

PRINCIPAIS ATIVOS EMPREGADOS NA FARMÁCIA MAGISTRAL PARA TRATAMENTO TÓPICO DA ACNE

CARLA FERNANDA UDA¹.
BRUNA JULIANA WANCZINSKI².

1. Discente do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá Uningá, Unidade de Ensino Superior Ingá Ltda, Uningá, Av. Colombo, 9.727, km 130, 87.070-810, Maringá, PR.
2. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá Uningá, Maringá, PR.

Autor responsável: B.J.Wanszinski.
E-mail: brunajw@gmail.com

INTRODUÇÃO

A acne é uma doença inflamatória crônica, que afeta ambos os sexos. Geralmente se inicia na adolescência e, na maioria dos casos, torna-se menos evidente no final. Acomete os folículos pilossebáceos, ou seja, as unidades compostas por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pêlo rudimentar.

Caracteriza-se pela formação de microcomedões, comedões, pápulas, pústulas ou até nódulos e pseudocistos que podem ou não levar a formação de cicatrizes. A fisiopatologia da acne interfere em vários fatores como: genético, produção de sebo pelas glândulas sebáceas, hiperqueratinização folicular, colonização bacteriana pelo *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) no folículo e liberação de mediadores inflamatórios no folículo e derme adjacente (TEJER & ARRUDA, 2003; THIBOUTOT, 2002; STEINER, BEDIN & MELO, 2003).

A origem da palavra acne é do grego e significa “primavera da vida”, “eflorescência” ou “ponto de elevação”. A Acne é uma dermatose que acomete cerca de 80% da população jovem, sendo mais grave nos homens durante a adolescência, atingindo principalmente face, região anterior e posterior do tórax, porque são áreas com grande quantidade de glândulas.

Alguns aspectos são relevantes na acne, como seu intenso impacto psicossocial, seu grande potencial para evoluir com lesões cicatriciais e desfigurações, tem ainda um importante papel na dermatologia e cosmetologia não apenas pela sua incidência, mas, sobretudo, pelas implicações estéticas, de natureza social que freqüentemente acarreta, sobretudo nas suas formas mais severas.

Geralmente, surge na adolescência, e as pessoas acometidas geralmente buscam o isolamento social, porque é nessa fase que ocorre os relacionamentos sociais mais intensos e o amadurecimento emocional e psicológico. Por isso, deve-se fazer um tratamento físico e acompanhamento psicológico para que dessa forma o indivíduo saiba lidar com a doença e não se afaste do meio social.

Existem muitos produtos disponíveis no mercado para o tratamento da acne, entretanto muitos deles ainda não possuem comprovação científica. Uma das alternativas para o tratamento da acne na farmácia de manipulação é a utilização de substâncias ativas, tais como eritromicina, clindamicina, ácido retinóico, ácido azelaico, ácido benzóico, óleo de melaleuca entre outras veiculadas em formas farmacêuticas de uso tópico (géis, cremes e géis-cremes). Esses princípios ativos são muito prescritos e utilizados na tentativa de tratar e/ou amenizar a acne, melhorando com isso o quadro clínico do paciente.

Este trabalho tem como objetivo apresentar a importância sobre a acne e os diversos tratamentos tópicos disponíveis para o tratamento dessa patologia na farmácia magistral.

REVISÃO DA LITERATURA

A acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea (HASSUN, 2000; MINELLI & NEME, 1998), sendo uma das mais freqüentes disfunções cutâneas apresentando grande quantidade de formulações desde os medicamentos às formulações cosméticas e de higiene corporal (PINTO, et al, 1998). Acomete os folículos pilossebáceos, isto é, as unidades compostas por uma glândula sebácea bem desenvolvida, um pêlo rudimentar (TALARICO, FILHO & HASSUN, 2001) e um canal folicular de abertura larga e profunda, o que facilita a acumulação de sebo, penetração de substâncias externas, condições adequadas para o desenvolvimento de microrganismos saprófitas (PINTO, et al, 1998).

As glândulas sebáceas estão presentes na superfície corporal em diferentes quantidades com exceção na palma das mãos e planta dos pés. No rosto e no dorso existem uma média de 900 glândulas/cm², sendo que no resto do corpo existem uma média de 100 glândulas/cm² (SABBAN & CORDERO, 2003).

A acne é caracterizada pela formação de microcomedões, comedões, pápulas, pústulas e, com menor freqüên-

cia é observada a presença de nódulos, cistos, abscessos e cicatrizes (MINELLI & NEME, 1998).

O microcomedão acontece por acúmulo de corneócitos no infundíbulo sem dilatação folicular visível, porém histológica (STEINER, BEDIN & MELO, 2003). O comedão fechado é a manifestação mais típica da acne, sendo caracterizado por uma lesão puntiforme, microcística e branco-amarelado ou da cor da pele, representando uma dilatação do ducto pilosebáceo.

Já o comedão aberto apresenta-se com uma pequena elevação, de menos de 3 mm de diâmetro com conteúdo duro e negro por causa do depósito de melanina e dificilmente evolui para lesões inflamatórias, a não ser que seja manipulado incorretamente (LÓPEZ & PÉREZ, 2004). É constituído por acúmulo de corneócitos, sebo e colonização do *P. acnes*. Pode ter a presença de *Estafilococos* sp e *Malassezia furfur* na extremidade (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).

A pápula é uma lesão evolutiva do comedão fechado. Assim, este se enriquece e aumenta de tamanho, tendo uma zona eritematosa e sobre elevada com diâmetro que varia de 1 a 5 mm. A mácula é a lesão inflamatória superficial de coloração violeta ou parda, que dura dias ou meses. O nódulo é uma lesão infiltrativa profunda, que constitui uma inflamação de todo o folículo e da derme circulante, recoberto por pele normal, sendo responsável pela maioria das cicatrizes, podendo dar lugar aos abscessos (NOVARTIS, 2008).

