

Campus Realengo

Graduação em Farmácia

Marina de Alcântara Ramos de Oliveira

Principais classes de ativos de uso tópico utilizados no tratamento da acne: uma breve revisão

Rio de Janeiro

2024

MARINA DE ALCÂNTARA RAMOS DE OLIVEIRA

**PRINCIPAIS CLASSES DE ATIVOS DE USO TÓPICO
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ACNE: UMA BREVE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^a Dr^a Ana Ferreira Ribeiro

Rio de Janeiro
2024

O48p Oliveira, Marina de Alcântara Ramos de
Principais classes de ativos de uso tópico utilizados no
tratamento da acne: uma breve revisão / Marina de Alcântara
Ramos de Oliveira - Rio de Janeiro, 2024.
47 f. : il.

Orientação: Ana Ferreira Ribeiro.
Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado
em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2024.

1. Acne. 2. Cutibacterium acnes. 3. Tratamento. 4. Produtos
dermatológicos. I. Ribeiro, Ana Ferreira, **orient.** II. Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro.
III. Título

CDU 615

MARINA DE ALCÂNTARA RAMOS DE OLIVEIRA

PRINCIPAIS CLASSES DE ATIVOS DE USO TÓPICO UTILIZADOS NO
TRATAMENTO DA ACNE: UMA BREVE REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 12 / 09 / 2024.

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente



ANA FERREIRA RIBEIRO

Data: 13/09/2024 11:28:02-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dsc. Ana Ferreira Ribeiro (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Documento assinado digitalmente



EDUARDO RODRIGUES DA SILVA

Data: 13/09/2024 12:13:05-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. DSc. Eduardo Rodrigues da Silva (Membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Documento assinado digitalmente



MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO

Data: 15/09/2024 18:55:38-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. DsC. Mariana Martins Gomes Pinheiro (Membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a todos aqueles que me guiam, fortalecem a minha fé e jamais me abandonam.

A minha mãe, Dione, que não está mais entre nós e que se estivesse aqui sem dúvidas estaria tão feliz quanto eu por mais uma etapa concluída. Agradeço imensamente por ter me ensinado tanto e por ter sido tão presente, amorosa e ter me motivado a sonhar. Nessa vida tivemos pouco tempo juntas, mas foi o suficiente para que em nenhum dia desde a sua partida me esquecesse do que vivemos.

A minha irmã, Mariana, que tão cedo assumiu a responsabilidade de me criar e que sempre se fez presente sem nunca soltar a minha mão. Sempre dedicada, responsável e firme quando necessário, nunca deixou de me motivar e de sonhar comigo, mesmo quando o desânimo e a vontade de desistir eram maiores. Passamos por muitas coisas nessa vida e espero que possamos vencer muitas batalhas juntas.

Ao meu pai, Joilson, que apesar de muitas vezes estar distante fisicamente, sempre se fez presente na minha vida, sempre me apoiando, aconselhando e nunca me deixando desistir por mais difícil que fosse o obstáculo.

Ao meu avô, Adauto, que esteve presente em todas as fases da minha vida, que ajustava toda a sua rotina para estar sempre me acompanhando e que foi meu responsável na ausência dos meus pais. Agradeço imensamente sua presença e todo o suporte.

Agradeço a todos os professores do IFRJ, sem eles não estaria me formando. Não foi fácil, mas deu tudo certo no final.

A professora Ana Ribeiro, que sempre foi tão paciente e acolhedora. Obrigada por ter me ajudado tanto, sendo sempre uma excelente professora e que desde quando reprovei em Farmacotécnica 2, durante a monitoria, e agora, me orientando no TCC sempre foi muito presente e querida.

Aos meus amigos, principalmente aos que estiveram comigo ao longo dos anos no IFRJ tornando essa jornada mais leve.

Por último, a mim mesma, que tantas vezes subestimei e desacreditei. Com muita paciência, maturidade e calma fui dando passos que não eram os que planejava, mas eram passos e que foram suficientes e necessários para que pudesse chegar aqui. Por mais que a caminhada seja difícil, confiar em mim, sonhar e fazer acontecer, mesmo que não seja na velocidade ou do que jeito que espero são as partes mais importantes do processo.

RESUMO

A acne é uma doença inflamatória crônica que atinge o folículo pilossebáceo, apresentando na pele lesões primárias e lesões inflamatórias. A patogênese da doença é multifatorial, porém, algumas manifestações são frequentes em pessoas que possuem a doença, como a presença da bactéria anaeróbia gram-positiva *Cutibacterium acnes* que está presente na microbiota da pele e que ao se proliferar de forma excessiva provoca a acne. Existem graus que determinam qual será o tratamento mais adequado e se apresentando pelas seguintes classificações: acne leve (grau I), acne moderada (grau II), acne grave (grau III) e acne muito severa (grau IV). O presente trabalho teve como objetivo apresentar os principais produtos de uso tópico que são utilizados no tratamento da acne por meio de levantamento bibliográfico sobre o assunto, com base em artigos de revisão publicados nos últimos 5 anos. A partir da análise dos artigos de revisão mais recentes sobre a acne e seus tratamentos, foram listados os principais produtos que foram mencionados com maior frequência nas publicações. Foram mencionados ao todo nove tipos diferentes de produtos de uso tópico e os cinco produtos mais citados foram discutidos nesta revisão, sendo eles: peróxido de benzoíla, retinóides, antibióticos de uso tópico, alfa-hidroxiácidos e outros ácidos. A análise dos principais produtos citados neste trabalho, revelou que, embora existam várias opções terapêuticas eficazes, cada uma apresenta suas individualidades, incluindo mecanismos de ação, eficácia, efeitos colaterais e recomendações de uso.

Palavras-chave: Acne. *Cutibacterium acnes*. Tratamento. Produtos dermatológicos.

ABSTRACT

Acne is a chronic inflammatory disease that affects the pilosebaceous follicle, presenting primary lesions and inflammatory lesions on the skin. The pathogenesis of the disease is multifactorial, however, some manifestations are frequent in people who have the disease, such as the presence of the gram-positive anaerobic bacterium *Cutibacterium acnes*, which is present in the skin's microbiota and which, when it proliferates excessively, causes acne. There are grades that determine the most appropriate treatment and are presented in the following classifications: mild acne (grade I), moderate acne (grade II), severe acne (grade III) and very severe acne (grade IV). The aim of this study was to present the main topical products used to treat acne by means of a bibliographical survey on the subject, based on review articles published in the last 5 years. Based on an analysis of the most recent review articles on acne and its treatments, the main products that were mentioned most frequently in the publications were listed. A total of nine different types of topical products were mentioned and the five most frequently cited products were discussed in this review: benzoyl peroxide, retinoids, topical antibiotics, alpha-hydroxy acids and other acids. The analysis of the main products cited in this work revealed that, although there are several effective therapeutic options, each one has its own individual characteristics, including mechanisms of action, efficacy, side effects and recommendations for use.

Keywords: Acne. *Cutibacterium acnes*. Treatment. Dermatological products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da pele humana.	17
Figura 2. Estrutura da epiderme.	20
Figura 3. Patogênese da acne.	22
Figura 4. Diferentes graus de acne. A) Acne grau I; B) Acne grau II; C) Acne grau III; D) Acne grau IV.	23
Figura 5. Cutibacterium acnes.	25
Figura 6. Diferentes atividades-alvo do Cutibacterium acnes que influenciam o desenvolvimento da acne.	26
Figura 7. Pele saudável (a) e pele lesionada com acne em formação (b).	27
Figura 8. Estrutura molecular do peróxido de benzoíla.	29
Figura 9. Estrutura molecular do retinol.	30
Figura 10. Ilustração simplificada do metabolismo dos retinóides.	31
Figura 11. Estrutura molecular da tretinoína.	32
Figura 12. Estrutura química do adapaleno.	33
Figura 13. Estrutura química do tazaroteno.	33
Figura 14. Estrutura molecular do ácido glicólico.	35
Figura 15. Estrutura molecular do ácido láctico.	36
Figura 16. Estrutura molecular do ácido azeláico.	37
Figura 17. Estrutura molecular do ácido salicílico.	37
Figura 18. Estrutura molecular da clindamicina.	39
Figura 19. Estrutura molecular da eritromicina.	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 ACNE	10
1.2 TRATAMENTO DA ACNE	11
1.3 JUSTIFICATIVA	13
1.4 OBJETIVOS	15
1.4.1 Objetivo Geral	15
1.4.2 Objetivos Específicos	15
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 METODOLOGIA	16
2.2 DISCUSSÃO	17
2.2.1 Estrutura da pele e anexos	17
2.2.2 Fisiopatologia da acne	21
2.2.3 Levantamento bibliográfico dos artigos de revisão sobre produtos para tratamento da acne	27
2.2.4 Principais produtos utilizados no tratamento da acne	28
2.2.4.1 Peróxido de benzoíla	28
2.2.4.2 Retinóides	30
2.2.4.3 Alfa-hidroxiácidos	34
2.2.4.4 Outros ácidos	36
2.2.4.5 Antibióticos	38
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 ACNE

A acne é uma doença inflamatória crônica que atinge o folículo pilossebáceo, apresentando na pele lesões primárias e lesões inflamatórias. A patogênese é multifatorial, mas algumas manifestações são frequentes em pessoas que possuem a doença, como a colonização da bactéria anaeróbia gram-positiva *Cutibacterium acnes*, presente na microbiota da pele. Essa bactéria, ao se proliferar de forma excessiva, provoca a acne, gerando outros sintomas que incluem o aumento da produção de sebo, a hiperqueratinização do folículo pilossebáceo e a formação de cicatrizes pós-inflamatórias. Fatores ambientais, genéticos e hormonais também se apresentam como determinantes para o surgimento da acne (DRÉNO *et al.*, 2018; ZAENGLEIN, 2018; CONG *et al.*, 2019).

