

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO/ABSTRACT	4
PALAVRAS-CHAVE.....	5
MATERIAL E MÉTODOS	6
INTRODUÇÃO	6
EPIDEMIOLOGIA	8
ETIOPATOGENIA.....	10
CLÍNICA.....	18
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	22
COMPLICAÇÕES	26
FACTOS E MITOS.....	28
TRATAMENTO	31
CONCLUSÃO	52
AGRADECIMENTOS.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

LISTA DE ABREVIATURAS

5-DHT – 5 α -dihidrotestosterona

ACP - acetato de ciproterona

CO - contraceptivos orais

CRH – Hormona Libertadora de Corticotropina

DHT - Dihidrotestosterona

IL-1 – Interleucina 1

IL-12 – Interleucina 12

IL-1a – Interleucina-1a

IL-8 – Interleucina 8

MUFAs – Ácidos Gordos Monoinsaturados

NP γ – Neuropeptídeo γ

P. acnes – *Propionibacterium acnes*

ROS – Espécies Reactivas de Oxigénio

Th1 – Linfócitos T helper 1

TLR-2 – Receptores Toll-like 2

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral α

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VIP – Peptídeo Intestinal Vasoactivo

RESUMO/ABSTRACT

A acne é uma doença inflamatória crónica da pele, com uma prevalência extremamente alta na população em geral, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Os alvos terapêuticos centram-se nos quatro principais factores envolvidos na etiopatogénese da acne: aumento da produção de sebo, hiperqueratinização, colonização por *Propionibacterium acnes*, e a reacção inflamatória resultante. Os objectivos 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 a orientar o tratamento. Os retinóides tópicos são eficazes no tratamento de lesões inflamatórias e não-inflamatórias, reduzindo o número de comedões existentes, prevenindo a comedogénese e diminuindo a inflamação. O peróxido de benzóilo é um agente bactericida reconhecido por não desencadear resistências bacterianas. Por outro lado, o aumento da resistência do *Propionibacterium acnes* aos antibióticos tem restringido o seu uso em monoterapia. Os retinóides tópicos constituem quase sempre uma opção a ter em conta em qualquer forma de apresentação da acne. A isotretinoína oral é uma opção efectiva no tratamento das formas graves de acne. No entanto, uma vez que é um fármaco com vários efeitos colaterais importantes, algumas precauções devem ser tomadas antes, durante e após o tratamento. Não há evidências suficientes para recomendar o uso da fototerapia. Depois de atingidos os objectivos terapêuticos iniciais, a terapia de manutenção deve ser iniciada.

Acne is a chronic inflammatory skin disease, with a extremely high prevalence in general population, especially in adolescents and young adults. Therapy targets the four factors responsible for lesion formation: increased sebum production,

hyperkeratinization, colonization by Propionibacterium acnes, and the resultant inflammatory reaction. Treatment goals include resolution of lesions, scar prevention and reduction of psychological morbidity. Grading acne based on lesion type and severity can help guide treatment. Topical retinoids are effective in treating inflammatory and noninflammatory lesions by reducing existing comedones, preventing comedogenesis, and targeting inflammation. Benzoyl peroxide is an over-the-counter bactericidal agent that does not lead to bacterial resistance. On the other hand, the increasing resistance of P. acnes to antibiotics has recently restricted its use in monotherapy. The topical retinoids are almost always an option to consider in any form of acne presentation. Oral isotretinoin is approved for the treatment of severe forms of acne. However, since it is a drug with significant side effects, some precautions must be taken before, during and after treatment. There is insufficient evidence to recommend the use of laser and light therapies. After treatment goals are reached, maintenance therapy should be initiated.

PALAVRAS-CHAVE

Acne

Folículo pilossebáceo

Propionibacterium acnes

Comedão

Retinóide

Peróxido de Benzóilo

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão publicados e referenciados na MedLine/PubMED entre 1986 e 2014. A pesquisa dos artigos foi realizada maioritariamente com a filtragem *Treatment of acne*. Foram ainda consultados dois manuais de dermatologia, correspondendo às referências 1 e 20 da bibliografia, com edições datadas de 2012 e 2008, respectivamente.

INTRODUÇÃO

A acne constitui uma doença inflamatória crónica do folículo pilossebáceo, com uma etiopatogenia multifactorial, que se caracteriza pela aparecimento de comedões, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e/ou quistos em proporções variáveis. Além da acne *vulgaris*, uma doença primariamente da adolescência que se pode considerar uma doença universal, a acne pode afectar qualquer faixa etária. No que se refere à clínica, existe um amplo espectro de gravidade, desde formas discretas de acne comedoniano, com predomínio de pápulas foliculares não inflamatórias ou comedões, até uma forma com inflamação local e sistémica ou acne *fulminans*. (1) Em termos de áreas de pele mais afectadas, as lesões cingem-se maioritariamente às áreas onde a concentração de folículos pilossebáceos é maior, ou seja, à face, tórax superior e dorso. (2)

Por se tratar de uma doença de pele que surge em larga maioria no período da adolescência e por afectar áreas expostas importantes como a face, a acne tem um impacto psico-social que não deve ser desvalorizado. De facto, a diminuição da auto-estima e da auto-confiança podem levar a distúrbios psiquiátricos tão graves como a depressão ou até mesmo ideação suicida. (1) Por outro lado, as formas severas, se não

tratadas, podem originar cicatrizes inestéticas ou até desfigurantes, cujo tratamento é complexo. (2)

O facto de se tratar de uma doença tão frequente ao ponto de se poder considerar um problema de saúde pública (3) remete-nos para a importância de uma uniformização de estratégias terapêuticas adaptadas a cada tipo de acne, para que qualquer clínico tenha uma base de orientação terapêutica sólida quando deparado com a doença, pelo menos nas suas formas clínicas ou expressões mais habituais. Daqui surge a necessidade de um conhecimento pormenorizado da etiopatogenia e das opções terapêuticas actualmente disponíveis para cada tipo de acne.

EPIDEMIOLOGIA

A acne, para além de se tratar da doença dermatológica mais frequente, é também a patologia com incidência mais elevada na população em geral. (3)

A incidência da doença varia consoante a população analisada (em termos de idade, género e diferenças étnicas).

No que se refere à idade, o pico de incidência da acne ocorre durante o período da adolescência, afectando aproximadamente 85% dos jovens com idades compreendidas entre os 12 e os 24 anos, relacionada com as alterações fisiológicas durante esta fase de desenvolvimento. (1)

No que se refere a prevalência por género, a acne manifesta-se mais precocemente no sexo feminino (em média pelos 11 anos de idade) do que no sexo masculino (em média pelos 12-13 anos de idade), possivelmente reflectindo o início mais prematuro das alterações hormonais da puberdade no sexo feminino. Da mesma forma, o pico de incidência na mulher ocorre em idades mais precoces do que no homem (em média pelos 17-18 anos e 19-21 anos, respectivamente). Contudo, o grau de severidade das lesões de acne é consideravelmente maior no sexo masculino, o que é compatível com os níveis superiores de androgénios, potentes estimuladores da secreção sebácea. (4)

Embora seja considerada tipicamente uma doença do adolescente/adulto jovem, a acne pode prolongar-se pela idade adulta, com a particularidade da sua frequência se inverter entre géneros, ou seja, por volta dos 23 anos de idade, a acne começa a ser mais frequente no sexo feminino.(5) *Collier et al.* realizaram um estudo de prevalência da acne, no qual concluíram que a doença, embora em número decrescente, atinge ainda uma proporção importante da população adulta, nomeadamente, 35% das mulheres e

20% dos homens na terceira década de vida e 26% das mulheres e 12% dos homens na quarta década de vida. (6)

Em termos étnicos, não há diferenças significativas no que se refere à incidência da doença. No entanto, existem diferenças na severidade clínica, na evolução das lesões e nas sequelas a longo prazo, sendo maior o risco de desenvolver lesões inflamatórias e sequelas cicatriciais severas nos indivíduos de ascendência africana. (3)

No que se refere a Portugal, um estudo de prevalência realizado no Norte do país, revelou a presença de acne em 42,1% de jovens antes dos 15 anos, em 55,8% dos 15-29 anos, 9,2% dos 30-40 anos e em 2,1% em pessoas com mais de 40 anos.(7) Noutro estudo, igualmente no Norte do país, com uma amostra de 1244 alunos, a prevalência de acne era de 82,1%, com atingimento semelhante em ambos sexos.(8)

ETIOPATOGENIA

A patogênese da acne envolve uma interação complexa de múltiplos factores, atingindo de forma intrínseca ou extrínseca o folículo pilossebáceo. Importa assim, antes de mais, conhecer de forma sucinta a anatomia e a fisiologia desta estrutura única.

