



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Elisabeth Maria Fernandes Carvalho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A contribuição da Fitoterapia no tratamento da acne vulgaris” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Ribeiro Correia e do Professor Doutor António Henrique da Silva Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Elisabeth Maria Fernandes Carvalho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A contribuição da Fitoterapia no tratamento da acne vulgaris” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Ribeiro Correia e do Professor Doutor António Henrique da Silva Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2022

Eu, Elisabeth Maria Fernandes Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013141421 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A contribuição da Fitoterapia no tratamento da acne vulgaris” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2022.



(Elisabeth Maria Fernandes Carvalho)

Agradecimentos

Depois de alguns percalços, muito esforço e dedicação, chego ao final deste meu percurso académico. Assim, resta-me agradecer a todos e todas as pessoas que tornaram possível a chegada a este momento:

A minha Mãe, por ser a minha constante e a minha inspiração, e por me fazer acreditar que era possível concretizar este sonho mesmo quando eu achava que tudo estava perdido. Sem ela nada disto seria possível.

Ao meu Pai, que me guiou durante 14 anos e que, apesar de não estar presente para ver o meu percurso, foi sempre uma fonte de inspiração e a minha maior motivação.

Às minhas avós Maria e Emília, mulheres inspiradoras, e aos meus avôs Jaime e Vergílio, homens lutadores, e também aos avós emprestados – particularmente o meu avô Martelo. Aos meus tios e tias – pois todos e todas me ensinaram a seguir em frente e a lutar por aquilo que queria.

À Mariana e Margarida, por serem as minhas amigas mais antigas e por me acompanharem e animarem ao longo destes anos, sempre com um sorriso na cara.

À Carmen, por ser a minha mãe de Coimbra e por me apoiar e aconselhar nos momentos mais difíceis.

Ao Nery, por ser o irmão que nunca tive, mas que sempre quis.

Ao Medeiros, por ser o meu açoriano preferido e me colocar um sorriso na cara mesmo quando me atormenta a alma.

À Daniela, à Cabrera e a Mó por serem o melhor que Coimbra tem para oferecer e por estarem cá para me apoiar. Sem vocês o meu percurso não seria o mesmo.

Ao Fábio por ser o meu melhor amigo e o amigo mais chato, mas que sempre me apoiou e me fez acreditar que acabar este curso era possível.

À minha madrinha de faculdade, Mariana Silveira, por todos os dias e noites passados a estudar e por me obrigar a concentrar.

À Dra. Maria José Correia, e ao Dr. Luís Correia pela oportunidade de estagiar na Farmácia Torres e Correia, e, em particular, à Dra. Ana Sofia Correia por me orientar e tornar a minha experiência em farmácia comunitária tão enriquecedora.

A toda a Equipa da Farmácia Torres e Correia por serem a melhor equipa de sempre e por me acolherem da melhor forma possível. Um agradecimento especial ao Dr. Diogo Sousa, ao Dr. João Nogueira e ao Dr. Francisco Mota pelos conselhos e apoio, mas também pelas boleias.

E por fim ao Professor Doutor António Paranhos, meu orientador de Monografia, pelo apoio, pela prontidão da resposta e pelas orientações prestadas.

Índice

DuFY ÷ ÷ F Y U c XY Y g z [] c Ya : Ufa z V U 7 ca i b] h z f] U

1. Introdução.....	1
2. Farmácia Torres e Correia.....	2
2.1. Localização, Utentes e Recursos Humanos.....	2
2.2. Instalações.....	2
2.3. Horário de funcionamento	3
3. Análise SWOT.....	3
3.1. Pontos Fortes	4
3.1.1. Equipa qualificada e dinâmica.....	4
3.1.2. Local e Horário	4
3.1.3. Equipamentos e Serviços	5
3.1.4. Planeamento prévio do Plano de Estágio	6
3.1.5. Testes Rápidos de Antígeno (TRAG) - diagnóstico do Vírus SARS-COV2	7
3.2. Pontos Fracos.....	8
3.2.1. Manipulados	8
3.3. Oportunidades	9
3.3.1. Acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes.....	9
3.3.2. Formações internas	9
3.4. Ameaças	10
3.4.1. Pandemia Covid-19.....	10
3.4.2. Medicamentos Esgotados	10
4. Casos clínicos.....	11
5. Conclusão.....	14
6. Referências.....	15

Parte II – Monografia “A contribuição da Fitoterapia no tratamento da acne vulgaris

1. Introdução.....	20
2. A acne vulgaris.....	21
2.1. Fisiopatologia	22
2.1.1. Hipersseborreia	22
2.1.2. Hiperqueratinização folicular	23
2.1.3. Proliferação bacteriana	24
2.1.4. Inflamação	25
2.1.5. Patogénese.....	26
2.1.6. Classificação.....	26
2.1.7. Impacto psicossocial.....	27

3. Tratamento Farmacológico da Acne Vulgaris	29
3.1 Terapêutica	29
3.2 Guidelines	29
3.2.1 Tratamento de 1ª linha	30
3.2.2 Tratamento com isotretinoína oral	30
3.2.3 Tratamento com corticosteroides orais em combinação com isotretinoína oral.....	31
3.2.4. Tratamentos físicos	31
4. A fitoterapia no tratamento da acne vulgaris	32
4.1. Enquadramento histórico	32
4.2. <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel.....	32
4.2.1. Propriedades do TTO que contribuem para a sua eficácia.....	34
4.2.2. Ensaios clínicos que avaliam a eficácia de produtos com TTO no tratamento da acne.....	35
4.3. <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	36
4.3.1 Ensaios clínicos com <i>Camellia sinensis</i>	37
4.4 <i>Glycyrrhiza</i> spp	38
4.4.1. Propriedades dos constituintes do extrato de <i>Glycyrrhiza</i> spp.....	40
4.4.1.1 Atividade anti-androgénica.....	40
4.4.1.2. Atividade antimicrobiana.....	41
4.4.1.3. Atividade Anti-inflamatória	41
4.4.2 Ensaios Clínicos com <i>Glycyrrhiza</i> spp.	41
5. Conclusão.....	43
6. Referências bibliográficas.....	44

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Torres & Correia

I. Introdução

A profissão farmacêutica existe há vários séculos, sendo inicialmente os seus profissionais chamados boticários cuja principal função consistia na preparação oficial de medicamentos (Ordem dos Farmacêuticos, 2022). Atualmente, o papel do farmacêutico é muito mais vasto, contribuindo na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de utentes de risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis (Ordem dos Farmacêuticos, 2022) junto da comunidade onde se insere.

Como parte final do percurso académico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é realizado um estágio final de curso, onde é dada a possibilidade de escolha entre as diversas áreas de atuação do farmacêutico (Farmácia comunitária (FC), Indústria Farmacêutica (IF), Análises Clínicas (AC), ...). O estágio em farmácia comunitária é obrigatório atendendo à sua extrema importância, pois o mesmo permite conciliar os conhecimentos teóricos que se obtêm ao longo do curso de MICF com a prática da atividade farmacêutica.

O presente relatório descreve o estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Torres & Correia (FTC) durante o período de 14 de setembro de 2021 e 25 de fevereiro de 2022, com um total de 813 horas realizadas, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Correia.

2. Farmácia Torres e Correia

2.1. Localização, Utentes e Recursos Humanos

A Farmácia Torres & Correia (FTC) localiza-se na Avenida Heróis do Ultramar n.º 22, em Pombal, uma das principais avenidas da cidade encontrando-se perto do Hospital de Pombal, de um centro de saúde e também em frente ao mercado municipal. Pela sua localização, apresenta uma heterogeneidade de utentes, havendo clientes que habitam na proximidade da farmácia e que são clientes habituais, utentes que habitam fora da cidade e só se deslocam a cidade em dias de mercado (segunda, quinta e sábado) e também utentes com alta hospitalar e com necessidade de recorrer a farmácia devido a prescrições médicas. A FTC pertence a um grupo de farmácias da zona de Pombal juntamente com a Farmácia Ribeiro e Correia, na Pelariga.

A equipa da FTC é bastante completa e relativamente jovem, sendo a maioria dos funcionários farmacêuticos. É composta pelo Diretor Técnico: o Dr. Luís Correia; os Farmacêuticos Adjuntos/Substitutos: Dra. Elisabete Pereira, Dr. Diogo Sousa, Dr. João Nogueira e Dr. Micael Gomes; pelos Farmacêuticos Dra. Maria José Correia, Dra. Ana Sofia Correia, Dr. Luís Ricardo Correia e Dr. Francisco Mota; pelos Técnicos de Farmácia: Paula Antunes, Patrícia Rodrigues, Cátia Neves, Catarina Rodrigues e Rita Lopes; pelo Técnico Auxiliar de Farmácia Duarte Mendes e as auxiliares: D. Leonor Neves e Sofia Fernandes.

2.2. Instalações

A FTC apresenta uma zona de atendimento com 2 portas de entrada, uma com acesso para a Avenida Heróis do Ultramar e outra para o Mercado Municipal. No *front-office* existem 10 balcões de atendimento cada um com o seu próprio computador e leitor ótico. Existe uma máquina *Cashguard* para receber os valores em numerário e 3 máquinas de multibanco que são partilhadas entre todos os balcões.

Quando se entra pela Avenida Heróis do Ultramar (porta principal), do lado esquerdo encontra-se o balcão 1, onde atrás deste se encontram expostos os suplementos alimentares e do lado direito estão expostos os produtos capilares e a dermocosmética, havendo também um balcão de atendimento (balcão 10). A seguir ao balcão 1 encontra-se a zona principal de atendimento (balcões 2, 3, 4, 5 e 6) sendo que atrás destes, além de se encontrarem expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica, existe ainda as saídas dos medicamentos do *robot* e gavetas de arrumo de variados tipos de produtos (emplastros, pensos gordos, pastilhas para garganta, seringas, etc.). Ainda do lado esquerdo da farmácia existem os balcões 7 e 8,

sendo que atrás destes se encontram os produtos bucodentários e de lado os pensos rápidos. Do lado direito da farmácia, em frente a estes balcões, temos os balcões de atendimento 9 e 10 e atrás destes encontram-se expostos os produtos capilares, a dermocosmética e a puericultura (organizados por marca e gama).

Existem ainda 2 gabinetes e uma instalação sanitária. Um gabinete é utilizado por regra para as medições bioquímicas e o outro para as consultas (podologia e nutrição) bem como para os mapas de 48h de tensão arterial (uma vez que a farmácia é uma unidade de apoio ao hipertenso.)

O *back-office* é composto por 3 zonas distintas: o andar principal, a cave e o 1º andar. No andar principal, existe uma zona com um balcão e com prateleiras que tem alguns excessos e o *stock* de produtos sujeitos a receita medica que não cabem no *robot* devido as dimensões das suas embalagens.

A cave é onde se encontram os excessos de produtos de dermocosmética, capilares, suplementos alimentares, puericultura e alguns medicamentos não sujeitos a receita medica (MNSRM). Nesta zona encontra-se também a área fria onde se localizam os frigoríficos para os produtos farmacêuticos que requerem temperaturas controladas. Por último, na cave também se encontram os cacifos da equipa.

No 1º andar, acessível através de um elevador monta-cargas, existe a zona de receção de encomendas, o *robot* (modelo *BDRowa Vmax*), uma zona de arrumação de excessos, o escritório, uma zona de refeições e o laboratório.

2.3. Horário de funcionamento

A FTC apresenta um horário de funcionamento de segunda a sexta-feira, entre as 9h as 21h, e ao sábado das 9h as 19h. Em Pombal as farmácias de serviço rodam semanalmente entre as 4 farmácias que servem a cidade. Nas semanas de serviço, a FTC após o seu horário normal passa a atendimento ao postigo das 21h até as 9h do dia seguinte. Estes atendimentos ao postigo são apenas realizados aos utentes referenciados pelo número 1400 da ANF.

3. Análise SWOT

De acordo com as Normas Orientadoras, será realizada uma análise crítica ao estágio realizado na FTC através de uma análise SWOT. Este Tipo de análise compreende os Pontos Fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Oportunities*) e por último as ameaças (*Threats*).

3.1. Pontos Fortes

' '%%"Equipa qualificada e dinâmica

A equipa técnica da FTC é composta por profissionais qualificados, dinâmicos e, como referida anteriormente jovens, o que permitiu um acompanhamento contante e apoio ao longo de todo o estágio.

Cada membro da equipa tem determinadas funções e responsabilidades de acordo com o Sistema *Kaizen*, primando sempre pela organização e qualidade. Por ser uma equipa jovem e dinâmica, apresenta uma relação muito próxima com os seus utentes, estando os profissionais sempre disponíveis para ajudar, tanto na transmissão da informação, como no apoio aos próprios utentes (especialmente os mais idosos). A equipa da FTC faz o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes e referencia para as unidades de saúde, quando as situações o requerem.

Kaizen

O sistema *kaizen* é um sistema de melhoria contínua que envolve todos os elementos da equipa (Kaizen Institute, 2022) na organização e gestão da farmácia. Inclui a distribuição das diversas responsabilidades por cada elemento da equipa e da gestão. Existem também reuniões, com rotatividade semanal de quem as realiza, em que são transmitidas informações relevantes sobre produtos, formações e informações gerais à restante equipa.