A doença é uma das 10 mais comuns no mundo, e atinge não somente a aparência da pele, como também a saúde mental dos pacientes. A doença pode afetar entre 80 a 100% das pessoas em algum estágio da vida. A acne ocorre principalmente em adolescentes, entre meninas de 13 a 15 anos e meninos de 15 a 17 anos. Neste grupo, apresenta-se como resultado de um aumento na produção de andrógenos. Entretanto, há um crescente número de jovens adultos que sofrem com a doença, reduzindo de alguma forma sua qualidade de vida (CHILICKA; GOLD; NOWICKA, 2023).

As complicações dessa doença incluem manifestações clínicas e psicológicas. Clinicamente, a acne apresenta as seguintes características: pápulas, que são lesões elevadas na pele menores que 1 cm de diâmetro; pústulas, que são semelhantes as pápulas, porém apresentam inflamações; comedões que são mais conhecidos como cravos, podendo ser abertos ou fechados; e os nódulos e cistos, que são lesões maiores que as pápulas e pústulas, se tornando inflamatórias e expandindo para as camadas mais profundas da pele, podendo deixar cicatrizes e ser dolorosas. Além destas características que são identificadas quando se têm a doença, há graus que determinam qual tratamento será o mais adequado, sendo classificados como acne leve (grau I), acne moderada (grau II), acne grave (grau III) e acne muito severa (grau IV). Os efeitos psicológicos causados pela doença são geralmente apresentados por baixa autoestima, depressão, ansiedade e questões relacionadas a distúrbios de imagem já que as cicatrizes e manchas que a acne

causa são visíveis, sendo a preocupação com a questão estética um fator presente nesta doença (ZAENGLEIN, 2018; REDDY; JAIN, 2019; HENG; CHEW, 2020).

1.2 TRATAMENTO DA ACNE

O tratamento da acne se baseia na combinação de produtos de uso tópico, sistêmico e, também, de tratamentos físicos como microdermoabrasão e terapia fotodinâmica (TFD). Entretanto, a prescrição é individualizada, dependendo da gravidade da doença e do tipo de pele. Geralmente, seus efeitos levam entre 8 e 12 semanas e, em casos mais graves, pode durar meses. Nenhuma das opções de tratamento utilizadas é eficaz o suficiente para curar a doença, apresentando inclusive efeitos colaterais (CASTILLO; KERI, 2018; ZAENGLEIN, 2018).

Entre os procedimentos mais utilizados no tratamento da acne podem ser mencionados métodos físicos e químicos. Os peelings químicos, por exemplo, utilizam agentes esfoliantes, como os alfa-hidroxiácidos (AHA) e os beta-hidroxiácidos (BHA), que promovem leve descamação com o intuito de remover a pele danificada, desobstruir os poros, a fim de suavizar e melhorar sua textura. Já entre os métodos físicos, destaca-se a microdermoabrasão que, assim como o peeling químico, pode ser de diferentes tipos, abrangendo vários procedimentos, como o corindo (mineral cristalino a base de óxido de alumínio, de elevada dureza), a oxibrasão e o peeling de diamante, sendo o último considerado mais popular. Neste procedimento, além da descamação citada acima, são liberados mediadores inflamatórios que estimulam a divisão celular da epiderme, e também, a síntese de elastina, glicosaminoglicanos e colágeno, que são estimulados na derme. As fontes de luz também são utilizadas no tratamento da acne, sendo diferenciadas em relação a capacidade fotossensibilizante e ao tipo de fonte de luz. No tratamento da acne, a luz azul tem um efeito significativo, agindo na redução da proliferação de sebócitos (SORBELLINI *et al.*, 2018; CHILICKA *et al.*, 2020; RAVIKUMAR *et al.*, 2022).

Diferentes produtos de uso oral também têm sido utilizados no tratamento da acne. Os antibióticos de uso oral são utilizados para o tratamento de lesões mais graves (grau III e grau IV), mas também são prescritos medicamentos de uso tópico. Devem ser usados em associação, limitando seu uso de 3 a 4 meses por causa dos efeitos colaterais. Os antibióticos de uso oral mais utilizados no tratamento da acne são: as tetraciclinas, que diminui a contaminação por *Cutibacterium acnes* e a

inflamação, a doxiciclina que é usada para a forma mais grave da acne e a minociclina. São utilizados para uso tópico a clindamicina e a eritromicina, pertencentes a classe dos macrolídeos, as quais diminuem a síntese de proteína bacteriana. Outros antibióticos utilizados no tratamento são a sulfametoxazol-trimetoprima, as penicilinas e as cefalosporinas. Além dos antibióticos de uso tópico e oral, terapias hormonais também são utilizadas. Anticoncepcionais orais contendo estrogênio e progesterona podem controlar a inflamação em mulheres adultas. Utiliza-se também, por via oral, a isotretinoína, um retinóide que diminui a *Cutibacterium acnes* e a inflamação em pacientes que não respondem aos outros tratamentos (DESHPANDE, 2018; ZAENGLEIN, 2018).

Entre os produtos de uso tópico, estão os retinóides, que são derivados da vitamina A (retinol), sendo a base para o tratamento da acne. Quando utilizados como monoterapia, são eficazes em comedões que não estejam inflamados. Além disso, são úteis quando o tratamento sistêmico é interrompido ou não recomendado. Os antibióticos também podem ser empregados para administração tópica, sendo comumente utilizados em combinação com outras substâncias, como o peróxido de benzoíla e os retinóides, visando aumentar a eficácia do tratamento. O peróxido de benzoíla e o ácido azelaico são exemplos de produtos utilizados no tratamento da acne, seja isoladamente ou em combinação, possuindo propriedades comedolíticas, anti-inflamatórias e antibacterianas. Além destes, podemos mencionar também o ácido salicílico, componente que está presente na maioria das preparações/formulações para a acne, sendo muito útil em terapia combinada com outros produtos. A dapsona, que geralmente é administrada em gel, também apresenta atividades anti-inflamatórias e antibacterianas, sendo eficaz como um adjuvante no tratamento da acne (OGÉ *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020; CHIANG *et al.*, 2022; LALRENGPUH *et al.*, 2022;).

Os produtos utilizados para o tratamento tópico da acne podem ser classificados como medicamentos ou cosméticos, a depender de sua composição e finalidade. De acordo com a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, o medicamento pode ser definido como um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (BRASIL, 1998). Por outro lado, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 752, de 19 de setembro de 2022, cosméticos podem ser definidos como:

preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (BRASIL, 2022).

Relativamente aos cosméticos, segundo o art. 3º da RDC nº 752 de 2022, os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes podem ser classificados quanto ao grau de risco em Grau 1 e Grau 2. Os cosméticos utilizados para a acne são classificados em relação ao risco como produtos de Grau 2, os quais são definidos da seguinte forma:

são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição adotada no inciso XVI deste artigo e que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, conforme mencionado na lista indicativa "LISTA DE GRUPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2" estabelecida no item "II" do Anexo I (BRASIL, 2022).

Algumas substâncias utilizadas nos cosméticos apresentam limites de concentração acima dos quais os produtos passam a ser considerados como medicamentos. É o caso, por exemplo, do ácido salicílico. Conforme a RDC nº 530, de 4 de agosto de 2021, as formulações para a pele contendo até 2% de ácido salicílico podem ser consideradas como cosméticos e, acima desse limite, são classificadas como medicamentos (BRASIL, 2021b). Por outro lado, algumas substâncias não devem estar presentes em produtos cosméticos, como é o caso de formulações contendo o peróxido de benzoíla, as quais devem ser prescritas como medicamentos (BRASIL, 2021a).