As glândulas sebáceas encontram-se habitualmente associadas a um folículo piloso, constituindo no seu conjunto o folículo pilossebáceo. A distribuição destes folículos é variável. De uma forma geral, concentram-se no couro cabeludo, face, pescoço, tórax superior e dorso. Em termos estruturais, o folículo pilossebáceo divide-se em quatro porções: *infundíbulo folicular*, queratinizado; *folículo piloso*; *glândula sebácea* e *ducto sebáceo*, que conecta a glândula com o infundíbulo (Figura 1). (9)

O folículo pilossebáceo alberga uma flora comensal constituída tipicamente por bactérias (como o *Staphylococcus epidermidis* e o *Propionibacterium spp.*) e fungos (como a *Malassezia spp.*). (9)

As glândulas sebáceas encontram-se presentes desde o nascimento, altura em que a produção de sebo é relativamente alta. No entanto, esta produção sebácea decai por volta do sexto mês de vida, permanecendo baixa até ao início da puberdade, altura em que volta a aumentar de forma substancial. Em termos hormonais, os androgéneos, em particular a 5 α -dihidrotestosterona (5-DHT), são o principal factor no controlo da glândula, estimulando de forma positiva o seu desenvolvimento e a produção de sebo. No homem, a 5-DHT deriva principalmente da testosterona, enquanto na mulher é a androstenediona o seu principal precursor. A produção de sebo permanece constante mesmo após a adolescência, declinando de forma significativa após a menopausa na mulher e durante a sexta e sétima década de vida no homem. (1)(9)

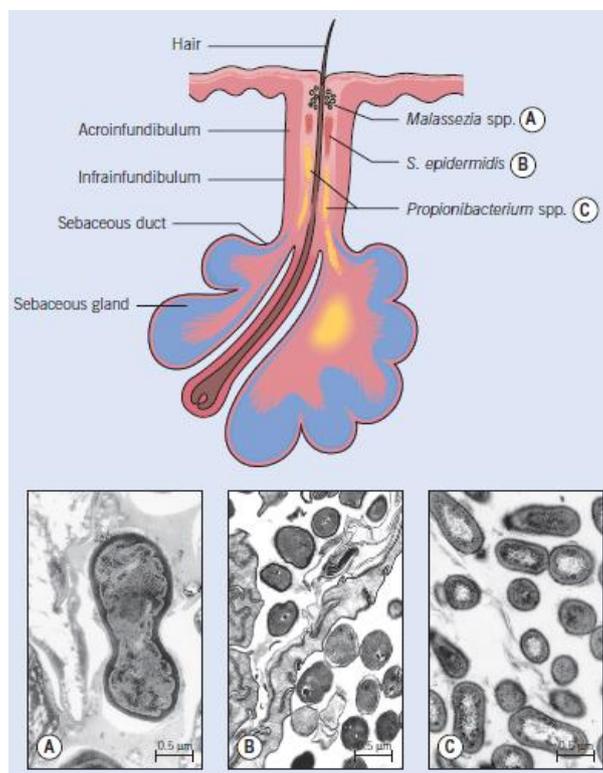


Fig. 1 – Folículo pilossebáceo com a microflora comensal. Localização da microflora comensal na folículo e imagens de microscopia electrónica dos microorganismos em causa: **A** – *Malassezia spp.*; **B** – *Staphylococcus epidermidis*; **C** - *Propionibacterium spp.*, incluindo *P. acnes*, *P. granulosum* e *P. parvu*.
(Adaptado de (9))

As glândulas sebáceas, para além de exprimirem receptores androgénicos, apresentam também receptores funcionais para neuropéptidos como para a hormona libertadora de corticotropina (CRH), melanocortinas, β -endorfina, peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), neuropéptido γ (NP γ) e substância P. Estes receptores modulam a proliferação, diferenciação e metabolismo androgénico dos sebócitos, bem como a produção de citocinas e a lipogénese. (10)

O sebo, um fluido viscoso amarelo claro, é constituído por triglicerídeos, ácidos gordos livres, esqualeno e ésteres esteróides. A secreção de sebo é holócrina, ou seja,

resulta da desintegração dos sebócitos mais próximos do lúmen, com libertação intraluminal dos componentes que constituem o sebo. O tempo de renovação celular dos sebócitos é de aproximadamente 14 dias, sendo o fluxo de sebo relativamente contínuo. Porém, a quantidade produzida é variável de indivíduo para indivíduo, estimando-se uma produção média de aproximadamente 1 mg/10 cm² de pele a cada três horas. (9)

No que se refere à patogenia da acne propriamente dita, consideram-se com maior relevo os seguintes quatro factores:

1. Hiperplasia sebácea
2. Alterações na queratinização folicular
3. Colonização por *Propionobacterium acnes*
4. Libertação de mediadores inflamatórios

Enquanto os dois primeiros factores são os principais responsáveis pela formação das lesões retencionas/elementares da acne (comedões), os dois últimos estão na base dos fenómenos que conduzem à formação das lesões inflamatórias.

1. Hiperplasia sebácea

De uma forma geral, os doentes com acne têm glândulas sebáceas maiores e produzem mais sebo que indivíduos com pele sã. Esta constatação relaciona-se principalmente com o facto de a taxa de conversão de testosterona em 5-DHT ser cerca de trinta vezes aumentada nos indivíduos afectados por acne. Em conformidade, constata-se que os eunucos não são atingidos por esta patologia. Contudo, a produção de sebo aumentada de forma isolada é insuficiente para explicar o desenvolvimento da acne. A título de exemplo, constata-se que, na doença de Parkinson, apesar de os indivíduos apresentarem uma seborreia marcada, não têm acne. (9)

A composição lipídica do sebo tem também um papel importante na patogénese da acne, estando descritas várias variações na constituição relativa do componente lipídico. A exemplo disso, constata-se que os níveis de ácido linoleico no sebo de indivíduos com acne são inferiores aos de indivíduos não afectados pela patologia. Dado que o ácido linoleico é um ácido gordo essencial obtido exclusivamente da dieta, sugere-se assim que também ela pode estar implicada na patogenia da acne. (11) Uma característica marcante no sebo de doentes com acne é a presença de lipoperóxidos, os quais resultam principalmente da peroxidação do esqualeno e da diminuição dos níveis de vitamina E, o antioxidante predominante no sebo. Os lipoperóxidos, juntamente com ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), são capazes de gerar reacções inflamatórias (por induzirem a produção de citocinas pró-inflamatórias) que, por sua vez, parecem iniciar a hiperqueratinização a nível do acroinfundíbulo do folículo pilossebáceo.(12)

2. Alterações da queratinização 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 do microcomedão dá-se quando ocorre, a nível da região infrainfundibular (área compreendida entre o acroinfundíbulo e a glândula sebácea, Figura 1), a combinação de dois factores: um aumento da coesão intercelular dos corneócitos (célula desprovida de núcleo, biologicamente morta, que caracteriza o estado de diferenciação terminal dos queratinócitos) e uma hiperproliferação dos mesmos, com consequente retenção e acumulação, conduzindo a hiperqueratose e, consequentemente, redução do diâmetro ou mesmo obstrução do canal excretor do folículo pilossebáceo e formação do microcomedão. A causa inerente à hiperqueratose infundibular não se encontra ainda bem esclarecida, havendo no entanto várias

hipóteses. Um estudo de *Guy et al.* demonstrou que a interleucina-1a (IL-1a) induz hiperqueratinização no infundíbulo folicular quer *in vitro*, quer *in vivo*.(13) Para 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 (uma proteína filamentar agregante). (14) Adicionalmente, *Thiboutot et al.* sugere que o aumento da 5-DHT que se observa na acne, ao actuar a nível do infundíbulo do folículo pilosebáceo, induz uma hiperqueratinização anormal. (15). *Georgel et al.* afirma 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.(16)

O progressivo crescimento do microcomedão, por acumulação dos processos retencionais acima referidos, leva, por um lado, a uma regressão da glândula sebácea subjacente e gradual destruição da normal arquitectura folicular, e por outro, a compactação do conteúdo luminal, culminando num aumento da pressão endoluminal e consequente dilatação do folículo pilosebáceo. (1) O resultado final desta hiperqueratose retencional e da hipersecreção sebácea é a formação do comedão, lesão elementar da acne, pois é nela que se produzem os fenómenos que conduzem à formação das lesões inflamatórias. (2) Se o conteúdo luminal se organiza de forma compacta e concêntrica (sendo mais refractário à passagem da luz) e o *ostium* folicular se encontra dilatado, os comedões designam-se *comedões negros ou abertos*.(17) Outra explicação para a designação de “negros”, centra-se na possível deposição de melanina e na oxidação lipídica que, ao interagir com a luz, dão a coloração negra.(1) Se não ocorre organização do conteúdo luminal e o *ostium* folicular é estreito, o comedão apresenta-se pálido e sem um centro discernível, sendo então designados por *comedões brancos ou fechados*.(17)

3. Colonização por *Propionibacterium acnes*

O *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) é uma bactéria Gram positiva, anaeróbia/microaeróbia que pertence à microflora comensal do folículo pilossebáceo (Figura 1).

Os folículos pilossebáceos de doentes afectados por acne apresentam maior concentração de *P. acnes* quando comparados com os folículos pilossebáceos de indivíduos com pele sã. Contudo, não há correlação entre o número absoluto destas bactérias nos folículos pilossebáceos e a severidade da Av. (18)

O envolvimento da bactéria na patogenia da acne tem sido alvo de acesa controvérsia nos últimos anos, nomeadamente a nível da sua implicação na comedogénese, já que nem sempre se verifica a presença da bactéria em lesões não inflamatórias da acne. Da mesma forma, permanece controversa a hipótese de que o *P. acnes* seja um factor interveniente preponderante na indução da resposta inflamatória na acne, uma vez que há casos em que se observam lesões inflamatórias estéreis. (18) Contudo, não existe discórdia quanto ao facto de que a bactéria é parte integrante da patogenia da acne, nomeadamente no que se refere à potenciação da resposta inflamatória.

A parede celular do *P. acnes* contém glicoproteínas antigénicas que estimulam o desenvolvimento de anticorpos, os quais, por sua vez, levam à activação do complemento, desencadeando assim uma cascata de eventos pró-inflamatórios. Para além disso, a bactéria promove a inflamação através da indução de uma resposta de hipersensibilidade retardada e da produção e libertação de lipases (que levam à formação de ácidos gordos livres pró-inflamatórios por hidrólise dos triglicéridos do sebo), proteases, hialuronidasas e factores quimiotáticos. Adicionalmente, tem sido

demonstrado que o *P. acnes*, ao se ligar por intermédio de peptidoglicanos e lipoproteínas aos receptores *Toll-like 2* (TLR-2) dos monócitos e células polimorfonucleares que rodeiam o folículo pilossebáceo, estimula a produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a *Interleucina 1* (IL-1), *Interleucina 8* (IL-8), *Interleucina 12* (IL-12) e *Factor de Necrose Tumoral α* (TNF- α). (19). A libertação de IL-8 resulta no recrutamento de neutrófilos, na libertação de enzimas lisossomais e subsequente disrupção do folículo pilossebáceo, enquanto a libertação de IL-12 promove uma resposta inflamatória por linfócitos T *helper 1* (Th1). (1)