Durante o estágio na FTC tive a oportunidade de ser integrada no sistema *Kaizen*, tendo-me sido atribuída a organização de lineares de dermocosmética, a organização dos horários dos TRAG Covid-19 e também a reunião de *Kaizen*. Esta oportunidade foi uma mais-valia, pois permite não só desenvolver competências de autonomia e organização, mas também o trabalho em equipa para uma melhoria contínua dos serviços prestados.

' '%&"Local e Horário

A FTC encontra-se localizada num ponto central de Pombal, como referido anteriormente, o que permitiu o contacto com vários tipos de utentes. Esta diversidade contribuiu para o meu desenvolvimento como profissional, pois facilitou o contato com diversos casos e diversas patologias. Os utentes habituais, maioritariamente idosos polimedicados para doenças crónicas, permitiu-me realizar acompanhamento farmacoterapêutico. Os utentes pontuais que podem ser divididos em dois grandes grupos: o grupo com prescrições médicas, vindos das urgências ou das consultas externas do hospital, e o grupo dos utentes com problemas de saúde menores, que apenas procuram aconselhamento farmacêutico. Esta último grupo é de extrema importância, pois permite

desenvolver as capacidades de resolução de problemas e as capacidades de aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

' %' **"Equipamentos e Serviços**

A FTC é uma farmácia que prima por implementar os mais modernos sistemas disponíveis no contexto da farmácia comunitária. Exemplos disto são: a implementação de uma *CashGuard*; um *robot* para a dispensa de medicamentos; equipamento de medições bioquímicas diversas; e computadores portáteis novos e modernos.

A *CashGuard* é um sistema reciclador de moedas e de notas com um *software* associado. Permite uma maior segurança, uma maior produtividade e uma poupança de tempo (*Cashguard*, 2022) tanto nas transações, como no fecho de caixa. Este último é uma das maiores vantagens, pois resulta num ganho de tempo que pode ser usado para o exercício de outras funções mais relevantes, como o atendimento e aconselhamento dos utentes.

O *robot* *BD Rowa Vmax* permite o armazenamento e dispensa de medicamentos (*BD Rowa*, 2022), o que potencia uma melhor gestão de recursos e o conhecimento da localização exata dos medicamentos, não havendo perda de tempo na procura dos medicamentos durante o atendimento. Também garante que os atendimentos sejam mais rápidos e que haja menos erros na dispensa dos medicamentos. Sem *robot* podem ocorrer erros por exemplo: nas dosagens uma vez que o mesmo medicamento muitas vezes tem caixas muito semelhantes para as diferentes dosagens. As únicas desvantagens deste equipamento são: quando o *robot* encrava e deixa de dispensar os medicamentos, momento esse em que é necessário ir, manualmente, retirar o/os produto/os que estão a causar o problema; e o tipo limitado de embalagens que podem ser colocadas no *robot* (por exemplo: embalagens muito grandes ou que não tenham a forma de um paralelepípedo não são aceites pelo sistema do *robot*).

A presença de um equipamento para realizar medições bioquímicas como o colesterol total, os triglicéridos, o ácido úrico, entre outros, é de extrema importância para os utentes. Muitos destes utentes não têm acesso a médicos de família, o que torna o processo longo e burocrático para aceder a análises clínicas. A FTC oferece este serviço, permitindo aos doentes acompanharem a sua saúde e perceberem se a medicação está a ser eficaz. Muitas vezes uma análise rápida ao colesterol total é o suficiente para o utente perceber que tem de tomar medidas não farmacológicas mais extensivas ou mesmo procurar ajuda médica. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar diversas medições, especialmente à glicemia e ao colesterol total, sendo que, atendendo aos resultados, pude aconselhar os utentes de uma forma eficaz.

A FTC aposta em equipamentos novos e modernos, como os computadores que permitem o acesso ao sistema SIFARMA[®] de forma rápida e sem erros. Isto aplica-se tanto ao Sifarma 2000[®] como ao novo Sifarma[®]. Este ponto é de extrema importância, pois permite uma maior rapidez e fluidez nos atendimentos.

Um dos serviços com maior relevo é o mapa de 48h de Pressão Arterial (PA). Estes mapas são, regra geral, recomendados pelos médicos de forma a recolher dados das variações diárias da PA. Um dos profissionais da FTC coloca um tensiómetro portátil no utente, iniciando as medições de meia em meia hora. Findo o período de 48h, o equipamento é retirado e a informação é transferida para um programa próprio que emite um relatório das medições realizadas e assinala das variações significativas. Este relatório é entregue ao médico do utente para análise dos resultados obtidos. Este serviço é mais um apoio que o farmacêutico dá à comunidade que serve. Como estagiária considero que este é mais um exemplo da importância e da diversidade de funções que o farmacêutico tem no contexto da farmácia, como apoio a sua comunidade.

Outro serviço fornecido pela FTC é a dispensa de medicamentos hospitalares. Este serviço consiste na dispensa destes medicamentos aos utentes referenciados pelo hospital e que tomam medicação hospitalar em situação crónica. Os fármacos são enviados para a farmácia onde é conferido o princípio ativo, a quantidade, a validade e o lote. Após ser conferido, o utente é informado de que a sua medicação já se encontra disponível para levantamento. Quando o utente realiza o levantamento da medicação existe uma ferramenta no SIFARMA[®] onde é registada a dispensa e as reações adversas caso ocorram.

' "%("Planeamento prévio do Plano de Estágio

As tarefas na FTC encontram-se divididas entre todos os funcionários da farmácia de forma equitativa, tendo em vista a uma melhor gestão das tarefas. Desde o início do estágio, foi-me transmitido que teria a oportunidade de rodar entre as várias tarefas a desempenhar.

“Back-office”

Nas primeiras duas semanas de estágio, a equipa da FTC explicou e demonstrou como conferir, criar e arrumar as encomendas diárias, as encomendas instantâneas e as encomendas pontuais. Estas tarefas de *back-office* são de extrema importância pois permitem conhecer o SIFARMA 2000[®], uma vez que ainda não é possível realizar estas tarefas através do novo Sifarma[®]. Após terem sido conferidas e dada a entrada das encomendas, torna-se necessário arrumar os produtos nos sítios corretos. Como referido, a FTC possui um *robot*, em que é apenas necessário passar o código de barras e colocar o produto na esteira, tornando o

processo mais célere e diminuindo os erros de localização dos produtos. Contudo, como nem todos os produtos são colocados no *robot*, fui instruída sobre a localização de cada um, para que soubesse a localização dos produtos permitindo assim um atendimento mais eficiente.

Durante este período tive ainda a oportunidade de comunicar com os vendedores de diferentes marcas e aprender sobre a gestão de *stocks*.

Por último, outra tarefa da responsabilidade dos farmacêuticos prende-se com o receituário, onde se confere e organiza as receitas manuais atendendo aos tipos de receitas e aos lotes respetivos.

Atendimento ao público

De todas as responsabilidades de um farmacêutico, o atendimento é a parte que me é mais gratificante. Desde o início foi-me dada alguma autonomia nos atendimentos, uma vez que, previamente, já tinha realizado dois estágios em farmácia comunitária, sempre sob a orientação e responsabilidade de um dos farmacêuticos. Inicialmente, houve alguma dificuldade na transição do SIFARMA 2000® para o novo SIFARMA® e durante algum tempo demorava mais tempo a realizar os atendimentos, pois não conhecia todas as funcionalidades do sistema. Após as explicações dos farmacêuticos sobre todas as funcionalidades do novo sistema, achei-o mais intuitivo e fácil de utilizar. Todos os funcionários da FTC demonstraram estar disponíveis para esclarecer qualquer dúvida e ajudar-me sempre que necessário. Ao acompanhar os atendimentos dos meus colegas, adquiri novos conhecimentos sobre o aconselhamento farmacêutico o que me ajudou a colmatar algumas lacunas do ensino teórico do curso de MICEF.

' '%) "Testes Rápidos de Antígeno (TRAG) - diagnóstico do Vírus SARS-COV2

A FTC durante a situação pandémica pertenceu ao grupo de farmácias e laboratório que realizou testes participados pelo Governo Português através do Sistema Nacional de Saúde (SNS). A realização dos testes de antígeno aumentou exponencialmente o fluxo de utentes na farmácia, verificando-se situações em que a FTC teve de negar a realização de testes por falta de recursos humanos e espaço.

Para a realização dos testes era necessário preencher um consentimento informado com os dados do utente e uma declaração de honra (no caso dos testes participados, que depois acompanhava o receituário).

Durante a maioria do estágio os TRAG foram participados, começando a meio do mês de novembro e mantendo-se até ao término do meu estágio, no final do mês de fevereiro. O que variou ao longo deste período, foi o número de testes participados para cada

utente do SNS (no mês de dezembro, o número de testes compartilhados passou de 4 para 6 por utente, como forma de minimizar as transmissões durante a época das festas) e o valor do teste em si. Inicialmente os TRAG tinha o valor de 10€ e que depois passou para 15€, valores estes que foram compartilhados a 100%, pelo estado no caso dos utentes do SNS.

Depois do teste realizado e obtido o resultado do TRAG, era preciso comunicar ao SINAVE o que poderia ser feito tanto através da plataforma do mesmo ou através do próprio SIFARMA[®]. O mecanismo de comunicação através do SIFARMA[®] foi sofrendo alterações, o que veio a facilitar o processo pois inicialmente era necessário colocar toda a informação manualmente. Depois da atualização, uma vez preenchido o número de utente do SNS, a informação era preenchida automaticamente com os dados fornecidos ao próprio SNS, na sua inscrição no Centro de Saúde.

Durante o mês de dezembro, altura em que houve maior volume de testes realizados, foi-me atribuída a tarefa/responsabilidade de gerir a realização dos testes como forma de promover autonomia e responsabilidade. Apesar de não realizar os testes era da minha responsabilidade gerir os horários, preencher os documentos necessários (consentimento informado e declaração de honra (quando aplicável)), manter a documentação organizada, comunicar os resultados ao SINAVE e entregar o relatório com o resultado aos utentes, quando pedido. Esta atuação foi efetuada sob a supervisão do Dr. João Nogueira (que de acordo com o *kaizen* é o responsável pelos testes bioquímicos e os TRAG). Esta responsabilidade acrescida foi muito benéfica para a minha formação pois obrigou-me a ser extremamente organizada e a trabalhar em equipa de uma forma ainda mais próxima, garantindo a maior eficiência possível na realização dos testes. Esta responsabilidade também me permitiu comunicar mais diretamente com os utentes e prestar-lhes apoio e esclarecimentos numa altura muito complicada da pandemia.

3.2. Pontos Fracos

' "% Manipulados

A FTC não recebe muitos pedidos para a elaboração de medicamentos manipulados, o que não me permitiu durante o meu estágio presenciar a elaboração de nenhum medicamento manipulado.

3.3. Oportunidades

' " "%Acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes

Apesar de apresentar um leque de utentes diversificado, a FTC tem muitos utentes fidelizados o que permite o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes. A consulta do histórico de compras possibilita um aconselhamento consciente e responsável mesmo quando não conhecia o utente, especialmente em situações de aconselhamento de MNSRM para o tratamento de situações pontuais (constipações, gripes, alergias sazonais, dores de cabeça e musculares, etc.). Outra arma importante no arsenal de um farmacêutico é as medições bioquímicas (tensão arterial, colesterol e glicemia) que facilita o aconselhamento de medidas não farmacológicas, para evitar o uso de medicamentos ou potenciar o efeito dos mesmos. O papel do farmacêutico, sendo a “porta de entrada” para o SNS, passa sempre por apoiar e aconselhar os utentes qualquer que seja a situação.

' " "&"Formações internas

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de assistir a formações sobre variados temas, como linhas de dermocosmética e até MSRSM (Medicamento Sujeitos a Receita Médica) novos no mercado.

Como nos encontramos numa situação de evolução rápida de conhecimentos, é muito importante que o farmacêutico se mantenha atualizado sobre as novas terapias medicamentosas e os novos produtos em desenvolvimento no mundo farmacêutico. Por exemplo, nos últimos anos houve o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da diabetes *mellitus* (por exemplo Trulicity®, Ozempic® e Segluromet®) que se apresentam como alternativas bastante viáveis para manter esta patologia controlada. Como muitas destas terapias passam por medicamentos injetáveis é necessário que o farmacêutico esteja informado não só sobre os efeitos secundários possíveis, mas também sobre a forma de administração, para poder transmitir estas informações aos doentes.

Devido à situação pandémica a maioria destas formações ocorreu em formato *online*, mas estas nunca perderam o carácter dinâmico e informativo que lhes são inerentes.

Estas formações foram fundamentais para o desenvolvimento das minhas capacidades de aconselhamento, pois obtive conhecimento sobre alguns temas que não são muito desenvolvidos durante o percurso académico.

3.4. Ameaças

' "(%"**Pandemia Covid-19**

O meu estágio ocorreu numa altura crítica da pandemia, em que o número de casos diários atingiu máximos nunca vistos. Este fator levou à diminuição da variedade de utentes na farmácia e uma maior concentração de utentes que pretendiam realizar TRAG ou que pretendiam aconselhamento farmacêutico para os seus familiares ou amigos em isolamento. Outra consequência da pandemia prendeu-se com a aquisição de mais unidades de cada medicamento pelos utentes de forma a reduzirem as deslocações à farmácia, o que se traduzia numa abrupta rutura de *stocks* de determinados medicamentos.