1.3 JUSTIFICATIVA

Apesar da acne não estar associada a mortalidade, exerce enorme influência na aparência física e nas questões psicossociais, gerando baixa autoestima e desvalorização pessoal, bem como um aumento de atos suicidas, risco de ansiedade e depressão. Estes são alguns dos fatores que são responsáveis por um elevado comprometimento da qualidade de vida do paciente, sendo equiparado as causas de outras patologias crônicas. Apesar do comprometimento ser superior em idades mais avançadas, pessoas do sexo feminino e pacientes que apresentem a

forma mais grave da doença por um longo período de tempo, não há correlação entre a qualidade de vida e os diversos graus de severidade da patologia (FREITAS, 2020). A maioria das pessoas vai apresentar acne em alguma fase da vida, mas muitas delas apresentarão formas mais graves, sendo necessário o tratamento para o seu controle já que é uma doença que não tem cura.

Atualmente, os assuntos voltados para os cuidados com a pele, principalmente a acne, vem ganhando relevância, principalmente na internet por pessoas que não possuem formação na área para que tragam informações verídicas. A crescente divulgação de complicações relacionadas a doença ocasiona grandes dúvidas quanto ao tratamento e suas possíveis causas, além de informações equivocadas sobre sua evolução.

Pelo fato do tratamento ser prolongado por conta dos resultados que não são efetivos a curto prazo, os pacientes possuem certa resistência e podem até desistir por considerar que os sintomas e as marcas não sejam amenizadas e, conseqüentemente, passar por uma evolução da doença. Informar aos pacientes sobre a importância de seguir o tratamento, principalmente no que diz respeito aos produtos de venda livre (uso tópico) torna-se relevante para o controle da doença, impactando o aspecto psicossocial de suas vidas.

Sendo assim, reunir dados sobre as principais classes de ativos de uso tópico utilizados no tratamento da acne pode auxiliar diferentes profissionais da saúde na orientação dos pacientes quanto ao uso racional desses produtos, alertando-os sobre os malefícios que o uso inadequado e o rompimento do tratamento podem trazer. Neste sentido, a importância da assistência farmacêutica torna-se fundamental, trazendo promoção, proteção e recuperação da saúde, com ações visem a melhoria na qualidade de vida. Entre as ações, o desenvolvimento de panfletos que orientem sobre o uso de cosméticos, seus cuidados e riscos, últimos além de trazer explicações sobre a acne, sua evolução e a importância de seguir o tratamento corretamente.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Apresentar as principais classes de ativos farmacêuticos de uso tópico utilizados no tratamento da acne através de levantamento bibliográfico sobre o tema, com base em artigos de revisão.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Descrever a estrutura e fisiologia da pele;
- Descrever a fisiopatologia da acne, suas principais causas e complicações;
- Realizar um levantamento dos principais produtos utilizados no tratamento da acne, com base em artigos de revisão;
- Descrever o mecanismo de ação dos produtos pesquisados, assim como seus principais riscos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

O estudo foi de natureza básica, a fim de coletar na literatura trabalhos que abordam as principais classes de ativos de uso tópicos utilizados no tratamento da acne. Na construção da discussão foram utilizados como instrumentos de consulta, artigos científicos, periódicos, livros, entre outros.

Em um primeiro momento, para a descrição da estrutura da pele e principais causas da acne, bem como complicações associadas, foram consultados livros relacionados ao tema, especialmente os de cosmetologia. Além disso, foram realizadas buscas nas bases de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Science Direct, PubMed, Lilacs, utilizando as palavras-chave: acne, causas, *Propionibacterium acnes* e *Cutibacterium acnes*, bem como seus correspondentes em inglês, em diferentes combinações.

A segunda etapa do trabalho, desenvolvida no período de agosto até dezembro de 2023 nas bases de dados mencionadas anteriormente, envolveu um levantamento bibliográfico de artigos de revisão abordando os principais produtos utilizados no tratamento da acne. Para isso, foram utilizadas as palavras-chave e expressões “tratamento da acne”, “produtos para a pele” e “revisão”, bem como seus correspondentes em inglês (“acne treatment”, “skin care products”, “review”), combinadas utilizando o operador booleano “AND”. Como critério de inclusão, foram considerados artigos de revisão publicados nos últimos 5 anos (entre 2019 e 2023), abordando produtos utilizados no tratamento da acne. Como critério de exclusão específico dessa parte, foram descartados artigos que não fossem revisões e artigos que não se aplicavam ao tema ou que se repetiam nas diferentes bases de dados.

Por fim, a partir da análise dos artigos de revisão mais recentes sobre acne e seus tratamentos, encontrados através do levantamento bibliográfico, foram selecionados os produtos mencionados com maior frequência nessas publicações. Um novo levantamento na literatura foi realizado utilizando como palavras-chaves os nomes de cada ativo ou produto combinados às palavras-chave anteriormente descritas. Assim, foi realizada uma breve descrição dos produtos selecionados, destacando suas características, mecanismos de ação e efeitos adversos.

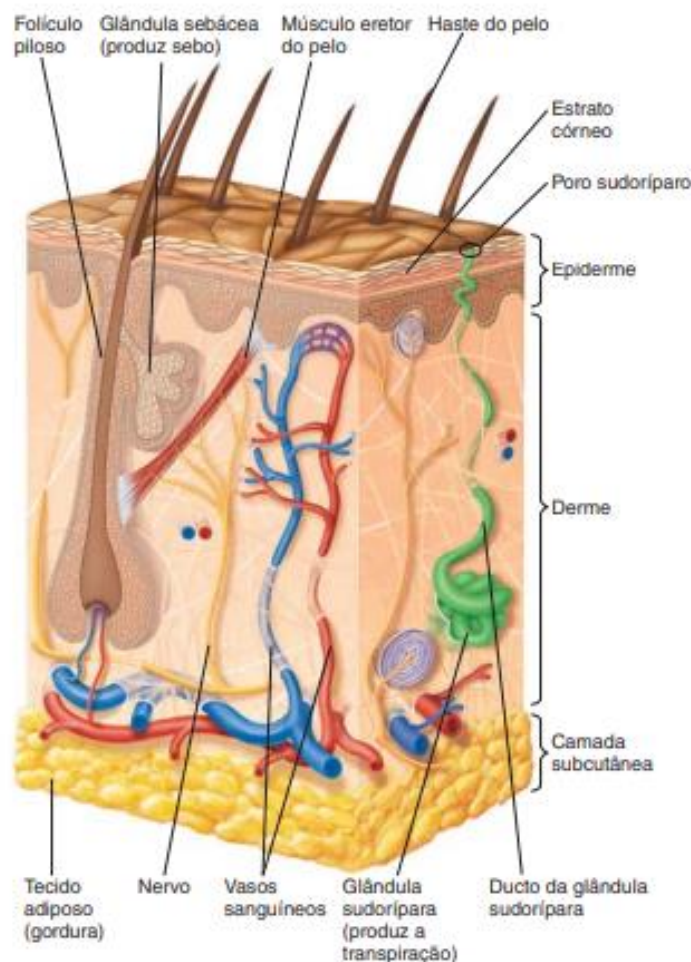
2.2 DISCUSSÃO

2.2.1 Estrutura da pele e anexos

A pele é um órgão multifuncional, que apresenta múltiplos compartimentos e processos complexos. Dentre os processos, estão: funções de barreira e imunológicas, produção de melanina, síntese de vitamina D, regulação térmica, proteção contra traumatismos, sensações e composição estética. O órgão representa mais de 15% do peso corporal, com grandes variações ao longo de sua extensão, desde mais flexível e elástica, até mais rígida (SOUTOR; HORDINSKY, 2015; GOODMAN; GILMAN, 2018).

A pele é composta, basicamente, por três grandes camadas de tecido: a epiderme (superior), a derme ou cório (intermediária) e a hipoderme ou tecido celular subcutâneo (profunda), representado na figura 1 (RIVITTI, 2014).

Figura 1. Estrutura da pele humana.



Fonte: TORTORA *et al.*, 2017.

Presentes em toda a pele, as glândulas sebáceas atingem os folículos sebáceos com ou sem pelo. O tamanho das glândulas sebáceas, em geral, será inversamente proporcional às dimensões do pelo que está presente no folículo correspondente. São compostas por diversos lóbulos, sendo cada um deles apresentado, perifericamente por uma camada de células cúbicas basófilas, que são as células germinativas, e centralmente, por células que apresente uma espécie de rede de malhas que estão repletas de gordura. A secreção das glândulas sebáceas é do tipo hilócrino e o produto de sua atividade é o sebum. As glândulas sebáceas são ativadas pelos androgênios, tornando-os independentes de estimulação nervosa. Na puberdade, estas glândulas se desenvolvem excessivamente, por ação destes androgênios que possuem origem ovular, testicular e suprarrenal (RIVITTI, 2014; TORTORA *et al.*, 2017).