Por contraste, certas estirpes de *P. acnes* parecem apresentar uma propensão maior para induzir a expressão de β -defensina 2 humana pelo folículo pilossebáceo através de um mecanismo dependente dos receptores *Toll-like*. A β -defensina 2 e a catelicidina (também sobre-expressa por acção indirecta do *P. acnes*) apresentam uma acção antibacteriana sinérgica na protecção do folículo pilossebáceo. Por último, o *P. acnes* parece induzir a diferenciação dos monócitos em duas populações celulares diferentes: macrófagos CD209⁺ (cuja produção é estimulada pela tretinoína), os quais são mais eficazes na fagocitose e destruição da bactéria; células dendríticas CD1b⁺, que activam os linfócitos T e libertam citocinas pró-inflamatórias. (1)

4. Libertação de Mediadores Inflamatórios

A hiperqueratose retencional mantida, associada à hipersecreção sebácea, leva ao crescimento do comedão e ao aumento da pressão exercida sobre as paredes do folículo pilossebáceo. Quando essa pressão ultrapassa a capacidade de distensão da estrutura, ocorre rotura da parede da glândula sebácea, com libertação de queratina, sebo e bactérias na derme, dando origem a uma resposta inflamatória intensa. No entanto, a inflamação não resulta apenas da rotura da parede da glândula, sendo também

observada no início da comedogénese. De facto, nas regiões corporais propensas ao desenvolvimento de lesões acneicas acima descritas, tem-se demonstrado um aumento do número de linfócitos T CD4⁺ e dos níveis de IL-1 a nível perifolicular, mesmo antes de ocorrer hiperqueratinização. (1)

O tipo de resposta inflamatória determina as lesões clínicas observadas. Se há um predomínio de neutrófilos, observa-se habitualmente uma lesão pustulosa supurativa. Para além disso, os neutrófilos por si só geram inflamação ao libertarem enzimas lisossómicas e ao produzirem espécies reactivas de oxigénio (ROS), sendo que o nível de ROS na pele e no plasma dos indivíduos atingidos pode ser proporcional à severidade da acne.(20) Se associadamente aos neutrófilos existirem linfócitos T *helper*, o resultado habitual é a formação de pápulas, nódulos ou quistos. O tipo de resposta inflamatória é ainda preponderante no que se refere à cicatrização das lesões. Inicialmente, uma resposta inflamatória inata origina menos marcas cicatriciais do que uma resposta inflamatória específica mais tardia, geralmente associada a um processo de cicatrização mais marcado e com resultados mais inestéticos. (21)

CLÍNICA

O doente típico com acne *vulgar* é aquele que se apresenta em idade pubertária ou pré-pubertária com lesões de acne na face (fronte, dorso do nariz e regiões jugais), tórax superior ou dorso, sem outras queixas associadas. Antes de partir para a sua caracterização, o clínico deve antes procurar conhecer a evolução das lesões, sendo que, tipicamente, na acne *vulgar* as lesões têm um início insidioso.

Devem assim ser objecto de maior estudo casos atípicos, como por exemplo, doentes do sexo feminino, que se apresentam com lesões severas, de início súbito, ou associadas a hirsutismo ou com ciclos menstruais irregulares, nas quais a hipótese de hiperandrogenismo deve ser levantada. Para além disso, todos os casos devem ser questionados quanto aos hábitos medicamentosos, já que alguns fármacos podem induzir a acne. Os fármacos que têm sido mais associados são: esteróides anabolizantes, corticosteróides, fenitoína, lítio, isoniazida, complexos vitaminados com vitamina B12, compostos halogenados e alguns fármacos usados em quimioterapia (inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico). (19)

➤ Lesões cutâneas

A acne apresenta clinicamente um espectro variado de lesões cutâneas, que afectam primariamente a face, sendo o tórax superior e o dorso regiões menos afectadas. Embora possa predominar um tipo de lesão, uma observação mais cuidada revela habitualmente a presença concomitante de lesões cutâneas diferentes. Como implícito na etiopatogenia, as lesões podem ser não-inflamatórias ou inflamatórias.

As lesões não-inflamatórias são os comedões (Figura 2), que podem ser abertos ou negros e fechados ou brancos. Os comedões fechados são lesões de difícil visualização, sendo descritas como pequenos grãos miliares, pálidos, sem um orifício

folicular macroscopicamente visível. Os comedões abertos, por contraste com os fechados, são lesões macroscopicamente planas ou ligeiramente elevadas com um orifício folicular dilatado de centro de cor escura. (1) (2)

As lesões inflamatórias variam desde pequenas pápulas com bordo eritematoso até quistos exuberantes. De facto, por ordem de severidade, consideram-se assim, quatro tipos de lesões cutâneas inflamatórias: pápulas, pústulas, nódulos e quistos.

As pápulas apresentam-se como áreas de eritema e edema em torno do comedão, com dimensões que variam entre 1 e 5 mm. (1)

As pústulas apresentam dimensões semelhantes às pápulas, mas apresentam um conteúdo purulento de cor amarelada (Figura 3). (1)

Os nódulos apresentam estrutura idêntica à pápula, mas são de maiores dimensões, podendo atingir até 2 centímetros, sendo comum apresentarem-se com eritema marcado, duros e dolorosos (Figura 4). (1) (2)

Os quistos são grandes comedões que sofrem várias rupturas e recapsulações, apresentando-se dolorosos, tensos, salientes e com conteúdo pastoso e caseoso (Figura 4).

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 cicatriz respectivamente: *atrófica* e *hipertrófica* (Figura 5). De facto, 80 a 90% das cicatrizes sequelares de acne são do tipo atrófico, perfazendo as hipertróficas uma minoria dos casos. (22)

As cicatrizes atróficas subdividem-se em três tipos: *ice pick*, *boxcar* e *rolling scars*. As cicatrizes do tipo *ice pick* são as mais frequentes (60 a 70% do total de cicatrizes), punctiformes, com base superficial mais larga (< 2 mm), estreitando-se

profundamente até à derme ou mesmo até ao tecido subcutâneo. As cicatrizes *boxcar* representam 20-30% do total de cicatrizes, apresentando-se como depressões redondas ou ovais, de bordos verticais bem demarcados, mais largas superficialmente em relação às do tipo *ice pick*, não se estreitando em profundidade. Por último, as cicatrizes do tipo *rolling* (15 a 25% do total de cicatrizes) são superficiais, largas (> 4-5 mm) e com um aspecto ondulado. Em alguns casos podem coexistir os três tipos de cicatrizes, sendo difícil a sua distinção. Para tal, foram propostas várias escalas e classificações diferentes, não sendo objectivo deste artigo a sua descrição.(22)

As cicatrizes hipertróficas e quelóides devem-se a um excesso de deposição de colagénio e a uma actividade diminuída da colagenase 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 quelóides apresentam-se como pápulas arroxeadas que se estendem para além dos bordos originais da lesão. Quer as cicatrizes hipertróficas, quer as quelóides são mais frequentes nos indivíduos de pele escura e predominam a nível do tórax superior e dorso.(22)

➤ **Classificação clínica**

Clinicamente, a acne, embora habitualmente polimorfa, pode classificar-se quanto ao tipo de lesões predominantes em três formas: comedónica, pápulo-pustulosa e nódulo-quística. 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. (2)



Fig. 2 – Exemplo de alguns comedões, abertos e fechados, a nível da região geniana.

Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.



Fig. 3 – Exemplo de várias lesões pustulosas de acne na face.

Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.



Fig. 4 – Exemplo de várias lesões nodulares e quísticas de acne no dorso.

Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.



Fig. 5 – Exemplo de cicatrizes atróficas e hipertróficas de acne.

Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A acne, pelo contexto epidemiológico e clínico clássico, é uma afecção, em regra, de fácil diagnóstico. No entanto, alguns casos podem suscitar dúvidas, podendo as principais formas de apresentação – comedónica, pápulo-pustulosa, nódulo-quística – ser confundidas com outras patologias. Assume-se para o efeito, o diagnóstico diferencial das hipóteses mais comuns em relação a cada forma de apresentação predominante da acne. De referir ainda que é de extrema importância a distinção entre as várias variantes de acne e a típica acne *vulgar*, nomeadamente para efeitos de tratamento. Contudo, dado que a abordagem das diferentes variantes da acne não contempla os objectivos deste artigo, as mesmas não serão abordadas no diagnóstico diferencial.

➤ Acne comedónica

Dentro da acne comedónica, pode haver uma predominância de comedões fechados ou de comedões abertos, embora a coexistência de ambas as formas seja o achado mais comum.

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

- *Milia* – clinicamente caracterizada por pequenas pápulas punctiformes, esbranquiçadas na face, assintomáticas, de localização predominantemente peri-ocular. (2)(19)
- *Queratose Pilar* – afecta principalmente adultos, sendo pouco comum em adolescentes. Apresenta-se como micropápulas foliculares monomorfais localizadas predominantemente nas faces laterais do rosto, embora não seja rara a afecção das faces externas dos braços. (1) (2)(19)

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

- *Poros dilatado de Winer* – trata-se de um tumor benigno dos anexos da pele, apresentando-se macroscopicamente como um comedão de grandes dimensões, solitário, com um poro central, cuja coloração varia de castanho-claro a preto. (19)(23)
- *Síndrome de Favre-Racouchot* – afecção 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 afecta especialmente as áreas infero-laterais da orbita, pescoço e nuca, associando-se tipicamente a rugas profundas nestas mesmas localizações. (19)(24)

➤ **Acne Pápulo-Pustulosa**

Nos casos em que há um predomínio de lesões pápulo-pustulosas, o espectro de hipóteses diagnósticas é mais vasto, considerando-se como mais comuns as seguintes:

- *Rosácea* – afecção que aparece normalmente em idades mais avançadas, apresentando-se como lesões pápulo-pustulosas, de pequenas dimensões, surgindo sobre um fundo eritematoso, telangiectásico, localizadas no nariz, regiões malares e mento e que afectam preferencialmente mulheres adultas, pré-menopausicas. É também característico a ausência de comedões. (1)(2)(19)
- *Dermatite peri-oral* – lesões pápulo-eritematosas de pequenas dimensões, por vezes com micropústula, que afectam preferencialmente a região peri-oral, poupando uma pequena margem de pele que delimita o rebordo labial. (2)(19)

- *Foliculites por Gram-negativos* – lesões pápulo-pustulosas homogêneas, limitadas à área da barba, sem sintomatologia sistêmica. Pode ser uma complicação do tratamento antibiótico de longa duração da acne. A zaragatoa das lesões com consequente exame bacteriológico revela germes Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella* e *Proteus*). (19)(25)
- *Foliculites estafilocócica* – lesões pápulo-pustulosas com componente inflamatório mais exuberante que provocam dor, limitadas à área da barba. Positividade do exame bacteriológico das lesões para germes Gram-positivos. (19)(25)
- *Foliculite eosinofílica* – caracteriza-se clinicamente por pápulas eritematosas e pústulas, pruriginosas, localizadas principalmente no rosto, podendo apresentar-se também nos braços. Afecta principalmente pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). (19)(25)
- *Pseudofoliculite da barba* – lesões papulosas, por vezes pustulosas, com localização preferencial na região cervical, sendo frequentes em indivíduos de ascendência africana.

