

Mara Alexandra Gerardo de Oliveira

# Acne - Influência da Alimentação no Agravamento da sua Clínica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Conceição G. B. O. Castilho e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



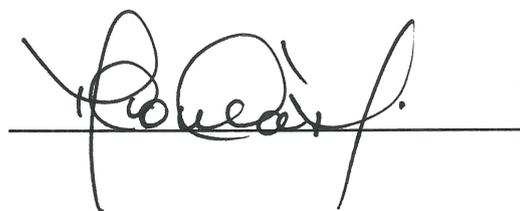
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mara Alexandra Gerardo de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2009010492, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014

---

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is highly stylized and cursive, appearing to read 'M. da C. G. B. O. Castilho'.

**Assinatura do Tutor**

**(Professora Doutora Maria da Conceição G. B. O. Castilho)**

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and reads 'Mara Alexandra Gerardo de Oliveira'.

**Assinatura da Aluna**

**(Mara Alexandra Gerardo de Oliveira)**

Nota: Esta monografia foi escrita de acordo com o antigo acordo ortográfico.

## **Agradecimentos...**

Um especial agradecimento à Professora Doutora Maria da Conceição G. B. O. Castilho pela disponibilidade e orientação que me prestou neste trabalho.

## Lista de Abreviaturas

- 4EBP1 - *Factor 4E binding protein 1*
- AMP - *Activated protein kinase*
- ATP - *Adenosine triphosphate*
- DHT - *Di-hidrotestosterona*
- IGF-1 - *Insulin growth factor 1*
- IL-1β - *Interleucina 1β*
- IMC - *Índice de massa corporal*
- INF-α - *Factor de necrose tumoral*
- LTB4 - *Leucotrieno B4*
- PGE2 - *Prostaglandina E2*
- S6K1 - *Protein S6 kinase 1*
- SREBP - *Sterol regulatory element-binding proteins*
- mTORC1 - *Mammalian target of rapamycin 1*

## I. Resumo

A pele é um dos órgãos mais importantes do organismo humano. Possui uma estrutura complexa, desempenhando funções vitais, como protecção e respiração. A acne é uma de muitas doenças de pele que podem surgir, e que se caracteriza pelo aumento da secreção de sebo pelas glândulas sebáceas, provocando o aparecimento de comedões, pápulas inflamatórias e pústulas, principalmente no rosto, costas, peito e ombros. O seu aparecimento resulta de diversas causas, principalmente predisposição genética e hormonal. No entanto, factores externos podem agravar o estado clínico, um dos quais a alimentação. Embora tenha havido alguma controvérsia ao longo do tempo acerca da relação entre a alimentação e o agravamento da acne, esse tema tem sido investigado e debatido, e de facto existem mecanismos metabólicos que evidenciam existir alguma relação entre estas duas temáticas. Contudo, a maioria da população que sofre desta patogénese, não concorda que haja uma influência alimentar, o que pode ser indicativo que não dá atenção a possíveis alterações na clínica da doença devidas à ingestão de determinado tipo de alimentos, ou então que essa relação de agravamento, aqui debatida, não é muito significativa.

**Palavras-Chave:** Acne, Alimentação, pele, adolescência, mTORC, leucina, lipina, insulina, lipogénese, glândulas sebáceas, sebo, ômega-3, hidratos de carbono, lípidos, proteínas.

## 2. Abstract

Skin is one of the most important organs of the human body. It plays a role in several vital functions such as protection and respiration. Acne is one of the many diseases that affect skin and it is characterized by the excessive secretion by the sebaceous glands causing comedos, inflammatory papules and pustules, mainly in the face, back, chest and shoulders. It is related with several causes mostly genetic and hormonal predisposition. Nevertheless external factors can worsen the clinical condition such as alimentation. Although there has been some controversy over time about the relationship between food and the worsening of acne, this topic has been investigated and discussed and in fact there are metabolic mechanisms that show some relationship between these two themes. However, most people that suffer from acne do not agree that there is such influence, which may indicate that there is no attention to possible changes in the clinical condition related with the ingestion of certain foods or that this relationship between certain types of food and worsening of acne, discussed here, is not very significant.

**Key-Words:** Acne, alimentation, skin, adolescence, mTORC, leucine, insulin, lipogenesis, sebaceous glands, sebum, omega-3, carbohydrates, lipids, proteins.

### 3. Índice Geral

1. Resumo.....	1
2. Abstract.....	2
3. Índice Geral .....	3
4. Índice de Figuras.....	4
5. Índice de Tabelas.....	4
6. Introdução.....	5
7. A Pele.....	6
7.1. Estrutura .....	6
7.2. Funções .....	7
8. Mudanças que ocorrem no organismo humano durante a adolescência.....	7
9. Acne .....	8
9.1. Definição.....	8
9.2. Factores relevantes no aparecimento, manutenção, e agravamento da acne.....	11
9.3. Tratamento Farmacológico .....	12
9.4. Tratamento Não Farmacológico - Aspectos Nutricionais .....	14
9.5. Cuidados Importantes .....	14
9.6. Alimentos Pseudo-prejudiciais .....	15
10. Papel do Farmacêutico.....	18
11. Estudo de prevalência da acne na Escola Secundária Júlio Dantas, em Lagos.....	19
12. Conclusão .....	23
13. Referências Bibliográficas .....	24
14. Anexo .....	26

## 4. Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura da pele.....	7
Figura 2 - Sinais clínicos da acne.....	9
Figura 3 - Evolução da acne.....	10
Figura 4 - Estrutura química da Tretinoína.....	13
Figura 5 - Estrutura química da Isotretinoína.....	13
Figura 6 - Estrutura química do Adapaleno.....	13
Figura 7 - Estrutura química do Tazaroteno.....	13
Figura 8 - Sinalização do mTORC1 devido a alguns alimentos.....	16
Figura 9 - Influência da activação do mTORC no aumento da lipogénese.....	17
Figura 10 - Representação gráfica da percentagem de inquiridos com acne e sem acne.....	21
Figura 11 - Representação gráfica da opinião dos inquiridos em relação à influência da alimentação na acne.....	22

## 5. Índice de Tabelas

Tabela 1- Equação de determinação e classificação do IMC, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).....	20
Tabela 2 - Prevalência da acne.....	21
Tabela 3 - Influência da alimentação no aparecimento da acne.....	22

## 6. Introdução

Apesar da elevada prevalência de acne na população, pouco é conhecido sobre a influência da alimentação nesta patogénese (1).

A acne é uma doença de pele que pode trazer consequências marcantes para a vida, caso não seja bem tratada. Resulta da produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas. É muito comum durante a adolescência, embora também possa ocorrer noutros períodos da vida de um indivíduo. É causada por factores hereditários, raciais, hormonais, stress, factores infecciosos, imunológicos e pela alimentação (2).

