

OS PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS MAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO TÓPICO E SISTÊMICO DA ACNE

THE PHARMACOLOGICAL PRINCIPLES MAINLY USED IN THE TREATMENT OF ACNE TOPICAL AND SYSTEMIC

CARLA FERNANDA UDA. Aluna do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica da Faculdade INGÁ.

ROGÉRIO TIYO. Professor e Coordenador do Curso de Farmácia da Uningá, Gestor do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica da Faculdade INGÁ .

Endereço para correspondência: Rogério Tiyo, Av. Colombo, 9727 KM 130 - CEP: 87070-810 - Maringá – Paraná. rtiyo@uol.com.br

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito dos principais ativos tópicos e sistêmicos utilizados para o tratamento da acne. Essa doença acomete os folículos pilosebáceos da região da face, costas e tórax principalmente na fase da adolescência. Sua fisiopatologia se baseia na colonização bacteriana infundibular, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização infundibular e inflamação folicular e dérmica adjacente. Existem diversos ativos disponíveis para o tratamento dessa patologia, tanto agentes tópicos ou sistêmicos, como o peróxido de benzoíla, clindamicina e eritromicina que são antibióticos tópicos, a doxaciiclina e a monociclina que agem sistemicamente e a isotretinoína que é considerada o padrão ouro para essa patologia. Contudo, a indústria farmacêutica tem contribuído tanto no tratamento como em medidas para amenizar a acne, através de pesquisas e desenvolvimento de fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Acne. *Propionibacterium acnes*. Tratamento.

ABSTRACT

The aim of this study was to do a review of the literature reporting the mainly actives used for topical and systemic treatment of the acne. This disease affects the pilosebaceous follicles in the region of the face, back and chest especially during adolescence. Its pathophysiology is based on the bacterial colonization infundibular, sebaceous overproduction, and inflammation hyperkeratinization infundibular follicular and dermal covering. There are several actives available for the treatment of this pathology, either systemic or topical agents such as benzoyl peroxide, clindamycin and erythromycin which are topical antibiotics, and still has monociclina and doxycycline that act systemically and that isotretinoin is considered the gold standard for this pathology . However, the pharmaceutical industry has contributed much to treat as measures to alleviate acne, through research and drug development.

KEYWORDS: Acne. *Propionibacterium acnes*. Treatment.

INTRODUÇÃO

A acne é a desordem de pele mais comum do homem que acomete 80% dos indivíduos em toda a vida (NAKATSUJI *et al.*, 2009). É uma doença inflamatória genética-hormonal dos folículos pilossebáceos da face, das costas e do torax. Frequentemente, surge na puberdade quando a estimulação androgênica promove a hiperprodução de sebo, com hiperqueratinização folicular, colonização de bactérias gram-positiva (*Propionibacterium acnes*) e inflamação local (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009). Tem como característica a presença de comedões (botões de queratina na abertura do ducto sebáceo), pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e cistos (LEAL *et al.*, 2008). A acne tem patogenia multifatorial que engloba diferenciação folicular anormal, aumento da cornificação, aumento da secreção sebácea e atividade seborréica mediada por hormônios androgênicos, hipercolonização bacteriana e reação inflamatória e imunológica do hospedeiro (GANCEVINCIENE *et al.*, 2009). Como é uma doença com ação prolongada e muitas vezes desfigurante, a acne deve ser tratada logo no início, para reduzir a produção de gordura, diminuir a colonização *Propionibacterium acnes*, de modo a evitar sequelas. Existem várias intervenções disponíveis para o tratamento dessa patologia como apresentações tópicas, sistêmicas e intralesionais. A acne também tem um efeito negativo sobre a auto estima e a qualidade de vida dos pacientes, resultando em cicatrizes físicas e consequências emocionais (RIGOPOULOS *et al.*, 2010). Para o tratamento tópico utiliza-se retinóides tópicos e antimicrobianos. Os retinóides tópicos atuam normalizando a maturação do epitélio folicular, reduzindo a inflamação e melhorando penetração de outros medicamentos tópicos. O ácido retinóico é um agente comedolítico, isto é, elimina os comedões existentes e impede a formação de novos. Os antimicrobianos tópicos são o alicerce no tratamento da acne. Eles diminuem as populações de *P. Acnes* e são eficazes no tratamento de lesões inflamatórias (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009). Este trabalho teve como objetivo relatar os principais ativos utilizados no tratamento tópico e sistêmico da acne.