A pústula é uma lesão evoluída da pápula, sendo mais branca e profunda, com um ponto purulento central que seca em poucos dias, podendo evoluir para máculas ou cicatrizes residuais. Os cistos são de tamanhos variáveis e com conteúdo purulento, podendo formar cicatrizes. As cicatrizes podem ser deprimidas ou hipertróficas, localizam-se freqüentemente no peito, costas e ângulo mandibular e são típicas da acne nódulo-cística (LÓPEZ & PÉREZ, 2004).

A acne é uma dermatose mais comum em adolescentes (STEINER, 2002; STEINER, BEDIN & MELO, 2003), marcando o início da puberdade (HASSUN, 2000), e adultos jovens (STEINER, BEDIN & MELO, 2003). Ocorre em todas as raças, mas com menos freqüência em orientais e negros (STEINER, 2002). Entre os adolescentes a severidade, freqüência e a tendência a cicatrizes são maiores entre os homens, já no adulto é mais freqüente em mulheres (STEINER, BEDIN & MELO, 2003). É uma inflamação predominante na face e em menor quantidade no dorso (PINTO, et al, 1998).

A importância da acne deve-se a sua alta prevalência, acometendo em média 80% da população entre 11 e 30 anos de idade (FALCOCCHIO, et al, 2006; HASSUN, 2000; MINELLI & NEME, 1998) uma vez que, nessa fase, os folículos pilosebáceos, principalmente os localizados na face e no tronco, tornam-se mais desenvolvidos (TEIXEIRA & FRANÇA, 2007).

A acne tem importância dermatológica e cosmética, possuindo diversas formas de tratamento, algumas com princípios farmacologicamente ativos (caso dos medicamentos de prescrição médica) enquanto outras se apresentam como produtos de higiene e “tratamento cosmético” especificamente aplicável a esta disfunção (PINTO, et al, 1998) e prevenção das seqüelas (STEINER, BEDIN & MELO, 2003). A acne não compromete gravemente a saúde do indivíduo, mas interfere no bem-estar e desenvolvimento emocional, tendo como conseqüência a diminuição da auto-estima e modificações comportamentais (TEIXEIRA & FRANÇA, 2007), causando um grande impacto psicossocial e podendo evoluir para lesões cicatrizes e desfigurantes (HASSUN, 2000).

Um estudo realizado com 60 mulheres com idade média de 26,5 anos avaliou-se o impacto psicológico e comportamental, revelando altas freqüências de expressões como “medo da acne não cessar”, “desgosto por ter acne”, “vergonha por ter o rosto marcado pela acne”, “frustração por tentar tratamento e não obter cura” (TEIXEIRA & FRANÇA, 2007).

As pessoas portadoras de acne podem ter auto-estima diminuída, reclusão social ou depressão, podendo ainda apresentar um distúrbio psiquiátrico devido às suas lesões, como por exemplo, distúrbio obsessivo compulsivo. É importante ressaltar também alguns mitos, tais como dizeres do tipo a acne é causada ou exacerbada por consumo de chocolate, alimentos fritos, muito ou pouco sexo, masturbação excessiva, somente o dermatologista deve tratar a acne, comedões escuros (cravos pretos) são causados por sujeira, espremendo-se os cravos pretos consegue-se livrar deles, o uso de tetraciclina por longo período é perigoso, a acne faz parte da adolescência e desaparece com a idade, todo adolescente com acne necessita utilizar isotretinoína (SALVIANO, 1999).

O conhecimento da etiopatogenia da acne tem como objetivo compreender a doença, tendo como conseqüência uma melhor escolha do tratamento (HASSUN, 2000).

2.1 ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da acne é multifatorial no qual os principais fatores são: genético (STEINER, 2002), produção de sebo pelas glândulas sebáceas, hiperqueratinização folicular, colonização bacteriana do folículo e liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente (HASSUN, 2000).

2.1.1 produção de sebo pelas glândulas sebáceas

A glândula sebácea faz parte do folículo piloso (Figura 1), sendo responsável pela produção de sebo, que é eliminado na superfície da pele (STEINER, 1998). Para que ocorra secreção sebácea é preciso que haja estimulação pelos hormônios sexuais andrógenos produzidos pelas gôn-

nadas e adrenais (HASSUN, 2000; TALARICO FILHO & HASSUN, 2001), principalmente a testosterona (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).

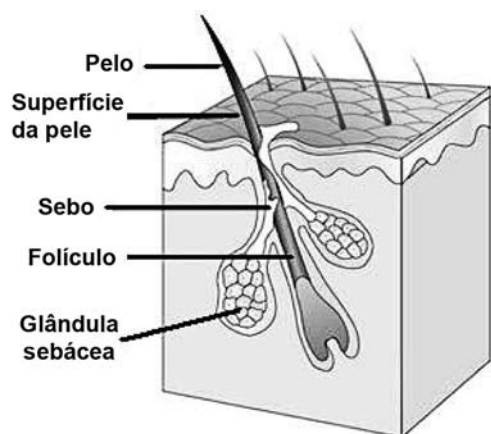


Figura 1. Folículo Piloso

Fonte: BORGES, online, 2008

Com o aumento da produção de sebo, tem-se uma alta taxa de secreção sebácea pela glândula, que está relacionada com a severidade da acne. O aumento da secreção sebácea pode ocorrer por aumento na produção de andrógenos, aumento da disponibilidade de andrógenos livres; diminuição da globulina carreadora dos hormônios sexuais, aumento da resposta do órgão alvo (glândula sebácea) por aumento da atividade da enzima cinco-alfa-redutase (5 α -redutase) na glândula sebácea e aumento da capacidade do receptor intracelular (no sebócito) de se ligar ao andrógeno (HASSUN, 2000; TALARICO FILHO & HASSUN, 2001).

