A produção do sebo pela glândula sebácea é regulada por vários fatores que estimulam a proliferação e diferenciação celular, bem como a libertação de citocinas e quimiocinas, formação de ácidos gordos e metabolismo androgénico. Pensa-se que a produção exagerada de sebo está na origem da patogênese da acne, no entanto, nem todas as pessoas com acne tem hipersecreção de sebo, pois este fator está dependente da idade e do sexo, sendo o sexo masculino o mais afetado. Esta constatação pode ainda estar relacionada principalmente com o fato de haver maior produção de testosterona e 5-DHT (5- $\alpha$  dihidrotestosterona). A composição lipídica do sebo tem um papel importante na patogênese da acne. A exemplo disso, constata-se que os níveis de ácidos gordos essenciais (ácido linoleico) no sebo de indivíduos com acne são inferiores aos de indivíduos não afetados pela patologia (16).

Uma característica marcante no sebo dos indivíduos com acne, é a presença de lipoperóxidos, os quais resultam principalmente da peroxidação do esqualeno lipídico e da diminuição da vitamina E, o antioxidante predominante no sebo. Os lipoperóxidos, juntamente com os ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), são capazes de gerar reações inflamatórias por induzirem a produção de citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, parecem iniciar a hiperqueratinização a nível do acroinfundíbulo do folículo pilossebáceo (9).

## 5.2 Hiperqueratinização folicular

As alterações na queratinização que ocorrem a nível do infundíbulo folicular são um dos eventos iniciais cruciais para o desenvolvimento de acne, dando origem a microcomedões. A formação de micromedão dá-se quando ocorre, a nível da região infundibular, a combinação de dois fatores, a retenção de queratinócitos e uma hiperproliferação folicular epitelial (17), conduzindo a uma hiperqueratose. A causa inerente à hiperqueratose infundibular ainda não se encontra totalmente esclarecida. Um estudo, demonstrou que a interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) induz a hiperqueratinização no infundíbulo folicular, quer *in vitro*, quer *in vivo*. Além disso, esta queratinização anormal a nível do infundíbulo encontra-se associada a uma diferenciação terminal deficiente dos queratinócitos infundibulares, o que se relaciona com um aumento da expressão de filagrina (proteína filamentar agregante). Sugere-se também que o aumento da 5-DHT que se observa na acne, ao atuar ao nível do infundíbulo do folículo pilossebáceo, induz

uma hiperqueratinização anormal. Alguns autores afirmam ainda que a diminuição da concentração de ácido linoleico, que se observa no sebo dos indivíduos com acne, desencadeia o processo patológico de hiperqueratinização infundibular (9). O resultado final desta hiperqueratose retencional e da hipersecreção sebácea é a formação de comedões, lesão elementar da acne, pois é nela que se produzem os fenômenos que conduzem a formação de lesões inflamatórias (16).

### 5.3 Libertação de mediadores inflamatórios

A hiperqueratose retencional mantida, associada à hipersecreção sebácea, leva ao crescimento do comedão sobre a parede do folículo pilossebáceo. As lesões inflamatórias desenvolvem-se a partir da rotura do epitélio folicular, no entanto, a inflamação não resulta apenas deste fator, sendo também observada no início da comedogênese. Regiões propensas ao desenvolvimento de lesões acneicas, tem-se demonstrado um aumento do número de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (18), e um aumento da atividade da interleucina-1 (IL-1) em torno dos folículos mesmo antes de ocorrer a hiperqueratinização e ativação dos queratinócitos (16).

Estando iniciado a inflamação, há uma influência sobre vários fatores, entre eles, o fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) assim como as citocinas por ele reguladas como é o caso da IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Também as células T-helper e citocinas a eles associados (T<sub>h</sub> -17) estão presentes nas lesões da acne (16).

O tipo de resposta inflamatórias determina as lesões clínicas observadas. Se há um predomínio de neutrófilos, observa-se habitualmente uma lesão pustulosa supurativa (19). Para além disso, os neutrófilos por si só geram inflamação ao libertarem enzimas lisossômicas e ao produzirem espécies reativas de oxigénio (20,21). Se associadamente aos neutrófilos existirem os linfócitos T-helper, o resultado habitual é a formação de pápulas, nódulos e quistos (22).

### 5.4 Colonização por *Propionibacterium acnes*

*Propionibacterium acnes* é uma bactéria de Gram-positivo, anaeróbia, que pertence a microflora comensal do folículo pilossebáceo, é também oportunista. Embora a quantidade de *Propionibacterium acnes* na pele tenha sido semelhante entre população saudável e indivíduos com acne, existe uma significativa diferença a nível estrutural das estirpes de *P.acnes* nestas duas populações (23). Esta bactéria pode ser encontrado em toda a parte do corpo, sendo predominante no rosto, está envolvido no processo de inflamação da acne vulgar (24). No

entanto, o envolvimento da bactéria na patogenia da acne, tem sido alvo de controvérsia, nomeadamente a nível do desenvolvimento da doença e seu contributo específico na patogénese. Pensa-se que a *P.acnes* se encontra instalada preferencialmente em locais da unidade pilossebácea ricos em lípidos, dando o seu contributo na indução da inflamação, através da libertação de quimiotáticos que atraem neutrófilos e macrófagos para o local, por induzir os queratinócitos foliculares a secretar interleucina 6 (IL-6) e interleucina (IL-8), ou através da ativação direta dos recetores Toll-like 2 dos monócitos que rodeiam a unidade pilossebácea, que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias como, interleucina 1 (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 8 (IL-8) e interleucina-12 (IL-12). As interleucinas da família IL-1 são reconhecidas como sendo o responsável pela iniciação da patogénese da acne (1). *P.acnes* ativa ainda o inflamossoma NLRP3 em monócitos, macrófagos e sebócitos, através de proteínas e espécies reativas de oxigénio, levando subsequentemente a uma maior secreção de IL-1 $\beta$  (16).

## 5.5 Novas abordagens sobre a patogénese da acne

### 5.5.1 Ativação do inflamassoma NLRP3 por *P. acnes*

Quin et al. (25) mostraram evidências da contribuição da *P. acnes* no aumento da secreção de IL-1 $\beta$  através da ativação do inflamassoma NLRP3 em células apresentadoras de antígenos (APCs). O inflamassoma é um complexo citoplasmático implicado no processo inicial da inflamação ao reconhecer padrões moleculares associados ao patogeno, regulando assim a secreção de citocinas inflamatória, incluindo interleucina 1- $\beta$  por clivagem e pré ativação, através da caspase 1. A ativação do inflamassoma é bastante complexa, Strowig et al. (26) demonstraram o papel crucial da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), efluxo de potássio e rutura de lisossoma como via de ativação do inflamassoma NLRP3.