➤ **Acne Nódulo-Quística**

A acne nódulo-quística apresenta as lesões com maior componente inflamatório da acne, devendo para tal ser estabelecido o diagnóstico diferencial com:

- *Furúnculo* – abscesso cutâneo resultante 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. (2)(19)(26)

- *Rosácea Fulminante* – caracterizado por inflamação cutânea exuberante do mento, regiões genianas e fronte, constituindo lesões pápulo-pustulosas, nódulos e placas edematosas, por vezes com rebate sistémico, nomeadamente febre e mal-estar geral. (2)(19)

COMPLICAÇÕES

De um modo geral, as lesões da acne têm o potencial para resolver espontaneamente, podendo, no entanto, algumas lesões acneicas deixar sequelas. De facto, quase todas as lesões, após resolução, acabam por deixar um eritema macular transitório. Em pessoas de raça negra, pode persistir uma hiperpigmentação pós-inflamatória meses após resolução das lesões de acne subjacentes. Por outro lado, em alguns casos, as sequelas cicatriciais podem ser permanentes. (19)

As lesões do foro dermatológico, nomeadamente as que afectam áreas de pele exposta, podem ter repercussões significativas na qualidade de vida do doente que transcendem o sofrimento causado pela doença orgânica em si. A acne, como afecção cutânea crónica com lesões potencialmente inestéticas, não é excepção. De facto, a acne macroscopicamente visível, pode causar problemas psico-sociais graves, tão mais graves e potencialmente permanentes se se atentar a que a maioria dos doentes é adolescente, idade em que a definição da personalidade é afectada substancialmente pela imagem corporal. (2) Estima-se que 30 a 50% dos adolescentes afectados por acne apresentam algum tipo de distúrbio psiquiátrico(27), que em última instância podem levar a ideação suicida, particularmente em homens.(28) Um estudo descritivo com 4597 doentes com acne demonstrou que 70% afirmaram ser vítimas de rejeição social,(29) acrescentando ainda outro estudo, que os doentes acneicos apresentam taxas de insucesso escolar superiores aos de populações controlo saudáveis.(30) O impacto psicológico e emocional pode mesmo comparar-se ao de outras doenças sistémicas graves como a asma, a epilepsia e a diabetes. (31)

Todos estes factores têm uma repercussão negativa na adesão à terapêutica, com a agravante adicional de que, no caso particular da acne, perpetuam-se sérias discrepâncias entre as expectativas do doente e a do médico. Existe ainda uma tendência

para uma mistificação em relação a factores etiopatogénicos/ agravantes da acne por parte do doente e dos seus familiares, que podem agravar a qualidade de vida e constituir um obstáculo ao bom sucesso terapêutico. Objectiva-se assim como fundamental a preocupação por parte do médico em esclarecer qualquer e eventual dúvida que subsista no consciente do doente, de forma que a relação médico-doente, logo o sucesso terapêutico, não sejam abalados. (2)

FACTOS E MITOS

A acne é uma doença amplamente difundida pela sociedade actual, embora muitas vezes mal interpretada, nomeadamente, no que se refere a conceitos etiológicos erróneos que têm muitas vezes repercussões negativas, quer a nível do tratamento das lesões orgânicas, quer na criação de estigmas que estão na base das consequências psico-sociais acima descritas. Importa assim cortar com a corrente de falsas verdades que se transmitem de geração em geração, de amigo para amigo e através de publicações com conteúdo científico duvidoso.

Quanto às causas atribuídas comumente pelos doentes à sua acne, estes consideram principalmente as seguintes: a dieta (32%), a deficiente higiene cutânea (29%) e as infecções (18%). (32)

➤ Dieta

Actualmente, a relação entre a dieta e a acne é ainda alvo de muita controvérsia. Durante a última década, estudos observacionais demonstraram uma associação positiva entre a ingestão de leite (especialmente leite magro) e a prevalência e severidade da acne. Por sua vez, estudos prospectivos têm documentado que a ingestão de alimentos com carga glicémica elevada (em especial, aqueles ricos em cereais refinados e açúcar) conduz à hiperinsulinémia, a qual, por sua vez, desencadeia uma cascata de fenómenos endócrinos que podem estar implicados na patogénese da acne. (33)(34)

Não existem, até à data, estudos sólidos que demonstrem uma associação positiva entre qualquer outro alimento ou tipo de dieta e a acne.

➤ **Deficiente higiene cutânea**

No senso comum persiste a ideia de que a acne está associada a uma higiene deficiente. No entanto, os estudos existentes não permitem concluir quanto ao efeito da falta de higiene ou da utilização de produtos de limpeza específicos na evolução da acne. Porém, o excesso de lavagens, bem com a intempestividade das mesmas, pode causar trauma e abrasão cutânea, o que, ao invés do efeito pretendido, pode levar ao agravamento da acne. (2) Para além disso, nos doentes já sob tratamento para a acne com retinóides tópicos, as lavagens frequentes podem contribuir ainda mais para a irritação cutânea a que estes doentes estão sujeitos com esta classe de fármacos. (35)

Outra associação vulgarizada centra-se no facto de que as lavagens ajudam a eliminar as bactérias responsáveis pela acne e, assim, limitam a evolução da doença. Como referido atrás, o *P. acnes* tem um papel preponderante na etiopatogenia da acne, pelo que o pressuposto de que se deve obter a sua erradicação é correcto. No entanto, dado que a bactéria se encontra no interior do folículo pilossebáceo, o grau de eficácia das lavagens superficiais é nulo.(32)

➤ **Cosméticos**

Há alguns anos atrás, os cosméticos continham agentes comedogénicos que podiam, de facto, induzir a acne. Embora haja ainda alguns cosméticos que contém miristato de isopropilo, uma substância comedogénica, a grande maioria dos produtos é actualmente não-comedogénica, sendo portanto nesta matéria seguros.(32)

➤ **Exposição solar**

A melhoria transitória das lesões de acne atribuída a uma maior exposição solar por parte de alguns doentes, não foi, até à data confirmada por estudos consistentes. (36)

Esta melhoria pode provavelmente ser devida ou a efeito placebo ou a efeito de camuflagem conferido pela pele mais bronzeada. (2) Para além disso, a exposição solar exagerada pode ter efeitos potencialmente mais nefastos para o doente do que a sua própria acne. Acresce ainda a fotossensibilidade conferida por certos fármacos (tetraciclina e isotretinoína) usados no tratamento da acne, pelo que a exposição directa ao Sol está contraindicada nestes doentes em tratamento. (36)

➤ **Período Menstrual**

Muitas mulheres queixam-se de agravamento da acne poucos dias antes ou durante o período menstrual. De facto, o diâmetro de abertura do folículo pilosebáceo diminui dois dias antes do início do período 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). (2)

➤ **Stress**

O stress emocional é outro factor invocado na exacerbação da acne. De facto, tal é corroborado por dois 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.(37)

TRATAMENTO

O tratamento da acne assenta no controlo dos quatro principais factores envolvidos na etiopatogenia da doença. Assim, é com base na compreensão desses factores, que se definem genericamente os objectivos centrais das diferentes opções terapêuticas aplicadas na acne:(19)

- Diminuir a produção sebácea;
- Corrigir o padrão de queratinização folicular alterado;
- Diminuir a população bacteriana a nível do folículo pilossebáceo, em particular a *P. acnes*;
- Eliminar a inflamação.

Idealmente, o seguimento destes quatro princípios permitiria controlar os vários tipos de acne, prevenir recidivas, evitar sequelas e, em última instância, minimizar o sofrimento inerente à doença. Contudo, a eficácia terapêutica não é totalmente garantida com base apenas nestes pressupostos. De facto, dado a heterogeneidade da acne, que envolve uma multiplicidade de variáveis, o clínico facilmente se depara com o fracasso terapêutico implícito num tratamento estereotipado. Assim, o sucesso terapêutico passa pela avaliação cuidadosa de cada doente, ponderando todas as suas particularidades, de forma a adoptar a estratégia mais correcta. Muitas vezes, tal requer a associação de vários fármacos, com formulações diferentes, sendo a intervenção de um especialista necessária.(38)

A individualização terapêutica de nada vale, se não houver por parte do doente uma boa adesão ao que lhe foi prescrito. Prende-se assim da maior importância garantir o envolvimento do doente na compreensão da sua doença, dos mecanismos de acção de cada fármaco, nos seus potenciais efeitos secundários e no tempo que pode decorrer até

à obtenção de resultados visíveis. Concluindo, reforça-se o princípio de que uma boa relação médico-doente é crucial para o sucesso terapêutico.

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

➤ **Tratamento tópico**

O tratamento tópico, quando usado isoladamente, aplica-se em doentes com acne ligeira a moderada. Nas formas graves, pode também ser usado como adjuvante do tratamento sistémico. Os fármacos mais comumente usados, com base na sua eficácia, são os retinóides, os antibióticos e o peróxido de benzóilo. O ácido azelaico, glicólico ou salicílico apresentam uma eficácia mais limitada, podendo ser usados como adjuvantes nas fases de manutenção.