Os pelos se apresentam como estruturas filiformes, que são constituídas por células queratinizadas produzidas pelos folículos pilosos. Compõem-se de uma parte livre, a haste, e uma porção intradérmica, a raiz. Anexada superiormente, estão as glândulas sebáceas. O folículo piloso apresenta as seguintes porções: o infundíbulo, que está situado entre o óstio e o ponto de inserção da glândula sebácea; o acrotríquio, que é a porção intraepidérmica do folículo; o istmo, que está entre a abertura da glândula sebácea no folículo e o ponto de inserção do músculo eretor do pelo; e o segmento inferior, que é a porção restante situada abaixo do pelo eretor (HARRIS, 2016; RIVITTI, 2014).

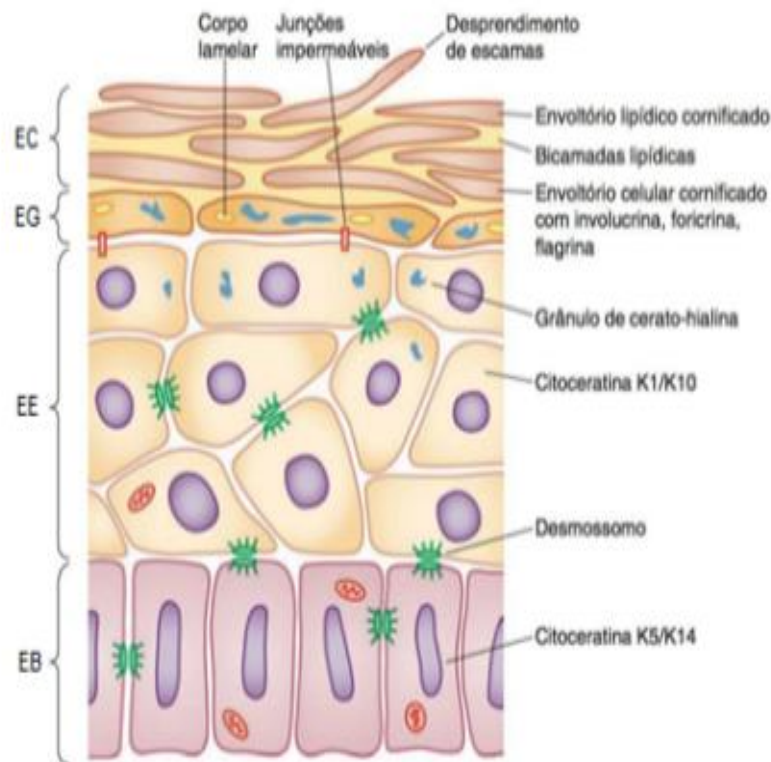
A epiderme é a parte mais externa e fina, composta por diversas camadas de células epiteliais, perfurada por poros dos folículos pilossebáceos e das glândulas, que se originam na derme, mas são apêndices da epiderme. A epiderme não apresenta rede vascularizada, sendo nutrida pela permeação dos nutrientes originados da derme por capilaridade. Apresenta espessura variável (entre 1,3 mm até 0,06 mm). Sua principal função é atuar como barreira protetora contra o ambiente externo, impedindo a entrada de substâncias estranhas no organismo, além disso, retém principalmente água, eletrólitos e nutrientes. Um dos principais componentes que compõem a epiderme são os queratinócitos, células especializadas que produzem queratina e passam pelo processo de estratificação, gerando os corneócitos. Além deste, também possui outros tipos de células, como os melanócitos, as células de Merkel e as células de Langerhans, sendo transpassada pelas estruturas de anexos invaginados na derme, os folículos

pilossebáceos e as glândulas sudoríparas (HARRIS, 2016; RIVITTI, 2014; TORTORA *et al.*, 2017).

A epiderme é composta por quatro camadas distintas: o estrato córneo (EC), estrato granuloso (EG), estrato espinhoso (EE) e estrato basal (EB). Os queratinócitos se alteram conforme passam de uma camada para outra durante seu processo de maturação. A camada mais externa da epiderme, o estrato córneo (EC) (5 – 600 μm na parte externa), é a principal barreira à absorção percutânea de fármacos e à perda de água corporal. O EC é constituído de células epidérmicas mortas que são impossibilitadas de se reproduzir e que perderam seus núcleos e mitocôndrias. Possui lipídeos e proteínas que podem se ligar a fármacos de maneira reversível ou irreversível. A espessura do estrato córneo é variável e influencia na capacidade de penetração de substâncias através da pele, sendo a região facial a mais fina e as demais áreas do corpo em geral medindo entre 10 e 16 μm . (HARRIS, 2016; RIVITTI, 2014; TORTORA *et al.*, 2017).

O estrato granuloso (EC) (camada granulosa) é a camada viva mais superior, que por exocitose libera seu conteúdo lipídico no espaço intercelular do estrato córneo, formando uma barreira à prova d'água, o manto hidrolipídico. O estrato granuloso também é o local onde ocorre a síntese de filagrina, uma molécula intracelular que aumenta o armazenamento de queratina. A filagrina sofre proteólise na junção estrato granuloso/estrato córneo, contribuindo para a elevada composição de aminoácidos livres do estrato córneo, permitindo a retenção de água, o pH ácido e a função de umidificação natural. No estrato espinhoso (EE) começa o processo de queratinização, onde filamentos de queratina (desmossomos) atravessam o citoplasma das células, unindo-se umas as outras. Há também, o início da formação de subestruturas lamelares chamados de corpos lamelares. A camada inferior (EB) (camada basal ou estrato basal) será responsável pela maior parte da divisão celular. A cada mitose, aproximadamente 50% dessas células colaboram para a renovação da epiderme. Esta camada é composta por células-tronco e células proliferativas (germinativas), além de existirem estruturas responsáveis por sua ancoragem à membrana basal, os hemidesmossomos, que são compostos por fibras de queratina. A figura 2 mostra a estrutura da epiderme com suas diversas camadas (SOUTOR; HORDINSKY, 2015; HARRIS, 2016; TORTORA *et al.*, 2017; GOODMAN; GILMAN, 2018).

Figura 2. Estrutura da epiderme.



Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2018.

A derme se apresenta como um gel, rico em mucopolissacarídeos (a substância fundamental, dos quais hialuronidatos e condroitinsulfatos são os mais importantes) e material fibrilar de três tipos: fibras colágenas, fibras elásticas e fibras reticulares. Sua espessura é variável, desde 1 mm até 4 mm, sendo composta por três porções: a derme papilar, que constitui uma camada pouco espessa com fibras colágenas finas, fibras elásticas, em quantidade numerosa de fibroblastos e substância fundamental, formando papilas dérmicas, que se adéquam aos cones epiteliais da epiderme; a derme perianexial, que é idêntica à derme papilar em termos estruturais, porém, dispondo-se em torno dos anexos, com a derme papilar, compõe a unidade anatômica denominada derme adventicial; e a derme reticular, que abrange o restante da derme, com sua porção mais espessa. É composta por feixes colágenos que estão mais dispostos e são espessos, em grande parte, paralelos à epiderme. Proporcionalmente, haverá menor quantidade de fibroblastos e de substância fundamental se comparada à derme adventicial. A substância fundamental participa da resistência mecânica da pele às compressões e aos

estiramentos por meio das fibras colágenas e fibras elásticas (RIVITTI, 2014; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, apresentando espessura variável e composta unicamente por tecido adiposo, formando lóbulos subdivididos por traves conectivo-vasculares. Sua porção superior se relaciona com a derme profunda, gerando a junção dermo-hipodérmica, que é sede das porções secretoras das glândulas apócrinas ou écrinas e de pelos, nervos e vasos. A hipoderme, funcionalmente, é depósito nutritivo de reserva, participa no isolamento térmico e na proteção mecânica do organismo às pressões e traumatismos externos, facilitando também a motilidade da pele em relação às estruturas subjacentes (RIVITTI, 2014; SOUTOR; HORDINSKY, 2015).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), há quatro tipos de pele, sendo elas: a normal, que apresenta textura saudável e aveludada, produzindo gordura em quantidade suficiente, sem excesso de ressecamento ou brilho, apresentando pequenos poros; a seca, que possui excessiva perda de água, apresentando poucos poros visíveis, pouca luminosidade e sendo mais propícia à vermelhidão e descamação, e, por isso, apresenta tendência ao surgimento de pequenas linhas e fissuras; a oleosa, que tem aspecto mais espesso e brilhante, caracterizada por produção de sebo além do normal (a qual é influenciada por fatores hormonais, excesso de sol, estresse e alimentação), sendo característica deste tipo de pele a presença de poros dilatados e maior tendência à formação de acne; e a mista, que apresenta aspecto oleoso e poros dilatados na chamada “zona T” (testa, nariz e queixo), lugar mais propenso ao surgimento de acne, e nos demais locais (extremidades) apresenta-se seca (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2016).