O sebo é composto por uma mistura de lipídios, principalmente, colesterol, esqualeno, cera, ésteres, esteróides e triglicerídeos (STEINER, 2002). Não é bem esclarecido o papel desses lipídios na patogênese da acne, mas sabe-se que alterações na composição e/ou na quantidade da secreção sebácea colaboram no desenvolvimento da doença, alterando tanto a queratinização do ducto glandular quanto a proliferação bacteriana pelo *Propionebacterium acnes* (*P. acnes*).

O que já foi elucidado é que na pele acnéica existem maiores proporções de esqualeno, ésteres da cera e diminuição de ácidos graxos por causa da presença de alguns ácidos graxos livres (HASSUN, 2000; TALARICO FILHO & HASSUN, 2001). E ainda se tem uma diminuição de ácido linoléico, que é essencial para a proteção da parede epitelial glandular, levando a uma hiperqueratose ductal (COSTA, et al, 2007).

O *P. acnes* tem a capacidade de hidrolisar os triglicerídeos no ducto da glândula sebácea, formando ácidos graxos livres e glicerol, que são substâncias comedogênicas, isto é, irritam e rompem o folículo, liberando o seu conteúdo para a derme (LIMA, 2006).

2.1.2 Hiperqueratinização folicular

O ducto folicular é composto de duas porções: a mais distal conhecida também como acroinfundíbulo, contígua à superfície do epitélio e o infrafundíbulo, ou seja, a região entre o epitélio do ducto sebáceo e o epitélio folicular (HASSUN, 2000).

A hiperqueratinização folicular, ou comedogênese, é um fator importante no desenvolvimento da acne, histologicamente corresponde aos microcomedões e clinicamente aos pontos brancos e pretos, ou seja, os comedões fechados e abertos observados na pele. Estudos realizados indicam que se tem uma hiperproliferação dos queratinócitos foliculares na pele com acne.

Acredita-se que a comedogênese se inicia na porção inferior do ducto folicular, infrafundíbulo e esteja relacionada na separação dos queratinócitos ductais, que podem contribuir para sua retenção dentro do lúmen folicular (TALARICO FILHO & HASSUN, 2001). Os fatores responsáveis pela queratinização são alterações intrínsecas das células epiteliais foliculares, fatores comedogênicos do sebo, como esqualeno e alguns ácidos graxos livres (STEINER, 2002).

Os possíveis fatores relevantes na indução da hiperproliferação celular folicular são: na composição sebácea anormal, hormônios e produção de citocinas (HASSUN, 2000).

Na composição sebácea anormal os pacientes apresentam menores quantidades de linoleato no sebo (HASSUN, 2000), podendo induzir ao processo de hiperqueratose ductal (MINELLI & NEME, 1998), assim a parede do comedão fica mais permeável a mediadores do processo inflamatório diminuindo a função de barreira da epiderme (HASSUN, 2000). E ainda os pacientes apresentam um aumento na proporção de ácido esqualeno, que poderia favorecer o processo inflamatório local (MINELLI & NEME, 1998).

Na alteração da produção dos hormônios a enzima 5 α -redutase é responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona, que tem por função modular a secreção sebácea (HASSUN, 2000), sendo cinco vezes mais potente que a testosterona. Existem dois tipos dessa enzima, a I e II, sendo a I responsável pela produção sebácea e está presente em grande quantidade na pele de pessoas com acne e a II encontra-se no folículo pilosebáceo sendo mais relacionada ao hirsutismo e alopecia androgenética (STEINER, 2002). Tem-se demonstrado uma maior atividade da 5 α -redutase, do tipo I, nos queratinócitos infrafundibulares de indivíduos com acne, o que sugere maior capacidade dessas células em produzir andrógenos ativos. Mas ainda não se sabe como esse hormônio afeta a queratinização folicular (HASSUN, 2000).

As citocinas produzidas pelos queratinócitos ductais, principalmente a Interleucina-um-alfa (IL-1 α), indu-

tora da comedogênese, está presente em altos níveis em muitos comedões (TALARICO FILHO & HASSUN, 2001). A flora bacteriana provavelmente não participa do processo inicial da comedogênese (HASSUN, 2000).

2.1.3 Colonização bacteriana do folículo

Os microrganismos presentes na superfície da pele e dos ductos glandulares são *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* e *Malassezia furfur*, sendo o primeiro o mais importante (HASSUN, 2000). Essa bactéria é um comensal que coloniza a unidade pilosebácea, que produz fatores quimiotáticos e moléculas pró inflamatórias responsáveis pela inflamação da acne (OPRICA, et al, 2005).

Com o início da adolescência e com o aparecimento da seborréia, observa-se um aumento na quantidade de *P. acnes*. Porém, não existe relação entre o número de bactérias encontradas na superfície da pele com os ductos das glândulas sebáceas e a severidade da acne (HASSUN, 2000).

O meio ambiente das bactérias é mais importante que o seu número absoluto. Os fatores como tensão de oxigênio, pH e aporte nutricional aumentam o crescimento do *P. acnes* e, conseqüentemente, a produção de substâncias ativas caracterizada por proteases, lipases e fosfatases (HASSUN, 2000).

As lipases hidrolisam os triglicerídeos do sebo, liberando ácidos graxos livres que difundem-se pelo folículo pilosebáceo causando inflamação, observada clinicamente como pápulas-eritematosas. O acúmulo de sebo rompe a parede folicular e, desta forma, tem-se a liberação de material queratino-sebáceo e aumentando o desenvolvimento de bactérias, com a formação de pústulas foliculares, cistos e abscessos (MINELLI & NEME, 1997).

O *P. acnes* libera ainda libera enzimas líticas, que acionam a via do sistema complemento e exacerba o processo inflamatório (STEINER, 2002).