1. Retinóides tópicos

Os retinóides são derivados de vitamina A que, ao ligarem aos receptores de ácido retinóico presentes nos queratinócitos e sebócitos, normalizam o processo de queratinização folicular, o que leva, por um lado, à expulsão dos comedões existentes e, por outro, à prevenção, se em uso continuado, de nova comedogénese. Para além disso, apresentam ainda propriedades anti-inflamatórias significativas, o que possibilita o seu uso em monoterapia nas formas de acne comedónico com componente inflamatório ligeiro. Adicionalmente, os retinóides tópicos aumentam a eficácia de outros agentes tópicos, como o peróxido de benzóilo e os antibióticos tópicos, ao aumentar o seu poder de penetração no interior do folículo pilosebáceo. (1)

Quanto aos efeitos secundários, o mais comum é irritação cutânea local, resultando em eritema, ardor, secura e descamação da pele. Sempre que tal aconteça, o

tratamento deve ser interrompido até melhoria e só depois reiniciado. (38) De forma a minimizar este efeito, o tratamento pode ser iniciado com concentrações mais baixas, aumentando depois progressivamente. Outra estratégia, passa por aplicar o tópico inicialmente em dias alternados, passando numa fase posterior para a aplicação diária. A aplicação de creme hidratante não comedogénico é também aconselhável. Ocasionalmente, pode ocorrer um agravamento da acne, com o desenvolvimento de lesões pustulosas, nas primeiras 3-4 semanas de tratamento, o que resolve espontaneamente com o uso continuado.(1) Dado que pode haver diminuição da espessura do estrato córneo, deve-se alertar os doentes quanto aos riscos aumentados decorrentes da exposição solar, especialmente naqueles mais susceptíveis a irritação cutânea. Para minorar este último efeito, deve ser aconselhado o uso de protector solar não comedogénico nas áreas afectadas.(19)

No que se refere ao uso na grávida ou em lactantes, ainda que a absorção cutânea seja baixa ou negligenciável, o potencial teratogénico contra-indica o uso deste fármaco.(38) De facto, foram demonstrados efeitos teratogénicos em estudos animais e referências isoladas de malformações em filhas de mulheres que usaram o fármaco.(39)

Em Portugal, os retinóides tópicos disponíveis são: (39)

- Tretinoína, em creme (0,05%) e em solução (0,1%)
- Isotretinoína (ácido 13-cis retinóico), em gel (0,05%)
- Adapaleno, em creme e em gel (0,1%)

No que se refere à actividade comedolítica, não há diferenças significativas entre os três fármacos, sendo que, vários estudos randomizados demonstraram que quanto maiores as concentrações aplicadas, maior é a eficácia, mas o potencial irritativo também aumenta em proporção.(40)

A tretinoína, um metabolito natural do retinol, foi o primeiro agente comedolítico tópico a ser usado no tratamento da acne. Dado que é fotolábil, a sua aplicação deve ser feita à noite, de forma a prevenir a sua degradação precoce. (1)

O adapaleno é um retinóide sintético com menor potencial irritativo, sendo assim mais bem tolerado.(1) Apesar de apresentar um início de acção mais lento, a eficácia às 12 semanas é sobreponível à da tretinoína.(38) Ao contrário da tretinoína, não é fotolábil e é resistente à oxidação por parte do peróxido de benzóilo, quando usados em associação.(1)

Concluindo, os retinóides tópicos devem ser os fármacos de primeira linha nas formas de acne leve a moderada, com ou sem componente inflamatório, devendo ser instituídos o mais precocemente possível, prolongando a sua aplicação como tratamento de manutenção/prevenção de recaídas.(38)

2. Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos têm como principal indicação terapêutica a forma ligeira da acne, sendo a eritromicina e a clindamicina os fármacos mais comumente usados para o efeito. As tetraciclinas encontram-se também disponíveis, no entanto, são menos usadas.(41)

No que se refere aos mecanismos de acção, 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 actividade antibacteriana intrínseca, mais especificamente, actividade bacteriostática. (42) Ora, dado que a bactéria apresenta um papel importante na resposta inflamatória da acne, ao reduzir a sua contagem, os antibióticos tópicos apresentam também actividade anti-inflamatória, mais

concretamente: diminuem a produção de ácidos gordos livres e citocinas pró-inflamatórias no infundíbulo do folículo pilosebáceo (provavelmente por acção inibitória directa sobre a lipase produzida pelo *P. acnes* e mesmo por diminuição da sua produção); diminuem a quimiotaxia dos neutrófilos. Quer a eritromicina, quer a clindamicina, quer as tetraciclinas apresentam a mesma actividade anti-inflamatória. No entanto, apenas com a eritromicina e com as tetraciclinas se constata uma diminuição da produção de lipase pelo *P. acnes in vitro* com concentrações de fármaco abaixo da concentração inibitória mínima, o que reforça o papel anti-inflamatório importante dos antibióticos. (41)

Tal como acontece com outras doenças que apresentam um componente infeccioso, o tratamento da acne com antibióticos tem levantado o problema das resistências microbianas. De facto, a emergência de resistências deve limitar o uso de antibióticos tópicos, quer em frequência, quer em duração. (43) Assim, estes fármacos devem ser interrompidos assim que se verifiquem melhorias clínicas claras ou quando, pelo contrário, estas não ocorrem após 6 a 8 semanas de aplicação regular. (41) Para além disso, se um doente responde bem a um antibiótico tópico em particular, este deve ser escolhido em caso de recidiva. (42)

De uma forma geral, os efeitos secundários dos antibióticos tópicos são de pouca gravidade. Estes incluem: irritação cutânea com eritema, secura, prurido e descamação. Colite pseudomembranosa é uma complicação rara do tratamento com clindamicina tópica.(41)

Em Portugal, os antibióticos tópicos disponíveis são a clindamicina (1% em gel e solução cutânea), eritromicina (2% em creme e solução cutânea e 4% em solução cutânea.). (39)

3. Peróxido de Benzoílo

O peróxido de benzoílo é um antimicrobiano que tem vindo a ser amplamente usado, em monoterapia ou em associação, no tratamento da acne, especialmente nas formas ligeiras a moderadas, dado a inexistência de resistências bem documentadas.

Quanto aos mecanismos de acção, o peróxido de benzoílo actua, tal como os antibióticos tópicos, nos dois últimos passos da fisiopatologia da acne. No que se refere à sua acção antimicrobiana, o peróxido de benzoílo apresenta actividade bacteriostática (e possivelmente bactericida) de acção rápida, reduzindo a contagem de *P. acnes* de forma tão efectiva como os antibióticos tópicos, com a vantagem já citada da não ocorrência de resistências. No que se refere à sua acção anti-inflamatória, o peróxido de benzoílo mostrou reduzir a produção de ROS por parte dos neutrófilos, não sendo até ao momento claro o mecanismo pelo qual tal ocorre.(41) Apresenta ainda acção comedolítica ligeira.(1)

As formulações disponíveis em Portugal são em líquido de limpeza, gel e creme, e em concentrações de 5 e 10%.(39)

O peróxido de benzoílo apresenta efeitos secundários locais dose-dependentes, que se traduzem em irritação cutânea com eritema, prurido e descamação. Estes efeitos secundários ocorrem principalmente nas primeiras semanas de aplicação, diminuindo com o uso continuado. Para além disso, o peróxido de benzoílo tem o potencial para descolorar a roupa e o cabelo, devendo os doentes ser advertidos para tal.(41)

4. Associações tópicas

4.1. Retinóides e antibióticos tópicos

Os retinóides permitem potenciar as acções dos antibióticos, nomeadamente, aumentam a sua acção anti-inflamatória, aumentam a sua acção em lesões não

inflamatórias e diminuem o risco de resistências. Adicionalmente, a tretinoína aumenta a penetração dos antibióticos. (41)

Estudos comparativos entre o uso de eritromicina ou clindamicina em monoterapia e em associação com retinóides, constataram efeitos mais céleres da terapêutica combinada na resolução de lesões inflamatórias e não-inflamatórias. A tolerabilidade da terapêutica combinada foi boa, evidenciando-se mesmo uma diminuição da irritação cutânea causada pelos retinóides. (41)

Em Portugal, a única associação fixa disponível é eritromicina 2%/ isotretinoína 0,5%. (39)

4.2. Peróxido de Benzoílo e Antibióticos Tópicos

Esta combinação parece ser mais efectiva que o uso em monoterapia dos dois fármacos. No entanto, esta diferença é mais acentuada para os antibióticos tópicos do que para o peróxido de benzoílo, quando usados em monoterapia. Tal pode dever-se ao facto de que o peróxido de benzoílo não determina o desenvolvimento de resistências. Recentemente, três estudos randomizados independentes, com uma amostra de 1250 doentes com acne ligeira a moderada, mostraram que a combinação de clindamicina 1%/ peróxido de benzoílo 5% na formulação de gel é um tratamento efectivo na redução de lesões inflamatórias, mas apresenta poucos resultados em lesões não-inflamatórias. Para além disso, estes estudos constataram uma redução na contagem total de *P. acnes* ($p = 0,002$) e na contagem das estirpes de *P. acnes* com resistência a clindamicina após um tratamento de 16 semanas, em comparação com clindamicina em monoterapia. (44)(45)(46)

Outro estudo, randomizado, duplamente cego e multicêntrico, demonstrou que as associações eritromicina 3%/ peróxido de benzoílo 5% e tretinoína 0,025%/

eritromicina 3% mostraram iguais resultados no tratamento de doentes com acne moderada ao fim de 12 semanas, com aplicação bi-diária. No entanto, a associação eritromicina 3%/ peróxido de benzoílo 5% resultou em menos irritação cutânea traduzida por eritema e descamação. (47)

Em Portugal, a única associação fixa disponível é clindamicina 1%/ peróxido de benzoílo 5% em gel.(39)

4.3. Retinóides tópicos e Peróxido de Benzoílo

Actualmente, o único retinóide tópico disponível para associação fixa com o peróxido de benzoílo é o adapaleno. Teoricamente, esta associação cobre todos os quatro passos da fisiopatologia da acne. Dois estudos randomizados, demonstraram que a associação adapaleno 0,5%/ peróxido de benzoílo 2,5% em gel, quando aplicado diariamente durante 12 semanas, reduziu de forma mais eficaz lesões inflamatórias e não inflamatórias em doentes com acne moderada, com um rápido início de acção e um bom perfil de segurança, quando comparado com o uso dos dois fármacos em monoterapia. (48)

Em Portugal, a única associação fixa disponível é adapaleno 0,5%/ peróxido de benzoílo 2,5% em gel.(39)

➤ Tratamento Sistémico

O tratamento sistémico na acne encontra-se reservado para as formas moderadas a graves da doença ou nos casos refractários à terapêutica tópica.