Se não estivéssemos numa altura de pandemia julgo que teria tido oportunidade de realizar atendimentos mais variados.

' "(%"**Medicamentos Esgotados**

No mundo da farmácia comunitária os medicamentos esgotados são uma realidade constante e preocupante. É complicado explicar aos utentes o porquê de não se ter *stock* de um medicamento fundamental para a sua saúde. Um exemplo disto é o Vipidia[®], princípio ativo alogliptina (inibidor da dipeptidil peptidase 4), medicamento para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos com mais de 18 anos, utilizado em associação com outros medicamentos para baixar a glucose (Takeda, 2018). Como sabemos a diabetes *mellitus* é uma patologia que necessita de tratamento constante associado a medidas não farmacológicas para se manter controlada. Muitas vezes é necessário proceder por tentativa e erro para encontrar um tratamento farmacológico para a diabetes que efetivamente funcione em casos específicos. Quando esse medicamento se encontra constantemente esgotado, a saúde dos doentes é posta em causa. Neste caso em particular, existem alternativas terapêuticas, mas podem não ser ideais para os utentes em questão. Como profissional de saúde é muito frustrante ver a saúde dos utentes posta em causa e não ter a possibilidade de fazer algo para ajudar.

4. Casos clínicos

No decorrer do estágio foram-me apresentados diversos casos clínicos. Nas próximas secções irei expor 2 desses casos.

Caso I

Utente do sexo feminino com cerca de 35 anos, que apresentava sinais de nervosismo, indicou imediatamente querer falar e que apenas iria, através do telemóvel, mostrar o que pretendia. Deste modo, mostrou uma imagem de uma pílula do dia seguinte. Atendendo ao desconforto da utente, pedi-lhe que me acompanhasse ao gabinete do utente, de forma a poder colocar-lhe algumas questões. Primeiro perguntei-lhe se a tomava alguma pílula, ao qual me respondeu que sim, mas apenas há 5 dias. De seguida perguntei quando tinha ocorrido a relação sexual desprotegida, ao qual obtive a resposta de 48h. Também solicitei informação sobre o início a sua última menstruação, ao qual, após consultar uma aplicação no telemóvel, indicou 16 dias. Após ter consultado o calendário em conjunto com a utente, verifiquei que a relação sexual tinha ocorrido ao 14º dia do ciclo menstrual e que a utente só tinha iniciado a pilula anticoncepcional 3 dias antes da relação sexual desprotegida. As pílulas anticoncepcionais necessitam de ser tomadas pelo menos 7 dias consecutivos antes de conferirem proteção contra uma gravidez indesejada. Recomendei a toma imediata da pílula do dia seguinte, salientando o facto que a cada hora passada a eficácia da mesma diminui.

A pílula do dia seguinte dispensada foi a Femke® cujo princípio ativo é o ulipristal. A toma desta contraceção de emergência pode ser feita até 120h (5 dias) após a relação sexual desprotegida (Mylan Lda., 2021). Quando utilizado este método de contraceção de emergência, o mecanismo de ação é a inibição ou o atraso da ovulação através da supressão do aumento da hormona luteinizante (LH).

A utente foi alertada para o facto de que, se nas 3 horas após a toma vomitasse, deveria repetir a toma da pilula do dia seguinte. A utente também foi informada dos efeitos adversos mais frequentes da contraceção oral de emergência (Perturbações do humor, dores de cabeça, tonturas, náuseas, dor abdominal, desconforto abdominal, vómitos, mialgia, lombalgia, dismenorreia, dor pélvica, sensibilidade mamária e fadiga (Mylan Lda., 2021).

Recomendei também que continuasse a tomar a sua pílula normalmente aliada à utilização de método de barreira durante o resto do ciclo.

Este caso foi particularmente complexo de aconselhar, pois havia a possibilidade de já ter ocorrido a ovulação. No entanto, foi recomendada a toma da pílula do dia seguinte pois ainda se encontrava no período em que a contraceção oral de emergência poderia ser

utilizada. No final do aconselhamento a utente foi alertada para ter atenção ao seu ciclo menstrual e verificar se após o término da toma da sua pílula normal apresentava uma hemorragia de privação normal ou se apresentava alguma alteração. Recomendei que, se verificasse alguma alteração, deveria realizar um teste de gravidez.

Caso 2

Jovem do sexo feminino com 18 anos apresenta dores de garganta e tosse. Tinha-se deslocado à farmácia para realizar um TRAG para a Covid-19. O resultado do teste foi negativo. Retirando o vírus sars-cov2 da equação a minha primeira questão foi se apresentava pápulas brancas na garganta ao qual respondeu que não, afirmando que tinha apenas a garganta inflamada. Perguntei-lhe se a tosse que apresentava era seca ou com expetoração ao qual respondeu ser tosse seca. A utente foi questionada sobre há quantos dias apresentava sintomas e se já se encontrava a tomar alguma medicação. Respondeu que tinha sintomas há 48h e que apenas tinha tomado ibuprofeno 400mg para as dores de garganta.

Recomendei-lhe a toma de Strepfen® mel e limão (cujo princípio ativo é o flurbiprofeno) de 6 em 6 horas, durante 3 dias (Reckitt Benckiser Healthcare Lda., 2021) e Bronchodual® para a tosse, 15 ml de xarope 4 vezes por dia (Bronchodual, 2021). Aconselhei-lhe também a toma de um suplemento para reforçar o sistema imunitário, como o Imunavit® (Velvet-med, 2022) cuja composição inclui vitamina C, zinco, equinácea e própolis.

Como em qualquer situação de patologia aguda, a jovem foi alertada para que se não sentisse qualquer tipo de melhoria ao fim de 3 dias deveria recorrer a ajuda médica.

Caso 3

Adulta com cerca de 45 anos deslocou-se à farmácia devido a edema e dores nos membros inferiores. Refere que iniciou novo emprego em que se encontra muito tempo em pé.

Recomendei a toma de Daflon® 1000 depois do pequeno-almoço e ainda a utilização de umas meias de descanso. As meias de descanso escolhidas pela utente foram as meias até à base da coxa. Como medida não farmacológica também a aconselhei a toma de grande quantidade de líquidos, especialmente nos dias de maior calor, e também a evitar o consumo de comidas com muito sal, pois tende a agravar o edema.

Caso 4

Utente com cerca de 65 anos apresenta-se na farmácia com queixas de dores nos membros inferiores. Refere que iniciou nova medicação para a hipercolesterolemia (Atorvastatina 20mg) e que desde então tem sentido muitas dores.

Expliquei a utente que as dores nos membros inferiores é um dos principais efeitos secundários das estatinas e que deveria consultar o seu médico de família para, em conjunto, escolherem outra medicação para a hipercolesterolemia.

Por vezes o papel do farmacêutico passa por referenciar os utentes tanto para o seu médico de família como para as urgências, quando a situação o pede.

Caso 5

Uma mãe apresenta-se na farmácia preocupada pois a sua filha de 5 anos contraiu o vírus da varicela na creche. Refere que tem febre e muito prurido e que não tem medicação em casa para esse efeito.

Para a febre recomendei a toma de Ben-u-Ron[®] xarope 3 a 4 vezes por dia, com a dosagem adaptada ao peso da criança. Para o prurido, a toma de Fenistil[®] gotas e ainda a desinfeção das erupções cutâneas com um spray de clorhexidina (Diasseptyl[®]). Alertei para o facto de se os sintomas persistirem ou piorarem deverá contactar o médico.

5. Conclusão

Este estágio em Farmácia Comunitária (FC) veio confirmar aquilo que já sabia acerca da profissão farmacêutica: os farmacêuticos são profissionais competentes que estão sempre dispostos a ajudar as comunidades que servem, especialmente em situações complicadas como foi a pandemia de Covid-19.

A FC é uma vertente da profissão que muitas vezes é subvalorizada, mesmo sendo a vertente com maior expressão no mercado profissional. Na FTC os farmacêuticos são valorizados e os utentes reconhecem o valor dos profissionais que os ajudam. Este respeito mútuo foi muito enriquecedor para o meu percurso de estágio e contribuiu imenso para o meu desenvolvimento como profissional.

Este estágio contribuiu não só para a consolidação dos conhecimentos teóricos obtidos no MICEF, mas também para a aquisição de novos conhecimentos quer científicos, quer da prática farmacêutica.

Agradeço imenso a equipa que me acolheu durante 6 meses pois conseguiu transmitir-me o verdadeiro significado da profissão farmacêutica, deixando-me o desejo de ser uma profissional tão capaz quanto eles e elas.

6. Referências

- BD Rowa. (2022, March 23). - *BD Rowa Vmax storage and dispensing robot*.
<https://rowa.de/en/solutions/store-pick/bd-rowa-vmax/>
- Bronchodual. (2021, March 23). *Bronchodual® Solução Oral | Bronchodual - Alivia qualquer Tosse*.
<https://bronchodual.pt/bronchodual/bronchodual-solucao-oral/>
- Cashguard. (2022, March 23). *CASHGUARD*. <https://s4s.com.pt/pt/produtos/cashguard>
- Kaizen Institute. (2022, March 9). - *What is KAIZEN™*. <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen>
- Mylan Lda. (2021). - *Femke® 30 mg comprimido revestido por película: resumo das características do medicamento*. (Aprovado em 26-02-2021 pelo INFARMED).
- Ordem dos Farmacêuticos. (2022, March 23). - *A Farmácia Comunitária*.
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- Reckitt Benckiser Healthcare Lda. (2021). - *Streptfen® Mel e limão 8,75 mg partilhas: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-10-2021 pelo INFARMED)*.
- Takeda. (2018). - *Vipidia® 12,5 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (Aprovado em 24-05-2018 pelo INFARMED)*.
- Velvet-med. (2022). - *IMUNAVIT®*. <https://velvet-med.pt/en/product/imunavit-2/>

Parte II

Monografia

“A contribuição da Fitoterapia do tratamento da acne vulgaris”

Resumo

A acne vulgaris (AV) é uma doença inflamatória crônica do folículo pilossebáceo que é extremamente comum, afetando cerca de 85% da população entre os 12 e os 25 anos. Apresenta um mecanismo complexo que está associado a 4 processos: hipersecreção sebácea (estimulada por hormonas androgénicas), hiperqueratinização folicular, proliferação bacteriana (pela *Cutibacterium acnes*) e inflamação. Caracteriza-se pela presença de comedões (abertos e fechados), pápulas, pústulas quistos e nódulos.

Para o tratamento da acne recorre-se maioritariamente a antibacterianos e retinoides (sistémicos e tópicos), no entanto devido ao problema emergente da resistência aos antibacterianos existe a necessidade de encontrar alternativas a estes tratamentos.

A fitoterapia apresenta-se como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de acne vulgaris, com a vantagem de apresentar menos efeitos adversos.

Esta monografia é um trabalho de revisão de literatura sobre a acne vulgaris, a sua fisiopatologia, os tratamentos farmacológicos atuais e o contributo da fitoterapia, em particular a *Melaleuca alternifolia*, *Camellia sinensis* e *Glycyrrhiza* spp., como alternativa as terapias convencionais.

Palavras-chave: Acne vulgaris, fitoterapia, *Melaleuca alternifolia*, *Camellia sinensis*, *Glycyrrhiza* spp.

Abstract

Acne vulgaris (AV) is an extremely common chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicle, affecting around 85% of the population between the ages of 12 and 25. It presents a complex mechanism, associated with 4 processes: sebaceous hypersecretion (stimulated by androgenic hormones), follicular hyperkeratinization, bacterial proliferation (by *Cutibacterium acnes*), and inflammation. It is characterized by the presence of comedones (open and closed), papules, pustules, cysts, and nodules.

For the treatment of acne, antibiotics and retinoids (systemic and topical) are used, however, due to the emerging problem of antibacterial resistance, there is a need to find alternatives for these treatments.

Phytotherapy is an effective and safe alternative to treat acne, and it has the advantage of having fewer adverse effects.

This monograph is a review of the literature on acne vulgaris, its physiopathology, the current pharmacological treatments and the contribution of phytotherapy, in particular of *Melaleuca alternifolia*, *Camellia sinensis* and *Glycyrrhiza* spp, as an alternative to conventional therapies.

Keywords: Acne vulgaris, phytotherapy, *Melaleuca alternifolia*, *Camellia sinensis*, *Glycyrrhiza* spp.