2.2.2 Fisiopatologia da acne

A acne é uma doença inflamatória, onde os fatores-chave para seu surgimento são: queratinização folicular, interrupção da atividade das glândulas sebáceas, gerando uma superprodução de sebo, histórico familiar de acne grave, dieta (alimentos com elevado índice glicêmico, como o chocolate e consumo de laticínios) androgênicos e a colonização da bactéria *Cutibacterium acnes*. A fase inicial da doença é caracterizada pela presença de lesões, denominados microcomedões, sendo sua quantidade e tamanho correlacionados com a gravidade

da acne. Os microcomedões são lesões precursoras centrais da acne, invisíveis, resultantes de hiperplasia no folículo pilossebáceo, levando ao acúmulo de corneócitos e de hiperproliferação de queratinócitos. Conforme os estágios da acne progridem, o microcomedão se desenvolve para um comedão fechado (ou espinha) ou aberto, podendo evoluir para as primeiras lesões inflamatórias visíveis, as pápulas e, posteriormente, para uma pústula, gerando um nódulo ou cisto. A figura 3 apresenta a patogênese da doença conforme as características que as lesões apresentam (TAN; SCHLOSSER; PALLER, 2018; CLAUDEL *et. al*, 2019; WOLFF *et al.*, 2019; MIAS *et. al*, 2023).

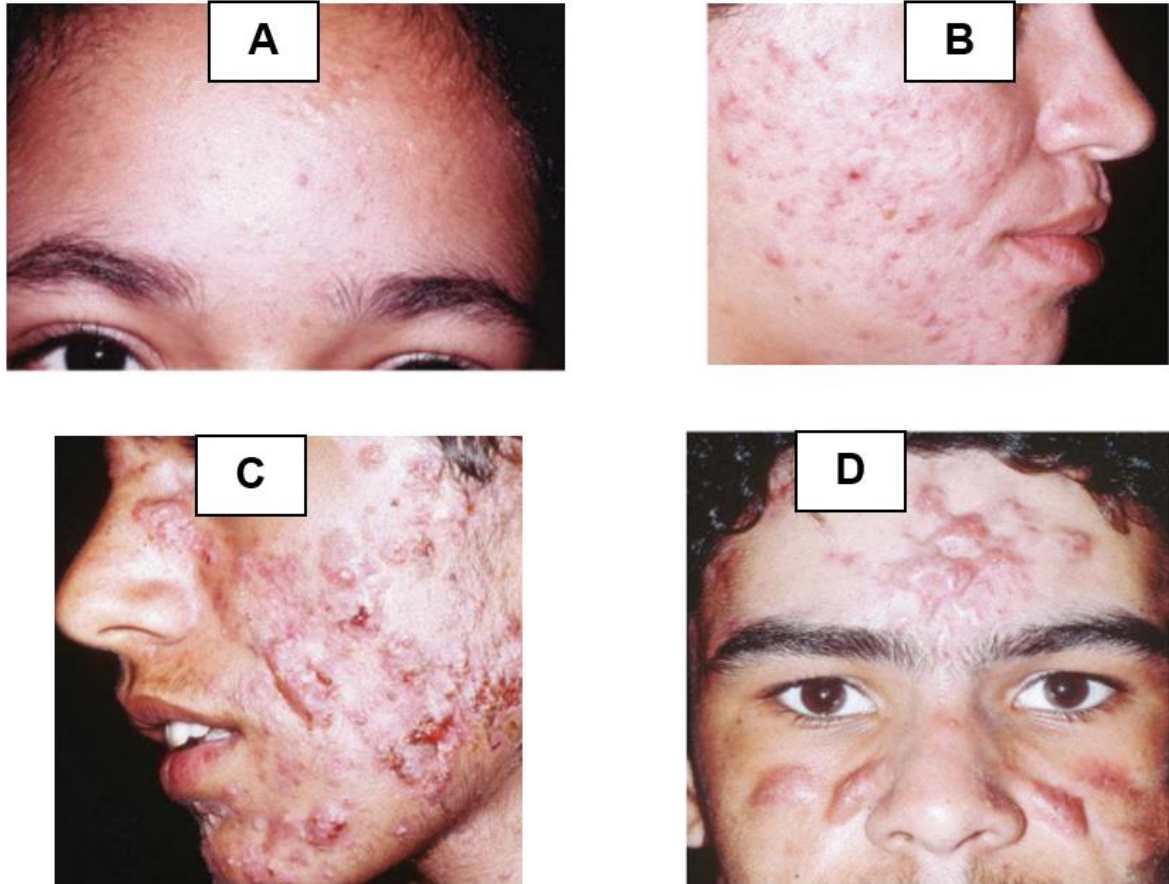
Figura 3. Patogênese da acne.



Fonte: WOLFF *et al.*, 2019.

A acne se apresenta clinicamente em quatro formas: grau I, grau II, grau III e grau IV. A acne grau I (acne comedônica), também conhecida como acne não inflamatória é caracterizada pela presença de comedões, mas sua classificação se deve ao fato de apresentar pápulas e raras pústulas foliculares. A acne grau II (acne papulopustulosa), que a partir deste estágio se apresenta como acne inflamatória, caracteriza-se pela presença de comedões abertos, pústulas e pápulas, com ou sem eritema inflamatório. O quadro possui intensidade variável, desde lesões em poucas quantidades até as numerosas onde a inflamação é intensa. Além disso, a seborreia está sempre presente. As Figuras 4A (grau I – acne comedônica) e 4B (acne grau II – acne papulopustulosa), apresentam as características descritas anteriormente (RIVITTI, 2014).

Figura 4. Diferentes graus de acne. A) Acne grau I; B) Acne grau II; C) Acne grau III; D) Acne grau IV.



Fonte: Adaptado de RIVITTI, 2014.

A Figura 4C representa a acne grau III (acne nódulo-abscedante ou nódulo-cística), onde haverá a presença de comedões abertos, pápulas, pústulas, seborreia e nódulos furunculóides. Estes nódulos contêm corneócitos degenerados, onde pode ocorrer a formação de pus, cuja a drenagem também elimina queratina. A acne grau IV (acne conglobata), representada pela Figura 4D se apresenta como a forma grave da doença, em que juntamente ao quadro anterior associam-se nódulos numerosos, purulentos e grandes, onde haverá formação de abscessos e fístulas que drenam pus. Há também presença de canais entre os abscessos, que formam lesões queloidianas (RIVITTI, 2014).

A espécie *Cutibacterium acnes* (anteriormente conhecida como *Propionibacterium acnes*), é uma bactéria gram-positiva lipofílica comensal, com formato de bastonete, largura de 0,4 a 0,7 μm e comprimento de 3 a 5 μm , sendo considerado um anaeróbio aerotolerante porque apresenta sistemas enzimáticos

capazes de desintoxicar o oxigênio, fazendo com que se sustente na superfície da pele. Ao contrário de outras bactérias gram-positivas, a *Cutibacterium acnes* possui parede celular e envelope únicos que contêm fosfatidilinositol, triacilglicerol e outros lipídios comuns. Sua parede celular consiste em peptideoglicanos, sendo que a cadeia peptídica contém o ácido L-diaminopimérico e D-alanina. Apesar de sua tolerância à presença de ar, *Cutibacterium acnes* não pode ser detectada com segurança por cultura em condições aeróbias devido ao seu crescimento muito lento (5 a 7 dias), associado a um tempo de divisão de cerca de cinco horas. As cepas de *Cutibacterium acnes* são classificadas em seis filotipos: IA1, IA2, IB, IC, II e III, sendo a IA1 mais encontrada na pele acneica, enquanto os tipos II e III estão mais associados à pele saudável (MAYSLICH; GRANGE; DUPIN, 2021; MIAS *et al*, 2023).