1. Antibióticos orais

Os antibióticos orais estão indicados nos casos moderados a severos de acne com componente inflamatório que afecta áreas consideráveis de pele, especialmente o tronco. Podem ainda ser usados na acne ligeira a moderada refractária a terapêutica tópica. (40)

Os mecanismos de acção são similares aos descritos para os antibióticos tópicos, actuando a nível da redução de contagens do *P. acnes* e desempenhando um papel anti-inflamatório.(40) Para além de serem bem tolerados, apresentam um início de acção mais rápido.(38)

O grupo antibiótico de primeira linha é o das tetraciclinas, uma vez que estes fármacos apresentam melhor perfil de eficácia e segurança e menor tendência a resistências. Dentro do grupo, as tetraciclinas de segunda geração, como a doxiciclina e a minociclina, são actualmente os fármacos de escolha, já que a sua absorção não é prejudicada pelos alimentos e requerem apenas toma única diária (100 mg/dia), o que melhora bastante a adesão terapêutica dos doentes.(38) A minociclina apresenta ainda maior eficácia comparativamente com a doxiciclina, já que, ao ser mais lipofílica, apresenta um poder de penetração maior no folículo pilossebáceo. Contudo, a minociclina está também associada a maior incidência de efeitos adversos graves, como uma síndrome de hipersensibilidade induzida pela minociclina e reacções autoimunes. Estas últimas desenvolvem-se tipicamente vários meses ou anos após a toma do fármaco e incluem: hepatites, síndrome lúpus eritematoso-*like* e poliarterite nodosa cutânea.(1) Outra reacção adversa das tetraciclinas é a fotosensibilidade, o que limita o seu uso no verão.(19)

Os macrólidos, como a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina, são uma opção de segunda linha, já que, para além dos problemas de tolerabilidade, a frequência

crescente de resistências, tem limitado o seu uso a casos de intolerância ou contra-indicação das tetraciclinas.(38)

As quinolonas, o cotrimoxazol e o trimetoprim devem ser considerados como fármacos de terceira linha.(38)

1.1. Resistência Antibiótica

Como em qualquer outra doença que apresente um componente infeccioso na sua etiopatogenia que necessite de tratamento antibiótico, a problemática das resistências não é exceção na acne, ganhando, por ventura, maior importância por se tratar de uma doença altamente prevalente, cujos esquemas antibióticos são geralmente prolongados (2 a 3 meses de forma geral). (38) Para além de as estirpes resistentes de *P. acnes* limitarem a eficácia da antibioterapia, a transferência das resistências à flora comensal ou mesmo a outras bactérias patogénicas constitui uma preocupação que não deve ser ignorada.(43)

Com o intuito de limitar a incidência crescente de resistências no tratamento antibiótico da acne, a *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group*, publicou recentemente um conjunto de recomendações (que constam da tabela 1).

Tabela 1 - Estratégias para limitar a resistência antibiótica da *P. acnes* e outras bactérias.

Limitar o uso de antibióticos a curtos períodos e descontinuí-los se não houver evidência de melhorias clínicas ou se estas forem modestas.

- Os antibióticos orais devem ser usados idealmente por um período que não ultrapasse os 3 meses, devendo a resposta ser avaliada às 6-8 semanas de tratamento.
- Os antibióticos tópicos devem ser aplicados por um máximo de 6-8 semanas, devendo ser interrompidos caso não se verifiquem melhorias satisfatórias.

Prescrever em associação um produto contendo peróxido de benzoílo

- O peróxido de benzoílo reduz a probabilidade de resistências do *P. acnes* ao antibiótico e reduz rapidamente o número de estirpes sensíveis e resistentes desta bactéria no local de aplicação.

Os antibióticos (tópicos e orais) não devem ser usados em monoterapia.

O uso concomitante de antibióticos orais e tópicos deve ser evitado, particularmente se forem de grupos farmacológicos diferentes

- Maior risco de desenvolvimento de resistências bacterianas
- Inexistência de acção sinérgica

Não substituir um antibiótico durante o tratamento sem uma justificação adequada

- Se um antibiótico apresentou previamente resultados satisfatórios, então este deve ser repetido em caso de recidiva.

Evitar o uso de antibióticos para tratamento de manutenção

2. Retinóides Orais

A isotretinoína, único retinóide oral disponível em Portugal, revolucionou o tratamento das formas severas de acne, sendo um fármaco de primeira linha na acne nódulo-quística ou na acne moderada a grave que não responde ou recidiva logo após tratamento tópico e/ou com antibióticos sistémicos.(38)(39) Está ainda indicado nos casos com maior tendência para cicatrização dismórfica e/ou com impacto psicossocial importante.(40)

A isotretinoína é o único fármaco que actua sobre os quatro principais factores da etiopatogenia da doença, 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 comedogénese; diminui a colonização pelo *P. acnes*, ao modificar o habitat do folículo pilossebáceo; tem actividade anti-inflamatória.(38)(40) Constitui assim o fármaco mais efectivo no tratamento da acne, promovendo a cura clínica em 85% dos casos.(40)

A dosagem mais comumente usada é de 0,5-1 mg/kg/dia, em tomas repartidas pós-prandiais (de forma a aumentar a sua absorção). Frequentemente, inicia-se o tratamento com doses mais baixas durante o primeiro mês de forma a prevenir o agravamento das lesões que se pode verificar nas fases iniciais da toma deste fármaco e a atenuar outros efeitos secundários dose-dependentes. De forma a obter uma resposta clínica completa e a prevenir recorrências, classicamente, o objectivo é atingir uma dose cumulativa de 120-150 mg/kg em 4-6 meses.(1) Como a maioria dos efeitos secundários são dose-dependentes, alguns estudos sugerem que um tratamento com uma dose diária inferior (dose diária de 0.25–0.4 mg/kg e uma dose cumulativa 40–70 mg/kg ao fim de seis meses) é igualmente efectivo, com a vantagem de apresentar menos efeitos

secundários dose-dependentes e maiores níveis de satisfação por parte dos doentes. (49)(50)

O início de acção da isotretinoína é normalmente lento, não se esperando resultados macroscopicamente 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, adolescentes com menos de 16 anos de idade, doentes com distúrbios endócrinos ou em mulheres com mais de 25 anos com formas de acne menos severas. Nestes casos, pode ser necessário um segundo (em alguns casos um terceiro) ciclo de tratamento, devendo, no entanto, fazer-se um intervalo entre ciclos de tratamento de 2 a 3 meses. (1)(38)

Os efeitos secundários mais frequentes envolvem a pele e as mucosas e são dose-dependentes. Estes incluem: queilite, secura das mucosas oral, ocular e nasal, xerose cutânea generalizada e fragilidade da pele. Para além destes, pode ocorrer um agravamento das lesões no início do tratamento. Pode ainda suceder infecção cutânea, particularmente por *Staphylococcus aureus*. (1)

Poderá ocorrer hiperlipidémia (em média em 25-50% dos doentes) pelo que é aconselhável a determinação dos triglicéridos séricos, colesterol total e das HDL em jejum, bem como estudos da função hepática e hemograma com plaquetas, antes do início e às 4 a 6 semanas de terapêutica.(1)(38)

O potencial teratogénico é o principal efeito adverso da isotretinoína. Dado a gravidade e frequência, com uma incidência de defeitos congénitos em 40% dos nados-vivos, cujas mães tomaram isotretinoína durante o primeiro trimestre, a gravidez está absolutamente contraindicada durante o tratamento e nas 8 a 12 semanas após a sua conclusão, pelo que na mulher este tratamento deve ser associado a uma contracepção

eficaz, um mês antes, durante e um mês após a conclusão do tratamento, devendo ser dada informação por escrito à doente e/ou seu representante legal. Para além disso, todas as mulheres devem ter um teste de gravidez negativo antes de iniciarem o tratamento.(1)(38)(51)

Outros efeitos secundários mais raros incluem: afecções oculares (xerofthalmia, conjuntivite, queratite e neurite óptica.); afecções do sistema nervoso central (hipertensão intracraniana benigna, sendo o risco maior com o uso concomitante de tetraciclina, daí ser desaconselhado a sua associação); afecções gastrointestinais (náuseas, esofagite, gastrite, colite.); afecções neuromusculares (mialgias ocorrem em média em 15 % dos doentes); possíveis distúrbios psiquiátricos (depressão, ideação suicida, psicose, comportamentos violentos e agressivos. No entanto, não há ainda evidências de causalidade consistentes.).(19) Alguns estudos sugerem uma associação entre o uso de isotretinoína e o desenvolvimento de colite ulcerosa. No entanto, não há ainda evidências consistentes.(1)(52)

3. Terapêutica Hormonal

A terapêutica hormonal é um tratamento de segunda linha estabelecido em doentes do sexo feminino, apresentando resultados muito animadores, independentemente dos níveis androgénicos séricos. Assim, a terapêutica hormonal tem como principais indicações: mulheres com acne que tende a agravar nos dias que antecedem a menstruação; mulheres com acne na idade adulta, envolvendo preferencialmente a metade inferior da face e pescoço; mulheres em qualquer idade com acne associada a seborreia, hirsutismo e irregularidades do ciclo menstrual, com ou sem hiperandrogenismo; jovens sexualmente activas com acne inflamatória. (1)(38)

O objectivo da terapêutica hormonal é reduzir a actividade androgénica a nível da glândula sebácea e do infundíbulo folicular, responsável pelo aumento das dimensões e actividade dos sebócitos e, directamente ou através da modificação dos lípidos do sebo, modificar as alterações da queratinização e descamação a nível do epitélio infundibular. (1)

A terapêutica hormonal apresenta dois conjuntos de fármacos com o mesmo objectivo, mas com diferentes locais de actuação: uns que bloqueiam a produção androgénica e outros que bloqueiam os receptores de androgénios ou inibem a sua conversão em dihidrotestosterona (DHT). Contudo, já existem associações fixas destes dois conjuntos de fármacos.(38)