Lista de Siglas e Acrónimos

17 β -HSD – 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase

3 β -HSD – 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase

AMP – Péptidos antimicrobianos

ASI – “*Acne Severity Index*” Índice de severidade da acne

AV – Acne vulgaris

BP – Peróxido de benzoílo

COX – Cicloxigenase

CYP – Citocromo

DHEAS – Sulfato de desidroepiandrosterona

DHT – Dihidrotestosterona

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EGCG – Epigallocatequina-3-galato

FDA – Federal Drug Administration

GM-CSF – Fator estimulante de colónias granulócito-macrófago

IL – Interleucina

iNOS – Sintetase de óxido nítrico induzível

ISO – “*International Organization for Standardization*” Organização internacional para padronização

MIC – Concentração mínima inibitória

MMP – Metaloproteinase de matriz

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina

NO – Óxido nítrico

PAR – Recetores ativados por protéases

PG – Prostaglandina

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SHBG – Globulina ligadora de hormonas sexuais

TLC – “*Total lesion count*” Número total de lesões

TLR – Recetor “*toll-like*”

TNF- α – Fator de necrose tumoral- α

TTO – “*Tea-tree oil*” óleo de *Melaleuca alternifolia*

UV – Ultravioleta

WHO – “*World Health Organization*” Organização Mundial de Saúde

I. Introdução

A *acne vulgaris* (AV) é uma patologia da pele extremamente comum que afeta cerca de 85% da população entre os 12 e os 25 anos. Os jovens do sexo masculino são mais afetados por formas mais severas da doença, no entanto as jovens do sexo feminino tendem a procurar mais vezes ajuda médica (França and Keri, 2017) e apresentam efeitos psicológicos mais acentuados.

A AV é uma doença inflamatória crónica do folículo pilossebáceo que apresenta um mecanismo complexo que ainda não é completamente percebido, no entanto sabe-se que está associado a 4 processos: hipersecreção sebácea (estimulada por hormonas androgénicas), hiperqueratinização folicular, proliferação bacteriana (pela *Cutibacterium acnes*) e inflamação.

As recomendações para o tratamento da acne têm sofrido poucas alterações ao longo das últimas décadas, recorrendo-se maioritariamente a antibacterianos e retinoides (sistémicos e tópicos) e produtos tópicos com princípios ativos como o adapaleno e o peróxido de benzoílo. No entanto, devido ao problema emergente da resistência aos antibacterianos, que a Organização Mundial da Saúde (WHO) classificou como uma das ameaças à saúde global (Aranda, 2019), existe a necessidade de encontrar alternativas a estes tratamentos convencionais que sejam eficazes, mesmo contra organismos multirresistentes e seguros.

O conhecimento sobre as plantas tem acompanhado o Homem ao longo da sua evolução, sendo que as civilizações primitivas cedo se aperceberam que além de existirem plantas comestíveis, existiam também plantas com propriedades curativas. Nas últimas décadas tem-se visto um aumento de interesse pelo uso das plantas medicinais e dos seus extratos como complemento e alternativa à medicina clássica, havendo um aumento dos estudos e ensaios para comprovar a sua eficácia e segurança no tratamento de múltiplas patologias (Cunha, 2007). Assim sendo, a fitoterapia apresenta-se com uma possível alternativa para o tratamento da *acne vulgaris* sem contribuir para a resistência aos agentes antimicrobianos.

2. A acne vulgaris

A AV é uma doença do folículo pilossebáceo da pele (Fig. 1A) que pode afetar várias zonas do corpo, tais como: o rosto, o pescoço, o peito e as costas, sendo estas as zonas do corpo que apresentam maior concentração de unidades pilossebáceas (Knutsen-Larson *et al.*, 2012).

A AV é caracterizada pela hipersseborreia (pele acneica caracteriza-se pela produção aumentada de sebo, no entanto uma pele oleosa não é obrigatoriamente acneica), lesões não inflamatórias (comedões abertos ou fechados) (Fig. 1B), lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, quistos e nódulos) (Fig. 1C) e ainda hiperpigmentação pós-inflamatória (ou “cicatrices”) (Collier *et al.*, 2008). Importa referir que existem vários tipos de acne e que na sua forma mais grave pode desenvolver quistos refratários e fístulas subcutâneas que são resistentes aos tratamentos.

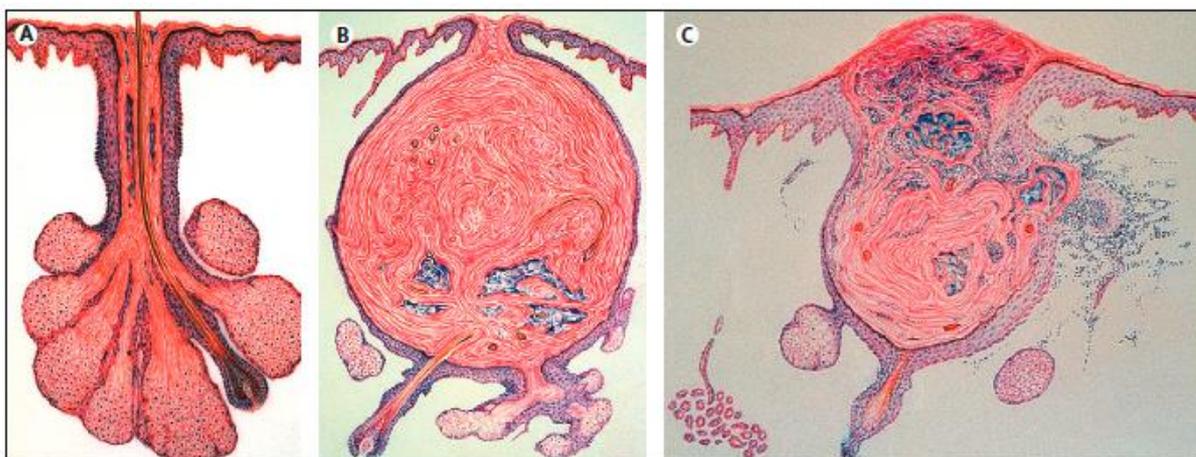


Fig. 1 – Acne vulgaris. A: Folículo pilossebáceo normal; B: comedão; C: Lesão inflamatória com rutura da parede folicular e inflamação. (Retirado de Williams *et al.*, 2012)

A acne afeta cerca de 9,4% da população mundial sendo mais prevalente entre os jovens, sendo que 85% da população dos 12 aos 25 anos sofre desta patologia (Mokdad *et al.*, 2016). Apesar de ser vista como uma patologia da adolescência muitas vezes continua durante a vida adulta (Collier *et al.*, 2008) podendo causar transtornos psicológicos naqueles que sofrem desta doença.

A acne tende a aparecer na puberdade, altura de grandes alterações hormonais o que consequentemente levam ao aumento da produção de sebo, no entanto pode haver situações em que a acne se inicia antes da puberdade (normalmente antes dos 12 anos de idade, sendo que a apresentação é mais comedogénica do que inflamatória) (Williams, Dellavalle and Garner, 2012).

O início precoce de acne comedogénica e histórico familiar de AV podem ser fatores previsores para o desenvolvimento de acne, no entanto não se conhecem os genes responsáveis por esta patologia, nem quais são exatamente os fatores de risco associados ao aumento de severidade da doença. Porém, sabe-se que existem determinados fatores que podem levar ao agravamento temporário da inflamação, como é o caso do ciclo menstrual, tocar/esfolar as lesões, *stress* emocional, utilização de produtos oleosos e comedogénicos, ser fumador, determinados medicamentos como é o caso de antiepiléticos, anticancerosos e esteroides anabólicos e, por último, fatores ambientais como temperaturas e humidades elevadas (Williams, Dellavalle and Garner, 2012).

Como qualquer doença que altera o aspeto físico do doente, a AV tem impacto no bem-estar dos doentes, levando, em muitos casos, a ansiedade e depressão.

2.1. Fisiopatologia

A etiopatogénese da acne vulgaris é multifatorial, mediada pela imunidade e catalisada por androgénios, sendo os principais fatores causadores da acne vulgaris: a hipersseborreia, a hiperqueratinização, a proliferação bacteriana (principalmente por *Cutibacterium acnes*, previamente designada como *Propionibacterium acnes*) e a inflamação.

2.1.1. Hipersseborreia

As glândulas sebáceas encontram-se ao longo de todo o corpo, com a exceção das plantas dos pés e palmas das mãos. Estas glândulas são responsáveis pela produção de sebo, assumindo uma função relevante de proteção contra a fricção e redução da penetração de humidade nas camadas mais externas da pele, no entanto, o seu excesso acarreta consequências negativas, como é o caso da formação de comedões (Fig. 1B).

Inicialmente a acne vulgaris é catalisada pelos androgénios, daí que em regra esta patologia tenha início na adolescência pois é uma altura caracterizada pelas alterações hormonais. Doentes com acne severa apresentam níveis elevados de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), que é o principal precursor dos androgénios (como a testosterona), e níveis baixos de Globulina Ligadora de Hormonas Sexuais (SHBG) que por sua vez vai provocar uma maior indução da elevação dos níveis de androgénios (Yadav and Panjwani, 2020).

Apesar de os androgénios séricos serem produzidos maioritariamente nas gónadas e nas glândulas adrenais, as glândulas sebáceas são capazes de produzir e metabolizar androgénios localmente a partir da DHEAS. A DHEAS circula no sangue numa concentração relativamente elevada quando comparada com outras hormonas (Thiboutot, 2004).

A enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) atua na DHEAS convertendo-a em androstenediona (Fig. 2), conversão esta que ocorre tanto ao nível das glândulas adrenais como ao nível da glândula sebácea. A enzima 3 β -HSD por sua vez apresenta duas formas: a isoenzima tipo I que é ativa na pele, na placenta e no tecido mamário e a isoenzima tipo II que por sua vez é ativa nas glândulas adrenais e nas gónadas.

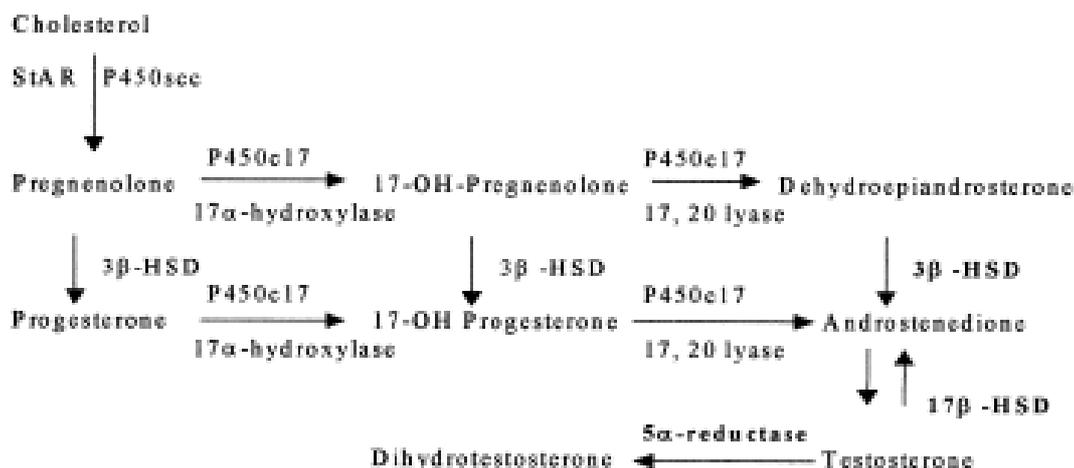


Fig. 2 – Produção e metabolização de androgénios. (Retirado de Thiboutot, 2004)

Na pele a 3 β -HSD tipo I transforma a DHEAS em androstenediona (androgénio fraco) que de seguida é convertida reversivelmente em testosterona (androgénio mais forte) pela enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD – álcool desidrogenase de cadeia curta relacionada com enzimas que metabolizam retinol). Existem múltiplas formas isoméricas da enzima 17 β -HSD, sendo que as de tipo 2, 5 e II são expressas ao nível das glândulas sebáceas.

A testosterona é então convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -reductase. A enzimas 17 β -HSD e 5 α -reductase tipo I são mais ativas nas partes da pele com tendência acneica (rosto, peito e costas), havendo maior produção de potentes androgénios nas glândulas sebáceas que será um dos causadores do aparecimento de acne.

A testosterona e a DHT formam complexos com recetores nucleares androgénicos (Thiboutot, 2004). Este complexo interage então com o DNA no núcleo das células sebáceas para regular os genes envolvidos na produção de lípidos e crescimento celular.

2.1.2. Hiperqueratinização folicular

A hiperqueratinização é um processo em que as células do folículo pilossebáceo sofrem coesão e não conseguem chegar à superfície da pele, levando a formação de microcomedões (Febyan and Wetarini, 2020).

O ácido linoleico é um ácido gordo com um papel importante na fisiopatologia da AV, uma vez que atua ao nível da diferenciação das células sebáceas e também na queratinização do infundíbulo folicular.

Nos doentes com acne vulgaris verificam-se baixas concentrações de ácido linoleico, o que desencadeia a hiperqueratinização das células foliculares, devido à deficiência de ácidos gordos, e a subsequente comedogénese (Fig. 3).