2.1.4 Liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente

As enzimas produzidas pelo *P. acnes* estão envolvidas no processo de ruptura folicular e inflamação dérmica. Além de enzimas, esse microrganismo produz fatores quimiotáticos para neutrófilos e linfócitos, e, por meio de fragmentos de sua parede celular, estimula macrófagos a produzirem interleucina-8 (IL-8), interleucina-um-beta (IL-1 α) e fator de necrose tumoral alfa, cuja ação conjunta constitui interessante teoria para explicar a presença de células inflamatórias nas paredes dos folículos sebáceos (HASSUN, 2000).

Os fatores envolvidos na gênese do processo inflamatório da acne ainda não estão totalmente elucidados. Acredita-se que o dano dérmico resulte da difusão de mediadores biologicamente ativos a partir da ruptura do folículo pilosebáceo (HASSUN, 2000).

Ocorre uma reação imunológica do tipo IV, sendo que, nas pápulas (lesões inflamatórias iniciais), as primeiras células inflamatórias observadas são os linfócitos T auxiliares, e, com a evolução da inflamação para formas mais severas, podendo ocorrer até uma reação do tipo corpo estranho, com presença de macrófagos ou fusão dessas células, chamadas de células gigantes ou multinucleadas (HASSUN, 2000).

Na acne ocorre aumento de anticorpos anti *P. acnes*, que se mostram proporcionais à severidade dessa patologia. Há ativação do sistema complemento pelas vias clássica e alternativa, e não se detectam imunocomplexos circulantes. A imunofluorescência direta de lesões inflamatórias de acne pode apresentar depósitos de imunoglobulina e citocina do tipo 3 (C3) (HASSUN, 2000).

Observam-se respostas variadas do hospedeiro à injeção de *P. acnes* na pele. O real significado desses achados ainda é desconhecido, embora uma possível explicação para a grande variabilidade da severidade da acne possa estar na intensidade da reatividade do hospedeiro ao *P. acnes*, ou seja, a manifestação da acne se deveria também à hipersensibilidade ao *P. acnes* (HASSUN, 2000).

2.1.5 Genético

A hereditariedade é importante devido ao tamanho e a atividade da glândula sebácea. Quando os pais já apresentaram quadro clínico de acne, existe uma maior chance dos filhos apresentarem essa patologia. Em gêmeos idênticos a incidência da doença é alta, considerando tanto a distribuição quanto a severidade (STEINER, 2002).

2.2 TIPOS DE ACNE

2.2.1 Acne não inflamatória

Acne comedoniana ou Grau I (Figura 2): Caracteriza-se por lesões, em sua grande maioria, do tipo comedo, podendo ser observadas algumas pápulas e raras pústulas foliculares (MINELLI & NEME, 1998).



Figura 2. Acne Grau I

Fonte: DERMATOLOGIA, 2008

2.2.2 Acne inflamatória

A acne inflamatória ocorre quando o comedão rompe a parede folicular, ocorrendo uma reação inflamatória resultando clinicamente em pápulas, pústulas, nódulos e cistos (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).

Acne pápulo-pustulosa ou Grau II (Figura 3): Caracteriza-se por comedos abertos, observam-se pápulas, pústulas foliculares e seborréia (MINELLI & NEME, 1998). A intensidade do quadro é variável, com poucas a numerosas lesões e eritema inflamatório também variável (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).



Figura 3. Acne Grau II

Fonte: DERMATOLOGIA, 2008

Acne nódulo-cística ou Grau III (Figura 4): Apresenta-se na forma de todas as lesões referidas a acne e acrescidas de nódulos furunculóides e cistos (MINELLI & NEME, 1998).



Figura 4. Acne Grau III

Fonte: DERMATOLOGIA, online, 2008

Acne conglobata ou Grau IV (Figura 5): Uma forma grave de acne, associada a abscessos e fístulas, que pode evoluir para bridas e quelóides (MINELLI & NEME, 1998). Acomete, geralmente, face, pescoço e tórax. É mais freqüente em homens (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).



Figura 5. Acne Grau IV

Fonte: BELEZZEN, online, 2008

Acne fulminante ou Grau V (Figura 6): Ocorre quando pacientes com acne grau III ou IV apresentam repercussão sistêmica, com febre, poliartralgia, leucocitose, eritema e piora clínica das lesões, decorrente de uma vasculite leu-

cocitoclástica (MINELLI & NEME, 1998). É um tipo muito raro (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).



Figura 6. Acne Grau V

Fonte: BELEZZEN, 2008

2.2.3 Acne variante

Acne neonatal (Figura 7). Está presente nas primeiras seis semanas de vida sendo causada pela ação dos andrógenos maternos. É caracterizada pela presença de comedões fechados e micropápulo-pústulas na região frontal, nasal e malar (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003). Geralmente se resolve espontaneamente ou com tratamento tópico (NOVARTIS, 2008).



Figura 7. Acne neonatal

Fonte: NOVARTIS, 2008

Acne infantil (Figura 8). Apresenta-se entre o terceiro e o sexto mês de vida, é característica na face com lesões inflamatórias sendo mais freqüente no homem, provavelmente devido à secreção precoce de andrógenos gonadais (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);



Figura 8. Acne infantil

Fonte: DERMIS, 2008

Acne no adulto. A acne no adulto pode ser uma continuação da acne da adolescência ou ter início na idade adulta. É mais freqüente em mulher e apresenta menor

número de lesões com pápulo-pústulas quando comparada ao adolescente, além de ser mais comum na região mentoniana e mandibular e ter exacerbação com o ciclo menstrual (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);

Acne andrógena. Presente na Síndrome SAHA, patologia caracterizada por seborréia, acne, hirsutismo, alopecia. Ocorre pela produção excessiva de andrógenos, por doença ovariana ou adrenal (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);