A acne é uma doença muito frequente no Brasil que chega a totalizar 14% das consultas dermatológicas, acomete ambos os sexos, diferentes etnias e todas as faixas etárias, predominando nas primeiras décadas de vida. Sugere-se que essa doença esteja relacionada com o estágio puberal do que com a idade cronológica, mesmo assim, em pacientes do sexo masculino espera-se uma regressão entre os 20 e 25 anos. Já as mulheres podem continuar com o problema durante a vida adulta. Com estudos observacionais Collier *et al.*, (2008) identificaram prevalência de queixa de acne em 51% das mulheres entre 20 e 29 anos. Goulden *et al.*(1997) analisaram 200 registros de pacientes com acne entre 25 e 55 anos, e verificaram que 76% eram mulheres e que, em 82% dos casos havia persistência da acne na adolescência. Mas por outro lado Poli *et al.*, (2001) observaram que 59% com esse perfil constatando que a prevalência só se reduzia após os 45 anos (SCHMITT *et al.*, 2009).

Os ativos tópicos constituem o único tratamento em muitos pacientes com acne e fazem parte do esquema terapêutico em quase todos que apresentam essa patologia. O tratamento tópico é o suficiente para acne com comedões. Em caso de acne mais grave, o tratamento tópico pode ser combinada com o sistêmico. Agentes contendo enxofre ou resorcinol foram utilizados especialmente na primeira parte do século 20. Ácido salicílico, um agente queratolítico, era popular durante algum tempo. Nos dias atuais, os agentes mais populares de tópico são os retinóides, o peróxido de benzoíla, ácido azeláico, e antibióticos tópicos (NILFROUSHZADEH *et al.*, 2009).

A acne pode ser classificada em quatro tipos de acordo com o grau de severidade e localização: Grau I tem a presença de comedões, oleosidade da pele e poros dilatados e com localização principal na face; Grau II tem como características pápulas e pústulas, manifesta-se principalmente na face; Grau III apresenta nódulos e cistos, apresentando-se na face; Grau IV tem a presença de nódulos e cistos, manifestando-se principalmente na face, colo e dorso (LEITE JÚNIOR & LEITE, 2005).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da acne é baseada na colonização bacteriana infundibular, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização infundibular e inflamação folicular e dérmica adjacente.

Colonização bacteriana infundibular

A acne tem causa multifatorial, mas acredita-se que o *Propioniumbacterium acnes* tem um importante papel na promoção da inflamação nessa doença (SEIDLER; KIMBALL, 2010). O *P. Acnes* é uma bactéria gram-positiva, geralmente pleomórfico, do tipo bacilo, (SÖDERQUIST *et al.*, 2009), anaeróbico, do gênero *Corynebacterium*, faz parte da microbiota normal da pele. Com a hiperprodução sebácea pela glândula, ocorre a proliferação dessa bactéria, favorecendo o aparecimento da acne (COSTA *et al.*, 2008). Essa bactéria instala-se na glândula sebácea e seu metabolismo enzimático promove, por hidrólise dos triglicérides, a liberação de substâncias irritantes que, atuam como quimiotáticos para as células do sistema imunológico. Quando este quadro esta presente observa-se a presença de pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e cistos inflamatórios, que caracterizam acne moderada a severa (LEITE JÚNIOR & LEITE, 2005).

Hiperprodução sebácea

O sebo no indivíduo normal é constituído por 57,5% de triglicerídeos e ácidos graxos livres, 26% de ésteres de cera, 12% de esqualeno, 3% de ésteres de colesterol e 1,5% de colesterol. O sebo junto com os lipídeos da queratinização constituem o filme lipídico da superfície cutânea. No final da primeira infância ocorre um aumento fisiológico na taxa de secreção sebácea, em ambos os sexos, devido ao início da produção estrogênica adrenal, sendo maior entre os homens. A partir da adolescência tem-se um decréscimo da secreção, acentuando-se após os 50 anos, principalmente entre as mulheres. O sebo dos indivíduos acnéicos é alterado em relação aos não acnéicos. Em ambos os sexos, a proporção de ácidos graxos livres (11-18%), esqualeno (10-12%), colesterol e seus estéres (juntos, menor que 5 %), triglicerídeos (46-52%) e estéres de cera (20-26%) (COSTA *et al.*, 2008).

Hiperqueratinização infundibular

A hiperqueratinização folicular é decorrente da hiperproliferação dos ceratinócitos e/ou separação inadequada dos corneócitos ductais que leva a comedogênese, sendo um dos fatores etiopatogênicos mais importantes da acne. O ácido linoléico que é um ácido graxo essencial tem importante papel na manutenção da função de barreira epidérmica, modulação do metabolismo eicosanóico e dos sinais celulares. A alteração na barreira epidérmica facilita na derme a penetração de organismos e ácidos graxos pró-inflamatórios presentes no sebo, dessa maneira promovendo infecção e inflamação (COSTA *et al.*, 2008).