O uso de contraceptivos orais tem por base o bloqueio da produção androgénica por parte do ovário e das glândulas suprarrenais. Dado o potencial risco de carcinoma do endométrio associado à terapêutica com estrogénios (etinilestradiol), a maioria dos contraceptivos combina estrogénios com um progestativo. Embora os progestativos apresentem uma actividade androgénica intrínseca, encontram-se já desenvolvidos progestativos de segunda geração (diacetato de etinodiol, noretindrona e levonorgestrel) com baixa actividade androgénica. Existem mesmo actualmente progestativos de terceira geração (desogestrel, norgestimato e gestodeno) com actividade anti-androgénica. (1)(19)

Os fármacos que bloqueiam os receptores de androgénios ou inibem a sua conversão em DHT são o acetato de ciproterona (ACP), o acetato de cloromadinona, o dienogest (derivado da nortestosterona com actividade anti-androgénica), a trimegestona, a espironolactona, a drospirenona (análogo da espironolactona com propriedades antiminerlocorticoides e anti-androgénicas), e a flutamida. Os primeiros utilizam-se habitualmente combinados com estrogénios como um contraceptivo oral,

para evitar os efeitos secundários dos antiandrogénicos isolados (como as alterações do ciclo menstrual, tensão mamária, náuseas e vómitos). A espironolactona e análogos, apesar de usados em doses baixas, necessitam de controlo laboratorial, já que podem originar hipercaliémia com o tratamento prolongado. Também a flutamida necessita de ser controlada laboratorialmente dado se associar a um risco aumentado de insuficiência hepática grave.(1)(38)

A combinação fixa de ACP (2 mg) com etinilestradiol (35 mcg) é muito utilizada na Europa como tratamento de escolha em mulheres sexualmente activas com acne hormonal. (1)(38)

4. Fototerapia

Até à data, vários métodos de fototerapia tem sido alvo de investigação. Em termos de mecanismos de acção, a fototerapia tem dois alvos terapêuticos principais: redução das contagens de *P. acnes* e disrupção da função da glândula sebácea. (43)

No que se refere à redução das contagens de *P. acnes*, a maioria dos estudos usa radiação ultravioleta ou luz visível com comprimentos de onda na cor azul. Até à data, nenhum estudo mostrou resultados *in vivo* convincentes. A maioria dos estudos, apesar de evidenciarem alguma actividade bactericida *in vivo*, depara-se com a necessidade de cronicidade do tratamento, ocorrendo recidivas pouco tempo após a sua cessação.(43)

Por outro lado, os estudos que se baseiam na disrupção da função da glândula sebácea têm mostrado resultados mais satisfatórios. Neste campo, a radiação laser, com maior comprimento de onda, apresenta-se mais vantajosa, já que apenas interfere com a função da glândula (diminuiu o seu tamanho e a produção de sebo), não a destruindo. Contudo, este é um método doloroso para o doente, principalmente quando dirigido para áreas faciais mais sensíveis, o que limita actualmente o seu uso.(43)

Uma limitação transversal a todos os métodos de fototerapia é o custo elevado em comparação com outras opções existentes e com resultados mais comprovados.(19)

➤ **Tratamento Cirúrgico**

O tratamento cirúrgico é uma opção válida quer para o tratamento de lesões activas, quer para o tratamento de cicatrizes.

A extracção cirúrgica de comedões, para além dos benefícios estéticos, ajuda na resposta terapêutica a agentes tópicos comedolíticos. Esta opção é particularmente útil em comedões profundos e persistentes, devendo ser co-adjuvada com retinóides tópicos para máximo efeito. Contudo, caso haja indícios de inflamação, a extracção não deve ser feita, dado o potencial risco de cicatrização dismórfica.(1)(43)

A electrocauterização e a electrofulguração de comedões são opções usadas por alguns centros, com bons resultados, sendo que a última apresenta a vantagem de não necessitar de anestesia local. Em casos seleccionados, a crioterapia representa outra opção terapêutica para o tratamento de lesões comedónicas. (1)

A injeção intralesional de corticosteróides (acetonido de triancinolona 2-5 mg/ml) pode melhorar rapidamente a aparência e a dor causada por nódulos ou quistos profundos. No entanto, esta técnica apresenta algumas limitações: os quistos de maiores dimensões devem ser previamente drenados; a quantidade máxima injectada não deve ultrapassar os 0,1 ml por lesão, sob risco de efeitos secundários indesejáveis (hipopigmentação, atrofia e teleangiectasias cutâneas).(1)

Os *peelings* químicos são outra opção no tratamento da acne activa e também como tratamento de manutenção. Os agentes mais comumente utilizados são o ácido glicólico, o ácido salicílico e o ácido tricloroacético. Estes agentes apresentam actividade comedolítica, diminuindo a coesão entre os corneócitos a nível do orifício

folicular, o que facilita a expulsão do comedão. Este tratamento é habitualmente bem tolerado, podendo, em alguns casos, desencadear irritação cutânea.(1)(43)

No que se refere ao tratamento das cicatrizes, as técnicas de *resurfacing* que se baseiam na destruição local da epiderme com o intuito de uma re-epitelização correcta e que incluem o *peeling* químico, a dermabrasão, a abrasão a laser, a fototermólise selectiva e a electrocirurgia, são uma opção. Outra opção mais simples é a designada *subcision*, em que se introduz uma agulha cortante sob a cicatriz com o intuito de a “soltar” do seu leito, elevando-a. Pode-se fazer, no mesmo acto, preenchimento com um *filler* adequado, procurando uma muito ligeira sobrecorreção.(1)(38)(43)

➤ **Adesão à Terapêutica**

Embora não haja muitos estudos que investiguem a adesão terapêutica na acne, os que existem demonstram uma má adesão global à terapêutica na acne, sendo que tal constitui um factor major para o insucesso terapêutico. (43)

Os motivos para a má adesão são variados. Um estudo revelou que, embora 90% dos doentes refira a toma de vários fármacos para a sua acne, mais de 75% refere melhorias ligeiras ou mesmo ausência de melhorias. Para além disso, muitos doentes queixam-se que o tempo de acção da maioria dos fármacos é demasiado longo. A tabela 2 evidencia outros motivos que influenciam a adesão terapêutica.(43)

Outro estudo, com uma amostra de 24438 doentes com idades compreendidas entre os 1-64 anos, demonstrou que a adesão à terapêutica varia consoante o fármaco prescrito a cada doente durante 90 dias. A adesão à terapêutica oral foi a seguinte: retinóides 57,28%, antibióticos 4,04%, contraceptivos 1,64%. Quanto à adesão à terapêutica tópica, os resultados foram: retinóides 2,29% e antibióticos 3,89%.(53)

Tabela 2 - Factores que influenciam a adesão terapêutica

	Factor	Efeito na adesão
Factores demográficos	Idade	↑
	Ser casado	↑
	Sexo feminino	↑
	Tabaco	↓
	Álcool	↓
	Desemprego	↓
Características dos fármacos	Custo	↓
	Isotretinoína oral	↑ vs outros regimes
	Formulação em gel	↑ vs outras formulações tópicas
	Toma única diária	↑
Preferências do doente	Satisfação com o tratamento	↑
	Satisfação com o médico	↑
	Vergonha da doença	↑
	Morbilidade psiquiátrica	↓
	(ansiedade/depressão)	

Adaptado de *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group*.⁽⁴³⁾

➤ **Algoritmo Terapêutico**

O algoritmo terapêutico apresentado resulta da análise do proposto pela *Global Alliance to Improve Outcome in Acne*, publicado em 2003. Este grupo de especialistas reuniu, sob a forma de um algoritmo prático, os dois pilares essenciais da abordagem clínica da acne: a classificação e o tratamento.

No que se refere à classificação, esta baseia-se nas lesões predominantes, bem como na gravidade das mesmas. Assim, definem-se três tipos de acne: comedónica (ligeira/moderada ou extensa-macrocomedónica); pápulo-pustulosa (ligeira ou moderada/grave) e nódulo-quística (ligeira/moderada ou grave). Com base nesta classificação, propõem-se o tipo de tratamento mais consensual. Para efeitos práticos, associam-se fotografias de doentes que exemplificam cada tipo de acne e que resultam da cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Os fármacos referidos incluem apenas os mais comumente utilizados nesta patologia.

Apesar do seu cariz prático, este algoritmo não pretende estabelecer regras ou obrigações, mas antes auxiliar o clínico nas várias apresentações da doença. A regra do tratamento deve antes passar pela individualização do mesmo a cada doente e não apenas na doença activa, reforçando-se a máxima de que uma boa relação médico-doente é crucial para o sucesso terapêutico.