Historicamente, uma alimentação cuidada fazia parte da rotina do tratamento dermatológico para pacientes com acne. Os dermatologistas frequentemente recomendavam aos doentes de acne evitar ingerir excesso de hidratos de carbono, chocolate, açúcar, gordura, e leite (3).

Entretanto, uma dieta rigorosa, como um potencial tratamento para acne, deixou de ser apoiada, após dois estudos influentes durante a década de 1960 e 1970 demonstrarem que a alimentação não estava associada com a indução ou agravamento da acne. Por conseguinte, a maioria dos profissionais médicos consideraram a relação entre a alimentação e a acne um mito. No entanto, estes estudos foram, predominantemente, baseados em pesquisas com métodos considerados limitados, fazendo com que estas conclusões acerca da relação entre a acne e a alimentação fossem controversas (3).

Contudo, 62% a 72% dos pacientes com acne continuam a acreditar que a alimentação contribui para o desenvolvimento e agravamento da acne (3).

A ligação entre a alimentação e a acne ressurgiu em 2002 após Cordain e col. relatarem que a prevalência de acne é inexistente entre populações não-ocidentais (raça negra, esquimós e índios americanos). Estes indivíduos possuem uma dieta tradicional à base de plantas que é baixa em teor de gordura, açúcares e lacticínios, e rica em peixe, com ómega-3, frutas e legumes. Assim, a ausência de acne entre estas populações sugere que factores ambientais, um dos quais a alimentação, podem influenciar ou promover o desenvolvimento da acne. Esta observação ajudou a inflamar um novo interesse na relação entre a acne e alimentação (3).

Portanto, é neste sentido, que vamos realizar esta monografia, com o objectivo de tirar e perceber algumas conclusões sobre este tema que tem trazido tantas controvérsias ao longo do tempo. Para complementar a pesquisa, realizámos um inquérito no âmbito deste estudo, sobre o qual apresentaremos os resultados encontrados.

## 7. A Pele

### 7.1. Estrutura

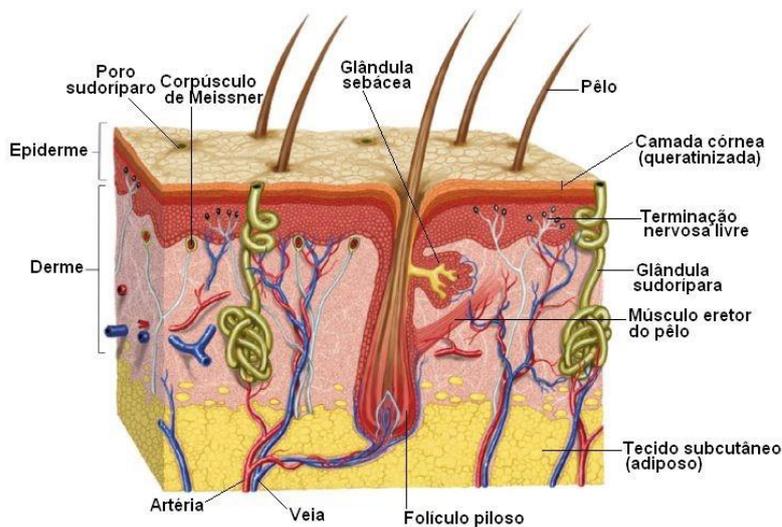
A pele é um dos órgãos mais extensos do corpo humano, com uma superfície total no adulto de cerca de 2m<sup>2</sup> e correspondendo a 16% a 18% do peso corporal. Possui uma estrutura complexa com um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado com tecido conjuntivo denso e adiposo. A estratificação do órgão resulta da sobreposição ectomesodérmica durante o desenvolvimento embrionário, sendo que o epitélio deriva da ectoderme e o tecido conjuntivo da mesoderme. Os três estratos da pele designam-se de epiderme, derme e hipoderme, da superfície para a profundidade respectivamente (Figura 1) (2).

A epiderme é constituída por células do epitélio, os queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Os queratinócitos sofrem diferenciação queratínica e glandular. A primeira dá origem aos corneócitos e aos pêlos e unhas. Os corneócitos são células anucleadas e que revestem a superfície da epiderme, constituindo a camada córnea. A diferenciação glandular dá origem às glândulas sebáceas e sudoríferas écrinas e apócrinas. Estas estruturas epidérmicas, pêlos, unhas e glândulas, no seu conjunto, designam-se por anexos epidérmicos (2). Os melanócitos são responsáveis pela coloração da pele. As células de Langerhans auxiliam na defesa imunitária. As células de Merkel contribuem para percepção das sensações vibratórias, de modo a permitir ao organismo detectar e localizar um objecto através do contacto com a pele, conseguindo distinguir a sua forma e textura (3). Esta camada é composta por 4 subcamadas celulares sobrepostas, a camada basal, a camada de Malpighi, a camada granulosa e, por fim, a camada córnea, que é coberta pelo filme hidrolipídico. A epiderme não é irrigada por nenhum vaso sanguíneo, sendo as células que a compõem alimentadas por difusão a partir da derme (4).

A separar a epiderme da derme encontra-se um complexo estrutural, a zona de junção dermoepidérmica (2).

A derme é um tecido conjuntivo constituído por fibroblastos, mastócitos, histiócitos e macrófagos, por células migrantes, como linfócitos, eosinófilos e plasmócitos, por fibras de colagénio e elastina e por substância fundamental. Encontram-se aqui também os anexos epidérmicos e os vasos e nervos que vêm da hipoderme (2). A espessura da derme vai aumentando durante a infância e a adolescência, ficando estacionária e, perto dos 50 anos, começa a diminuir (4).

A hipoderme é a base estrutural da pele, separando a derme das estruturas móveis situadas abaixo (músculos, tendões, etc.). É constituída por tecido conjuntivo e tecido adiposo formado pelos adipócitos, células programadas para armazenar, sob a forma de gordura, os excedentes nutricionais não utilizados pelo organismo (4).



**Figura I – Estrutura da pele**

(Adaptado de <http://www.afh.bio.br/sentidos/sentidos10.asp> (5))

## 7.2. Funções

A pele desempenha variadas funções importantes para o organismo: cicatrização; protecção (protege o corpo de ataques mecânicos, físicos e químicos do ambiente exterior); imunidade; impermeabilidade; força; flexibilidade; transmissão da informação entre o corpo e o exterior (pelas suas terminações nervosas que recebem estímulos tácteis, térmicos e de dor (4)); regulação da temperatura homeostática do organismo (libertação do suor e ajusto do fluxo de sangue na derme); excreção e absorção (eliminação de substâncias tóxicas e absorção de substâncias do meio exterior para as células do corpo); síntese de vitamina D3 (a exposição da pele à radiação ultravioleta activa o 7-dihidrocolesterol que é o precursor da vitamina D3) (6).