Acne escoriada (Figura 9). Esse tipo de acne é caracterizada por comedões, pápulas, numerosas escoriações e cicatrizes. Observada quase exclusivamente em mulheres, é fundamentalmente de origem neurótica (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);



Figura 9. Acne escoriada

Fonte: BELEZZEN, 2008

Acne por contato. Caracterizada pelo contato com cosméticos (cremes, pomadas e sabões); medicamentos tópicos (veículos, corticóides); por fricção (violino); ocupacional (trabalhadores de indústria química e agricultores) por contato com produtos clorados, óleos e graxas (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);

Acne estival (Figura 10). Apresenta-se na forma de erupções acneiformes no tronco superior após exposição solar, relatada como “acne Majorca”, devido a sua observação em turistas da ilha Majorca (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003);



Figura 10. Acne estival

Fonte: BELEZZEN, 2008

Acne por medicamentos (Figura 11). Esse tipo de acne é freqüentemente produzida por corticóides; anti-concepcionais; halógenos; vitaminas B12, B6, B1 e D2; isoniazida; rifampicina; etionamida; fenobarbitúricos; trimetadiona; hidantoína; lítio; hidrato de cloral; quinina;

dissulfiram; tiouracil; tioureia; ciclosporina sendo caracterizada por erupções acneiformes, geralmente com lesões disseminadas atingindo face, pescoço, tronco e membros (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).



Figura 11.

Acne por medicamentos

Fonte: BELEZZEN, 2008

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da acne é clínico (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003; MINELLI & NEME, 1998; STEINER, BEDIN & MELO, 2003). Observa-se a faixa etária dos pacientes e a distribuição típica das lesões (MINELLI & NEME, 1998), verifica-se a presença de comedões, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados na face, ombros e porção superior do tórax, acompanhados de seborréia. Segundo o número e tipo das lesões, definem-se as formas clínicas ou graus da acne (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).

2.4 TRATAMENTO

Para um melhor resultado do quadro clínico da acne não existe nenhuma dieta específica, mas indica-se uma higiene adequada da pele, que pode ser de duas a três vezes ao dia com sabonetes de limpeza, escolhidos de acordo com o tipo de pele. Orienta-se o paciente para que não manipule as lesões, caso seja necessário, a extração dos comedões deverá ser feita por um profissional treinado e durante o tratamento deve-se sempre utilizar o protetor solar (TALARICO FILHO & HASSUN, 2001).

O tratamento tópico da acne envolve agentes queratolíticos como o ácido retinóico, ácido azeláico, incluindo os antibióticos como a Clindamicina e a Eritromicina, além do Peróxido de benzoíla e o Óleo de melalêuca (STEINER, BEDIN & MELO, 2003).

2.4.1 Peróxido de Benzoíla

O Peróxido de benzoíla é uma substância ativa muito utilizada no tratamento tópico da acne, principalmente nos graus menos avançados dessa patologia (STEINER, BEDIN & MELO, 2003). Esse princípio ativo tem uma ação ceratolítica reduzindo cerca de 40% (GOLLNICK & SCHRAMM,

1998) a produção de ácidos irritantes no folículo (PAIXÃO & DALL'IGNA, 2006). Atua também como um antibiótico tópico, reduzindo 95% do número de *P. acnes* quando aplicado duas vezes ao dia, durante cinco dias (SALVIANO, 1999).

A ação antibacteriana é devido à liberação gradual dos radicais livres de oxigênio (GOLLNICK & SCHRAMM, 1998; BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006), que é capaz de oxidar proteínas bacterianas (SALVIANO, 1999), principalmente as anaeróbicas ou microaerofílicas (BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006).

O efeito anticomedogênico é comparativamente baixo. Com uma biopsia folicular pode-se observar uma redução de 10% dos comedões (GOLLNICK & SCHRAMM, 1998).

O peróxido de benzoíla é parcialmente absorvido após aplicação tópica. Um dos seus metabólitos é o ácido benzóico, que é eliminado pela urina. Entre seus efeitos adversos, incluem-se irritação local e sensibilidade de contato (hipersensibilidade retardada) (PAIXÃO & DALL'IGNA, 2006) e raramente dermatite alérgica de contato (MINELLI & NEME, 1998).

Esse fármaco é contra-indicado para as pessoas com hipersensibilidade ao peróxido de benzoíla. Deve ser utilizado com cautela em lactentes, pois não se sabe se o composto ativo é excretado no leite. A segurança e a eficácia em crianças menores de 12 anos não foi ainda estabelecida (SALVIANO, 1999).

Esse medicamento deve ser somente de uso externo, evitando-se contato com pálpebras, lábios, mucosa e com a pele inflamada (SALVIANO, 1999). Se isso ocorrer, lavar rapidamente com água corrente (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2006). Por ser um agente oxidante, pode descolorir cabelos e tecidos coloridos. Pode ocorrer sensibilização cruzada com derivados do ácido benzóico (por exemplo canela e certos anestésicos tópicos). O uso concomitante com a tretinoína pode causar inchaço significativo na pele (SALVIANO, 1999).

Após alguns dias de aplicação, a pele pode descamar, como se tivesse queimada pelo sol, ocorrendo ardor moderado, ressecamento e vermelhidão. Quando as reações forem exageradas é recomendável a suspensão da aplicação durante alguns dias, podendo ser reiniciada, se não tiverem sido devida à dermatite alérgica (SALVIANO, 1999).

A aplicação de peróxido de benzoíla deve ser feita nas áreas afetadas pela dermatose e o tempo de permanência na pele deve ser aumentado, progressivamente, a cada três ou quatro dias, se houver boa tolerância, sem ocorrência de irritação exagerada ou de qualquer manifestação alérgica importante (SALVIANO, 1999).