O início do processo de inflamação por *P. acnes* está dependente do seu acesso à células mieloides, assim como, da sua capacidade de desencadear resposta imune inata a partir do NLRP3. Após a rutura na unidade pilossebácea, pode haver contato da *P. acnes* com fagócitos (macrófagos ou células dendríticas), a bactéria pode também migrar para zonas adjacentes e serem absorvidos pelo APCs da derme. Os macrófagos são encontrados tanto nas lesões iniciais da acne bem como nas proximidades da unidade pilossebácea da pele acnéica (1).

### 5.5.2 IL-17, um fator chave na cascata de inflamação por *P.acnes*

Agak et al (27) mostraram evidência da contribuição de IL-17 na patogénese da acne, ao ser induzida a sua expressão em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs) por *P.acnes*, este, ainda em contato com PBMCs induzem a células T naive (CD4<sup>+</sup> e CD45TA<sup>+</sup>) a se diferenciar em células Th17 e Th1. As respostas da IL-17 à *P. acnes* são reguladas pela IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF $\beta$ ). Células Th17 são encontradas em infiltrados perifolicular de lesões da acne, como os comedões fechados, todavia, ainda não é conhecida o mecanismo pelo qual dá-se esse acontecimento. Estas células ao secretarem IL-17 atraem neutrófilos para o local, desencadeando uma forte resposta inflamatória com destruição e necrose tecidular (27).

### 5.5.3 Interação da *P. acnes* com células imunes

Os mecanismos imunológicos da acne ainda permanecem muito obscuras, Kistwstka et al. (28) confirma o envolvimento da espécie *P. acne* na ativação do inflamassoma NLRP3 e consequente secreção da IL-1 $\beta$ , esta libertação requer fagocitose, dano no lisossoma com libertação para o citosol e ativação da catepsina B, formação de espécies reativas de oxigénio e efluxo de potássio. A IL-1 $\beta$  por sua vez funciona como quimiotático para neutrófilos, estimula a secreção de TNF $\alpha$  e de mediadores de inflamação derivados da cicloxigenase. Todos esses dados permitem fazer uma abordagem mais concisa sobre a forma como o *P. acnes* interage com as células imune em diferentes tipos e estádios de lesões da acne. Na fase inicial da acne, os folículos pilossebáceos estão envolvidos por um infiltrado de linfócitos e macrófagos e o *P. acne* encontra-se perto dos queratinócitos dentro dos folículos, essa interação é importante na compreensão da patogénese na acne. Guy e Kealey (29) demonstraram que a interleucina-1  $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) induz hiperqueratinização no infundíbulo folicular quer *in vitro*, quer *in vivo*, este processo é observado também no processo inicial de formação de microcomedões onde também é observado uma elevada atividade a semelhança da IL-1 $\alpha$ . Adicionalmente, tem sido demonstrado que o *P. acnes*, ao se ligar por intermédio de peptidoglicanos aos recetores *Toll-like 2* dos monócitos que rodeiam o folículo pilossebáceo, estimula a produção e libertação de IL-1. Autores sugerem que este processo pode fazer parte da fase inicial da comedogénese e consequentemente é um fator importante na patogénese da acne (30).

## 6. Clínica

O paciente típico com acne vulgar é aquele que se apresenta em idade pré-pubertária ou pubertária podendo ainda estender para a idade adulta, com lesões da acne na face, torax superior ou dorso, sem outras queixas associadas.

Os casos atípicos de acne devem ser objetivo de maior estudo, como por exemplo, os doentes do sexo feminino, que se apresentam com lesões graves e de início súbito. Para além disso, todos os casos devem ser questionados quanto aos hábitos medicamentosos, já que alguns fármacos podem induzir acne. Os fármacos que têm sido mais associados são, os esteroides anabolizantes, corticosteroides, fenitoína, lítio, isoniazida, complexos vitaminados com vitamina B12, compostos halogenados e alguns fármacos usados em quimioterapia (inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico) (31,32).

### 6.1 Lesões cutâneas

A acne vulgar apresenta clinicamente um espectro variado de lesões cutâneas, que afetam primariamente a face. Embora possa predominar um tipo de lesão, uma observação mais aprofundada releva habitualmente a presença concomitante de lesões cutâneas diferentes. Como implícito na patogénese, as lesões podem ser não-inflamatórias ou inflamatórias. As lesões não inflamatórias são os comedões, que podem ser abertos ou negros e fechados ou brancos. (33).

A lesão inflamatória varia desde pequenas pápulas com bordo eritematoso até quistos exuberantes. De fato, por ordem de severidade, considera-se vários tipo de lesões cutâneas inflamatórias, pápulas-pústulas, nódulos-quistos e conglobata (13). A acne conglobata é grave, crónico e persistente, apresenta-se na forma de comedões, nódulos, abscessos e tratos sinusais interconectados, ocorre principalmente no sexo masculino, na fase adulta (34).

As lesões de acne, dependendo da sua severidade, resolvem com cicatrização mais ou menos exuberante, deixando em alguns casos marcas inestéticas de muito difícil resolução. O processo de cicatrização culmina, consoante haja perda ou deposição em excesso de colagénio, em dois tipos de cicatrizes respetivamente: atrófica e hipertrófica. A maioria das cicatrizes sequelares de acne são do tipo atrófico, perfazendo as hipertróficas uma minoria dos casos (35).

As cicatrizes atróficas subdividem-se em três tipos. As cicatrizes do tipo furador de gelo (ice pick) são as mais frequentes, punctiformes, com base superficial larga, estreitando-se profundamente até à derme ou mesmo até ao tecido subcutâneo. As cicatrizes em forma de caixa (boxcar) representam 20-30% do total de cicatrizes, apresentando-se como depressões

redondas ou ovais, de bordos verticais bem marcados, mais largas superficialmente em relação às do tipo ice pick, não se estreitando em profundidade. Por fim, as cicatrizes onduladas (rolling) aparecem em menor quantidade, são superficiais e largas (36).



Figura 2 Cicatrizes atróficas de acne devido a perda excessiva de colágeno subcutânea na derme após inflamação. Adaptado de (35).

As cicatrizes hipertróficas e queloides devem-se a um excesso de deposição de colagénio e a uma atividade diminuída da collagenase durante o processo de cicatrização das lesões da acne. Macroscopicamente, as cicatrizes hipertróficas são de cor rosada, lisas e firmes, com depósitos de colagénio hialinizado espessos que permanecem dentro dos limites originais da lesão. Por outro lado, as cicatrizes queloides apresentam-se como pápulas roxo-avermelhado que se estendem para além dos bordos originais da lesão. Quer as cicatrizes hipertróficas, quer as queloides são mais frequentes nos indivíduos de pele escura e predominam a nível do tórax superior e dorso (35).

## 6.2 Classificação clínica

A avaliação e a classificação da acne pode fazer-se através de contagem de lesões (inclui o número de comedões abertos e fechados, pápulas, pústulas e nódulos na face e no tronco) (37), assim como, através de sistemas de classificação geral suportada com métodos fotográficos (através de uma comparação entre fotografias de pacientes com um padrão apropriado) (38).