## 8. Mudanças que ocorrem no organismo humano durante a adolescência

A adolescência é um período da vida do ser humano muito particular. Nas raparigas começa por volta dos 11 anos de idade e vai até os 16. Nos rapazes, o período correspondente está compreendido entre os 13 e os 18 anos de idade (7). É uma altura de

importantes transformações físicas e emocionais que afectam os relacionamentos interpessoais e a forma de entender o mundo. As mudanças hormonais provocam em ambos os sexos o aumento de: rebeldia, mau humor e desejo sexual. Nos rapazes, a voz torna-se mais grave, há o aumento dos órgãos genitais e o aparecimento de pêlos na face, axilas e púbis. Nas raparigas, surge a primeira menstruação, as mamas crescem e desenvolvem-se também os pêlos nas axilas e na púbis. A acne é um dos factores que também pode surgir neste período da vida, embora o seu aparecimento não seja comum a todos os indivíduos (7).

## **9. Acne**

### **9.1. Definição**

A acne é uma doença da pele, que se caracteriza pela afecção das glândulas sebáceas e que provoca do ponto de vista clínico comedões, pápulas inflamatórias, pústulas e em casos mais graves nódulos, abscessos e cicatrizes. O tipo de acne mais comum é a acne vulgar, aquele que se observa nos jovens. No entanto, existem ainda a acne tardia, comum nas mulheres adultas e erupções acneiformes, onde são incluídas todas as outras formas de acne, resultantes de características específicas (2).

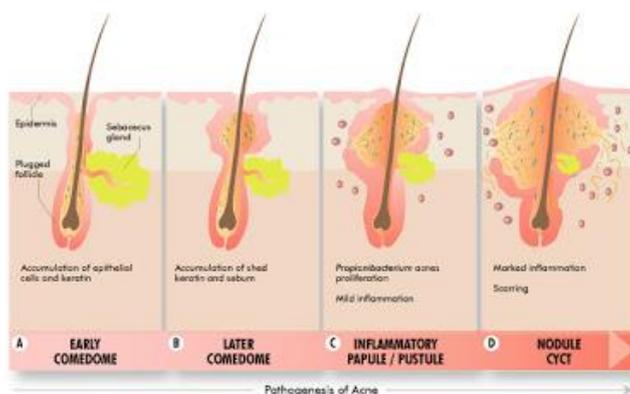
A acne vulgar normalmente antecede a puberdade, e no caso das raparigas precede a menarca. Mantem-se durante a adolescência de forma persistente, havendo alturas de crises mais graves e outras de melhoria relativa. Tem uma prevalência média nos adolescentes de 85%, embora seja mais prevalente no sexo masculino do que no feminino. A sua localização é normalmente na face, nas costas, no peito e ombros, porque é onde predominam os folículos sebáceos (8). O seu aparecimento é, entre outros factores, devido às modificações hormonais da puberdade, e mais especificamente o aumento da testosterona no organismo tanto nos rapazes como nas raparigas (2). As primeiras pápulas surgem normalmente entre os 11 e os 15 anos, embora existam casos mais precoces (por vezes desde os 7 ou 8 anos). A acne inicia uma progressão descendente: as primeiras lesões aparecem na testa, onde podem permanecer nos casos mais ligeiros, de seguida surgem no nariz, nas bochechas e no queixo (8). Em 95,5% dos casos, o rosto é a zona mais afectada, em particular a “zona T” (queixo, nariz e testa), onde as glândulas sebáceas são maiores e mais numerosas. O peito, a parte superior das costas e os braços também podem ser atingidos numa fase posterior, principalmente nos rapazes. Na maioria dos casos, a acne desaparece espontaneamente

entre os 18 e os 20 anos. No entanto pode persistir até à idade adulta (2). Nos rapazes observam-se normalmente formas mais severas da acne, porque têm uma maior secreção de testosterona e a sua pele é fisiologicamente mais oleosa e mais espessa (8). Nas raparigas, aparece quase sempre mais cedo e tem tendência a permanecer durante mais tempo, também por razões hormonais. Nalgumas raparigas, a acne sofre um agravamento regular durante a segunda metade do ciclo menstrual. O pico hormonal, que precede a menstruação, desencadeia um aumento da secreção de sebo e o aparecimento de novas pápulas, que persistem durante alguns dias, desaparecendo depois, para surgirem de novo no mês seguinte (8). A lesão acneica inicial é o comedão, que resulta da dilatação do infundíbulo pilossebáceo, preenchido por escamas córneas aglutinadas por sebo e colonizadas por *Propionibacterium acnes* (Figuras 2 e 3). No caso do infundíbulo pilossebáceo se encontrar aberto para o exterior, com um rolhão córneo evidente, mais ou menos escuro, devido à acumulação de melanina, estamos perante um comedão aberto, vulgarmente conhecido como “ponto negro”. Se aparentemente o infundíbulo se encontrar fechado, estamos perante um comedão fechado. É importante referir que as lesões da acne apenas atingem as unidades do tipo sebáceo (glândulas sebáceas volumosas e os pêlos rudimentares) (2).



**Figura 2 – Sinais clínicos da acne**

(Adaptado de <http://www.forumsaude24.com/acne/>(9) e <http://www.pulsetoday.co.uk/triple-whammy-improves-acne-outcomes/12201906.article#.U7KpspRdVL8> (10))



**Figura 3 – Evolução da acne**

(Adaptado de [http://rxsusmita.blogspot.pt/2012\\_07\\_01\\_archive.html](http://rxsusmita.blogspot.pt/2012_07_01_archive.html) (11))

A acne tardia, que afecta os adultos, principalmente as mulheres entre os 25 e os 40 anos, representa cerca de 41% das mulheres afectadas. Dentro deste grupo, mais de 30% não teve acne na adolescência, concluindo-se que a acne juvenil e a tardia não estão, necessariamente, associadas. Este tipo de acne é normalmente menos severa que a dos jovens. As pápulas e os comedões aparecem em menor quantidade, menos inflamados, e localizam-se maioritariamente no contorno da boca e no queixo para as mulheres, e nas costas e no peito para os homens. A acne tardia é melhor vivida, suscitando menos preocupação por quem sofre do problema, não sendo tão inestética como a acne juvenil. Esta forma de acne pode ser causada por diversos factores: pele oleosa; oscilações hormonais, que ocorrem na mulher associadas aos ciclos menstruais e à gravidez; utilização sucessiva de cosméticos e maquilhagem inapropriados; alguns medicamentos e uma contraceção inadequada. Nas mulheres, tende a desaparecer, espontaneamente, depois da menopausa (8).