Inflamação folicular e dérmica adjacente

A alteração na capacidade da barreira epidérmica encontrada nos pacientes acnéicos é o facilitador do surgimento da inflamação periglandular dérmica, graças a passagem de substâncias irritantes do lúmen glandular para essa região, principalmente por ação dos ácidos graxos livres. Indivíduos com acne possuem uma maior velocidade de secreção de sebo, levando a um aumento cumulativo dos ácidos irritantes na superfície cutânea (COSTA *et al.*, 2008).

Tratamento

Os principais ativos utilizados no tratamento da acne são peróxido de benzoíla, antibióticos tópicos e orais, isotretinoína.

Peróxido de benzoíla

O peróxido de benzoíla é um agente tópico de primeira escolha para o tratamento da acne moderada, e na acne severa é utilizado em combinação com antibióticos sistêmicos e isotretinoína. O principal mecanismo de ação é ter uma atividade antibacteriana leve e pode ter efeito antiinflamatório e comedogênico (NAKATSUJI *et al.*, 2009). A ação bactericida ocorre através da oxidação, levando a liberação de oxigênio altamente reativos intermediários que oxidam proteínas na membrana celular das bactérias (TANGHETTI & POPP, 2009). Esse medicamento muitas vezes causa secura e irritação da pele, o que pode ser minimizado diminuindo a concentração para o limite de tolerância. Além disso, pode manchar roupas e cabelo, mas ainda é considerado seguro e bem aceito pelos pacientes (SHAW & KENNEDY, 2007). O peróxido de benzoíla é utilizado em formulações tópicas nas concentrações de 2,5% - 10,0% sendo a eficácia dependente do veículo e do solvente (SALVIANO, 1999). Pode ser utilizado uma ou duas vezes ao dia, devendo ter cuidado com a exposição solar (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003). Existem diferentes concentrações de peróxido de benzoíla, mas não existem dados que comprovem que concentrações elevadas sejam mais eficazes. Sabe-se que com a concentração de 2,5 a 10 % ocorre uma redução considerável de *P. acnes*. Um estudo encontrou equivalência terapêutica entre 2,5%, 5% e 10 % em gel e uma menor taxa de irritação em 2,5% (WEBSTER & GRABER, 2008). Especialistas recomendam que a terapia com o peróxido de benzoíla deva ser iniciada simultaneamente com os antibióticos ou no máximo após 2 meses (DEL ROSSO & KIM, 2009).

Antibióticos tópicos e sistêmicos

A eritromicina e clindamicina pertencem a família dos macrolídeos e são utilizadas para o tratamento da acne. Elas exercem seu efeito antibacteriano através da ligação irreversível a subunidade 50S ribossomal, inibindo a translocação durante a síntese protéica. A eritromicina oral é administrada 500mg duas vezes ao dia e deve ser ingerida juntamente com alimentos devido ao desconforto gastrointestinal. Por ser um inibidor do sistema citocromo P450, pode reduzir a depuração de teofilina, varfarina, carbamazepina e ciclosporinas. A clindamicina é mais utilizada topicamente, porque o uso oral causa diarreia e diminui o *Clostridium difficile* no trato gastrointestinal, causando colite pseudomembranosa (WEBSTER & GRABER, 2008). Topicamente a eritromicina é utilizada na concentração de 2 a 4% ou associada ao peróxido de benzoíla (ALCHORNE & PIMENTEL, 2003). Já a clindamicina tópica é utilizada na concentração de 1 a 2% em solução, gel ou creme ou também associada ao peróxido de benzoíla (BATISTUZZO *et al.*, 2006). Esses dois ativos na forma tópica foram utilizados para o tratamento da acne por décadas, mas nos últimos 15 anos se tornaram menos eficazes devido a resistência pelo *P. acnes*. Os pacientes possuem bactérias geneticamente resistentes em sua microbiota da pele e os grupos se expandem com o uso da monoterapia. Estudos e a experiência clínica comprovam que essa resistência pode ser combatida com o uso combinado com o peróxido de benzoíla (OLUTUNMBI *et al.*, 2008; WEBSTER & GRABER, 2008), otimizando a eficácia do antibiótico e reduzindo a emergência de cepas menos sensíveis *P. acnes* (TANGHETTI & POPP, 2009). Estudos realizados nos estados Unidos demonstraram um aumento na resistência em 20% do *P. acnes* a eritromicina e clindamicina em 1988, 38% em 1993, 49% em 1995 e 62% em 1996 (DEL ROSSO & KIM, 2009).