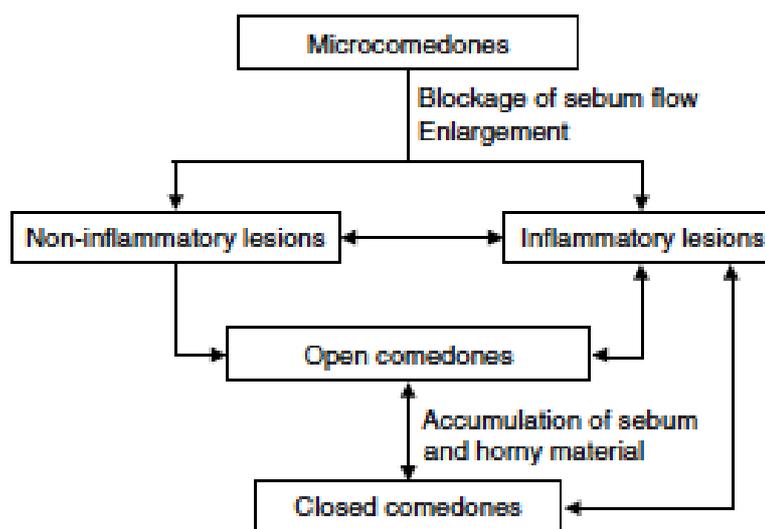


Fig. 3 – Comedogénese. (Retirado de Gollnick et al., 2003)

A formação de comedões também leva à falta de ácido linoleico na unidade pilossebácea. Uma vez que este ácido gordo atua ao nível da diferenciação das células, estas vão se diferenciar de forma deficiente, levando a hiperqueratose (Gollnick, 2003). O ácido linoleico aplicado topicamente é comedolítico, levando à redução do tamanho dos comedões (Letawe, Boone and Piérard, 1998).

2.1.3. Proliferação bacteriana

Cutibacterium acnes (anteriormente denominada *Propionibacterium acnes*) é uma bactéria Gram positiva, anaeróbia, comensal da pele que habita a unidade pilossebácea. Através da ativação de vários mecanismos comedogénicos e acnegénicos produz resposta imune e inflamatória. Sendo uma bactéria comensal da pele, sozinha não é capaz de causar a acne, não havendo diferenças quantitativas da *C. acnes* entre uma pele saudável e uma pele com acne vulgaris. Existem diferenças ao nível dos filótipos de *C. acnes* havendo uma predominância do filótipo IA1 em pessoas com acne. No entanto não se verificou uma diferença de filótipo entre doentes com diferentes graus de severidade da doença (Paugam et al., 2017).

Esta bactéria utiliza o sebo como fonte nutricional, utilizando lipases para degradar os lípidos presentes no folículo pilossebáceo e convertendo-os em energia (Platsidaki and Dessinioti, 2018).

O folículo pilossebáceo com microcomedões é um meio anaeróbio ideal para o desenvolvimento de *C. acnes*, pois é rico em lípidos que são a principal fonte nutricional desta espécie garantindo assim a sua proliferação.

Existem evidências que sugerem que a *C. acnes* forma biofilmes (agregado microbiano que se autoprotége de agressões exteriores, como por exemplo antibióticos) que penetram no sebo e funcionam como adesivo e aumentam a coesão dos corneócitos levando à formação de microcomedões.

Através da ativação de vários mecanismos comedogénicos e acnégenicos leva a uma resposta imune e inflamatória. A *C. acnes* interage com a imunidade através de TLRs (“Toll-like receptors”), AMPs (Péptidos antimicrobianos), PARs (recetores ativados por proteases) e MMPs (metaloproteinase de matriz). Esta bactéria também leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e fator estimulante de colónias granulócito-macrófago (GM-CSF) por parte dos queratinócitos, sebócitos e macrófagos (Platsidaki and Dessinioti, 2018).

É importante referir que, como qualquer outra doença que tenha a si associada uma bactéria, esta pode ser tratada com antibióticos, mas existe sempre o risco da resistência aos mesmos. Assim de forma a evitar este risco, quando aplicados topicamente, os antibióticos devem ser associados a peróxido de benzoílo ou a retinóides.

2.1.4. Inflamação

Existem mediadores inflamatórios que levam à formação dos microcomedões por infiltração linfocítica mediada por células T CD4⁺ e macrófagos CD68⁺. A interleucina I α (IL-1 α) é o mediador inicial da comedogénese (Febyan and Wetarini, 2020).

A inflamação também está associada à espécie *C. acnes* que leva à formação de diversas citocinas pro-inflamatórias como as Interleucinas: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12 e o TNF- α (Platsidaki and Dessinioti, 2018). A invasão dos neutrófilos devido a *C. acnes*, leva ao aumento das espécies reativas de oxigénio (ROS), o que causa a lise das células invadidas, provocando o aumento da quantidade de marcadores inflamatórios (Febyan and Wetarini, 2020).

A *C. acnes* produz, ainda, fatores quimioestáticos que provocam a rutura folicular que leva ao vazamento de bactérias e lípidos para a derme envolvente, aumentando inflamação (Yadav and Panjwani, 2020).

2.1.5 Patogénese

Apesar dos estudos extensivos acerca da patogénese da acne *vulgaris* esta ainda não é completamente compreendida. A Fig. 4 é um esquema explicativo do mecanismo proposto para a acne. Pensa-se que a patologia da acne começa sempre com um estímulo androgénico (normalmente com o início da puberdade). Se o alvo desse estímulo for o sebócito haverá hiperseborreia, se o alvo for o queratinócito haverá hiperqueratinização. A conjugação destes fatores levará a alterações da homeostase do folículo pilosebáceo que irá permitir a proliferação bacteriana por parte da *C. acnes*. Esta por sua vez irá desencadear a inflamação e a reação do sistema imunitário (Gollnick, 2003).

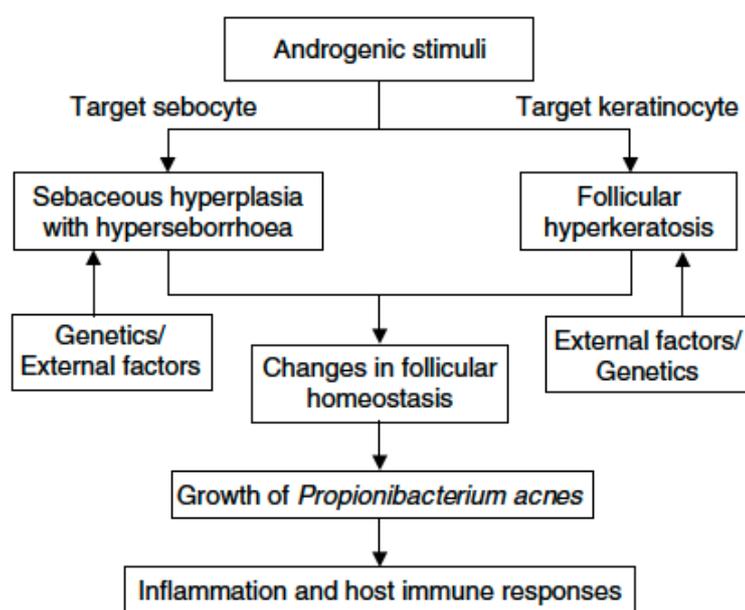


Fig. 4 – Possível patogénese da acne. (Retirado de Gollnick *et al.*, 2003)

2.1.6. Classificação

O diagnóstico e classificação da acne está associado à quantidade e a morfologia das lesões, havendo vários tipos de acne com diferentes níveis de gravidades. A acne *vulgaris* pode dividir-se em dois tipos: a não inflamatória (comedogénica) e a inflamatória (nodular, pustular, papular ou quística) (Febyan and Wetarini, 2020).

A acne não inflamatória caracteriza-se pela presença de comedões abertos (ou pontos negros) e comedões fechados (ou pontos brancos), sendo normalmente ligeira a moderada na sua gravidade. Os comedões abertos/pontos negros obtêm a sua cor escura devido à oxidação da melanina que se encontra no canal folicular. No caso dos comedões fechados não existe

alteração de cor e não aparenta ter o canal folicular aberto, apenas se verificando uma ligeira elevação no rosto devido ao folículo pilossebáceo se encontrar cheio (Knutsen-Larson *et al.*, 2012).

A acne inflamatória normalmente é mais grave e causa mais desconforto, podendo causar o aparecimento de cicatrizes e hiperpigmentação que podem persistir durante longos períodos, mesmo após a resolução da patologia (Knutsen-Larson *et al.*, 2012). Caracteriza-se pela presença de pápulas, pústulas, quistos e nódulos e pode-se dividir, de acordo com o número e tipo de lesões, em (Fig.5):

- Acne inflamatória ligeira - algumas pápulas e pústulas, sem quistos nem nódulos;
- Acne Inflamatória moderada - algumas pápulas e pústulas, presença de alguns quistos e nódulos;
- Acne inflamatória severa - a mais grave e dolorosa, lesões papulares e pustulares extensivas, múltiplos quistos e nódulos (pode existir ligação entre quistos adjacentes levando a formação de canais) (Febyan and Wetarini, 2020).



Fig. 5 – Classificação da *acne vulgaris*. (Adaptado de Febyan *et al.*, 2020)

2.1.7. Impacto psicossocial

A pele além de ser o maior órgão do corpo humano é também o de maior visibilidade, desta forma as pessoas tendem a ter mais cuidado com esta, para que os outros os percecionem da forma mais favorável e que os achem atraentes (Öztekin and Öztekin, 2020).

Apesar de a acne não ser uma patologia que coloque em risco a vida dos doentes não deve ser negligenciada, pois ao interferir com o aspeto das pessoas, interfere também com a sua autoestima e bem-estar, tornando-se um fator de risco para morbidades psicológicas como ansiedade, depressão e pensamentos suicidas. Esta é uma patologia que tem um impacto negativo não só com a relação que as pessoas têm consigo mesmas, mas também nas suas relações interpessoais, interferindo assim com a qualidade de vida dos doentes (Öztekin and Öztekin, 2020).

Embora a acne afete mais a faixa etária jovem, como já foi referido, os efeitos psicológicos nos adultos são mais acentuados. Isto deve-se não só ao sentimento de

inadequação por parte dos doentes quando se comparam com o resto da população da sua faixa etária, como também ao facto de a sociedade associar a acne a um problema da adolescência (Samuels *et al.*, 2020). É igualmente importante referir que acne na adolescência poderá levar a situações de *bullying*, apresentando um elevado impacto negativo no estado psicológico dos jovens (Thomas, 2005).

Uma acne mais grave não se traduz necessariamente num distúrbio psicológico mais grave, muitas vezes basta a presença da acne, mesmo que ligeira, para ocorrer alterações a nível psicológico (Öztekin and Öztekin, 2020). Importa referir que o sexo feminino é mais afetado pela ansiedade e depressão comparativamente ao sexo masculino. Contudo, para melhorar a qualidade de vida das pessoas pode-se recorrer a variados tratamentos para a acne, podendo estes ser tópicos ou sistémicos. No entanto, no tratamento com retinóides orais, como a isotretinoína, existe a possibilidade de efeitos secundários psiquiátricos (Öztekin and Öztekin, 2020), tais como: depressão, depressão agravada, tendências agressivas, ansiedade, alterações de humor, comportamento anómalo, distúrbios psicóticos, ideação suicida, tentativa de suicídio, suicídio (Generis Farmacêutica S.A., 2021). Apesar de raros, é necessário ter em conta estes efeitos secundários aquando da prescrição deste tratamento, especialmente quando já existe tendência prévia para doenças psiquiátricas/psicológicas.

Sendo assim, idealmente os médicos dermatologistas deveriam possuir formação na deteção de fatores de risco ou apresentarem uma equipa multidisciplinar de forma a garantir que a qualidade de vida dos doentes (Samuels *et al.*, 2020).

3. Tratamento Farmacológico da Acne Vulgaris

3.1. Terapêutica

Apesar de a acne ser uma doença extremamente comum, os pilares de tratamento desta patologia têm-se mantido inalterados nos últimos anos, com a exceção da redução da utilização de antibióticos em monoterapia, devido ao aumento das resistências a antibióticos.

O cumprimento dos tratamentos tende a ser bastante baixo apesar do elevado impacto que a patologia tem na qualidade de vida dos doentes. Isto deve-se a vários fatores (por exemplo: posologias complicadas), sendo estes diferentes entre adultos e adolescentes. No caso dos adolescentes, estes descontinuam o tratamento por causa das melhorias iniciais/imediatas, pois assumem que não necessitam de continuar o tratamento; por outro lado é sabido que pode haver um agravamento da patologia aquando do início do tratamento e isso pode desmotivar os jovens a continuar a terapia recomendada; também podem descontinuar o tratamento pelo facto de este ter múltiplos efeitos secundários indesejados. Nos adultos a falta de adesão à terapêutica está muitas vezes associada aos custos elevados do tratamento pois são uma sobrecarga financeira.

Devido à complicada fisiopatologia da acne é recomendável a utilização de terapias combinadas para se atuar ao nível dos diferentes mecanismos levando a uma melhoria global da patologia (Habeshian and Cohen, 2020).

3.2. Guidelines

A Ordem dos Farmacêuticos aconselha que se siga a Guideline da NICE (NICE, 2021). De acordo com a guideline indicada, para o tratamento da acne existem várias recomendações e tratamentos, como por exemplo:

- Utilizar um *snydet* (detergente sintético) não alcalino para a limpeza da pele duas vezes por dia;
- Utilizar hidratantes, protetores solares e maquilhagem não comedogénicos e “*oil-free*”;
- A maquilhagem, quando utilizada, deve ser retirada ao final do dia com produtos adequados;
- Não coçar ou esfolar a pele para evitar o aparecimento de cicatrizes.