As erupções acneiformes são tipos de acne pouco frequentes e com características próprias em relação ao período em que ocorrem e às respectivas causas. Entre estas, existem os seguintes tipos:

- **Acne Neonatorum**: Caracteriza-se por ser uma forma transitória de erupção acneica do recém-nascido que se localiza nas regiões genianas, e que, aparentemente, a sua origem está nos níveis elevados de hormonas androgénicas maternas. Normalmente aparece após as duas primeiras semanas após o parto e desaparece do modo espontâneo até aos 3 meses de idade. Neste tipo de acne é comum haver a colonização cutânea no recém-nascido de leveduras do género *Malassezia* (2);

- **Acne Escoriada:** São lesões acneicas que resultam do traumatismo persistente em jovens com fundo neurótico obsessivo (2);
- **Acne dos violinistas:** É também resultado de traumatismo persistente, mas devido à fricção contínua da pele sobre o instrumento musical (2);
- **Acne cosmética e acne da brilhantina:** Lesões acneicas devido à aplicação tópica de cosméticos (2);
- **Acne comedónica:** Característica de operários que lidam com óleos e alcatrões (2);
- **Acne de Maiorca:** Resulta da exposição, ao sol intenso, de indivíduos com fototipo baixo nesta ilha. Caracteriza-se por erupções eritematopapulosas (2);
- **Acne por fármacos:** Provocada por lítio, isoniazida, medicamentos com acção androgénica, entre outros. Quando é acne provocada por hidrocarbonetos halogenados denomina-se **cloroacne** (2);
- **Acne noduloquistica:** Caracteriza-se por nódulos inflamatórios com tendência supurativa. Quando há intensas lesões confluentes designa-se **acne conglobada** (2);
- **Acne fulminante:** Denominada de acne maligna e de manifestações sistémicas, é uma acne superativa, ulcerosa e com nódulos, que é acompanhada de febre, poliartrite, leucocitose e aumento da velocidade de sedimentação de eritrócitos (2);
- **Acne queloidiano da nuca:** As lesões acneiformes localizam-se na região occipital e na nuca, com especial incidência em negros. Inicia-se com foliculite, havendo posteriormente a cicatrização que origina quelóides. Estes últimos, com o tempo podem originar áreas de fibrose e por vezes trajectos fistulosos (2).

## 9.2. Factores relevantes no aparecimento, manutenção, e agravamento da acne

De um modo geral, existem características que normalmente são causas do aparecimento, manutenção e agravamento da acne. As principais são:

- Predisposição hereditária;
- Estímulos emocionais;
- Traumatismo locais (fricção, acção solar, irritantes cutâneos);
- Aplicação tópica de óleos ou gorduras;
- Acção sistémica e tópica de fármacos (2);

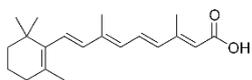
No entanto, existem factores ambientais, que não sendo causas principais, podem contribuir para o seu agravamento, como a poluição e a alimentação, embora esta última esteja em contínua investigação (1).

### 9.3. Tratamento Farmacológico

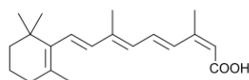
A terapêutica das doenças da pele está condicionada por duas características fundamentais deste órgão: a sua função de barreira, determinada pela estrutura da camada córnea que limita a absorção percutânea e a sua sensibilidade ao contacto repetido com substâncias químicas, potenciais irritantes ou alérgenos. A estrutura e características físico-químicas da substância activa e o tipo de excipiente vão influenciar o grau de penetração do fármaco activo, podendo ainda melhorar o grau de hidratação da pele e ter efeito emoliente e protector. Assim, o tratamento da acne, por vezes, não é suficiente com produtos de aplicação tópica, sendo necessário administrar fármacos sistémicos. As duas terapêuticas em simultâneo são indispensáveis nas situações mais graves da doença. O tratamento é baseado em fármacos com actividade queratolítica, anti-inflamatória e antibacteriana (2). Os principais fármacos usados nesta doença, apresentam-se seguidamente:

- **Peróxido de benzoilo:** Existe em formulações de aplicação tópica e ataca a principal bactéria que causa acne, ao mesmo tempo que suaviza e descama a camada superficial da pele (12).
- **Retinóides:** Compostos químicos relacionados com a vitamina A que são bastante indicados para as formas graves de acne. Existem formulações tópicas e sistémicas, tendo estas reacções adversas importantes, das quais dislipidémia e efeitos teratogénicos, sendo necessário haver um controlo cuidadoso, nomeadamente na mulher em idade fértil. Não devem ser utilizados com posterior exposição solar. Os retinóides usados são a Tretinoína e Isotretinoína, que são de primeira geração e o Adapaleno e Tazaroteno, que são de terceira geração. A **Tretinoína** (figura 4) é usada em formulações de aplicação tópica e a sua eficácia no tratamento da acne deve-se principalmente à sua capacidade em modificar a queratinização folicular anormal. A **Isotretinoína** (figura 5) é usada em formulações de administração sistémica e embora o seu mecanismo de ação ainda não seja completamente conhecido, sabe-se que a sua eficácia se deve à supressão da actividade das glândulas sebáceas e a uma redução, histologicamente demonstrada, do tamanho das glândulas sebáceas. Para além disso, apresenta actividade anti-inflamatória a nível da derme. Os medicamentos com esta molécula são usados em situações graves de acne. O **Adapaleno** (figura 6), usado em formulações de aplicação tópica, é um potente modulador da diferenciação celular e queratinização e tem propriedades anti-inflamatórias. Actua por ligação aos receptores nucleares específicos do ácido retinóico. Por último, o **Tazaroteno** (figura 7) é um retinóide selectivo para os receptores do ácido retinóico nuclear e actua

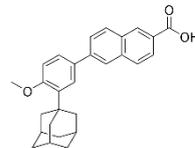
através da modulação da inflamação, proliferação e diferenciação dos queratinócitos. É usado em formulações de aplicação tópica (12).



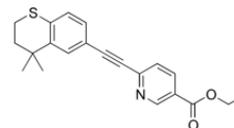
**Fig. 4** – Estrutura química da Tretinoína



**Fig. 5** – Estrutura química da Isotretinoína



**Fig. 6** – Estrutura química do Adapaleno



**Fig. 7** – Estrutura química do Tazaroteno

(Adaptadas de *Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos* (13).

- **Ácido Azelaico:** Usado em formulações de aplicação tópica, tem uma acção antimicrobiana e uma influência directa sobre a hiperqueratose folicular. Provoca uma redução significativa da densidade de colonização de *Propionibacterium acnes* e uma redução significativa da fracção de ácidos gordos livres nos lípidos à superfície da pele. Inibe também a proliferação de queratinócitos e normaliza os processos alterados de diferenciação epidérmica (12).
- **Eritromicina:** Pertence ao grupo dos antibióticos macrólidos e é usada em formulações com actividade sistémica e tópica. Exerce a sua acção através da ligação à subunidade 50S dos ribossomas das bactérias sensíveis, impedindo a formação de ligações peptídicas. Está contraindicada na gravidez e na amamentação (12).
- **Clindamicina:** A actividade antibacteriana de clindamicina deve-se também à inibição da síntese proteica nas bactérias susceptíveis, por ligação às subunidades 50s dos ribossomas bacterianos. É usada em formulações de aplicação tópica (12).
- **Enxofre e Resorcina:** São de aplicação tópica e possuem propriedades antissépticas, anti-seborreicas, queratolíticas e anti-inflamatórias, promovendo a resolução mais rápida das pápulas e pústulas e prevenindo o aparecimento de novas lesões (12).
- **Ácido Salicílico:** É de aplicação tópica e possui propriedades queratolíticas.
- **Contraceptivos orais:** Os contraceptivos orais têm acção farmacológica na acne, pelo facto de actuarem nas quantidades hormonais. Estes inibem a ovulação através do bloqueio de receptores androgénicos, também inibem a produção de sebo, diminuindo, assim, o substracto para as bactérias e os níveis de ácidos gordos (12).