Clinicamente, a acne, embora habitualmente polimorfa, pode classificar-se quanto ao tipo de lesões predominantes (13). Por outro lado, o número de lesões, a extensão e a gravidade do quadro de acne permite estabelecer três graus de severidade, ligeira, moderada e grave. Em termos práticos, estas classificações assumem relevância aquando da definição de um algoritmo terapêutico (34).

## 7. Diagnóstico diferencial

Clinicamente, a acne é heterogénea e o diagnóstico é feito fundamentado no tipo de lesão, idade em que se inicia a doença e sua persistência durante a vida adulta. No entanto, alguns casos podem suscitar dúvidas, podendo as principais formas de apresentação ser confundidas com outras patologias, assim sendo, recorre-se a exames laboratoriais, exames de imagens ou exame histopatológico de uma biópsia da pele para excluir outras patologias passíveis de serem confundidas, garantindo assim um diagnóstico correto (39). De referir ainda que é de extrema importância a distinção entre as várias variantes de acne e a típica acne vulgar (acne fulminante, acne conglobata, acne após adolescência)

### 7.1 Acne comedónica

Dentro da acne comedónica, pode haver uma predominância de comedões fechados ou de comedões abertos, embora a coexistência de ambos, seja o mais comum. Os comedões fechados são de difícil visualização, pálidos, levemente elevada e com orifício central visível (33).

Na predominância de comedões fechados, os principais diagnósticos diferenciais são:

- **Milia**, clinicamente caracterizada por pequenas pápulas, esbranquiçadas na face, assintomática, de localização predominantemente peri-ocular (13).

- **Queratose / Hiperqueratose Pilar ou Folicular**, afeta principalmente adultos, sendo pouco comum em adolescente. Apresenta-se como micropápulas foliculares monomorfas localizadas predominantemente nas faces laterais do rosto, embora também seja frequente nas faces externa dos braços (13,40).

Aquando do predomínio de comedões abertos, devem ser tidos em linha de conta as seguintes hipóteses diagnósticas:

- **Poros dilatados de Winther**, trata-se de um tumor benigno da pele, apresentando-se macroscopicamente como um comedão de grande dimensão, solitário, com um poro central cuja coloração varia de castanho claro a preto (40,41).

- **Síndrome de Favre-Racouchot**, afeção caracterizada pela presença de múltiplos comedões abertos que ocorrem por agressão cutânea resultante da exposição crónica a radiação ultravioleta, habitualmente após a 5ª década e que afeta especialmente as áreas ínfero-laterais da órbita, pescoço e nuca, associando-se tipicamente a rugas profundas nestas mesmas localizações (40,42).

## 7.2 Acne Pápula-Pustulosa

As pápulas apresentam-se como áreas de eritema e edema em torno do comedão, com dimensões que variam entre 1-3 mm. As pústulas apresentam dimensões semelhantes às pápulas, mas apresentam um conteúdo purulento de cor amarelada (13). Nesses casos, há um espectro de hipóteses de diagnóstico muito vasto, considerando como mais comuns as seguintes:

- **Rosácea / rosácea esteroíde**, afeção que aparece normalmente em idade mais avançadas, apresentando-se como lesões pápulo-pustulosa, de pequenas dimensões, surgindo sobre um fundo eritematoso, telangiectásico, localizadas no nariz, regiões malares e mento e que afetam preferencialmente mulheres adultas, pré-menopausicas. É também característico a ausência de comedões (13,40).

- **Dermatite peri-oral**, lesões pápulo-eritematosas de pequenas dimensões, por vezes com micropústula, que afetam preferencialmente a região peri-oral, poupando uma pequena margem de pele que delimita o rebordo labial (13).

- **Foliculites por Gram-Negativos**, lesões pápulo-pustulosas homogêneas, limitadas à área da barba, sem sintomatologia sistémica. Pode ser uma complicação do tratamento antibiótico de longa duração da acne (13,43).

- **Foliculites estafilocócica**, lesões pápula-pustulosas com componente inflamatório mais exuberante que provocam dor, limitadas à área da barba. Positividade do exame bacteriológico das lesões para bactérias Gram- positivos (13,43).

- **Pseudofoliculite da barba**, lesões papulosas, por vezes pustulosas, com localização preferencial na região cervical, sendo frequente em indivíduos de ascendência africana (13).

## 7.3 Acne Nódulo-Quística,

Os nódulos apresentam estrutura idêntica à pápula, mas são de maiores dimensões, podendo atingir até 2 centímetros. Os quistos são grandes comedões que sofrem várias ruturas e recapsulações apresentando-se dolorosos, tensos, saliente e com conteúdo pastoso e caseoso, (13). Este tipo de acne, apresenta lesões com maior componente inflamatório, devendo para tal, ser estabelecido o diagnóstico diferencial com:

- **Pioderma Facial / Rosácea Fulminante**, caracterizado por uma inflamação cutânea exuberante do mento, regiões genianas e fronte, constituindo lesões pápulo-pustulosas, nódulos e placas edematosas, por vezes com rebato sistémico, nomeadamente febre e mal-estar geral. (13,40).

- **Furúnculo**, abscesso cutâneo resultante de infecção de infecção estafilocócica do folículo pilossebáceo, tenso e doloroso. Se houver coalescência e comunicação entre os furúnculos, o processo inflamatório passa a designar-se antraz (13,44).

## 8. Dieta, Cosmética, Período Menstrual, Stress e a acne

A acne, embora seja uma doença amplamente difundida na sociedade, é muitas vezes mal interpretada, principalmente no que se refere a conceitos etiológicos errôneos que tem repercussões negativas.

A ingestão de alimentos com carga glicêmica elevada desencadeia uma cascata de fenómenos endócrinos que podem exacerbar a doença. A dieta pode também contribuir com lípidos como o ácido linoleico e o ácido gordo necessários para a síntese de lípidos sebáceos (45,46). Um valor reduzido do índice de massa corporal, implica um risco reduzido de lesões (47,48).

Há alguns anos atrás, os cosméticos continham agentes comedogênicos que podiam, de fato, induzir a acne. Embora haja ainda alguns cosméticos que contém miristato de isopropilo, uma substância comedogénica, a grande maioria dos produtos é atualmente não comedogénica, sendo, portanto nesta matéria seguros (49,50).

Muitas mulheres queixam-se de agravamento da acne poucos dias antes ou durante o período menstrual. De fato, o diâmetro de abertura do folículo pilossebáceo diminui dois dias antes do início menstrual, o que conduz a uma redução do fluxo sebáceo para a superfície cutânea, podendo assim ser responsável pelo agravamento referido. Este efeito parece ser mais comum em mulheres mais velhas (em média com mais de 33 anos) (51).