3.2.1. Tratamento de 1ª linha

- Combinação fixa de uso tópico de adapaleno e peróxido de benzoílo (colocada ao deitar) – qualquer severidade de acne;
- Combinação fixa de uso tópico de tretinoína e clindamicina (colocada ao deitar) – qualquer severidade de acne;
- Combinação fixa de uso tópico de peróxido de benzoílo e clindamicina (colocada ao deitar) – acne ligeira a moderada;
- Combinação fixa de uso tópico de adapaleno e peróxido de benzoílo (colocada ao deitar) juntamente com 1 dose diária de doxiciclina oral – acne moderada a severa;
- Ácido azelaico de uso tópico (colocado 2 vezes por dia – manhã e noite) juntamente com 1 dose diária de doxiciclina oral – acne moderada a severa,

Após 12 semanas com a 1ª linha de tratamento tem de ser feita uma avaliação da condição do doente tendo em conta sempre o tratamento escolhido:

- Avaliar a melhoria da patologia;
- Verificar a existência de efeitos secundários relevantes;
- Se foi escolhida uma opção com antibiótico oral e se as lesões desaparecerem completamente, pode retirar-se o antibiótico e manter-se a terapia tópica associada. No caso de haver melhoria, mas ainda existirem lesões significativas pode-se manter o antibiótico oral por mais 12 semanas, no entanto deve ser evitado a todo o custo o uso de antibióticos por mais de 6 meses.

3.2.2. Tratamento com isotretinoína oral

- A isotretinoína oral pode ser utilizada em doentes com mais de 12 anos, com acne severa ou então acne resistente a outros tratamentos. Devido aos efeitos secundários psicológicos, pode ser essencial o acompanhamento por parte de um profissional de saúde mental (psicólogo/psiquiatra).
- É importante referir que a isotretinoína é teratogénica e embriotóxica, sendo necessário que doentes com potencial para engravidar utilizem 2 métodos contraceptivos eficazes (ex.: pilula anticoncepcional + método barreira).
- A dose inicial diária padrão é 0,5 a 1 mg/kg.
- Continuar tratamento até uma dose cumulativa total de 120 a 150 mg/ kg, no entanto, se houver uma resposta adequada mais rápida e não houver o aparecimento de novas lesões durante 4 a 8 semanas pode-se terminar o tratamento mais cedo.

3.2.3. Tratamento com corticosteroides orais em combinação com isotretinoína oral

Quando existe um agravamento significativo da acne após o início do tratamento com isotretinoína pode ser benéfico a adição de um corticosteroide oral como a prednisolona, devido ao seu efeito anti-inflamatório.

3.2.4. Tratamentos físicos

Pode ser utilizada terapia fotodinâmica nos casos em que outras vias de tratamento sejam ineficazes ou contraindicadas, por hipersensibilidade às substâncias ou situações fisiológicas como a gravidez.

4. A fitoterapia no tratamento da acne vulgaris

4.1. Enquadramento histórico

As plantas medicinais têm uma longa história de utilização havendo referências da sua utilização desde 3000 anos antes da era cristã (Cunha, 2007).

A utilização de plantas medicinais em alternativa às terapêuticas ditas convencionais, no caso da *acne vulgaris* tem vindo a ser estudada há várias décadas existindo múltiplos estudos que comprovam a sua eficácia para uma grande variedade de plantas. Estes estudos são de extrema importância devido aos efeitos secundários das terapêuticas convencionais. Existe a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas eficazes que evitem esses efeitos secundários que muitas vezes podem por a saúde mental e o bem-estar físico do doente em causa.

A fitoterapia apresenta-se como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de *acne vulgaris* ligeira a moderada, especialmente devido ao aumento das resistências aos antibióticos verificado na última década. Também é importante referir que muitas vezes são terapias economicamente menos pesadas e também com menos efeitos secundários (Azimi et al., 2012).

4.2. *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel

A *Melaleuca alternifolia* ou “tea-tree” é uma árvore ou arbusto da família Myrtaceae nativa da Austrália utilizada pelo povo aborígene como planta medicinal há milhares de anos.



Fig. 6 – *Melaleuca alternifolia*. (Retirado de Neelakantan et al., 2010)

O óleo essencial de “tea-tree” (TTO) é obtido através da destilação a vapor das folhas e ramificações terminais da espécie *Melaleuca alternifolia*.

Os seus principais fitoconstituintes são monoterpenos, sesquiterpenos e seus álcoois, como terpinen-4-ol, 1,8-cineol, α -terpineno, p-cimeno, α -terpineol, α -pineno e limoneno, constituintes estes que representam 80 a 90% do óleo (Sharifi-Rad et al., 2017).

A ISO 4730 estabelece que a concentração de terpinen-4-ol deve ser igual ou superior a 30% e a de 1,8-cineol inferior a 15%. Estabelece também os intervalos mínimos e máximos para os outros componentes do óleo de forma a garantir a qualidade do produto (Ossa-Tabares, Llanos and García, 2020).

Tabela I – Perfil Cromatográfico do óleo de *Melaleuca alternifolia* (ISO 4730)

Constituinte	Mínimo (%)	Máximo (%)
1,8-cineol	vestígios	10
Aromadendreno	0,2	3
Globulol	vestígios	1
Ledene (viridoflorene)	0,1	3
Limoneno	0,5	1,5
p-cimeno	0,5	8
Sabineno	vestígios	3,5
Terpinen-4-ol	35	48
Terpinoleno	1,5	5
Viridiflorol	vestígios	1
α -pineno	1	4
α -terpineno	6	13
α -Terpineol	2	5
γ -terpineno	10	28
δ -cadineno	0,2	3

O óleo de *M. alternifolia* apresenta grande potencial pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas. É um agente antimicrobiano de largo espectro, eficaz contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo a *Cutibacterium acnes*, a bactéria envolvida diretamente na patologia da acne vulgaris. É também eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) e algumas espécies de fungos (por exemplo *Candida albicans*) (Nasri et al., 2015).

A utilização tópica de TTO em baixas concentrações tem propriedades antiacneicas, além de também ser eficaz em feridas infetadas e na osteomielite (Nasri *et al.*, 2015). Atualmente existem múltiplos produtos para o tratamento da acne com TTO na sua composição. Isto deve-se à sua atividade específica contra a *Cutibacterium acnes* (Liu *et al.*, 2015) e também às suas propriedades anti-inflamatórias. Alguns dos produtos disponíveis são géis de limpeza, sabonetes, tónicos, sérums, cremes, tratamentos localizados (em *stick*) e máscaras (Hammer, 2015).

Uma das maiores vantagens da utilização de TTO é o menor número de reações adversas (como pele seca, prurido, ardor e vermelhidão) quando comparado com os tratamentos ditos convencionais, como o peróxido de benzoílo (Bassett, Pannowitz and Barnetson, 1990).

4.2.1. Propriedades do TTO que contribuem para a sua eficácia

A atividade antibacteriana deste óleo encontra-se bem estabelecida para uma variedade de microrganismos, sendo que a maioria é inibida a concentrações inferiores a 2% (v/v) (Carson, Hammer and Riley, 2006). No caso da *Cutibacterium acnes*, a concentração mínima inibitória (MIC) do TTO é 0,31 – 0,62% (v/v) (Raman, Weir and Bloomfield, 1995). No entanto, é importante referir que os estudos realizados para determinar a MIC foram feitas em bactérias no estado planctónico e existem evidências que levam a acreditar que a *C. acnes* se encontra nos folículos pilosebáceos na forma de biofilme. As bactérias que crescem dentro de biofilmes são mais difíceis de erradicar, o que pode ser um dos fatores que contribuem para o longo período de tempo que leva os tratamentos a surtir efeito.

O mecanismo de ação antibacteriano do TTO leva a alterações estruturais e funcionais da membrana celular bacteriana devido a perdas intracelulares, à inibição da respiração anaeróbia e à incapacidade de manter a homeostase. Estes processos ocorrem mais eficazmente em células em estado exponencial do que em células em estado estacionário (Carson *et al.*, 2006).

O TTO também apresenta propriedades anti-inflamatórias, sendo que a inflamação é outro fator importante na fisiopatologia da acne. A inflamação característica da acne apresenta níveis elevados de células CD4+-helper e macrófagos. O TTO vai suprimir a inflamação ao inibir a produção de citocinas proinflamatórias por parte dos monócitos e macrófagos. O principal componente do TTO, terpinen-4-ol, também tem um papel importante na inflamação pois leva a redução da produção da interleucina-8 por parte das células OKF6-TERT2 (Hammer, 2015).

4.2.2. Ensaios clínicos que avaliam a eficácia de produtos com TTO no tratamento da acne

Neste ensaio clínico realizado por Basset em 1990 teve-se como objetivo comparar um gel com TTO a 5% com uma loção de peróxido de benzoílo (BP) a 5%, sendo que o BP é um tratamento bem estabelecido e eficaz para o tratamento da acne vulgaris. Este ensaio clínico randomizado com ocultação simples (devido as deficiências em consistência dos produtos) foi o 1º ensaio que comparou o TTO com terapias já estabelecidas como era o caso do BP, e contou com 124 participantes (60 mulheres e 64 homens), sendo que apenas 119 dos participantes terminaram o ensaio. As idades eram compreendidas entre os 12 e os 35 anos. Os participantes foram divididos em 2 grupos e foi lhes atribuído o produto correspondente. Ao primeiro grupo (n=61) foi lhes dado um gel de TTO a 5% e ao segundo grupo (n=63) uma loção com BP a 5%. Ambos os grupos foram avaliados no início do estudo e depois em intervalos mensais (1, 2 e 3 meses), sendo que essa avaliação consistiu na contagem das lesões inflamatórias e não inflamatórias. Os resultados deste estudo comprovam que o gel de TTO é um tratamento tópico efetivo para a acne vulgaris apesar de ter um início de ação mais lento que o BP. Outra conclusão é que o TTO apresenta menos efeitos secundários, portanto pode ser uma alternativa para quem não tolera produtos como o BP.

Em 2007, Enshaieh e colaboradores realizaram um ensaio desenhado de forma randomizada com dupla ocultação com 60 participantes e com o objetivo de determinar a eficácia do TTO em doentes com acne vulgaris ligeira a moderada (Enshaieh *et al.*, 2007). Os participantes foram divididos em 2 grupos: Grupo A (n=30) foi alocado um gel de limpeza com TTO a 5% enquanto o grupo B (n=30) foi alocado um placebo (gel veículo). Ambos os grupos foram instruídos para colocar o produto e deixar atuar durante 20 minutos e depois retirar o produto com água. Deveriam realizar este processo duas vezes por dia. Os participantes foram avaliados no início do estudo e depois ao dia 15, 30 e 45 (total de 6 semanas) de acordo com 2 critérios: ASI (Acne severity Index) = pápulas + (2*pústulas) + (comedões/4) e TLC (Total Lesion Count) = pápulas + pústulas + comedões + nódulos. No início do estudo a média de TLC = 21,16 e a media de ASI=14,18. Ao fim de 6 semanas o TLC baixou para 11,33 e o ASI para 7,64 havendo uma diminuição de 43,64% e 40,49%, respetivamente. No grupo controlo as alterações não foram significativas. Sendo assim podemos concluir que o produto com TTO é eficaz no tratamento de acne pois reduz significativamente o número de lesões em doentes com acne ligeira a moderada. Também é importante referir que o TTO apresenta menos efeitos adversos do que as terapias ditas convencionais.

Em 2016, um ensaio clínico de fase II (Malhi *et al.*, 2017) aberto e sem controlo quis avaliar a eficácia, tolerabilidade e aceitação de uma rotina de pele constituída por um gel de TTO (200mg/g) e um produto de limpeza também de TTO (7mg/g) no tratamento de acne vulgaris ligeira a moderada. Contou com 18 participantes sendo que só 14 completaram o ensaio. As idades dos participantes abrangiam um grande intervalo, sendo que o participante mais novo tinha apenas 14 anos e o mais velho tinha 45 anos. Os participantes foram instruídos para lavarem o rosto com o produto para esse efeito, procedendo depois à colocação do gel 2 vezes por dia. Foi avaliado o TLC (Total Lesion Count), o IGA (0 a 4) (Investigator Global Assessment – seguindo a *guideline* “Acne vulgaris: developing drugs for treatment” do Center for Drug Evaluation and Research Guidance, FDA) e a oleosidade da pele (0 a 4), no início do estudo e nas semanas 4, 8 e 12. Inicialmente o TLC era 23,7, o IGA era 2,4 e a oleosidade era 2,0. No fim das 12 semanas o TLC era 10,7, o IGA era 1,9 e a oleosidade era 1,1. Assim sendo, houve uma redução de 54% do TLC, que de acordo com os critérios estabelecidos (eficaz se houvesse uma redução de pelo menos 40% do TLC), estabelece que o tratamento foi eficaz no tratamento da acne vulgaris.

4.3. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

O chá é a segunda bebida mais consumida no mundo, depois da água, sendo a fonte mais importante de antioxidantes como os polifenóis na dieta humana. Este é feito através de infusões preparadas a partir das folhas da *Camellia sinensis* (família – Theaceae), planta que é maioritariamente cultivada na Índia e na China.