Para uma maior eficácia, nas situações mais graves, são úteis associações de fármacos, como por exemplo, antibióticos associados a queratolíticos (2).

Com os queratolíticos é necessário cuidado na aplicação, pois se a esfoliação for excessiva, pode originar dermite traumática. Por este motivo, e, também devido à fotossensibilização, não é aconselhado a sua utilização com posterior exposição solar (2).

#### **9.4. Tratamento Não Farmacológico - Aspectos Nutricionais**

Contrariando o senso popular, o contributo dos alimentos para a evolução do tratamento da acne é residual. Contudo, neste contexto, os alimentos que contêm ómega-3 parecem ter uma função benéfica na acne. Estes têm um papel inibidor sobre um dos factores envolvidos no mecanismo de inflamação da doença. Os ácidos gordos reduzem a conversão do ácido araquidónico nos mediadores inflamatórios, prostaglandina E2 (PGE2) e Leucotrieno B4 (LTB4), diminuindo a inflamação das lesões acneicas. Para além disso, os ómega-3 suprimem a produção das citocinas, como Interleucina 1B (IL-1B) e o factor de necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ), importantes mediadores inflamatórios. Assim, alimentos ricos em ómega-3 como o salmão, sardinha, cavalas e dentro dos vegetais, os bróculos, as couves e os espinafres parecem ter um papel positivo nesta problemática (14). Os alimentos ricos em betacarotenos, como cenoura, abóbora, pêsego, e ricos em vitamina C, como a laranja e os frutos secos, também possuem um desempenho positivo no tratamento da acne (15).

#### **9.5. Cuidados Importantes**

Qualquer que seja o tratamento seguido, para que esta doença não tenha consequências mais graves, o que a nível estético preocupa a maioria dos indivíduos, e, por esse motivo pode provocar consequências a nível psicológico, como, sentimento de rejeição, vergonha, tristeza, depressão, etc., é necessário que o próprio adopte alguns cuidados simples:

- Não mexer nem espremer as erupções acneicas;
- Evitar a exposição solar;
- Limpar bem a pele de manhã e à noite, com produtos adequados, suaves, sem gordura e sabão;
- Aplicar de manhã um hidratante que seja também reparador, nutritivo e suavizante da pele e à noite um tratamento contra as imperfeições;
- Optar por maquilhagem não comedogénica, não oleosa e adaptada às peles com tendência acneica

- A maquilhagem deve ser retirada cuidadosamente todos as noites antes do repouso nocturno;
- Usar protector solar sem gordura (4,8);

## 9.6. Alimentos Pseudo-prejudiciais

Como referido anteriormente, o facto dos alimentos poderem ter uma influência negativa na acne, tem sido um tema em continua discussão, e alguma controvérsia. Muitos estudos têm sido feitos para chegar a uma conclusão acerca deste tema.

A maioria dos estudos evidencia que um elevado índice glicémico, gorduras saturadas e algumas proteínas, podem influenciar ou agravar o aparecimento dos sinais desta patologia (1,16,17). No entanto, encontramos também, embora em minoria estudos que referem não haver influência entre alguns alimentos e o agravamento da acne (18).

Outros estudos afirmam que as populações que possuem uma alimentação pobre em açúcar e proteínas lácteas, como as populações do oriente, apresentam baixos níveis basais de insulina em comparação com os europeus da mesma idade. Um exemplo são os habitantes da ilha Kitava, que não desenvolvem muitos sinais clínicos associados à acne (17).

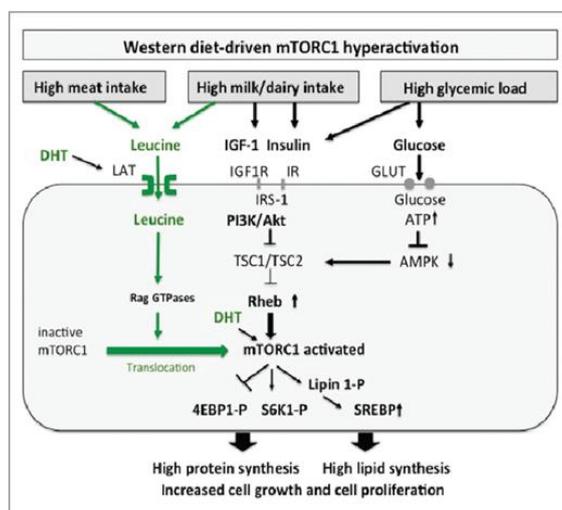
Um estudo na Austrália confirmou que uma redução de carga glicémica melhora os sintomas clínicos da acne, como a taxa de excreção de sebo, em pacientes do sexo masculino entre os 15 e 25 anos (3).

Outro estudo realizado no Sul da Coreia, demonstrou a associação entre acne e a composição dos alimentos. Foram estudados 783 pacientes com acne e 502 indivíduos controlo. A frequência de ingestão de legumes e peixe era significativamente mais elevada no grupo de controlo do que no grupo de acne. A ingestão de *fast-food*, refrigerantes, queijos processados, carne de porco e frango, foi significativamente mais elevada em pacientes com acne do que no grupo controlo. Assim, o padrão de alimentos da dieta ocidental composto por alimentos com elevada carga glicémica e de gordura, laticínios e carne desempenhou um papel importante na exacerbação da acne na Coreia do Sul. Quase metade dos pacientes com acne relataram que a ingestão dos alimentos referidos foi um fator agravante desta sua patogénese (3).

Ainda noutro estudo realizado em Nova York, entre Janeiro e Maio de 2012, com uma amostra de 248 participantes, 115 homens e 133 mulheres com idades compreendidas entre 18 e 25 anos, os autores verificaram, entre os participantes sem ou com acne leve e aqueles com acne moderado a grave, que havia uma ingestão maior de hidratos de carbono,

leite, gordura saturada e ácidos gordos trans e menor de peixe. Entre todos os participantes, 58,1% disseram que a sua alimentação agravava ou influenciava a acne (17).