O stress emocional é outro fator invocado na exacerbação da acne, de fato, tal é confirmado por estudos que demonstraram uma relação fortemente positiva entre o agravamento da acne e a existência de níveis elevados de stress durante o período dos exames escolares (52).

## 9. Prevenção

A acne previne-se, através da manutenção dos fatores de risco modificáveis e boa gestão das doenças que induzem o desenvolvimento da acne. Incluídos nestes fatores de risco, estão algumas doenças sistémicas (como hiperplasia adrenal congénita ou síndrome de ovários policísticos) e fatores de estilo de vida (53,54). No entanto, o efeito positivo da modificação do

estilo de vida continua a ser um tema bastante estudada devido a resultados questionáveis (48).  
A ingestão de alimentos com carga glicémica reduzida durante 12 semanas conduz a uma redução do número de lesão de acne (55)

## 10. Tratamento

O tratamento da acne baseia-se no controlo dos quatro principais fatores envolvidos na etiopatogenia da doença, assim, é com base na compreensão desses fatores, que se define, genericamente os objetivos centrais das diferentes opções terapêuticas aplicadas na acne, no sentido de diminuir a produção sebácea, de corrigir o padrão de queratinização folicular que encontra alterado, de diminuir a população bacteriana a nível do folículo pilossebáceo, em particular a *P. acnes* e de eliminar a inflamação (56–58).

Idealmente, o seguimento destes quatro princípios permitiria controlar diferentes tipos de acne, prevenir recidivas, evitar sequelas e, por último, minimizar o sofrimento inerente à doença. Contudo, a eficácia terapêutica não é totalmente garantida com base em apenas nestes pressupostos (59).

No que se refere ao tratamento farmacológico, este pode ser dividido consoante a sua formulação, em tratamento tópico e sistémico.

O tratamento tópico, quando usada isoladamente, aplica-se a doentes com acne comedogénica ou não inflamatória leve. Nas formas de acnes mais graves, deve-se recorrer a isotretinoína logo no início da doença, nessas situações, é o tratamento de escolha. Para acne leve a moderada, pode ser considerada o uso de antibiótico tópicos, mas em associação com retinoides tópicos ou peróxido de benzoíla de modo a evitar resistência antibiótica. Enquanto isso, antibióticos orais são reservados para uso na acne moderada a severa durante um tempo limitada (60).

### 10.1 Retinoides Tópicos

Os retinoides são derivados da vitamina A que, ao ligarem aos recetores de ácido retinoico presentes nos queratinócitos, diminuem o processo de queratinização folicular (61), o que leva, por um lado, a inibição do processo da comedogénese e, por outro, aumentam a eficácia de outros agentes tópicos ao aumentar o seu poder de penetração. Para além disso, apresentam ainda propriedades anti-inflamatórias através da regulação negativa da expressão do recetor TLR2. Devido a estas características, os retinoides tópicos são amplamente recomendados em monoterapia nas situações de acne comedogénica e com componente inflamatória no estado inicial e na manutenção, sendo também utilizado no sentido de evitar recidivas (62). Em Portugal, os retinoides tópicos disponíveis são a tretinoína, isotretinoína e o

adapaleno (13).

Quanto aos efeitos secundários, os mais comuns são a irritação cutânea e o ressecamento da pele (16). De modo a minimizar estes efeitos, o tratamento pode ser iniciado com baixas doses, aumentando depois progressivamente. Uma outra forma, passa por aplicar o agente tópico inicialmente em dias alternados, passando depois para aplicação diária (13). No que se refere ao uso na grávida, ainda que a absorção cutânea seja negligenciável, o potencial teratogénico contraindica o uso deste medicamento, este efeito, foi demonstrado em estudos experimental em humanos (16).

A atividade comedolítica da isotretinoína e da tretinoína, são muito similares, estes medicamentos têm efeitos adversos como irritação, secura cutânea e intolerância solar. O adapaleno, um retinoide de “3º geração”, possui menor potencial irritativo, sendo por isso melhor tolerado. Apesar de apresentar um início de ação mais lento, a eficácia às 12 semanas na redução do número de comedões é sobreponível à da tretinoína (63,64).

Concluindo, os retinoides tópicos devem ser os fármacos de primeira linha nas formas de acne leve a moderada, incluindo as formas inflamatórias (13).

## 10.2 Antimicrobianos tópicos

Peróxido de benzoílo (BPO), um derivado orgânico do subproduto do carvão ativado, tem vindo a ser amplamente usado na acne (65). Está indicado em monoterapia da acne inflamatória (66), apresentando ação antimicrobiana, anti-inflamatória e queratolítica (65). É mais potente de que qualquer antibiótico indicado na terapia na acne, não possui resistência e é seguro o seu uso no humano. BPO de baixa concentração é mais indicado por ser menos irritante para a pele, em contrapartida, é tão eficaz quanto os de alta concentração (67).

Quanto ao mecanismo de ação, o peróxido de benzoílo atua nas duas últimas fase da fisiopatologia da acne, assim como os antibióticos, isto é, atua por mecanismo anti-inflamatórios e antibacterianos. No que se refere à sua ação anti-inflamatória, o peróxido de benzoílo mostrou mimetizar os ROS produzidos por parte dos neutrófilos (68,69), não sendo até o momento claro o mecanismo pelo qual ocorre. Não foi demonstrada nenhuma atividade na glândula sebácea induzida pelo peróxido de benzoílo, nem tão pouco a sua participação na diferenciação ou proliferação de queratinócitos do epitélio pilosebáceo (66). Quanto à sua atividade antimicrobiana, o peróxido de benzoílo é bacteriostático de ação rápido (70,71). A associação do BPO com retinoides tópicos cobre todos o quatros passos da fisiopatologia em

formas de acne leve a moderada (72). O peróxido de benzoílo apresenta efeitos adversos que traduzem em dermatites de contato irritativas ou alérgicas, para além de ele ter um potencial para descolorar roupa e cabelo, devendo os doentes serem advertidos para tal (13).

Centrocina 1 (CEN1HC-Br), um péptido heterotrimérico, demonstrou possuir propriedades antibacterianas de largo espectro e atividade anti-inflamatória, constituindo assim uma boa alternativa no tratamento da acne, principalmente no tratamento de acne resistente a antibióticos em especial a clindamicina. Ainda pouco se sabe acerca dos mecanismos pelo qual é possível esta atividade (3).

A inflamação de monócitos dos humanos pela bactéria *P. acnes* resulta na ativação de TLR2 que, conseqüentemente, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (73), esta ativação é regulada negativamente pela CEN1HC-Br dependente da dose, conseqüentemente, a produção de citocinas em monócitos são inibidas, concluindo, que este péptido tem um forte poder anti-inflamatório. A CEN1HC-Br também atua inibindo a produção de IL-12 (3), uma das principais citocinas pró-inflamatórias, essencial na ativação das respostas das células T implicadas no desenvolvimento de lesões teciduais (74). Para além disso, este péptido inibe a produção de outras citocinas importantes na patogénese da acne, como é o caso das IL-6 e IL-1 $\beta$  (3).