Fig. 7 – *Camellia sinensis*. (Retirado de Namita *et al.*, 2012)

Existem 3 principais variedades: o chá preto (polifenóis altamente oxidados), o chá oolong (polifenóis parcialmente oxidados) e o chá verde, que é preparado a partir de folhas não fermentadas, não havendo oxidação dos polifenóis, logo apresenta uma maior concentração de antioxidantes, entre outros componentes. Apresenta propriedades diversas tais como: antiviral, antibacteriana, antiespasmódica, antioxidante e anti-inflamatória e reguladora da produção de sebo. Alguns dos fitoconstituintes que lhe conferem estas propriedades são: polifenóis, alcaloides (cafeína e teobromina) proteínas, enzimas, carboidratos, lípidos, catequinas (epigallocatequina-3-galato – EGCG) e taninos (Nand, Drabu and Gupta, 2012).

A Epigallocatequina-3-galato (EGCG) é o polifenol maioritário presente no chá verde e é um potente anti-carcinogénico, anti-inflamatório, antimicrobiano e também inibe a lipogénese. Sendo que a fisiopatologia da acne está associada à inflamação, à proliferação bacteriana (especialmente por *Cutibacterium acnes*) e à lipogénese, é seguro inferir que a EGCG poderá ter um papel benéfico no tratamento da acne (Yoon et al., 2013).

4.3.1. Ensaios clínicos com *Camellia sinensis*

Yoon, em 2013, realizou um ensaio clínico randomizado com dupla ocultação (Yoon et al., 2013) para testar a eficácia de produtos tópicos com 1% EGCG e 5% EGCG comparativamente ao veículo (3% etanol), num grupo 35 participantes (17 homens e 18 mulheres). Cada grupo aplicou o tópico atribuído a um lado do rosto e o veículo no outro lado do rosto, 2 vezes por dia. Os participantes foram avaliados nas semanas 0, 2, 4, 6 e 8, recorrendo a escala de Leeds para avaliar a severidade da acne (lesões inflamatórias e não inflamatórias). A redução da pontuação de acordo com a escala de Leeds foi significativa em ambos os grupos, havendo uma redução das lesões não inflamatórias em 79%, e das lesões inflamatórias em 89%, ao fim das 8 semanas. Neste estudo também foi reportado que a EGCG apresenta propriedades apoptóticas, sebosupressoras e anti-inflamatórias sobre os sebócitos, e também apresenta efeito antibacteriano sobre a *C. acnes*, atuando assim em 3 dos principais mecanismos da fisiopatologia da acne (Yoon et al., 2013).

O estudo de Mahmood e colaboradores, também em 2013 (Mahmood, Akhtar and Moldovan, 2013), quis avaliar os efeitos dos extratos de chá verde (*Camellia sinensis*) e de lótus (*Nelumbo nucifera*) na produção de sebo ao nível do rosto. Com esse objetivo foi realizado um ensaio clínico randomizado com ocultação simples numa amostra de 22 homens saudáveis, não fumadores, com idades compreendidas entre os 22 e os 28 anos. Neste estudo os participantes foram divididos em dois grupos (1 | 1 | 1): um que utilizou um produto de aplicação

tópica de apenas chá verde a 5% e outro grupo em que o produto de aplicação tópica era uma mistura de chá verde a 2,5% e lótus a 2,5%. Em ambos os grupos, num lado do rosto foi aplicado o produto com extrato e no outro lado do rosto foi aplicado um placebo. Os participantes foram instruídos para aplicar os produtos antes de deitar. A secreção sebácea foi avaliada com recurso a um sebómetro ao dia 0, 15, 30, 45 e 60. Em ambos os grupos houve uma redução significativa da produção sebácea ao fim dos 60 dias. No grupo com apenas chá verde houve uma redução de cerca de 27%. No grupo com o extrato de chá verde e lótus houve uma alteração de aproximadamente 25%. Nenhum dos grupos reportou efeitos adversos. Este estudo concluiu que ambos os tópicos foram eficazes na redução da produção de sebo ao nível do rosto. Assim sendo, a utilização de produtos tópicos com extratos de chá verde e lótus poderá ser benéfica em patologias onde a produção de sebo está aumentada, como é o caso da acne vulgaris.

Num ensaio clínico realizado em 2006, randomizado com ocultação simples, Sharquie e colaboradores estudaram o efeito de uma loção com extrato de chá verde a 2% na redução do número de lesões em participantes com acne vulgaris (Sharquie, Al-Turfi and Al-Shimary, 2006). A amostra inicial foi de 60 participantes (25 homens e 35 mulheres), com idades compreendidas entre os 14 e 22 anos, sendo que apenas 49 terminaram o estudo. Os participantes foram divididos em 2 grupos: o grupo em estudo (25 participantes) que aplicou 2 vezes por dia a loção a 2% e o grupo controlo (24 participantes) em que a aplicação também foi feita da mesma forma, mas apenas era colocado o veículo. No início do estudo o número de lesões inflamatórias foi contabilizado (*baseline*: pápulas 12+/- 3,3, pústulas 20,7+/-5,8) e depois as 4 semanas e as 8 semanas (8 semanas: pápulas 8,1+/- 1,9, pústulas 8,9 +/- 2,3). Os participantes do grupo em estudo reportaram que: 64% estavam completamente satisfeitos com os resultados, 24% parcialmente satisfeito e 12% nada satisfeitos. O grupo controlo não apresentou melhorias significativas. Este estudo sugere que uma loção com chá verde a 2% é uma alternativa tópica eficaz para o tratamento da acne.

4.4. *Glycyrrhiza* spp.

As plantas do género *Glycyrrhiza*, como *G. glabra*, *G. uralensis*, *G. inflata*, *G. eurycarpa*, *G. áspera* e *G. korshisky* são plantas da família Fabaceae, utilizadas com fins medicinais há mais de 4000 anos. São plantas nativas de várias zonas do globo como a Ásia, a bacia mediterrânica de África, o Sul da Europa e Índia.



Fig. 8 – *Glycyrrhiza* sp. (Retirado de *Pandey et al.*, 2017)

Na medicina tradicional as plantas deste género, em particular a *Glycyrrhiza glabra*, apresentam várias utilizações, tais como demulcente, antitússica, laxante, adoçante, diurética, antiartrítica, antibacteriana, anti-inflamatória, anti-acneica, estrogénica, antioxidante, antineoplásica, anticolinérgica e anti-ulcerosa (Nand *et al.*, 2012). O extrato de *Glycyrrhiza* é rico em diversos fitoconstituintes, sendo os principais:

- Saponinas triterpénicas: Glicirrizina (principal componente farmacologicamente ativo do “licorice”, nome comum da *G. glabra*), ácido liquirítico, glicirretol, glabrolide, isoglabrolide;
- Flavonóides;
- Isoflavonóides;
- Chalcone.

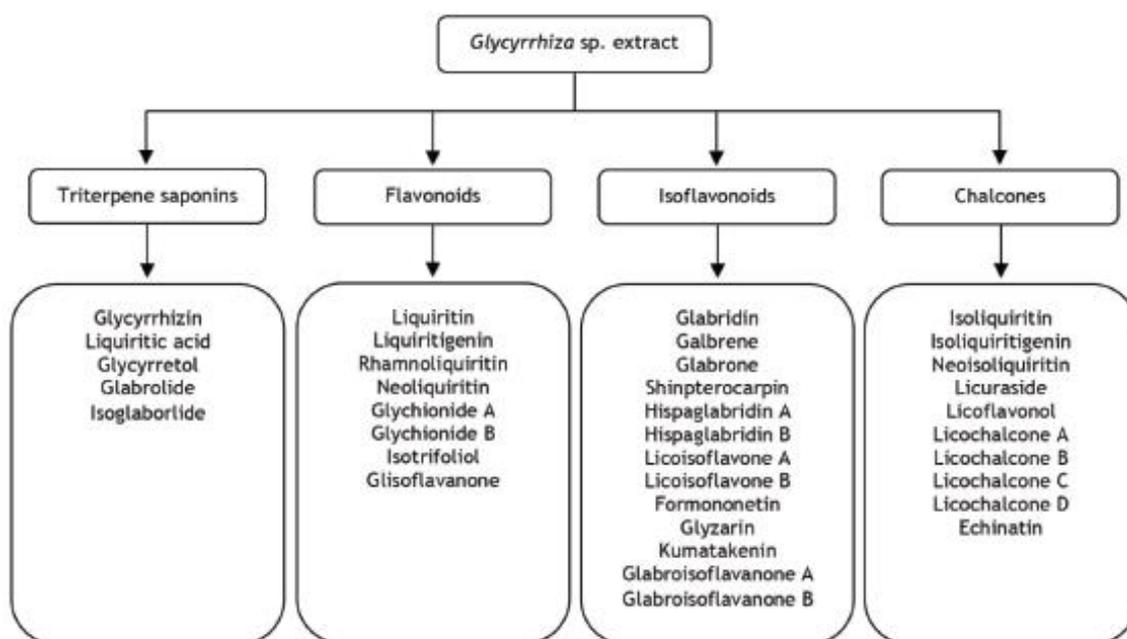


Fig. 9 – Principais constituintes do extrato de *Glycyrrhiza* sp. (Retirado de Raoufinejad and Rajabi, 2021)

O extrato de licorice apresenta um perfil de segurança elevado, no entanto existem alguns cuidados a ter. No caso da gravidez, os extratos de licorice devem ser utilizados com cuidado pois apresentam algum efeito citotóxico sobre as células, podendo haver efeitos adversos neurológicos, cardiovasculares, endócrinos e hematológicos, especialmente com a toma sistémica.

O risco de efeitos adversos aumenta no caso de mulheres, hipocalémia, hipertensão arterial, transito gastrointestinal lento, anorexia nervosa e idade avançada.

Também é importante referir que compostos como glabridina interferem com várias isoenzimas do citocromo P450 (CYP450) como a CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C9, interferindo assim com o metabolismo de vários fármacos (Raoufinejad and Rajabi, 2021).

4.4.1. Propriedades dos constituintes do extrato de *Glycyrrhiza* spp.

4.4.1.1. Atividade anti-androgénica

Como referido anteriormente, nos doentes com acne vulgaris a produção de androgénios está aumentada ao nível das glândulas sebáceas, sendo que são 6 os principais sistemas enzimáticos que estão envolvidos no metabolismo dos androgénios cutâneos: esteroide sulfatase, 3beta-hidroxiesteroide desidrogenase (HSD), 17beta-HSD, 5alfa-redutase esteroide, 3alfa-HSD e aromatase (Chen, Thiboutot, and Zouboulis, 2002; Zouboulis, Schagen, and Alestas, 2008). A glicirrizina, a licochalcone A e o extrato total de Licorice apresentam atividade antiandrogénica. A licochalcone A inibe a 5alfa-redutase, a glicirrizina provoca a

diminuição da produção de testosterona ao inibir a 17beta-HSD e ao estimular a a atividade da aromatase (Raoufinejad and Rajabi, 2021).

4.4.1.2. Atividade antimicrobiana

Certas bactérias (como a *C. acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) são importantes na patogênese da acne pois vão estimular o processo inflamatório. A licochalcone A e E e o extrato total apresentam atividade antibacteriana levando a redução da quantidade destes microrganismos. Para o principal microrganismo envolvido na patogênese da acne, a *Cutibacterium acnes*, a Concentração Mínima Inibitória (MIC) é de aproximadamente 2,5 mg/ml (Nand *et al.*, 2012).

4.4.1.3. Atividade Anti-inflamatória

A *C. acnes* induz a produção de mediadores proinflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral (TNF)-alfa, Interleucina (IL)-1beta, IL-6 e IL-8, leucotrienos, Prostaglandinas (PG)-E2 e Fator nuclear (NF)-kB através de “Toll-like Receptors” (TLR). As espécies reativas de oxigênio (ROS) também participam no mecanismo da inflamação. Mecanicamente, a *C. acnes* induz o iNOS/NO (sintetase de oxido nítrico induzível/oxido nítrico) e o COX-2/PG-E2 (ciclooxigenase-2/Prostaglandina-E2) através da cascata NF-kB dependente de ROS. A glicirrizina inibe a expressão de iNOS e COX-2 sem causar toxicidade. A Licochalcone A inibe a COX-2 induzida por UV e a PG-E2 (Raoufinejad and Rajabi, 2021).

4.4.2. Ensaios Clínicos com *Glycyrrhiza spp.*

Estudo de 1999 realizado por Armanini (Armanini, Bonanni and Palermo, 1999), avaliou o efeito do licorice na função das gónadas de 7 homens saudáveis, com idades entre os 22 e 24 anos. Durante 7 dias os participantes tomaram 7g de uma preparação de licorice na forma de comprimido, contendo 0,5g de ácido glicirrízico. Os níveis séricos de testosterona, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona foram medidos através de radioimunoensaio no dia 0, 4, 7 e 4 dias após o terminar a toma dos comprimidos (dia 11). Os níveis séricos de testosterona diminuíram de 740+/-216 na baseline para 484+/-191 ao 7º dia, enquanto os níveis de 17-hidroxiprogesterona aumentaram de 189+/-36 na baseline para 229+/-36 ao sétimo dia. Estes resultados demonstram que o licorice inibe a 17beta-HSD e a 17,20-liase que catalisam a conversão de 17-hidroxiprogesterona a androstenediona.