A *Cutibacterium acnes* apresenta alguns fatores de virulência como neuraminidases, endoglicoceramidasas, adesinas, proteínas de choque térmico, fatores CAMP, lipases/esterases e lipases. Eles estão envolvidos em processos biológicos como a adesão celular e a inflamação. A formação do biofilme é um dos fatores de virulência mais importantes da *Cutibacterium acnes*. O biofilme é uma complexa comunidade de microrganismos que estão aderidos juntos a uma superfície que, neste caso, é a parede do folículo pilossebáceo, mas que também podem estar aderidas a superfícies inorgânicas como plástico e vidro. São capazes de secretar o glicocálix, que é uma substância adesiva composta por polissacarídeos que atua como um envelope protetor do exoesqueleto e forma uma barreira, permitindo a sobrevivência de diversas bactérias em ambientes desfavoráveis. Os subtipos de *C. acnes* IA1 e IA2 apresentam maior formação de biofilme e propriedades adesivas, sendo o primeiro filotipo quem produz proteínas de fator de virulência que levam à degradação e inflamação do tecido hospedeiro, incluindo lipases e fatores que sofrem interação com o hospedeiro, como os fatores CAMP (os fatores CAMP-1 e CAMP-2 são expressos pelos filotipos IA, IB, II e III, enquanto que os fatores CAMP-3 e CAMP-4 são expressos pelos filotipos II e III). Além disso, a indução do perfil de virulência de *Cutibacterium acnes* está relacionada com a modificação do microambiente da bactéria (no folículo pilossebáceo) pelo excesso de sebo (hiperseborreia) e pela alteração na composição do conteúdo do sebo (disseborreia). A Figura 5 apresenta a bactéria *Cutibacterium acnes* (BIOMÉRIEUX, 2021; MIAS, 2023).

Figura 5. *Cutibacterium acnes*.

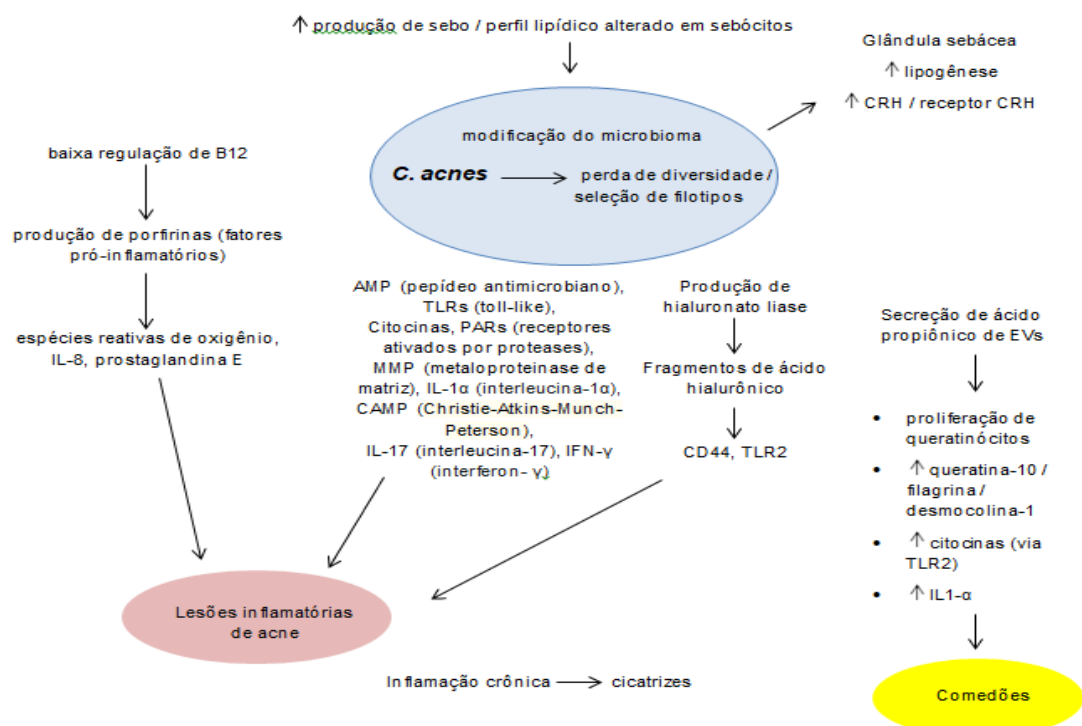
Fonte: BIOMÉRIEUX, 2021.

Diferentes eventos ocorrem na patogênese da acne devido às interações do organismo humano com a *Cutibacterium acnes*. A bactéria afeta a imunidade inata, incluindo receptores Toll-like (TLRs), receptores ativados por protease (PARs), peptídeos antimicrobianos (AMPs) e metaloproteinase de matriz (MMP), além de regular positivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias que incluem a interleucina-1a (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A produção de AMP, citocinas (IL-1 α) e MMP também está associada ao aumento de expressão do receptor PAR-2 acoplado à proteína G em queratinócitos de peles que estão afetadas pela acne. As alterações no desenvolvimento de lesões acneicas faz com que haja a diferenciação dos queratinócitos, induzindo a expressão de integrinas e filagrina. Além disso, a *Cutibacterium acnes* induz a produção de IL-17 pelas células T (Th1/Th17), reforçando o papel da bactéria no início da inflamação. As cascatas de sinalização TLR2 são induzidas através da liberação de vesículas extracelulares, sendo estas indutoras de IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, e aumentam a queratina-10 epidérmica e a desmocolina, que contribuem para o desenvolvimento de lesões acneicas (PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018; COENYE; SPITTAELS; ACHERMANN, 2022; GHOSH; SINGH; SINGH, 2023).

Ao estimular as glândulas sebáceas, a bactéria participa da lipogênese e da produção de sebo através da via do hormônio liberador de corticotropina

(CRH)/receptor de CRH, sendo mais expresso em peles acneicas e aumentando a síntese de lipídeos sebáceos, induzindo a liberação de IL-6 e IL-8 mediados pelo receptor CRH. O fator CAMP de *Cutibacterium acnes* induz a morte celular de sebócitos nas glândulas sebáceas, resultando na amplificação da resposta inflamatória. Outras substâncias produzidas pela *C. acnes* também contribuem para o processo inflamatório como é o caso das porfirinas e da liase do ácido hialurônico (HA). As porfirinas são secretadas por *Cutibacterium acnes* podendo gerar espécies reativas de oxigênio, induzindo a inflamação nos queratinócitos e resultando em lesões de acne. A liase do HA é uma enzima com duas variantes distintas na população de *Cutibacterium acnes* que se diferem quanto a sua capacidade de degradação do HA e estão envolvidas nas respostas pró-inflamatórias na acne. Uma variante está presente nas cepas de *Cutibacterium acnes*, a tipo IA e está associada à acne, e a outra está nas cepas do tipo IB e II, associada principalmente a infecções de tecidos moles e profundos. Fragmentos de HA interagem com receptores de superfície celular como CD44 e TLR2 induzindo a resposta inflamatória. As diferentes atividades de *Cutibacterium acnes* estão resumidas na figura 6 (PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018; GHOSH; SINGH; SINGH, 2023).

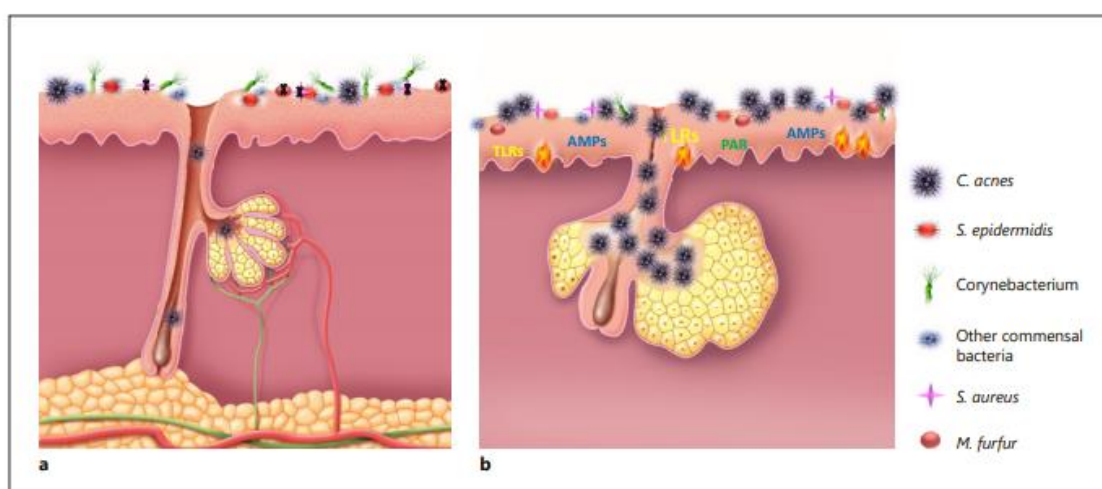
Figura 6. Diferentes atividades-alvo do *Cutibacterium acnes* que influenciam o desenvolvimento da acne.



Fonte: Adaptado de PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018.

Além de suas atividades na acne, a *Cutibacterium acnes* interage com outros microrganismos cutâneos, como o *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Pseudomonas*. A figura 7 representa a pele saudável e o início das lesões com os possíveis microrganismos que podem estar presentes (PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018; CLAUDEL *et al.*, 2019).