O CEN1HC-Br inibe o crescimento de estirpes resistentes à clindamicina, isto é, mostrou ter grande atividade antimicrobiana o que sugere ser mais potente que a clindamicina (3).

O tratamento da acne recorrendo ao CEN1HC-Br não está relacionado com nenhuma forma de citotoxicidade contra os monócitos humanos, mesmo quando administrado doses elevadas, superiores ao necessário contra *P. acnes* (3).

### 10.3 Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos têm como principal indicação terapêutica a forma leve da acne (13), sendo a eritromicina e a clindamicina os fármacos mais comumente usados para o efeito (75).

No que se refere aos mecanismos de ação, os antibióticos tópicos intervêm a nível dos dois últimos passos da fisiopatologia da acne, ou seja, reduzem as contagens de *P. acnes* por apresentarem uma atividade bacteriostática (76). Ora, dado que a bactéria apresenta um papel importante na resposta inflamatória da acne, ao reduzir a sua contagem, os antibióticos tópicos

apresentam também atividade anti-inflamatória, mais concretamente , diminuem a produção de ácidos gordos livres e citocinas pró-inflamatórias no infundíbulo do folículo pilossebáceo, (77) diminuem a quimiotaxia dos neutrófilos (78). Quer a eritromicina, quer a clindamicina apresentam a mesma atividade anti-inflamatória, no entanto, apenas com a eritromicina se consta uma diminuição da produção de lípase pelo *P. acnes in vitro* com concentrações de fármaco abaixo da concentração inibitória mínima, o que reforça o papel anti-inflamatório importante dos antibióticos (76).

O tratamento da acne com antibióticos tem levantado o problema das resistências microbianas, por esta razão, este não esta aconselhado em monoterapia, devendo ser usada em combinação com outros fármacos de modo a evitar resistências, como exemplo, a combinação de antibiótico tópico com BPO (79). A combinação entre clindamicina e BPO parece ser mais efetiva, com início de ação mais rápido do que a combinação de adapaleno (80). A emergência de resistências deve limitar o uso de antibióticos tópicos quer em frequência, quer em duração. Assim, estes fármacos devem ser interrompidos assim que se verifiquem melhorias clínicas claras ou quando , pelo contrário, estas não ocorrem após 6 semanas de aplicação regular (81).

De forma geral, os efeitos secundários dos antibióticos tópicos são de pouca gravidade, estando incluídos, irritações cutâneas com eritema, secura, prurido e descamação. A colite pseudomembranosa é uma complicação rara do tratamento com clindamicina tópica (76).

#### **10.4 Outros agentes tópicos**

O ácido salicílico é um comedolítico largamente utilizado, encontrado em uma grande variedade de produtos. O ácido azeláico, é eficaz na acne inflamatória, comedogénica e ainda tem ação bacteriana. É usado em monoterapia, sendo considerada a primeira linha de tratamento da acne em adultos do sexo feminino, mas também pode ser usado como terapêutica de manutenção por ser seguro e bem tolerado. Este ainda pode ajudar no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória graças a seu potencial efeito secundário (hipo-pigmentação) (82).

#### **10.5 Antibiótico oral**

Os antibióticos orais são indicados nos casos moderados a severos de acne, com componente inflamatória que afeta áreas consideráveis da pele, especialmente o tronco, para além disso, tem um início de ação rápido e são bem tolerados (83,84). Os mecanismos de ação

são similares aos descritos para os antibióticos tópicos, atuando a nível da redução de contagens do *P. acnes* e desempenhando um papel anti-inflamatória (85).

O grupo de antibiótico de primeira linha é o das tetraciclina, uma vez que estes fármacos apresentam melhor perfil de eficácia e segurança e ainda tem menor tendência a resistências (83,84). Dentro do grupo, as tetraciclina de segunda geração, como a doxiciclina e a minociclina (83,84), vem substituindo as tetraciclina de primeira geração e a eritromicina (86), já que a sua absorção não é alterada pelos alimentos e ainda requerem apenas uma toma única diária, contribuindo assim para uma melhor adesão terapêutica (13). A eritromicina é apenas indicado em situações que está contraindicada o uso de tetraciclina, como é o caso de pacientes grávidas e crianças com idade inferior a 9 anos. Devido ao risco de ocorrência de resistências, normalmente há pouca utilização de azitromicina na terapia da acne (86). As quinolonas, o cotrimoxazol e o trimetoprim devem ser considerados como fármacos de terceira linha (13).

### 10.5.1 Resistência Antibiótica

A problemática das resistências antibióticas na acne vem ganhando maior importância por esta se tratar de uma doença altamente prevalente, cujos esquemas antibióticos são geralmente prolongados (13). A resistência antibiótica é observada quando a concentração inibitória mínima é maior do que a concentração que se pode obter *in vivo* (87,88). A resistência à clindamicina e à eritromicina foi mencionado pela primeira vez em 1979 (89), relativamente a resistência à tetraciclina, esta foi relatado quatro anos mais tarde, onde se constatou que pacientes em antibioterapia oral não respondiam ao tratamento de forma positiva (90).

A resistência antimicrobiana pode resultar de vários fatores, desde mutação cromossômica a aquisição de genes (91–93). A resistência cruzada entre a eritromicina e a clindamicina e a resistência a tetraciclina, por exemplo, estão relacionadas com as mutações pontuais (94). A prevalência de resistência de *P. acnes* a antibióticos, vem aumentando ao longo dos anos, sendo as resistências com maiores taxas para a clindamicina e eritromicina e com menores taxas para as tetraciclina (88). Com o intuito de limitar esta incidência crescente de resistências na terapêutica da acne, a Global Alliance to improve outcomes in Acne Group, publicou um conjunto de recomendações: os antibióticos (tópicos e orais) não devem ser usados em monoterapia, os orais, devem ser usados idealmente por um período que não ultrapasse os três meses, devendo a resposta ser avaliada às 6-8 semanas de tratamento, já os antibióticos tópicos devem ser aplicados por um máximo de 6-8 semanas; deve-se evitar o uso concomitante

de antibióticos orais e tópicos e por último, deve-se prescrever antibiótico em associação com outros fármacos (peróxido de benzoílo ou retinoides tópicos), visto que estes reduzem a probabilidade de resistências do *P. acnes* ao antibiótico (5).

## 10.6 Terapia Hormonal

A terapêutica hormonal tem como principais indicações, mulheres com acne que tende a agravar nos dias anteriores ao período menstrual, mulheres com acne na idade adulta, envolvendo preferencialmente a metade inferior da face e pescoço, mulheres em qualquer idade com acne associada a hirsutismo e irregularidades menstruais (95).