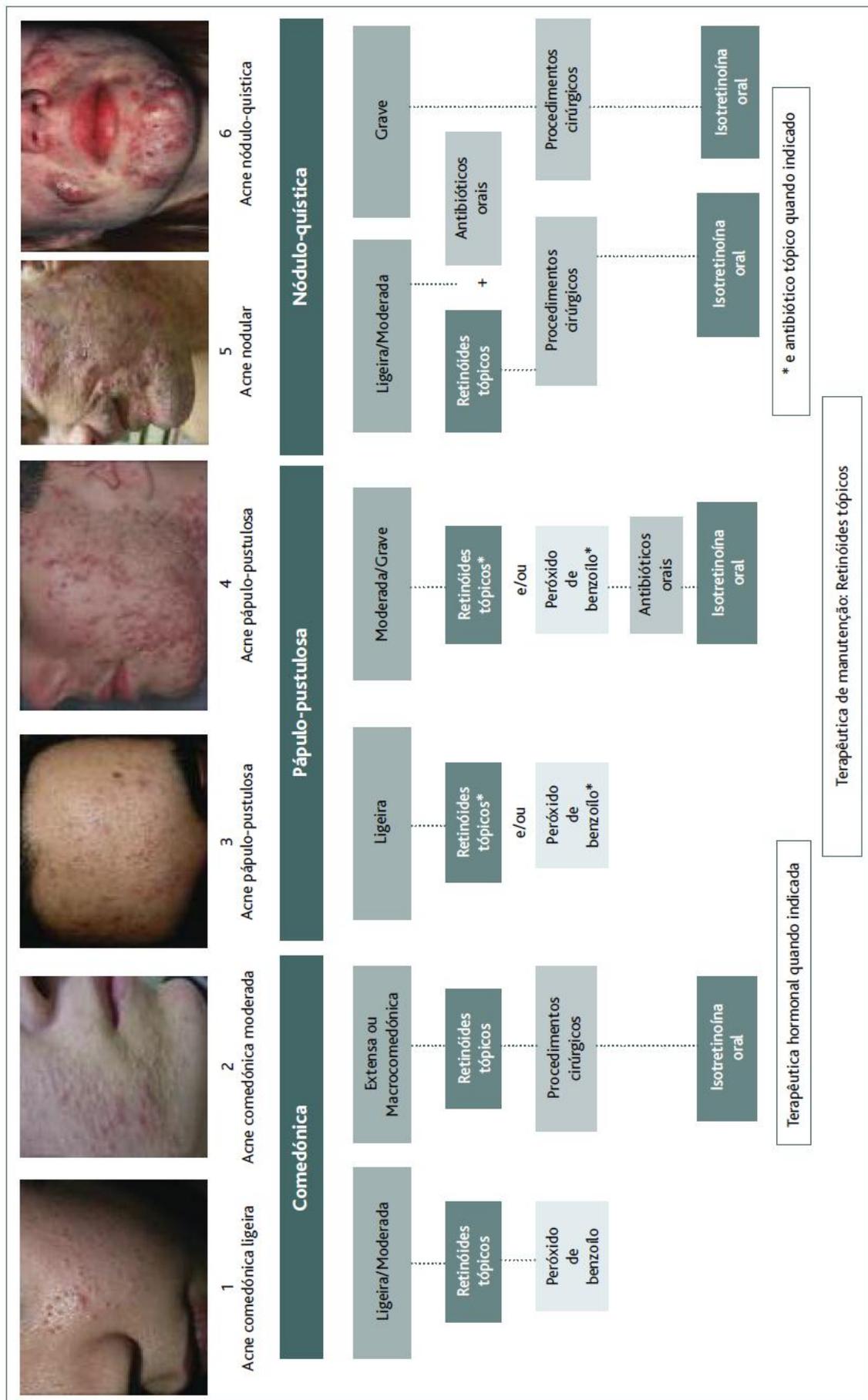


Fig. 6 – Algoritmo de Tratamento da Acne . (38)

Nota: Não significa seqüência de tratamento, mas sim opções de tratamento.

CONCLUSÃO

A acne é uma doença cutânea crónica, cuja etiopatogenia assenta fundamentalmente em quatro factores: hiperplasia sebácea, alterações na queratinização folicular, colonização por *Propionobacterium acnes* e consequente libertação de mediadores inflamatórios. O mecanismo de acção dos fármacos disponíveis para a acne assentam nestes quatro factores, embora actualmente, não haja nenhum que os abranja na totalidade. Assim, a associação farmacológica é uma opção válida e comumente utilizada. Dado a heterogeneidade desta patologia, o tratamento não deve ser estereotipado e muito menos limitar-se apenas à prescrição farmacológica. Desta forma, o clínico deve preocupar-se em compreender o impacto da acne em cada doente, esclarecendo mitos e reforçando factos, explicitando a importância de um tratamento rigoroso, que se pode prolongar no tempo, eventualmente com efeitos secundários importantes, até que resultados macroscópicos sejam visíveis, o que se pode tornar desencorajador para alguns doentes. Dado que as lesões de acne podem ser particularmente inestéticas e, consequentemente, estigmatizantes, o clínico deve estar particularmente atento à dimensão psicológica da acne no doente. Sai, por fim, reforçada a máxima de que uma boa relação médico-doente é crucial para o sucesso terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Não posso deixar de exprimir a minha profunda gratidão para com a Professora Doutora Maria Margarida Gonçalo por todo o apoio concedido ao longo da elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Third Edition ed.: Elsevier; 2012. p. 545-559.
2. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares A, Basto A, Lopes C, et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. *Rev Port Clin Geral*. 2011; 27: p. 59-65.
3. Semyonov L. Acne as a public health problem. *Italian Journal of public health*. 2010; 7: p. 112-114.
4. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol*. 1997; 38: p. 115-123.
5. Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979; 1: p. 1109-1110.
6. Collier C, Harper J, Cafardi J. The prevalence of acne in adults 20 years old and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: p. 56-59.
7. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M. Prevalência das lesões cutâneas em Freixo de Espada à Cinta. *Acta Med Port*. 2000; 13: p. 247-254.
8. Amado J, Matos M, Abreu A, Loureiro L, J Oliveira AV. The Prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Novembro; 20: p. 1287-1295.
9. Schaller M, Plewig G. Structure and function of eccrine, apocrine and sebaceous glands. In Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*.: Elsevier; 2012. p. 539-544.
10. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Leihong Flora Xiang LX, Chen W, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental Dermatology*. 2009; 18: p. 821-832.
11. Downing D, Stewart M, Wertz P, Strauss J. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 14: p. 221-225.
12. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis C, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: p. 2430–2437.
13. Guy R, Ridden C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: p. 454-460.

14. Kurokawa I, Mayer-da-Silva , Gollnick H, Orfanos CE. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal seborrheic and acne skin. *J Invest Dermatol.* 1988; 91: p. 566-571.
15. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alphareductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol.* 1997; 136: p. 166-171.
16. Georgel P, Crozat K, Lauth X. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with Gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005. 2005; 73: p. 4512-4521.
17. Leyden JJ. The pathogenesis of acne. *Acne Briefs.* 1999; 1.
18. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *British Journal of Dermatology.* 2011; 165: p. 474-485.
19. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.*: McGraw-Hill; 2008. p. 690-703.
20. Abdel-Fattah N, Shaheen M, Ebrahim A, Okda EE. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2008; 158: p. 1086–1091.
21. Holland D, Jeremy A, Roberts S. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004; 150: p. 72–81.
22. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, Vita VD, Lodi G, C.Mauriello M, et al. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatology Research and Practice.* 2010 October; 2010: p. 1-13.
23. Mittal R, Sethi P, Jha A. Dilated pore of Winer. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002; 68: p. 239-240.
24. Patterson W, Fox M, Schwartz R. Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol.* 2004 March; 43: p. 167-169.
25. Scavo S, Magro G, Caltabiano R. Erythematous and edematous eruption of the face. Eosinophilic pustular folliculitis. *Int J Dermatol.* 2010; 49: p. 975-977.
26. Gaupp FB. *emedicinehealth.* [Online]. [cited 2014 November 18. Available from: http://www.emedicinehealth.com/boils/article_em.htm.
27. Baldwin H. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis.* 2002; 70: p. 133-

- 139.
28. Cotterill J, Cunliffe W. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol*. 1997 Aug; 137: p. 246-250.
29. Cotterill J. Acne perceptions. *Dermatol Psychosom*. 2002; 3: p. 60.
30. Maisonneuve H, Cambazard F, Levy E, Thivolet J. Évaluation du nombre et du coût des acnes sévères en France. *Ann Dermatol Vénéréol*. 1987; 114: p. 1203-1209.
31. Mallon E, Newton J, Klassen E, Stewart-Brown S, Ryan T, Finlay A. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999 Apr; 140: p. 672-676.
32. Goodman G. Acne - Natural history, facts and myths. *Aust Fam Physician*. 2006; 35: p. 613-616.
33. Bowe W, Joshi S, Shalita A. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: p. 123-140.
34. Smith R, Mann N, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos G. 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: p. 247-256.
35. Millikan L. Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15 Suppl 3: p. 19-22.
36. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic view of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract*. 2005; 22: p. 62-70.
37. Chiu A, Chon S, Kimball A. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol*. 2003; 139: p. 897-900.
38. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistémico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. *Rev Port Clin Geral*. 2011; 27: p. 66-76.
39. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I/MdS. *Prontuário terapêutico*. 11th ed. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I/MdS, editor.; 2013.
40. Caroline Sousa Costa EB. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J*. 2013; 131: p. 193-197.

41. Dreno B. Topical Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris. *Drugs*. 2004; 64: p. 2389-2397.
42. Tan HH. Topical Antibacterial Treatments for Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: p. 79-84.
43. Thiboutot D, Gollnick H. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J AM ACAD DERMATOL*. 2009 May; 60: p. S1-S50.
44. Tschen E, Jones T. A new treatment for acne vulgaris combining benzoyl peroxide with clindamycin. *J Drugs Dermatol*. 2002; 1: p. 153-157.
45. Leyden J, Berger R, Dunlap F. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2: p. 33-39.
46. Ellis C, Leyden J, Katz H. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis*. 2001; 67: p. 13-20.
47. Gupta A, Lynde C, RA RK. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/ 5 % benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7: p. 31-37.
48. Zhou R, Jiang X. Effects of Adapalene-Benzoyl Peroxide Combination Gel in Treatment or Maintenance Therapy of Moderate or Severe Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *Ann Dermatol*. 2014; 26: p. 43-52.
49. Lee J, Yoo K, Park K, Han T, Li K, Seo S, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011; 164: p. 1369–1375.
50. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W, Röcken M, Schaller M. Treatment of Severe Acne with Low-dose Isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92: p. 247-248.
51. Goodfield M, Cox N, Bowser A, McMillan J, Millard L, Simpson N. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the UK 2010. *Br J Dermatol*. 2010; 162: p. 1172–1179.
52. Papaconstantinou I, Stefanopoulos A, Papailia A, Zeglinas C, Georgopoulos I, Michopoulos S. Isotretinoin and ulcerative colitis: A case report and review of the literature. *World J Gastrointest Surg*. 2014; 6: p. 142-145.
53. Tan X, Al-Dabagh A, Davis S, Lin H, Balkrishnan R, Chang J, et al. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne

vulgaris. Am J Clin Dermatol. 2013; 14: p. 243-251.

54. Purdy S, D. DB. Acne. British Medical Journal. 2006; 333: p. 949-953.