Num ensaio clínico de 2004 (Armanini *et al.*, 2004) foi avaliado o efeito do licorice no metabolismo androgénico de 9 mulheres adultas saudáveis. As participantes tinham entre 22 e 26 anos com um índice de massa corporal normal (23,4 +/- 2,1) e apresentavam menstruação regular sem toma de contraceção hormonal ou qualquer medicamento que pudesse interferir

com o metabolismo hormonal. Consumiram diariamente 3,5g de licorice puro na forma de comprimidos, em doses fracionadas, sendo a dose de ácido glicirrízico de 0,25g. Os seguintes parâmetros foram avaliados, na fase lútea do ciclo menstrual, na *baseline* (antes do início do tratamento), na fase luteal do 1º e 2º ciclo de tratamento e também 1 mês após descontinuarem o tratamento: atividade da renina plasmática (PRA), cortisol, aldosterona, testosterona, androstenediona, 17OH-progesterona e gonadotrofinas.

O principal resultado deste estudo foi a redução da testosterona sérica, sendo consistente com um bloqueio por parte do licorice do 17beta-HSD e 17,20-liase. Assim sendo, este estudo concluiu que o licorice pode ser útil como tratamento coadjuvante em patologias cuja concentração de testosterona tenha influência (como é o caso do hirsutismo, síndrome de ovários poliquísticos e acne vulgaris)

Em 2006 realizou-se um ensaio (Kolbe *et al.*, 2006) que contou com a participação de 57 participantes saudáveis, com idades compreendidas entre os 23 e os 63 anos, sendo divididos em 2 grupos: 45 participaram no teste da lâmina e 12 no teste de eritema induzido por raios UV.

No teste da lâmina os antebraços dos participantes foram rapados com recurso a uma lâmina de barbear descartável sem recurso a qualquer tipo de lubrificante, em 3 dias seguidos. Foi aplicada sobre a zona rapada uma formulação com licochalcone A a 0,025%, logo após rapar o antebraço e também a noite. No 4º dia a vermelhidão da pele foi determinada através de espectrofotometria (com recurso a SpetroPen). A vermelhidão foi expressa como a diferença entre as zonas tratadas e as zonas não tratadas. Os dados deste ensaio provam o efeito anti-inflamatório do extrato, pois quando os valores da vermelhidão da pele das zonas rapadas e tratadas são comparados com as zonas não tratadas, pode-se concluir que houve uma redução significativa da vermelhidão nas zonas tratadas com Licochalcone A.

No teste do eritema induzido por raios UV, a pele dos participantes (pele saudável de acordo com a escala de Fitzpatrick: tipos II e III (Sachdeva, 2009)) foi irradiada, aumentando a dose em incrementos de 25% para determinar a dose mínima de eritema (MED). No dia do ensaio cada participante foi irradiado com 1,4 MED e 5 horas após a irradiação foi colocado a formulação teste com 0,025% de licochalcone A ou o respetivo veículo (controlo). O eritema foi avaliado através de espectroscopia de reflectância da hemoglobina e análise visual após 5h e 24h. Ao avaliar o eritema dos participantes do grupo de ensaio com a dos participantes do grupo controlo concluiu-se que o extrato tem efeito anti-inflamatório pois houve uma redução da reflectância da hemoglobina no grupo de ensaio.

5. Conclusão

A acne é uma doença crónica com uma incidência elevada cujos efeitos físicos e psicológicos têm um impacto enorme na vida dos doentes. É necessário que os doentes sejam devidamente acompanhados e os tratamentos prescritos sejam adequados, eficazes e seguros, bem como existir acompanhamento psicológico. Os tratamentos atuais são eficazes, no entanto, além de apresentarem múltiplos efeitos adversos, que podem ser debilitantes para o doente, existe ainda o problema emergente da resistência aos antibióticos. Tendo em conta a posição atual da WHO sobre a utilização de antibióticos e a resistência aos mesmos, é necessário procurar alternativas para estas terapias, que, ao mesmo tempo, sejam eficazes e seguras.

Existem múltiplas plantas medicinais com efeito comprovado contra a acne vulgaris, sendo que as 3 plantas consideradas nesta monografia, apresentam resultados promissores como alternativa aos tratamentos convencionais. Estas plantas além de serem eficazes, por atuarem ao nível dos diferentes mecanismos da acne vulgaris, são seguras e apresentam a vantagem de possuir menos efeitos adversos que os tratamentos convencionais.

Apesar de haver muitos estudos acerca da utilização das plantas medicinais na dermatologia, em particular no tratamento da acne, a fitoterapia ainda não é tida como uma alternativa viável às terapias farmacológicas convencionais. Ainda há um longo caminho a percorrer para que as plantas e os seus extratos sejam considerados tratamentos de 1ª linha para a acne vulgaris (em particular a ligeira a moderada) e sejam aceites pelos profissionais e pelos doentes.

No futuro, seria interessante a realização de mais estudos acerca de formulações com extratos de plantas medicinais no tratamento da acne vulgaris, especialmente formulações que conjuguem extratos de plantas distintas com diferentes mecanismos de atuação na fisiopatologia da acne. Diferentes mecanismos de atuação na mesma formulação permitiriam uma maior eficácia do tratamento, levando a uma maior adesão à terapêutica por parte dos doentes. A fitoterapia, se aprofundada, poderá contribuir para o tratamento da acne, especialmente como uma alternativa às terapias com antibióticos.

6. Referências bibliográficas

ARANDA, S. - Ten threats to global health in 2019. **World Health Organisation (WHO)**. March (2019).

ARMANINI, Decio *et al.* - Licorice reduces serum testosterone in healthy women. **Steroids**. . ISSN 0039128X. 69:11–12 (2004). doi: 10.1016/j.steroids.2004.09.005.

ARMANINI, Decio; BONANNI, Guglielmo; PALERMO, Mario - Reduction of Serum Testosterone in Men by Licorice. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 341:15 (1999). doi: 10.1056/nejm199910073411515.

AZIMI, Hanieh *et al.* - A review of phytotherapy of acne vulgaris: Perspective of new pharmacological treatments. **Fitoterapia**. . ISSN 0367326X. 83:8 (2012). doi: 10.1016/j.fitote.2012.03.026.

BASSETT, I. B.; PANNOWITZ, D. L.; BARNETSON, R. S. C. - A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. **Medical Journal of Australia**. . ISSN 0025729X. 153:8 (1990). doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126150.x.

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. - Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. **Clinical Microbiology Reviews**. . ISSN 08938512. 19:1 (2006). doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.

CHEN, Wen Chieh; THIBOUTOT, Diane; ZOUBOULIS, Christos C. - Cutaneous androgen metabolism: Basic research and clinical perspectives. **Journal of Investigative Dermatology**. . ISSN 0022202X. 119:5 (2002). doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x.

COLLIER, Christin N. *et al.* - The prevalence of acne in adults 20 years and older. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 01909622. 58:1 (2008). doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.045.

CUNHA, A. Proença Da - Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes ativos e fitoterapia. **Catálogo**. 2007:2007).

ENSHAIEH, Shahla *et al.* - The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo-controlled study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**. . ISSN 03786323. 73:1 (2007). doi: 10.4103/0378-6323.30646.

FEBYAN; WETARINI, Krisnhaliani - Acne Vulgaris in Adults: A Brief Review on Diagnosis and Management. **International Journal of Research and Review (ijrrjournal.com)**. . ISSN 2454-2237. 7:5 (2020).

FRANÇA, Katlein; KERI, Jonette - Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. . ISSN 18064841. 92:4 (2017). doi: 10.1590/abd1806-4841.20175645.

GENERIS FARMACÊUTICA S.A. - Isotretinoína Aurovitas 10 mg cápsulas moles: resumo das características do medicamento (aprovado em 29-03-2021 pelo INFARMED). Lisboa. 2021).

GOLLNICK, Harald - Current Concepts of the Pathogenesis of Acne. **Drugs**. . ISSN 0012-6667. 63:15 (2003). doi: 10.2165/00003495-200363150-00005.

HABESHIAN, Kaiane A.; COHEN, Bernard A. - Current issues in the treatment of acne vulgaris. **Pediatrics**. . ISSN 10984275. 145:2 (2020). doi: 10.1542/PEDS.2019-2056L.

HAMMER, K. A. - Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. **International Journal of Antimicrobial Agents**. . ISSN 18727913. 45:2 (2015). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.011.

KNUTSEN-LARSON, Siri *et al.* - Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. **Dermatologic Clinics**. . ISSN 07338635. 30:1 (2012). doi: 10.1016/j.det.2011.09.001.

KOLBE, Ludger *et al.* - Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: Correlation of clinical potency and in vitro effects. **Archives of Dermatological Research**. . ISSN 03403696. 298:1 (2006). doi: 10.1007/s00403-006-0654-4.

LETAWE, C.; BOONE, M.; PIÉRARD, G. E. - Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. **Clinical and Experimental Dermatology**. . ISSN 03076938. 23:2 (1998). doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00315.x.

LIU, Pei-Feng *et al.* - Propionibacterium acnes in the Pathogenesis and Immunotherapy of Acne Vulgaris. **Current Drug Metabolism**. . ISSN 13892002. 16:4 (2015). doi: 10.2174/1389200216666150812124801.

MAHMOOD, Tariq; AKHTAR, N.; MOLDOVAN, C. - A comparison of the effects of topical green tea and lotus on facial sebum control in healthy humans. **Hippokratia**. . ISSN 11084189. 17:1 (2013).

MALHI, Harsimran Kaur *et al.* - Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. **Australasian Journal of Dermatology**. . ISSN 14400960. 58:3 (2017). doi: 10.1111/ajd.12465.

MOKDAD, Ali H. *et al.* - Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 387:10036 (2016). doi: 10.1016/S0140-6736(16)00648-6.

NAND, P.; DRABU, S.; GUPTA, R. K. - Phytochemical and antimicrobial screening of medicinal plants for the treatment of acne. **Indian Journal of Natural Products and Resources**. . ISSN 09760504. 3:1 (2012).

NASRI, Hamid *et al.* - Medicinal plants for the treatment of acne vulgaris: A review of recent evidences. **Jundishapur Journal of Microbiology**. . ISSN 20084161. 8:11 (2015). doi: 10.5812/jjm.25580.

NICE - Acne vulgaris: management. **NICE Guideline 2021**. 1:June (2021).

OSSA-TABARES, Johana Carolina; LLANOS, Claudia Jimena; GARCÍA, Ana María - Evaluation of tea tree oil physicochemical features and its antimicrobial activity against *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) ATCC 6919. **Biomedica**. . ISSN 25907379. 40:4 (2020). doi: 10.7705/biomedica.5122.

ÖZTEKIN, Coşkun; ÖZTEKIN, Aynure - The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris. **BioPsychoSocial Medicine**. . ISSN 17510759. 14:1 (2020). doi: 10.1186/s13030-020-00190-y.

PAUGAM, C. *et al.* - *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. . ISSN 14683083. 31:9 (2017). doi: 10.1111/jdv.14206.

PLATSIDAKI, Eftychia; DESSINIOTI, Clio - Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes*. **F1000Research**. . ISSN 1759796X. 7:2018). doi: 10.12688/f1000research.15659.1.

RAMAN, A.; WEIR, U.; BLOOMFIELD, S. F. - Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. **Letters in Applied Microbiology**. . ISSN 1472765X. 21:4 (1995). doi: 10.1111/j.1472-765X.1995.tb01051.x.

- RAOUFINEJAD, Kosar; RAJABI, Mehdi - Licorice in the Treatment of Acne Vulgaris and Postinflammatory Hyperpigmentation: A Review. **Journal of Pharmaceutical Care**. . ISSN 2322-4630. (2021). doi: 10.18502/jpc.v8i4.5242.
- SACHDEVA, Silonie - Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**. . ISSN 03786323. 75:1 (2009). doi: 10.4103/0378-6323.45238.
- SAMUELS, Danielle V. *et al.* - Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 83:2 (2020). doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040.
- SHARIFI-RAD, Javad *et al.* - Plants of the Melaleuca Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. **Phytotherapy Research**. . ISSN 10991573. 31:10 (2017). doi: 10.1002/ptr.5880.
- SHARQUIE, Khalifa E.; AL-TURFI, Ihsan A.; AL-SHIMARY, Wathik M. - Treatment of acne vulgaris with 2% topical tea lotion. **Saudi Medical Journal**. . ISSN 03795284. 27:1 (2006).
- THIBOUTOT, Diane - Acne: Hormonal concepts and therapy. **Clinics in Dermatology**. . ISSN 0738081X. 22:5 (2004). doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.010.
- THOMAS, D. R. - Psychosocial effects of acne. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**. . ISSN 12034754. 8:Suppl. 4 (2005). doi: 10.1007/s10227-004-0752-x.
- WILLIAMS, Hywel C.; DELLAVALLE, Robert P.; GARNER, Sarah - Acne vulgaris. In **The Lancet**
- YADAV, Shailendra Kumar; PANJWANI, Dharamveer - A Review on Acne Vulgaris. **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**. . ISSN 0976-7126. 11:6 (2020) 6703–6710.
- YOON, Ji Young *et al.* - Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting P. acnes. **Journal of Investigative Dermatology**. . ISSN 15231747. 133:2 (2013). doi: 10.1038/jid.2012.292.
- ZOUBOULIS, Christos C.; SCHAGEN, Silke; ALESTAS, Theodosios - The sebocyte culture: A model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. **Archives of Dermatological Research**. . ISSN 03403696. 300:8 (2008). doi: 10.1007/s00403-008-0879-5.