O peróxido de benzoíla pode ser utilizado em formulações de uso tópico nas concentrações de 2,5% – 10,0% com a eficácia dependendo do veículo e do solvente. Po-

dendo ser utilizado nas formas farmacêuticas de loções, cremes, sabonetes, sabonetes líquidos e gel em soluções alcoólicas, acetônicas e aquosas (SALVIANO, 1999). Pode ser utilizado uma ou duas vezes ao dia, devendo ter cuidado com a exposição solar e sempre utilizar o filtro solar (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).

2.4.2 Ácido retinóico

O ácido retinóico promove uma grande ação anti-comedogênica, tem um efeito antimicrobiano indireto (GOLLNICK & SCHRAMM, 1998), tem um efeito descamativo que auxilia a penetração de outros princípios ativos antibacterianos (ALCHORNE; PIMENTEL, 2003). E ainda normaliza a queratinização e diminui a produção de sebo (GEJER & REATO, 2003).

Esse fármaco produz vasodilatação dérmica, libera enzimas proteolíticas e hidrolíticas dos lisossomos, levando ao eritema e inflamação, o que leva à sensibilidade aumentada da pele (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003). Pode causar dermatite, descamação e ardências nas primeiras semanas de uso, podendo ser controlados com espaçamento das aplicações (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

Deve ser utilizada, à noite, após a limpeza da pele, nas concentrações de 0,025% – 0,05% em creme ou gel, se necessário, aumentar a concentração gradualmente até 0,1 %. De manhã deve ser feita novamente a limpeza da pele para retirar o produto (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).

Deve-se evitar rigorosamente a exposição solar durante o tratamento com ácido retinóico, porque ele aumenta a absorção de timidina desoxirribose tritiada na superfície da epiderme e no canal folicular, causando irritação (GUIRRO & GUIRRO, 2004). É indicada a proteção com filtros solares com fator de proteção mínima de 15 durante o dia. O tratamento deve ser interrompido quando o paciente for propositalmente expor-se ao sol (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).

O ácido retinóico não deve ser associado ao peróxido de benzoíla, porque este libera oxigênio que reage com as duplas ligações dos retinóides, inativando-as. Se for escolhido a utilização das duas substâncias para o tratamento da acne pode ser feito de forma alternada, creme com ácido retinóico à noite e gel com peróxido de benzoíla pela manhã (BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006).

O ácido retinóico tópico é de difícil de manipulação, porque causa problemas de instabilidade em diversos veículos, é também instável quando estocado, sendo polimerizado em presença de água (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

2.4.3 Ácido azeláico

O ácido azeláico corresponde ao ácido nonanodióico, ou seja, ácido 1, 7-heptanodicarboxílico. Ele inibe o

crescimento de bactérias do gênero *Propionibacterium* sp, que participam do desenvolvimento da acne e impedem a formação de ácidos graxos que estimulam essa doença (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2006).

Essa substância ativa é um ácido dicarboxílico saturado, atóxico, com efeito antibacteriano, antiinflamatório e comedolítico leve (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003). É bacteriostático contra *P. acnes* e normaliza a queratinização (WEBSTER, 2000). *In vitro* inibe a ação da enzima 5- α -redutase (MINELLI & NEME, 1998) que poderia resultar na diminuição da formação da diidrotestosterona (GONTIJO, et al, 1995). E o seu efeito antiinflamatório é devido à inibição da produção do radical hidróxi e superóxido do neutrófilo (WEBSTER, 2000).

O ácido azelaico está indicado na acne de grau I e II, associado ou não a outros agentes tópicos. É utilizado nas concentrações de 10,0% – 20,0% em cremes. Tem efeito discretamente irritativo (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003) que diminui com a continuidade do tratamento (MINELLI & NEME, 1998) e deve manter-se os cuidados com a exposição solar. Não está contra-indicado na gravidez e lactação (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003).

2.4.4 Eritromicina

A eritromicina é um antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos, caracterizada por apresentar diversos anéis lactônicos aos quais se ligam a um ou mais desoxi-açúcares. Foi obtida em 1952 (CARVALHO & CARVALHO, 2006) por Mc Guire e colaboradores nos produtos metabólicos de uma cepa de *Streptomyces erythreus* (CHAMBERS, 2006). Esse antibacteriano consiste de uma mistura de 90% de eritromicina A, 10% de eritromicina B e traços de eritromicina C (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2006).

Esse princípio ativo é usado nas concentrações de 2,0% – 4,0%, na forma de solução, gel (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003), loção ou ainda associada ao peróxido de benzoíla. Tem ação antibacteriana, antiinflamatória, mas não apresenta efeito comedolítico. Raramente causa irritação local ou sensibilização (MINELLI & NEME, 1998), mas pode produzir dermatites de contato e fotodermatites (SAENZ-ANDUAGA & SANCHEZ-SALDANA, 2005). Verificou-se a resistência bacteriana ao *P. acnes* é mais associada à eritromicina quando usada isoladamente (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003), mas pode ser prevenida com a associação com o peróxido de benzoíla, o que inclusive otimiza a eficácia do método terapêutico (MINELLI & NEME, 1998).

A combinação do peróxido de benzoíla com a eritromicina reduz os efeitos de “rash”, eritema e irritação. Mas essa associação causa problemas de estabilidade nas preparações extemporâneas. Para que não ocorra a formação de flocos e um aspecto não homogêneo da formula-

ção, a preparação pode ser feita com a hidroxietilcelulose, também chamada de natrosol ao invés do carbopol 940 por causa da precipitação da eritromicina e aglomeração do peróxido de benzoíla (VERMEULEN, REMON & NELIS, 1999).

O mecanismo de ação da eritromicina baseia-se na sua ação por redução da colonização do *P. acnes*, com significativa diminuição dos ácidos graxos livres, possui também um efeito antiinflamatório direto sobre a síntese de proteínas e diminuem a quimiotaxia de neutrófilos polimorfonucleares (SAENZ-ANDUAGA & SANCHEZ-SALDANA, 2005).