O mecanismo no qual é baseada esta relação é principalmente o que envolve a activação do *mammalian target of rapamycin 1* (mTORC1). A ingestão de hidratos de carbono, lípidos e proteínas é responsável pela activação excessiva do mTORC1, que depois de alguns passos, activa a lipogénese e, conseqüentemente leva à produção de lípidos sebáceos, formando mais sebo comodogénico, característico da acne (figura 8) (17, 18, 19).

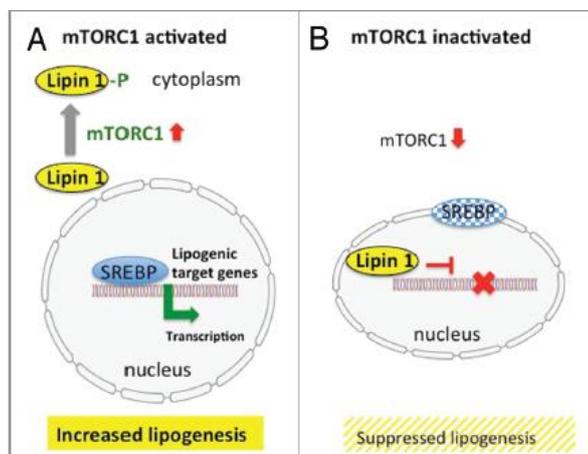


**Figura 8** – Sinalização do mTORC1 devido a alguns alimentos

(Adaptado de *Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet.*(17)).

A leucina proveniente de proteínas, como a caseína, o *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) e a insulina que são estimuladas pelos laticínios e a glucose activam sinergicamente o mTORC1. A leucina activa o mTORC1 através da translocação da sua forma inactiva. O aporte aumentado de glucose aumenta a sinalização de insulina e eleva os níveis de *adenosine triphosphate* (ATP) celulares resultando na supressão da *adenosine monophosphate* (AMP)-*activated protein kinase* (AMPK). O mTORC1 activa a síntese proteica via *protein S6 kinase 1* (S6K1) e *factor 4E binding protein 1* (4EBP1) e fosforila a lipina I, induzindo a lipogénese mediada por *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBP) (Figura 9). A lipogénese é a via enzimática de conversão dos hidratos de carbono em lípidos. A lipina I desfosforilada bloqueia a ligação do SREBP ao gene responsável pela indução da lipogénese, mas quando o mTORC1 a fosforila, o SREBP não é bloqueado e a lipogénese é induzida. Nesta situação haverá uma maior produção de sebo por parte das glândulas sebáceas. A Dihidrotestosterona (DHT) que deriva da testosterona, um androgénico presente no leite,

aumenta a leucina celular e activa directamente o mTORC1. As glândulas sebáceas podem usar ácidos gordos a partir da corrente sanguínea para a síntese de sebo (17,18).



**Figura 9** – Influência da activação do mTORC no aumento da lipogénese

(Adaptado de *Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet* (17)).

A activação do mTORC vai ainda estimular as cinases pro-inflamatórias e as células T, que são responsáveis pelos processos inflamatórios, característicos da acne (18).

Assim, todos os alimentos que contêm hidratos de carbono refinados, lípidos, proteínas lácteas e da carne e hormonas androgénicas, como a testosterona, podem ser potenciadores da acne (20,21,22,23,24,25). Os principais alimentos que contêm estes nutrientes são:

- Leite;
- Queijo;
- Carne;
- Ovos;
- Óleos
- Manteiga e margarina;
- Cereais refinados;
- Açúcar branco;
- Chocolate;
- Bolos e sobremesas;

Em relação ao leite, vários estudos revelam que a ingestão de leite durante adolescência está associada a histórias de acne. Esta associação é mais acentuada para o leite magro do que para outras formas de leite, o que sugere que o teor em gordura do leite não é a principal causa para a relação. Parece que a causa mais provável seja a presença de hormonas e das proteínas no leite, pois sabe-se que a acne tem uma forte relação com o teor hormonal (1, 19).

Uma questão interessante a referir é o facto de actualmente uma grande percentagem de jovens aderir demasiado aos suplementos proteicos, para obter fins estéticos musculares. Esses suplementos, em grande parte são constituídos por proteína do soro do leite, que contem um teor considerável de leucina (14%). Embora sejam benéficos para repor a energia gasta durante o exercício, muitas vezes não são correctamente administrados, sendo ingeridos em excesso e em conjunto com as proteínas existentes nos restantes alimentos. Este facto, juntamente com as alterações hormonais, próprias da idade, leva a probabilidade do agravamento da acne (17).

## **10. Papel do Farmacêutico**

O Farmacêutico é um profissional de saúde com bastante importância neste campo. Embora alguns doentes se dirijam ao dermatologista para se tratarem, é uma prática que não ocorre muito frequentemente, sendo comum apenas em casos graves. Deste modo, como o profissional de saúde mais fácil de encontrar é o farmacêutico, este tem de ter um papel bastante activo no aconselhamento, e principalmente na prevenção.

Pensamos, que, embora a farmácia esteja centrada na venda de produtos farmacológicos e cosméticos, os farmacêuticos têm que ter um papel importante no aconselhamento de um estilo de vida mais saudável à população, passando por um factor muito importante, a alimentação, dado haver maus hábitos alimentares entre a população.

## **I I. Estudo de prevalência da acne na Escola Secundária Júlio Dantas, em Lagos**

No âmbito deste monografia, foi realizado um estudo na Escola Secundária Júlio Dantas, em Lagos.

### **Tipo de estudo**

Tratou-se de um estudo transversal. O estudo teve como população alvo alunos com idades compreendidas entre os 15 e os 18 anos, que frequentavam a escola. A população correspondia a oitenta e cinco alunos, dos quais quarenta e oito eram do sexo feminino e trinta e sete eram do sexo masculino. Para o efeito, contactou-se o presidente do Conselho Directivo do Agrupamento de escolas Júlio Dantas de modo a solicitar autorização e informando-o sobre as características do estudo.

### **Critérios de inclusão**

- Alunos que frequentavam o 10º e 11º anos da escola seleccionada;
- Idades compreendidas entre 15 e 18 anos.

### **Critérios de exclusão**

- Alunos que não se encontravam na escola no dia do preenchimento do questionário.

### **Recolha dos dados**

Decorreu entre os dias 2 e 4 de Junho de 2014 e foi efectuado por nós. Procedeu-se à distribuição dos questionários aos alunos para posterior preenchimento e devolução à professora responsável. Após este processo, marcou-se a data para a recolha dos dados antropométricos (peso e altura). Estes dados dos alunos que se encontravam no dia da recolha foram anotados nos questionários que se encontravam preenchidos.

## Instrumentos da recolha de dados

### Questionário

A ser preenchido pelos alunos e constituído por cinco perguntas, de forma a recolher informações sobre a acne. Um exemplar encontra-se no anexo I.