Figura 7. Pele saudável (a) e pele lesionada com acne em formação (b).



Fonte: CLAUDEL *et al.*, 2019.

2.2.3 Levantamento bibliográfico dos artigos de revisão sobre produtos para tratamento da acne

Após as buscas realizadas nas bases de dados mencionadas na metodologia foram selecionados 11 artigos de revisão considerando os critérios de inclusão e exclusão determinados. O total de resultados obtido em cada base de dados, bem como o número de trabalhos selecionados de acordo com os critérios de inclusão pode ser visualizado na tabela 1.

Tabela 1. Resultados da busca bibliográfica em cada base de dados pesquisada.

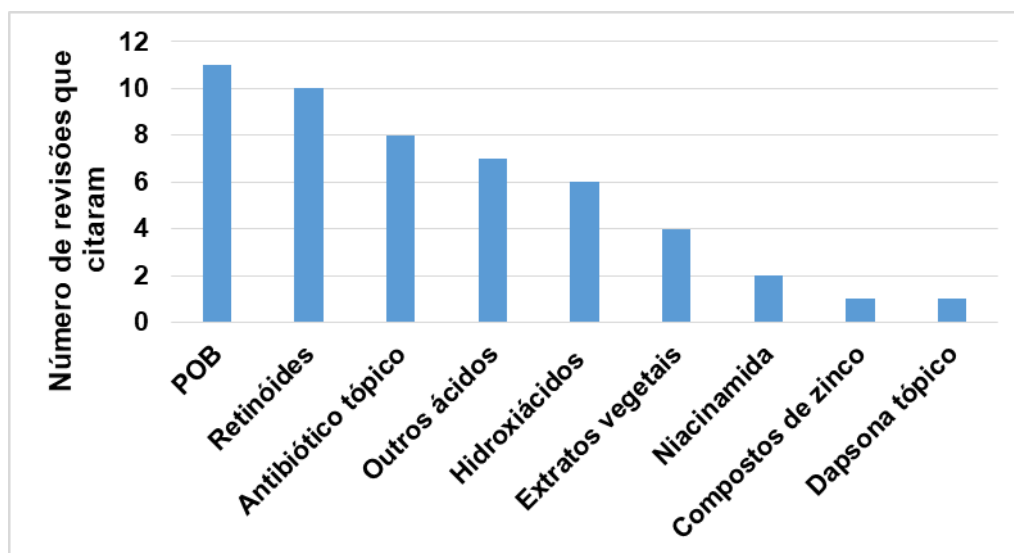
Base de dados	Total de artigos	Artigos selecionados pelo título	Artigos selecionados após leitura
Scielo	0	0	0
Science direct	15	3	0

NCBI	44	22	3
Lilacs	0	0	0
Google acadêmico	90	28	8

Fonte: o autor.

Os artigos de revisão selecionados citaram um total de nove tipos diferentes classes de ativos de uso tópico utilizados no combate à acne. Desse total, alguns produtos foram mencionados com maior frequência, como pode ser visualizado no gráfico 1. Os cinco produtos mais citados foram considerados mais relevantes e, portanto, foram selecionados para serem discutidos na presente revisão.

Gráfico 1. Tipos de ativos para a acne, de uso tópico, encontrados nos artigos de revisão selecionados e a frequência com que foram mencionados.



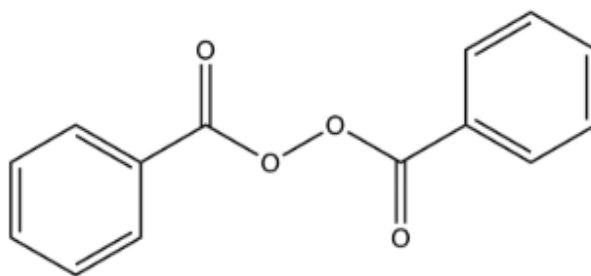
Fonte: o autor. POB = Peróxido de Benzoíla.

2.2.4 Principais produtos utilizados no tratamento da acne

2.2.4.1 Peróxido de benzoíla

O peróxido de benzoíla (Figura 8) é um composto orgânico da família dos peróxidos, atuando como agente comedolítico, queratolítico, anti-inflamatório leve, reduzindo a contagem bacteriana (especificamente para *Cutibacterium acnes*) e atuando como agente antimicrobiano (YANG, 2020; EMMERICH *et al*, 2021).

Figura 8. Estrutura molecular do peróxido de benzoíla.



Fonte: EMMERICH *et al*, 2021.

As preparações disponíveis contendo o peróxido de benzoíla incluem cremes, géis, loções e sabonetes. A escolha do veículo depende do tipo de pele e da preferência do paciente. O tratamento da acne com peróxido de benzoíla sozinho ou em combinação a outros produtos de uso tópico (antibióticos, retinóides) se apresenta em concentrações de 2% a 10%, sendo considerado o tratamento padrão para acne leve a moderada. Os produtos de combinação fixa mais comuns no mercado contém o peróxido de benzoíla associado a ativos como a clindamicina, a eritromicina e o adapaleno. Além disso, outros produtos de venda livre possuem eficácia para o tratamento da acne em combinação com o peróxido de benzoíla, como o ácido azelaico e os alfa-hidroxiácidos (YANG, 2020; UFRJ, 2021; LEUNG, 2021).

Com relação à farmacocinética, o peróxido de benzoíla apresenta baixa quantidade de substância ativa permeada. A pele converte o peróxido de benzoíla em ácido benzoico, sendo 5% absorvidos sistemicamente e, depois, sendo excretado por via renal (BRAMMANN; MULLER-GOYMANN, 2020; EMMERICH *et al*, 2021).

Desde que foi introduzido para o tratamento da doença na década de 1960, o peróxido de benzoíla mantém sua relevância como medicamento de primeira linha para acne leve a moderada. A atividade antibacteriana é devido à formação de espécies reativas de oxigênio no decorrer de sua decomposição e sua reação subsequente com proteínas bacterianas. Este processo é intensificado por lipídeos que estão amplamente presentes na epiderme e seus anexos, havendo redução da carga bacteriana na epiderme em geral e em espécies de *Cutibacterium* e *Staphylococcus* em particular. Como mecanismo de ação, o peróxido de benzoíla é insuscetível aos mecanismos de resistência bacteriana, sendo usado

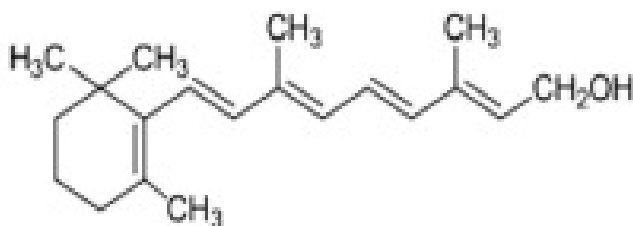
frequentemente para aumentar a eficácia dos antibióticos e para reduzir o surgimento de cepas resistentes a estes. Além disso, seu mecanismo de ação também é complementar ao dos retinóides, auxiliando na redução da queratinização e da produção de sebo, exercendo uma ação sinérgica (BRAMMANN; MULLER-GOYMANN, 2020; YANG, 2020).

Os efeitos colaterais associados ao uso de peróxido de benzoíla incluem descamação, ressecamento, eritema, ardência, queimação e dermatite de contato. Com o tempo a irritação da pele diminui, por isso, é necessário iniciar seu uso lentamente para que a irritação seja minimizada e a adesão seja facilitada (EMMERICH *et. al*, 2021; LEUNG, 2021).

2.2.4.2 Retinóides

Os retinóides são uma classe de medicamentos derivados sintéticos ou naturais da vitamina A, descobertos pela primeira vez em 1913, e que compartilham semelhanças estruturais com esta vitamina. O retinol (principal forma circulante de vitamina A, representado na Figura 9), o ácido retinóico (principal metabólito ativo do retinol) e o éster de retinil são formas dietéticas da vitamina A obtidas a partir de fonte animal (LALRENGPUII, 2022; ALTHWANAY, 2024).

Figura 9. Estrutura molecular do retinol.

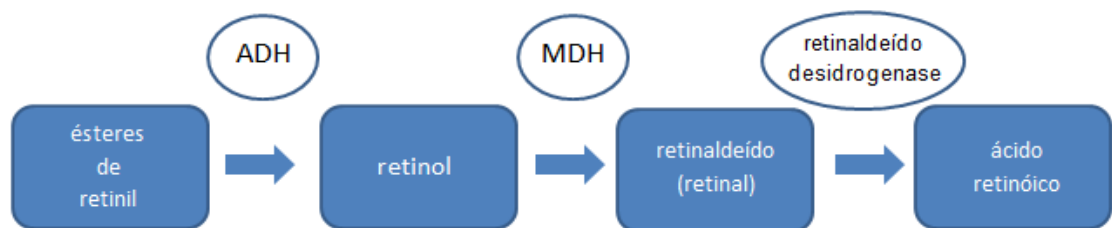


Fonte: LALRENGPUII, 2022.