A eritromicina é utilizada para o tratamento da acne moderada, particularmente quando a doença é restrita a face. O primeiro efeito é erradicar o *P. acnes*, assim reduzindo a inflamação. Entretanto, ela interfere, facilitando a síntese de ácidos graxos, tendo um efeito nos comedões (KROWCHUK, 2000).

2.4.5 Clindamicina

A clindamicina é um derivado aminoácido trans-L4-propiligrínico, fixado a um derivado que contém enxofre de uma octose, sendo um congênere da lincomicina (CHAMBERS, 2006).

Esse antibiótico é indicado para o tratamento da acne grau II e III. Sendo utilizado nas concentrações de 1,0% – 2,0% na forma de solução, gel ou creme (BATISTUZZO & ITAYA; ETO, 2006). Pode estar presente associada ao peróxido de benzoíla. Em termos de armazenagem medicamentos contendo esse antibiótico não requer conservação sob refrigeração, desde que o antibiótico mantenha sua atividade até dois meses à temperatura ambiente (SAENZ-ANDUAGA & SANCHEZ-SALDANA, 2005). É mais estável que a eritromicina (MINELLI & NEME, 1998). Em geral, suas propriedades em relação ao uso na acne são as mesmas que da eritromicina (SAENZ-ANDUAGA & SANCHEZ-SALDANA, 2005).

O mecanismo de ação da clindamicina baseia-se na redução das concentrações de ácidos graxos sobre a pele e inibe o desenvolvimento do *P. acnes*. Tem interação com o resorcinol, ácido salicílico, sulfas e isotretinoína, agentes ressecadores, removedores e abrasivos, causando irritação na pele (SAENZ-ANDUAGA & SANCHEZ-SALDANA, 2005). Existem relatos que pode desenvolver colite pseudomembranosa (CARVALHO, 2006).

A Clindamicina é o princípio ativo da fórmula, o propilenoglicol é o adjuvante farmacotécnico do tipo umectante, adjuvante terapêutico do tipo emoliente e ainda agente molhante, já o gel de carbopol é a base para a incorporação do princípio ativo. O gel deve ser aplicado no local afetado à noite com o auxílio de um chumaço de algodão ou cotonete e evitar a exposição solar (BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006).

2.4.6 Óleo de melaleuca

O óleo de melaleuca é um óleo essencial obtido por destilação das folhas e dos ramos da árvore australiana *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae), conhecido como “tea tree”. É constituído por mais de 40 componentes, nos quais pode-se citar: Alfa-pineno, Terpeneol Terpineno, Limoneno, Cineol, entre outros. Começou a ser utilizado na década de 20, na Austrália, como anti-séptico, e depois de várias pesquisas identificaram também sua ação antifúngica. Tem ação antifúngica, anti-séptica e cicatrizante (BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006).

É um óleo muito utilizado para o tratamento de infecções e problemas de pele como por exemplo a acne, porque é um potente germicida sendo eficaz em inibir o crescimento de diversos microrganismos tais como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Streptococcus pyogenes*, *P. acnes*. Essa substância ativa é contra-indicada para pacientes com alergia ao óleo ou aos componentes da formulação (ENSHAIEH, et al, 2007). A concentração usual nas formulações de uso tópico para o tratamento da acne deve ser de 2,0 – 5,0% (BATISTUZZO, ITAYA & ETO, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acne é uma doença inflamatória da glândula sebácea que acomete principalmente a região da face, sendo mais freqüente em adolescentes. É uma patologia que não ameaça o quadro clínico do paciente, mas afeta profundamente a sua integridade psíquica por causar importante alteração da aparência e da auto-estima.

Deve-se levar em conta, portanto, os fatores emocionais que muitas vezes desencadeiam ou agravam a acne. O aspecto físico, em especial o do rosto, se altera no início pelas lesões em atividade e depois pelas conseqüentes cicatrizes permanentes de lesões em geral não tratadas. Os estigmas físicos e psicológicos dessa afecção podem ser prevenidos pelo seu fácil diagnóstico clínico precoce e pela utilização de medicamentos logo no início da doença.

Os efeitos benéficos das substâncias ativas citadas no trabalho em relação à acne tem sido descritos em diversos estudos científicos. Esses estudos confirmam que as substâncias apresentam ações minimizadoras da acne, no entanto é indispensável combater o fotoenvelhecimento desencadeante e utilizar sempre filtro solar como forma de prevenção. Contudo, a indústria farmacêutica e cosmética tem contribuído de forma significativa no controle e tratamento da acne por meio de pesquisas e desenvolvimento de diversas substâncias ativas para amenizar e/ou de evitar essa patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCHORNE, M. M. de A.; PIMENTEL, D. R. N.. Acne. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 60, p. 165-172, 2003.
- BATISTUZZO, J. A. de O.; ITAYA, M.; ETO, Y.. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3ed. São Paulo: Tecnopress, 2006, p. 501-584.
- BELEZZEN, Disponível em <http://www.belezzen.com.br/belezzen/content/view/71/2/>. Acesso em 28 abr. 2008.
- BORGES, J. C. Disponível em <http://cienciahoje.uol.com.br/images/ch%20on-line/colunas/celulas/90875b.jpg>. Acesso em 11 jul. 2008.
- CARVALHO, F. L. de Q.. Lincosaminas, Tetraciclina e Cloranfenicol. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 996-1001.
- CARVALHO, R. D. S.; CARVALHO, W. A.. Eritromicina. Azitromicina e Claritromicina. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 996-1001.
- CHAMBERS, H. F. Inibidores da Síntese de Proteínas e Agentes Antibacterianos Diversos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L.. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11ª ed. trad. Carlos Henrique de Araújo Cosendey, Márcio Moacyr Vasconcelos, Patrícia Voleix, Sérgio Setúbal. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 1055-1031.
- COSTA, A.; et al. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. **An. Bras. Dermatol.** São Paulo, v. 82, n. 2, p. 129-134, 2007.
- DERMATOLOGIA. Disponível em <http://www.dermatologia.net/neo/base/doencas/acne.htm>. Acesso em 26 abr. 2008.
- DERMIS. Disponível em <http://www.dermis.net/bilder/CD088/550px/img0065.jpg>. Acesso em 28 abr. 2008.
- ENSHAIEH, S.; et al. Eficácia do óleo de melaleuca 5% na acne vulgar leve a moderada: um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo. **J. Dermatol. Indian.** v. 73, n. 1, p. 22-25, 2007.
- FALCOCCHIO, S.; et al. *Propionibacterium acnes* GehA Lipase, an Enzyme Involved in Acne Development, can be Successfully Inhibited by Defined Natural Substances. **J. Mol. Catal.** v. 40, v.4, p. 132-137, jun. 2006.
- GEJER, D.; REATO, L. de F. N.. Acne Juvenil. **Rev. Paul. Pediatria**, São Paulo, v. 21, n. 2 p. 95-98, 2003.
- GOLLNICK, H.; SCHRAMM, M.. Topical Therapy in Acne. **J. Eur. Acad. Dermatol. and Venereol.** Germany, v. 11, v. 81, p. 88-92, 1998.
- GONTIJO, B.; et al.. Ácido Azelaico no Tratamento da Acne vulgar Leve e Moderada: experiência clínica e brasileira. **An. Bras. Dermatol.** São Paulo, v. 10, n.6, p. 571-522, 1995.
- GUIRRO, E. C. de O.; GUIRRO, R. R. de J. Cosmetologia. In: _____. **Fisioterapia dermatológica – funcional**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2004, p. 425-436.