### Antropometria

- **Peso corporal:** As medidas foram realizadas com o aluno de pé, totalmente estável, colocado no centro da balança, com o peso corporal igualmente distribuído por ambos os pés. O aluno apresentava-se descalço, com roupa leve. O peso expresso em quilogramas (kg) até às décimas foi determinado por balança electrónica OMRON.

- **Estatura:** Determinada por estadiómetro, com o aluno posicionado no plano de Frankfurt.

- **Índice de massa corporal (IMC):** A partir do peso e da altura, procedeu-se ao cálculo do IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ) através de uma equação (tabela I). Os critérios de definição de excesso de peso e obesidade foram definidos pela OMS (tabela I).

**Tabela I** – Equação de determinação e classificação do IMC, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)

$$\text{IMC: } \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura x altura (m)}}$$

Classificação	IMC
Abaixo do peso	Abaixo de 18,5
Peso normal	18,5 -24,9
Sobrepeso	24,9 – 29,9
Obesidade grau I	30 – 34,9
Obesidade grau II	35-39,9
Obesidade grau III ou mórbida	Maior ou igual 40

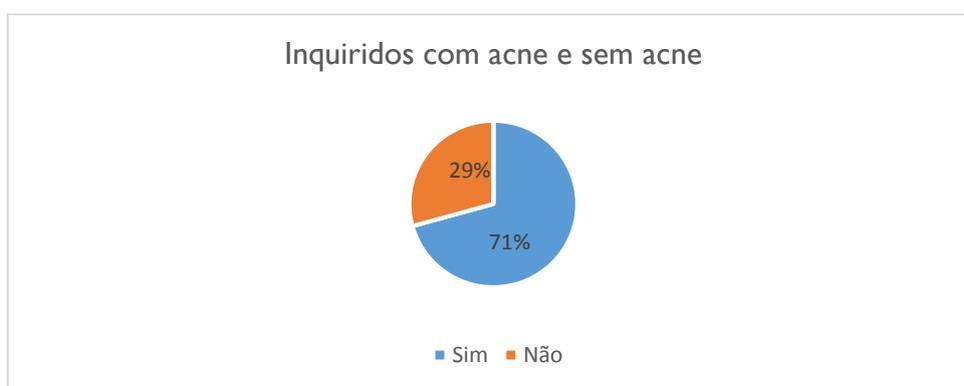
(Adaptado de [www.who.int/eportuguese](http://www.who.int/eportuguese) (26))

## Resultados e discussão

Aqui iremos caracterizar a amostra.

Prevalência da acne**Tabela 2** – Prevalência da acne

	Nr. de indivíduos que sofre de acne	Nr. De indivíduos que não sofre de acne	
Nr. de questionários distribuídos	60 ≈ 71%	25 ≈ 29%	85 – 100%

**Figura 10** – Representação gráfica da percentagem de inquiridos com acne e sem acne

Aproximadamente 71% dos inquiridos sofrem de acne (Figura 11).

Período de tempo de duração da acne

Cerca de 80% do inquiridos afirmam que a duração da sua acne é de 5 a 6 anos. 20% afirma que a duração da sua acne é de 3 a 4 anos.

Índice de Massa corporal

IMC > 24,9 Kg/m<sup>2</sup> --- 16,7 % dos indivíduos que sofrem de acne

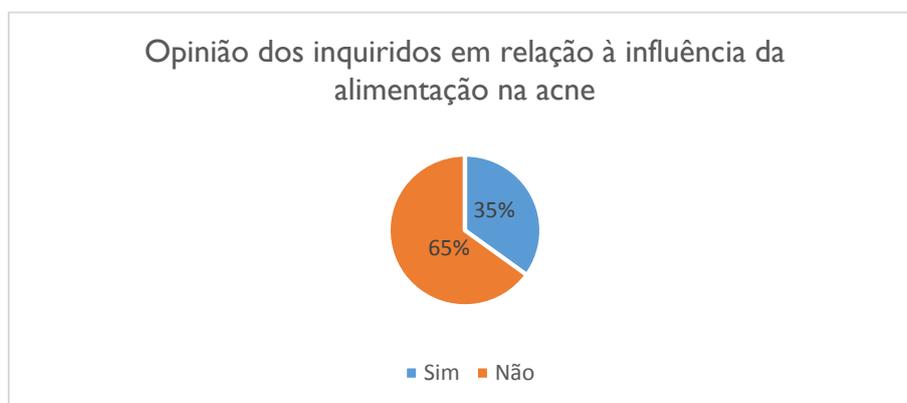
IMC >24,9 Kg/m<sup>2</sup> --- 24 % dos indivíduos que não sofrem de acne

Alimentos mais consumidos pelos inquiridos

Na generalidade, os inquiridos possuem uma alimentação diversificada, embora os alimentos mais consumidos segundo o estudo são o peixe, carne, fruta, leite, legumes, massas, arroz, doces e pão.

Influência da alimentação no aparecimento da acne**Tabela 3** – Influência da alimentação no aparecimento da acne

	Nr. de indivíduos que considera que a alimentação tem influência no aparecimento da acne	Nr. de indivíduos que considera que a alimentação não tem influência no aparecimento da acne	
Nr. de indivíduos que sofre de acne	21 - 35%	39 – 65%	60 – 100%

**Figura 11** – Representação gráfica da opinião dos inquiridos em relação à influência da alimentação na acne

35 % dos inquiridos que sofrem de acne, consideram que a alimentação têm influência no aparecimento desta patologia. (figura 12)

## Alimentos com influência negativa na acne segundo o estudo

Os alimentos mais referidos pelos inquiridos foram o chocolate (cerca de 80%), carnes vermelhas e leite (cerca de 70%), açúcar, massas e alimentos ricos em gorduras saturadas (batatas fritas, *fast-food*, molhos) (cerca de 60%). Foram ainda referidos, embora em menor quantidade, azeitonas (cerca de 40%), chouriço (cerca de 20%), bolachas (cerca de 30%), gomas e bebidas com gás (cerca de 30%) e tomate (cerca de 5 %).

## 12. Conclusão

Embora este tema ainda não tenha muitas conclusões concretas, a última década de investigação tem sido persistente e foi importante para chegar ao que se sabe hoje.

Com a pesquisa efectuada podemos tirar algumas conclusões importantes: a intervenção dietética em acne deve diminuir a energia total, glicose e ingestão de gordura; deve haver diminuição da sinalização de insulina e IGF-1, intervindo na redução de proteínas de lácteas; deve haver uma limitação no consumo total de leucina, reduzindo a ingestão de proteína animal e alimentos industrializados.

A alimentação saudável para a acne é baseada no consumo de vegetais, frutas e peixes ricos em ómega-3. Parece não ser aconselhado retirar na totalidade os alimentos considerados prejudiciais, mas sim consumi-los em pouca quantidade. Os alimentos benéficos devem ser consumidos em maior quantidade. Uma alimentação variada e equilibrada é o primeiro passo para uma pele sã (12).