O objetivo da terapêutica hormonal é reduzir a atividade androgénica a nível da glândula sebácea e do infundíbulo folicular, responsável pelo aumento das dimensões e atividade dos sebócitos e, diretamente ou através da modificação dos lípidos do sebo, pelas alterações da queratinização e descamação a nível do epitélio infundibular (96,97).

A terapêutica hormonal apresenta dois conjuntos de fármacos com mesmo objetivo, mas com diferentes locais de atividade, uns que bloqueiam a produção androgénica e outros que bloqueiam os recetores de androgénios ou inibem a sua conversão em dihidrotestosterona. Contudo já existem associações fixas destes dois conjuntos de fármacos (97,98).

A terapêutica hormonal é feita recorrendo a contraceptivos orais e a espironolactona em alguns países (66), embora o uso da espironolactona não seja aprovada pela FDA norte-americana, pois ainda não conhece a dosagem certa e a sua eficácia no tratamento da acne (99), pode ser feita também em associação com outros medicamentos para acne. O resultado deste tipo de tratamento só pode ser avaliado ao fim de 6-12 meses (100) que equivalem aos 3 meses precisos para avaliação da resposta do tratamento com antibióticos na redução das lesões da acne, por esses motivos a terapêutica com hormonas poderia ser considerada um tratamento de primeira linha em alternativa aos antibióticos orais para tratamento de longa duração (99,101).

O uso de contraceptivos orais tem por base o bloqueio da produção androgénica por parte do ovário e das glândulas suprarrenais. A maioria dos contraceptivos combina estrogénios com um progestativo (levonorgetrel, noretindrona, dienogest, acetato de nomegestrol), potenciando assim o seu efeito (97).

### 10.7 Retinoíde Oral

A isotretinoína oral é um fármaco de primeira linha na acne nodular grave ou na acne recalcitrante. Esta ainda pode ser indicado nos casos de acne com maior tendência para cicatrização (16).

A isotretinoína oral atua sobre os quatro principais fatores da fisiopatologia da acne (102), mais concretamente, reduz a diferenciação sebácea, o que diminui o tamanho da glândula sebácea e a sua capacidade de produzir sebo; normaliza a queratinização folicular, reduzindo a comedogênese; diminui a colonização pelo *P. acnes*, ao modificar o habitat do folículo pilossebáceo e tem atividade anti-inflamatória (103–105), constituindo assim o fármaco mais efetivo no tratamento da acne, pois diminui a produção de sebo em 90% (102) e promove a sua cura clínica em quase 85% dos casos (106).

Os efeitos da isotretinoína na diminuição da produção do sebo, pode ser devido a interrupção do ciclo celular ou da apoptose dos sebócitos, sabendo que este fármaco atua ao nível da fase G1-S do ciclo celular, o que leva a diminuição da síntese de DNA (106). Frequentemente, inicia-se o tratamento com doses baixas (0.5-0.7 mg/kg/dia) em tomas repartidas pós prandiais, durante o primeiro mês de forma a prevenir o agravamento das lesões (104).

O início de ação da isotretinoína é normalmente lento, não se esperando resultados visíveis antes dos 2 a 3 meses de tratamento, particularmente na presença de nódulos e de lesões do dorso. A resposta à isotretinoína parece ser menor em alguns grupos de doentes, nomeadamente, quando é usada em idades muito jovens, doentes com distúrbios endócrinos, em mulheres com mais de 25 anos com formas de acne menos severas ou ainda quando é utilizada em baixas doses. Nesses casos, pode ser necessário um segundo ou um terceiro ciclo de tratamento (16).

Os efeitos secundários mais frequentes envolvem a pele e as mucosas, estes incluem, queilite, secura das mucosas oral, ocular e nasal e aumento da sensibilidade ao sol. Para além destes, pode ocorrer hiperlipidémia pelo que é aconselhável a determinação dos triglicéridos séricos, colesterol total e das HDL séricos em jejum, bem como estudos da função hepática e hemograma com plaquetas antes do início do tratamento e após 4-6 semanas (107).

O potencial teratogénico é o principal efeito adverso da isotretinoína, por isso a gravidez está absolutamente contraindicada durante o tratamento e nas 6 semanas após a sua conclusão,

pelo que na mulher, este tratamento deve ser associado a uma contraceção eficaz, devendo ser dada informação por escrito à doente ou seu representante legal (107).

A depressão, embora pouco comum, faz parte da lista dos efeitos adversos da isotretinoína, pelo que deve ser monitorizada (108). Qualquer indivíduo em tratamento com alterações psiquiátricas, redução da visão noturna e cefaleia, deve parar a isotretinoína (109).

### 10.8 Imunoterapia na acne

Inicialmente, foi desenvolvida vacinas anti-*P. acnes* usando sialidase de superfície ou partículas bacterianas que exibem um efeito preventivo na acne (24), efeito esse que para ser alcançado, estas vacinas devem ser administradas na primeira infância, conseqüentemente, as pessoas podem relutar visto que não podem prever se sofrerão de acne (110). Embora as vacinas anti-*P. acnes* demonstraram ter efeitos na diminuição da inflamação induzida pela bactéria *P. acnes* (111), podem não apresentar capacidade de neutralizar os fatores de virulência secretados pela *P. acnes* (110), daí a necessidade urgente de desenvolver imunoterapêuticos para a acne vulgaris.

Estudos revelam que a inibição dos fatores de virulência pode apresentar uma pressão menos seletiva para gerar resistência microbiana (110), esta inibição pode não influenciar diretamente o crescimento de *P. acnes* comensal, diminuindo o risco de alterar a homeostasia de micróbios humanos residentes na pele (112). À vista disso, a neutralização dos fatores de virulência e da inflamação induzida pela bactéria sem a destruir seria uma excelente forma de imunoterapia para o tratamento da acne. Após essa neutralização, as bactérias desprovidas do fator de virulência em lesões locais podem ser eliminadas de forma natural pelo sistema imunológico. A imunização passiva (indução da imunidade adquirida pela transferência de um anticorpo) é benéfica no tratamento da inflamação causada pela acne, assim sendo, foi utilizado para diminuir a virulência do fator CAMP (Fator Christie Atkins-Munch-Pterson), um potencial fator de virulência com capacidade hemolítica, citotóxico que leva a inflamação e lesão tecidual (24).

Ainda não está claro se em condições comensais a *P. acnes* secreta constantemente fator CAMP ou não, contudo, foi demonstrado que este fator é significativamente supra-regulado sob condições anaeróbias, inculindo que *P. acnes* se pode tornar patogénica e produzir fator CAMP em microambiente anaeróbio de lesões da acne (24).

A imunização passiva do fator CAMP de *P. acnes* diminui a produção de citocinas pro-

inflamatórias incluindo IL-8, -1,-12 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e, ainda, a administração passiva de anticorpos neutralizantes protege contra a inflamação induzida por *P. acnes*. Também atua ao nível do sistema imunitário, aumentando a capacidade deste na erradicação da bactéria infetada sem causar desequilíbrio da flora comensal (24). Ao contrário da imunização ativa (vacinas), os efeitos da imunização passiva são imediatos e podem ter efeito terapêutico quando os sintomas já tiverem ocorrido. Nenhum efeito adverso derivado de adjuvante é induzido. A posologia pode ser ajustada de acordo com a gravidade da doença e ainda apresenta a possibilidade de associação com outras terapias (113).