- HASSUN, K. M.. Acne: etiopatogenia. **An. Bras. Dermatol.**, São Paulo, v. 75, n. 1, , p. 7-13, 2000.
- KOROLKOVAS, S. A.; FRANÇA, F. F. de A. C. de. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 13ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 19.15-19.17.
- LIMA, L. A. F. de. Acne na mulher adulta e tratamento. **Rev. Med. Santa Casa de Maceió**. Maceió, v. 1, n. 1, p. 26-29, 2006.
- LIMA, R. B; et al.. Disponível em <http://www.dermatologia.net/neo/base/doencas/acne.htm>. Acesso em 26 abr. 2008.
- LÓPEZ, M. C. de H.; PÉREZ, J. M. P. Acné: orientación diagnóstico-terapéutica. **Pediatr. Integral**. Venezuela, v. 8, n. 3, p. 235-242, 2004.
- MINELLI, L.; NEME, L. Acne Vulgar. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 55, n. 7, p. 534-537, 1998.
- NOVARTIS. Disponível em <http://www.sepeap.es/libros/avancesdermatologia/unidad07.pdf>. acesso em 06 jun. 2008.
- OPRICA, C.; et al.. Genetic Basis of Resistance in *Propionibacterium acnes* Strains Isolated from Diverse Types of Infection in Different European Countries. **Anaerobe**. v. 11, p. 137-143, 2005.
- PAIXÃO, A. P.; DALL'IGNA, S. H.. Farmacoterapia Dermatológica. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 1213-122.
- PINTO, P.; et al. Estudo da Eficácia Biológica *in vitro* de Formulações "anti-acne". **Rev. Port. Farm.**, v. 48, n. 1, p. 1-8, 1998.
- SABBAN, E. C.; CORDERO, A.. Acné: nuevas tendendias. **Arch. Arg. Dermatol**. v. 53, p. 107-117, 2003.
- SAENZ-ANDUAGA, E.; SANCHEZ-SALDANHA, L.. Antibióticos tópicos. **Derm. peru.** v. 15, n. 1, p. 5-18, 2005.
- SALVIANO, P. A.. Peróxido de Benzoíla no Tratamento Tópico do Acne Vulgar: atualização bibliográfica. **Rev. Bras. Med**. v. 56, n. 8, p. 804-808, 1999.
- STEINER, D.. Acne na Mulher. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, n. 3, p. 135-140, 2002.
- STEINER, D.; BEDIN, V.; MELO, J. S. J.. Acne Vulgar. **Rev. Bras. Med.**, v. 60, n. 7, p. 489-495, jul. 2003, ISSN 0034-7264.
- STEINER, D.; BEDIN, V.; MELO, J.S.J. Acne vulgaris, **Rev Bras Med** Edição: Jul 2003 (60) 7, 489-496.
- STEINER¹, D..Hiperandrogenismo e a repercussão na pele. **An. Bras. Dermatol.**, v. 77, n. 2, p. 129-142, mar./abr. 2002.
- TALARICO FILHO, S.; HASSUN, K. M.. Acne. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, ed. esp., p. 17-22, dez. 2001, ISSN 0034-7264.
- TEIXEIRA, M. A. G.; FRANÇA, E. R. de.. Mulheres adultas com acne: aspectos comportamentais, perfis hormonal e ultrasonográfico ovariano. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**. v. 7, n. 1, p. 39-44, jan./mar. 2007, ISSN 1519-3829.
- TEJER, D.; ARRUDA, A.C.M. *Juvenile acne*, **Rev. Pediatria Mod.**, 2003; 39 (9): 309-314.
- THIBOUTOT D. Acne: 1991-2001. **J. Am. Acad. Dermatol**. 2002; 47:109-117.
- VERMEULEN, B; REMON, J. P.; NELIS, H. The Formulation and Stability of Erythromycin – Benzoyl Peroxide in a Topical Gel. **Int. J. Pharm**. v. 178, p. 137-141, 1999.
- WEBSTER, G.. Combination Azelaíco Acid Therapy for Acne vulgaris. **J. Eur. Acad. Dermatol**. v. 43, n. 2, p. 847-850, 2000.