A família das tetraciclinas que são a doxiciclina e a minociclina são antibióticos sistêmicos utilizados no tratamento da acne, devido a seu modo de ação, elas reduzem a população de *P. Acnes* e também atuam como antiinflamatório. Estas drogas exercem sua função antibacteriana bloqueando a subunidade 30S ribossomal, assim durante a tradução inibem a síntese protéica (WEBSTER & GRABER, 2008). A dose é de 100 mg duas vezes ao dia sem a ingestão de alimento. A minociclina tem a vantagem de causar menos resistência ao *P. Acnes*, porém a desvantagem de causar uma pigmentação azulada na pele (SHAW & KENNEDY, 2007).

Isotretinoína

A isotretinoína ou 13-cis-retinóico foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1982 para o tratamento da acne nódulo-cística. O mecanismo de ação ainda não está bem elucidado, mas acredita-se que afeta todos os quatro fatores patogênicos da acne, isto é, ela é comedolítica, reduz o tamanho das glândulas sebáceas (até 90%) e diminui a produção de sebo, o que inibe o *P. acnes* e sua capacidade de provocar a inflamação. A glândula sebácea é particularmente sensível a este retinóide. (BRELSFORD & BEUTE, 2008). Os seus efeitos colaterais mais comuns são secura e lesão da pele e mucosas, dores musculares e cansaço. Com menor frequência, porém mais graves são, a hepatite e a hiperlipidemia além de ser um potente teratogênico (SHAW & KENNEDY, 2007). A contra indicação absoluta é o uso durante a gravidez, já que esta droga causa teratogenicidade. Para a prescrição da isotretinoína são obrigatórios o exame clínico dermatológico minucioso e a avaliação laboratorial inicial, dentre esses, exame hematológico completo e dosagens de colesterol e frações, triglicerídes e transaminases hepáticas. No seguimento, o paciente deve fazer exame clínico mensal ou sempre que necessário, controle laboratorial quando existem alterações que o justifiquem e, para as mulheres, prescrição de anticoncepcionais orais se houver risco de gravidez (SAMPAIO & BAGATIN, 2008). Inicialmente a dosagem é de 0,5 mg/kg/dia, divididos em duas doses. Após um mês de tratamento a dose é ajustada de acordo com a resposta clínica e nível de tolerância ao tratamento. O intervalo terapêutico varia de 0,5-1 mg/kg/dia. A duração do tratamento varia entre 15 a 20 semanas, com dose total cumulativa de 120 a 150 mg/kg/dia. Doses superiores a 150 mg/kg/dia não oferecem qualquer benefício clínico (RIGOPOULOS *et al.*, 2010). Dois estudos demonstraram que o uso de isotretinoína na dose de 0,5-0,75 mg/kg/dia aplicada toda semana por seis meses foi uma escolha segura e eficaz para pacientes com acne leve a moderada. Embora alguns pacientes tenham apresentado uma recaída um ano após o tratamento (RIGOPOULOS *et al.*, 2010).

Tratamento de diferentes tipos de lesões

Comedão

O comedão é a primeira lesão patológica da acne. Existem os comedões abertos e fechados que podem ser tratados com agentes tópicos com efeito direto sobre a queratinização promovendo o desprendimento das camadas externas da epiderme. Para este tipo de lesão os retinoides tópicos são os de primeira escolha. Os macromedões são grandes comedões fechados que respondem mal ao tratamento convencional, necessitando substâncias especiais (SHAW; KENNEDY, 2007).

Pápulas e pústulas

As pápulas e pústulas ocorrem devido a uma resposta inflamatória do hospedeiro ao comedão colonizado por *P. acnes*. São tratados com agentes antiinflamatórios e antibióticos (SHAW; KENNEDY, 2007).

Nódulos e cistos

Os nódulos e cistos acnéticos são pústulas profundas ao invés de cistos. Eles apresentam uma reação inflamatória muito rápida que deixa cicatriz. O tratamento é baseado em retinóides sistêmicos, lesões de longa data podem responder a injeções de corticóide. Ocasionalmente podem ocorrer cistos verdadeiros, decorrentes da interrupção dos folículos pilossebáceos. Estes podem necessitar de excisão (SHAW; KENNEDY, 2007).