## **11. Adesão Terapêutica**

Há uma má aderência global ao tratamento da acne, o que constitui um ponto negativo dado a importância da adesão na eficácia do tratamento e na redução de custos para o sistema de saúde (114).

Alguns fatores, como, boa relação com médico, fórmula farmacêuticas dos medicamentos, dose única diária, custo, idade, tabagismo, condição social e morbidade psiquiátrica, podem contribuir de forma positiva ou negativa para a adesão a terapêutica (115). A maioria dos fármacos tópicos causam irritação, informar o doente sobre este possível efeito adverso e a forma como o colmatar, constitui uma importante estratégia para uma melhor adesão (116).

## 12. Conclusão

A acne vulgaris é uma doença inflamatória cutânea crônica mais comum, com uma prevalência ate 85% dos adolescentes, atingindo também uma boa proporção da população adulta. Ainda não estão claras a etiologia e a patogênese da acne, no entanto, o envolvimento microbiano é considerado um dos principais mecanismos que contribuem para o seu desenvolvimento. *Propionibacterium acnes*, uma bactéria de Gram-positivo, anaeróbico que reside no ducto pilossebáceo da pele é o mais implicado na patogênese da acne. *P. acnes* pode estar implicado na regulação da diferenciação de queratinócitos e aumentar a inflamação local, definindo o seu papel fundamental no desenvolvimento da acne, assim como na formação de microcomedões na fase inicial. Tem sido também implicado na lipogênese e síntese de sebo. Esta bactéria, induz respostas da imunidade inata tal como a estimulação dos recetores toll-like 2, com produção de péptidos antimicrobianos, e secreção de diferentes citocinas pró-inflamatórias por queratinócitos, sebócitos ou células mononucleadas após à sua ativação. Os mecanismos dos fármacos disponíveis para a acne assentam sobre todos esses fatores implicados na sua patogênese, mas atualmente não existe praticamente nenhum fármaco que os abranja na totalidade. Assim, a associação farmacológica é uma excelente estratégia e comumente utilizada. Dado a diferentes formas de apresentação da acne, o tratamento não deve ser limitado apenas às prescrições farmacológicas, mais sim, deve-se dar importância a compreensão da acne em cada doente e o impacto nele causado, esclarecendo dúvidas e mitos, explicando a importância de um tratamento rigoroso de modo a obter sucesso terapêutico. Ainda há um longo caminho a fazer, na perspectiva de melhor compreender o mecanismo pelo qual a acne desenvolve e, assim, desenvolver novas terapêuticas com mais eficácia e mais segurança para os doentes.

### 13. Referências bibliográficas

1. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):381–8.
2. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Vol. 6, *Microbiome*. BioMed Central Ltd.; 2018.
3. Han R, Blencke HM, Cheng H, Li C. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against Propionibacterium acnes and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris. *Peptides*. 2018 Jan 1;99:36–43.
4. Andreas D, Katsambas, Torello M, Lotti, Clío Dessinioti AMD. *European Handbook of Dermatological Treatment*. third ed. S, editor. 2015.
5. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 SUPPL. 1).
6. Leeming JP1, Holland KT CW. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118(2):203–8.
7. Vowels BR1, Yang S LJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*. 63(8):3158–65.
8. Bojar RA, Holland KT. Acne and propionibacterium acnes. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):375–9.
9. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Vol. 18, *Experimental Dermatology*. 2009. p. 821–32.
10. BOJAR RA, CUNLIFFE WJ, HOLLAND KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol*. 1995;132(2):204–8.
11. Hilchie AL, Wuerth K, Hancock REW. Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nat Chem Biol [Internet]*. 2013;9(12):761–8.
12. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Vol. 168, *British Journal of Dermatology*. 2013. p. 474–85.
13. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - ParteII. *Rev Port Clínica Geral*. 2018;27(1):66–76.
14. Vieira da Costa I, Cardoso da Cunha Velho GM. Acne Vulgar no Adulto. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol*. 2018;76(3):299.
15. Semyonov L. ITALIAN OF PUBLIC Acne as a public health problem ITALIAN OF PUBLIC. *Ital J Public Health*. 2010;7(2):112–4.
16. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2015;1:15029.
17. Das S, Reynolds R V. Recent Advances in Acne Pathogenesis: Implications for Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):479–88.

18. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris Pennsylvania. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:247–53.
19. Abdel Fattah NSA, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1086–91.
20. Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF. Acne vulgaris. *Acne Vulgaris.* 2011;351:1–228.
21. Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology.* 1998;196(1):82–5.
22. Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):72–81.
23. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152–60.
24. Liu PF, Nakatsuji T, Zhu W, Gallo RL, Huang CM. Passive immunoprotection targeting a secreted CAMP factor of Propionibacterium acnes as a novel immunotherapeutic for acne vulgaris. *Vaccine.* 2011 Apr 12;29(17):3230–8.
25. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):381–8.
26. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278–86.
27. Thiboutot DM, Layton AM, Eady EA. IL-17: A key player in the P. acnes inflammatory cascade? Vol. 134, *Journal of Investigative Dermatology.* Nature Publishing Group; 2014. p. 307–10.
28. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):677–85.
29. Guy R KT. Modeling the infundibulum in acne. *Dermatology.* *Dermatology.* 1998;196:32–7.
30. Thiboutot DM. Inflammasome activation by propionibacterium acnes: The story of il-1 in acne continues to unfold. Vol. 134, *Journal of Investigative Dermatology.* Nature Publishing Group; 2014. p. 595–7.
31. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):233–45.
32. Plewig G, Jansen T. Acneiform dermatoses. *Dermatology.* 1998;196(1):102–7.
33. Bonetto DVS. Acne na adolescência. *Adolescência & Saúde.* 2004;1(2):10–3.
34. Dessinioti C, Zouboulis CC. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea: Hormonal therapy for acne [Internet]. 2014.
35. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: Pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010(1).

36. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):109–17.
37. BURKE BM, CUNLIFFE WJ. The assessment of acne vulgaris—the Leeds technique. *Br J Dermatol.* 1984;111(1):83–92.
38. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: An overview. *Ski Res Technol.* 2012;18(1):1–14.
39. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol [Internet].* 2014;32(1):24–34.
40. Pelin S, Durmazlar K. Edited by Selda Pelin Kartal and Müzeyyen Gönül. 2017.
41. Mittal R, Sethi P JA. Dilated pore of Winer. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;239-240.
42. Kumar U, Varma K, Shesha HV. Favre-racouchot syndrome: Case report. *IP Indian J Clin Exp Dermatology.* 2018;4(1):69–70.
43. Oon HH, Lim KS, Chong W-S, Tan SH. Clinicopathologic challenge: Erythematous and edematous eruption of the face. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):973–4.
44. Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *cutis.* 2002;70(2):133–9.
45. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008;50(1):41–52.
46. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: Implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol.* 2013;13.
47. Lu PH, Hsu CH. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(10):2046–50.
48. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1129–35.
49. Fulton JE, Pay SR, Fulton JE. Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(1):96–105.
50. Cosmetics. N. Non-comedogenic cosmetics. *cutis.* 17(2):344–5, 349–51.
51. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):957–60.
52. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The Response of Skin Disease to Stress. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):4–7.
53. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol [Internet].* 2014;32(3):389–96.
54. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: Models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(6):637–46.
55. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical

parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):247–56.

56. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–63.

57. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 SUPPL.):200–10.

58. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):231–40.

59. Portuguesa S. *Dermatologia e Venereologia.* 2010;68(5).

60. Varani J. Human skin organ culture for assessment of chemically induced skin damage. *Expert Rev Dermatol.* 2016;7(3):295–303.

61. Wolff, K., Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B., Paller, AS., & Leffell D. *Dermatology in General Medicine.* McGraw-Hil. 2011.

62. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting Edge: All- trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function . *J Immunol.* 2005;174(5):2467–70.

63. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, 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. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(3):482–5.

64. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(3):149–57.

65. Tanghetti EA, Popp KF. A Current Review of Topical Benzoyl Peroxide: New Perspectives on Formulation and Utilization. *Dermatol Clin [Internet].* 2009;27(1):17–24.

66. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1 SUPPL.):1–37.

67. Fakhouri, T., Yentzer, B. A. & Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:657–661.

68. HEGEMANN L, TOSO SM, KITAY K, WEBSTER CF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):569–75.

69. Valacchi G1, Rimbach G, Saliou C, Weber SU PL. Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF-kappaB activity and interleukin-1alpha gene expression in human keratinocytes. *Toxicology.* 165(2–3):225–34.

70. Leyden J1. Are 2 combined antimicrobial mechanisms better than 1 for the treatment of acne vulgaris? Clinical and antimicrobial results of a topical combination product containing 1% clindamycin and 5% benzoyl peroxide. *Introduction. cutis.* 67((2 Suppl)):5–7.

71. Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology.* 1998;196(1):119–25.

72. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 SUPPL.):211–7.

73. Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535–41.
74. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27–35.
75. Zouboulis, C. C., Fischer, T. C., Wohlrab, J., Barnard, J. & Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis.* 2009;84:223–229.
76. G.F.WEBSTER KJMAJL. Inhibition of lipase production in *Propionibacterium acnes* by sub-minimal-inhibitory concentrations of tetracycline and erythromycin. *Br J Dermatol.* 1981;104(4):453–7.
77. Shalita AR LW. Inflammatory acne. *Dermatol Clin.* 1983;1:361–4.
78. Elewski BE, Sam M GW. In vivo suppression of neutrophil chemotaxis 19. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, et al. The effects of acne treatment with a by systemically and topically administered tetracycline. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:807–12.
79. Zouboulis CC1, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J AA. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *cutis.* 84(4):223–9.
80. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):557–64.
81. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs.* 2004;64(21):2389–97.
82. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Esteban JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: A new paradigm. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(9):1063–70.
83. H.-H. T. Antibacterial therapy for acne: A guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol [Internet].* 2003;4(5):307–14.
84. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 SUPPL.):218–26.
85. Caroline Sousa Costa EB. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J.* 2013;131:193–7.
86. Garner SE, Eady A, Popescu CM, Newton J, Li Wan Po A. Cochrane Review: Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J.* 2011;6(5):1440–544.
87. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol.* 2012;39(10):833–7.
88. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):840–8.
89. Crawford WW, Crawford EP, Stoughton RB et al. Laboratory Induction and Clinical

Occurrences of Combined Clindamycin and Erythromycin Resistance in *Corynebacterium acnes*. 1979. p. 187–90.

90. Leyden JJ, McGinley KJ CS. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1981;76(4):328.

91. Abdrakhmanov RM, Sadykova ZR. Resistant Forms of Acne. 2018;10(6):1342–5.

92. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosomal modification. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:577–85.

93. Leclercq R CP. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1273–6.

94. . Ross JI, Eady EA, Cove JH et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(5):1162–5.

95. Poulin Y. Practical Approach To the.Pdf. 2004. p. 16–21.

96. Thiboutot D, Chen WC. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;206(1):57–67.

97. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*. 2003;63(5):463–92.

98. Haroun M. Hormonal therapy of acne. Vol. 8, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2005. p. 6–10.

99. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):Cd000194.

100. Arrington EA1, Patel NS, Gerancher K FS. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. *cutis*. 2012;90(2):83–90.

101. Zouboulis CC, Bettoli V, Medicine E, Ospedaliero- A. Severe acne requires systemic treatment. *Br J Dermatol*. 2014;(November).

102. Leyden JJ, MCGinley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. Vol. 86, *Journal of Investigative Dermatology*. 1986. p. 390–3.

103. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6):S2–7.

104. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):644–6.

105. Hermes B, Praetel C HB. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 11(2):117–21.

106. Wessels F, Anderson AN, Kropman K. THE COST-EFFECTIVENESS OF ISOTRETINOIN IN THE TREATMENT OF ACNE Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature. *S Afr Med J*. 1999;89(7):780–4.

107. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):188–94.

108. Rohrback JM, Fleischer AB, Krowchuk DP, Feldman SR. Depression is not common in isotretinoin-treated acne patients. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(4):252.

109. Hull PR, D'Arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin.* 2005;23(4 SPEC. ISS.):665–74.
110. Rasko DA, Moreira CG, Li DR, Reading NC, Ritchie JM, Waldor MK, et al. Virulence for Antibiotic Development. *Science* (80- ). 2008;(August):1078–80.
111. Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP, Gallo RL, Huang CM. Vaccination targeting a surface sialidase of *P. acnes*: Implication for new treatment of acne vulgaris. *PLoS One.* 2008;3(2).
112. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. FROM BENCH TO BEDSIDE Skin microbiota : a source of disease or defence ? *Br J Dermatol.* 2008;158:442–55.
113. Casadeval A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defence against biological weapons. *Int J Med.* 2003;5(3):201–12.
114. Balkrishnan R1, Kulkarni AS, Cayce K FS. Predictors of healthcare outcomes and costs related to medication use in patients with acne in the United States. *cutis.* 77(4):251–5.
115. Ambulatory N, Care M. National Ambulatory Medical Care Survey. 2014;73:1–2.
116. Feldman SR1 CD. How patients experience and manage dryness and irritation from acne treatment. *J Drugs Dermatol.* 10(6):605–8.