Dos resultados obtidos no estudo por nós efectuado aos alunos da Escola Secundária Júlio Dantas, em Lagos, podemos concluir que: a acne afecta uma grande percentagem de jovens; não há uma percentagem elevada de jovens a considerar que existe influência negativa da alimentação na acne; parece não haver relação entre o peso em excesso e a acne, já que na população estudada os resultados mostraram haver maior número de inquiridos com valor de IMC superior a 24,9 Kg/m<sup>2</sup> no grupo de indivíduos sem acne, no entanto, este parâmetro pode ser um dos factores que conduz a conclusões pouco fidedignas, dado haver algumas pessoas com elevada massa magra, apresentando por conseguinte IMC elevado, embora não apresentem elevada massa gorda; os alimentos que têm maior influência no aparecimento da acne, segundo os inquiridos, são os alimentos ricos em gorduras saturadas, hidratos de carbono e leucina. Em relação ao chocolate, este é o alimento considerado, pelos inquiridos, o mais influente, possivelmente devido à sua composição incluir leite, açúcar e cacau.

Infelizmente, este é um campo que não é financiado por empresas farmacêuticas, e talvez por isso ainda não haja mais conclusões. No entanto, pensamos ser uma temática que não deve ser esquecida, pois ainda há que tirar mais certezas, uma vez que o inquérito realizado, embora tenha sido com uma amostra pequena, mostrou que há mais indivíduos a acharem que a alimentação não tem influência no agravamento do estado clínico da acne.

### 13. Referências Bibliográficas

- (1) BOWE W. et al. - **Diet and acne.** J Am Acad Dermatol, (2010) 124-139.
- (2) RODRIGO F., GOMES M., MAYER-DA-SILVA A., FILIPE P. - **Dermatologia-Ficheiro Clínico e Terapêutico.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian Serviço de Ed. e Bolsas, 2010. ISBN 978-972-31-1316-7.
- (3) MELNIK B. **Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet.** Landes Bioscience, (2012) 20-29.
- (4) Bioderma. [Acedido dia 28 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://www.bioderma.com/pt/em-contato-com-a-sua-pele/a-pele-e-um-orgao.html>
- (5) Estrutura da pele. [Acedido dia 28 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://www.afh.bio.br/sentidos/sentidos10.asp>
- (6) TORTORA G., DERRICKSON B., - **Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia.** 8ªEd. Porto Alegre: Artmed. ISBN 978-0-470-23016-9.
- (7) BOYD D., BEE H. - **A criança em crescimento.** Porto Alegre: Artmed, 2011. ISBN: 9780205545964 401, 402, 403, 404, 405 e 406.
- (8) Noviderm. [Acedido dia 3 de Julho de 2014]. Disponível em: <http://www.noviderm.com/pt-pt/dossier/1035/acne>
- (9) Sinais clínicos da acne. [Acedido dia 27 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://www.forumsaude24.com/acne/>
- (10) Sinais clínicos da acne. [Acedido a 29 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://www.pulsetoday.co.uk/triple-whammy-improves-acne-outcomes/12201906.article#.U7KpspRdVL8>
- (11) Evolução da acne. [Acedido dia 29 de Junho de 2014]. Disponível em: [http://rxsusmita.blogspot.pt/2012\\_07\\_01\\_archive.html](http://rxsusmita.blogspot.pt/2012_07_01_archive.html)
- (12) CARAMONA, M. et al. - **Prontuário Terapêutico.** 9º Ed. Lisboa: Infarmed, 2010. ISBN: 978-989-8369-02-4.

- (13) BARREIRO, E., FRAGA, C. - **Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 2ª Ed. Porto Alegre: Artemed, 2008. ISBN 978-85-363-1601-7.
- (14) KHAYEF G. et al. - **Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne**. *Lipids in Health and Disease*, 2012 1-4.
- (15) ZOUBOULIS C. et al. - **Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions**. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013 527-530.
- (16) REYNOLDS R. et al. - **Effect of the Glycemic Index of Carbohydrates on Acne vulgaris**. *Nutrients*, (2010)1060-1069.
- (17) BURRIS J. et al. - **Relationships of Self-Reported Dietary Factors and Perceived Acne Severity in a Cohort of New York Young Adults**. *Journal of the academy of nutrition and dietetics*, (2014) 384-390.
- (18) KARCIAUSKIENE J. et al. - **The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (2013) 733-739.
- (19) MELNIK B., ZOUBOULIS C. - **Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne**. *Experimental Dermatology*, (2013) 311-314.
- (20) BURRIS J. et al. - **Acne: The Role of Medical Nutrition Therapy**. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, (2013) 416-428.
- (21) REBECCA C. REYNOLDS et al. - **Effect of the Glycemic Index of Carbohydrates on Acne vulgaris**. *Nutrients*, (2010)1060-1069.
- (22) DAVIDOVICI B. et al. - **The role of diet in acne: facts and controversies**. *Clinics in Dermatology*, (2010) 12-15.
- (23) LAW M. et al. - **An investigation of the association between diet and occurrence of acne: a rational approach from a traditional Chinese medicine perspective**. *Clinical and Experimental Dermatology*, (2009) 31-35.
- (24) AKSU A. et al. - **Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (2011) 1504-1508.
- (25) STRUMIA R., MD. - **Eating disorders and the skin**. *Clinics in Dermatology*, (2013) 80-85.
- (26) Índice de Massa Corporal. [Acedido dia 17 de Julho de 2014]. Disponível em: [www.who.int/eportuguese](http://www.who.int/eportuguese)

## 14. Anexo

### Inquérito

#### Estudo sobre Acne e Alimentação

O presente estudo é efetuado no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, fazendo parte integrante da minha monografia, como aluna finalista da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O objetivo deste inquérito é reunir opiniões de pessoas que estão ou já estiveram a passar pela acne e avaliar a sua experiência a cerca da relação entre esta doença e a alimentação. Acne é uma doença da pele, com maior frequência na adolescência, caracterizada pelo aumento da secreção de sebo pelas glândulas sebáceas, provocando o aparecimento de pápulas, pústulas e comedões, principalmente no rosto, costas, peito e ombros.

O questionário é ANÓNIMO e CONFIDENCIAL, sendo os dados usados única e exclusivamente para fins de investigação.

Agradeço desde já a sua colaboração.

Está de acordo responder às questões a seguir mencionadas? \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Habilitações literárias \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_

Altura \_\_\_\_\_

I- Tem ou já teve acne?

Sim

Não

2- Em que idade começaram os primeiros sinais?

---

---

---

3- Durante quanto tempo permaneceu?

---

---

---

4- Quais são os alimentos que consome com maior frequência?

---

---

---

---

---

---

---

---

5- Acha que a sua alimentação tem/teve influência negativa nos episódios de acne?

Sim  Não

Se sim, quais os alimentos que têm/tiveram essa influência?

---

---

---

---

---

---

---

---