REFLEXÕES

A acne é uma doença que acomete os folículos pilossebáceos, principalmente na adolescência, devido a estimulação hormonal. Existem diversas formas de tratamento, mas a escolha do princípio ativo deve ser feita mediante a gravidade da doença e estudos comprovam ações minimizadoras para a acne. As substâncias citadas no trabalho foram descritas por outros pesquisadores, confirmando a sua eficácia no tratamento da acne. E ressalta-se que uma terapia combinada de peróxido de benzoíla e antibiótico tópico é a mais adequada devido a resistência do *P. acnes*.

BIBLIOGRAFIA

1. ALCHORNE, M. M. de A.; PIMENTEL, D. R. N.. **Acne. Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 60, ed. esp., p. 165-172, 2003.
2. BATISTUZZO, J. A. de O.; ITAYA, M.; ETO, Y.. **Formulário Médico Farmacêutico**. 2ª ed. São Paulo: Tecnopress, 2002, p. 228, 229, 233, 382, 386, 409, 422, 462.
3. BRELSFORD, M.; BEUTE, T. C. Prevent and managing the side effects of isotretinoin. **Semin. Cutan. Med. Surg.** v. 27, p. 197-206, 2008.
4. COLLIER, C. N.; et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. **J. Am. Acad. Dermatol.** v. 58, p. 56-59, 2008.
5. COSTA, A.; ALCHORNE, M. M. De A.; GOLDSCHMIST, M. C. B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **An. Bras. Dermatol.**, v. 83, n.5, p.451-459, 2008.
6. DEL ROSSO, J. Q.; KIM, G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. **Dermatol. Clin.** v. 27, p. 33-42, 2009.
7. GANCEVINCIENE, R. et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. **Dermato-Endocrinology**, v.1 n.3. p.170-176, 2009.
8. GOULDEN, V.; CLARK, S. M.; CUNLIFFE, W. J. Post-adolescent acne: a review of clinical features. **Br. J. Dermatol.** v. 136, p. 66-70, 1997.
9. LEAL, L. B. et al. Desenvolvimento tecnológico de preparações tópicas de isotretinoína. **Rev. Bras. Farm.**, v.89, n.4, p.327-332, 2008.
10. LEITE JÚNIOR, A. C.; LEITE, A. C. Benefícios da isotretinoína no tratamento da acne nódulo-cística em pacientes hiperandrogênicas deviso à síndrome dos ovários policísticos. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v.33, n.5, p.211-218, 2005
11. NAKATSUJI, T. et al. Antimicrobial Property of Lauric Acid Against *Propionibacterium acnes*: Its Therapeutic Potential for Inflammatory Acne Vulgaris. **J. Invest. Dermatol.**, v.129, n.10, p.2480–2488, 2009.
12. NILFROUSHZADEH, M. A.; et al. Clindamycin lotion alone versus combination lotion of clindamycin phosphate plus tretinoin versus combination lotion of clindamycin phosphate plus salicylic acid in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris: A randomized control trial. **Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.** v. 75, p. 279-282, 2009.
13. OLUTUNMBI, Y.; PALEY, K.; ENGLISH III, J. C. Adolescent female acne: etiology and management. **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.**, v. 21, p. 171-176, 2008.
14. POLI, F., DRENO, B., VERSCHOORE, M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.** v. 15, p. 541-545, 2001.
15. RIGOPOULOS, D.; LARIOS, G.; KATSAMBAS, A. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, v. 28, p. 24-30, 2010.
16. 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.
17. SAMPAIO, S. A. de PRADO; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **An. Bras. Dermatol.** v. 83, n. 4, p. 361-367, 2008.

18. SCHMITT, J. V.; MASUDA, P. Y.; MIOT, H. A. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. **An. Bras. Dermatol.** v. 84, n. 4, p. 349-354, 2009.
19. SEIDLER, E. M.; KIMBALL, A. B. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.63, n.1, p.52-62, 2010.
20. SHAW, L.; KENNEDY, C. The treatment of acne. **Paediatrics and Child Health**, v.17, n.10, p.385-389.
21. SILVA JÚNIOR, E. D.; et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n.3, p.186-189, 2009.
22. SÖDERQUIST, B.; HOLMBERG, A.; UNEMO, M. Propionibacterium acnes as aetiological agent of arthroplastic and osteosynthetic infections—Two cases with specific clinical presentation including formation of draining fistulae. **Anaerobe**, v.16, p.304-306, 2010.
23. TANGHETTI, E. A.; POPP, K. F. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. **Dermatol. Clin.**, v.27, p. 17-24, 2009.
24. WEBSTER, G. F.; GRABER, E. M. Antibiotic Treatment for acne vulgaris. **Semin. Cutan. Med. Surg.**, v. 27, p. 183-187, 2008.