O retinol e o éster de retinil não são metabolicamente ativos, sendo necessária a transformação pelo álcool citosólico desidrogenase (ADH) e retinol desidrogenase microssomal (MDH) para que se tornem retinaldeído, seguida pela oxidação das retinaldeído desidrogenases (RALDH1, RALDH2 e RALDH3) em ácido retinóico (AR) (Figura 10). O ácido retinóico existe em diversas isoformas, sendo o ácido all-trans retinóico e o ácido 9- *cis* retinóico os mais comuns. Os retinóides são compostos hidrofóbicos e necessitam de proteínas de ligação para sua estabilização

em meio aquoso. Por ser metabolizado rapidamente pelas enzimas citocromo P450 (CYP26s), a meia vida do ácido retinóico é de 1 hora (SZYMANSKI *et al.*, 2020; SPIERINGS, 2021; LALRENGPUUI, 2022).

Figura 10. Ilustração simplificada do metabolismo dos retinóides.



Fonte: SPIERINGS, 2021 (Adaptado). Onde: ADH (álcool citosólico desidrogenase), MDH (retinol desidrogenase microssomal).

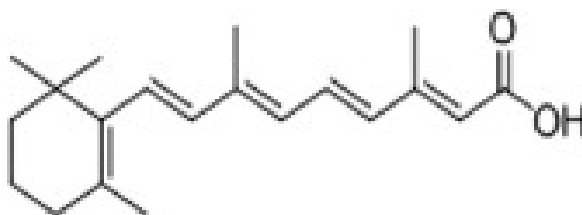
A aplicação clínica dos retinóides é limitada por seus efeitos adversos, tais como eritema, secura, descamação e erupções cutâneas, os quais podem resultar na disfunção da barreira epidérmica, e também pelo aumento da tolerância ao longo do tempo. Outra limitação é que o uso destes medicamentos durante a gravidez não são recomendados devido aos efeitos negativos no desenvolvimento do feto. Seu mecanismo de ação ocorre através da diminuição da proliferação e diferenciação celular, reduzindo a taxa de crescimento dos queratinócitos foliculares e inibindo o bloqueio dos folículos e a formação de novas lesões, incluindo as lesões inflamatórias e não inflamatórias, além dos comedões (SPIERINGS, 2021; ALTHWANAY, 2024; KIM; KIM, 2024).

Em formulações de uso tópico, os retinóides apresentam alta instabilidade química na presença de oxigênio e ácidos, e fotoinstabilidade na presença de luz, e por isso, geralmente são aplicados no período noturno, além de serem acompanhados de antioxidantes e envasados em embalagens escuras. As formulações tópicas apresentadas atualmente incluem cremes, géis, loções, espumas e soluções em diferentes concentrações. Os retinóides de uso tópico, quando utilizados como terapia única, possuem eficácia contra comedões não

inflamados, e quando há combinação com outros medicamentos no combate a acne, são usados contra a acne inflamatória. Os retinóides ligam-se a receptores nucleares, como os receptores de retinóide (RXR) e os receptores de ácido retinóico (RAR) α , β e γ , que são fatores de transcrição dependentes de ligante. A ligação dos retinóides aos receptores nucleares formam homodímeros (RAR/RAR) ou heterodímeros (RAR/RXR) que podem ativar a expressão da transcrição gênica (SZYMANSKI *et al.*, 2020; SPIERINGS, 2021; KIM; KIM, 2024).

Os principais retinóides de uso tópico utilizados são: o adapaleno, o tazaroteno e a tretinoína. A tretinoína (representada na Figura 11) é a forma sintética do ácido retinóico biologicamente ativo, sendo um retinóide de primeira geração, altamente eficaz, mas com efeitos colaterais como eritema, dor, irritação e descamação que contribuem para a baixa adesão dos pacientes. Por isso, a combinação de liberação sustentada e a presença de umectantes e hidratantes se apresentam como soluções para que os efeitos de irritação e ressecamento sejam reduzidos. A tretinoína se tornou o primeiro retinóide tópico aprovado pelo FDA em 1971 e apresenta como principal mecanismo de ação a ligação ao RAR- γ , sendo esse o principal fator que resulta em seus efeitos. A tretinoína é uma das principais escolhas no tratamento de acne, tanto em casos leves quanto em situações mais graves. Entretanto, é altamente lipofílica e fotolábil e, por isso, apresenta desafios quanto ao preparo para uso tópico (LATTER, 2019; SPIERINGS, 2021; LALRENGPUII, 2022; KIM; KIM, 2024).

Figura 11. Estrutura molecular da tretinoína.

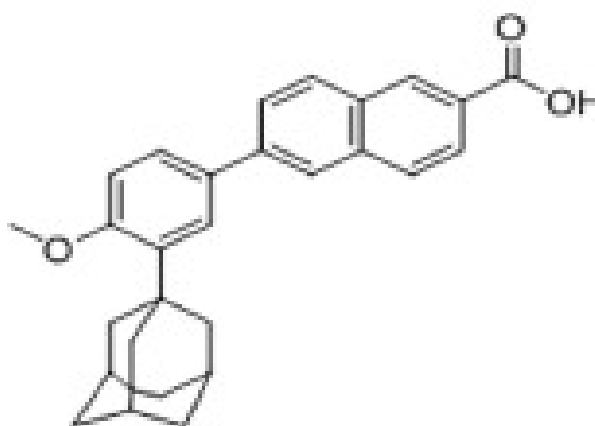


Fonte: LALRENGPUII, 2022.

O adapaleno (Figura 12) é um retinóide de terceira geração, ligando-se seletivamente aos receptores beta e gama do ácido retinóico. Apresenta melhor tolerabilidade entre os retinóides tópicos, devido ao seu baixo pKa (4,23) embora efeitos adversos como eritema, descamação e pele seca sejam comuns. O

adapaleno possui propriedades físico-químicas que reduzem sua biodisponibilidade na pele e anexos, devido principalmente à sua elevada lipofilicidade, se ligando seletivamente aos receptores RAR- β e RAR- γ , mas atuando principalmente via RAR- γ . O adapaleno é utilizado no tratamento de acne leve, reduzindo a hiperqueratinização dos folículos pilossebáceos e a inflamação. Seus efeitos adversos principais são a vermelhidão e irritação (LATTER, 2019; SPIERINGS, 2021; LALRENGPUII, 2022; KIM; KIM, 2024;).

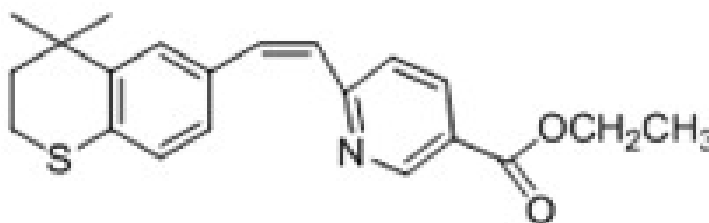
Figura 12. Estrutura química do adapaleno.



Fonte: LALRENGPUII, 2022.

O tazaroteno (Figura 13) é um retinóide sintético de terceira geração, ligando-se seletivamente a RAR- β e RAR- γ . O tazaroteno é prescrito quando a tretinoína ou o adapaleno tornam-se ineficazes. Apresenta atividades anti-inflamatórias, combatendo também a hiperqueratinização e a proliferação de *Cutibacterium acnes* e sendo recomendado no tratamento de acne leve. Seus efeitos adversos são a irritação e a vermelhidão (LATTER, 2019; SPIERINGS, 2021; LALRENGPUII, 2022).

Figura 13. Estrutura química do tazaroteno.



Fonte: LALRENGPUII, 2022.

2.2.4.3 Alfa-hidroxiácidos

Os peelings são substâncias utilizadas no tratamento da acne e aplicados como esfoliantes. A esfoliação auxilia na limpeza dos poros da pele, reduzindo a colonização de *C. acnes*, eliminando a inflamação e desobstruindo o folículo pilossebáceo, facilitando a eliminação do sebo. No entanto, é necessário que este tipo de tratamento seja complementado com os outros produtos utilizados para a acne, sendo necessário acompanhamento caso sejam necessárias mudanças quanto ao uso (CHILICKA, 2023).

Os alfa-hidroxiácidos (AHAs) incluem o ácido glicólico (GA), ácido cítrico (CA), ácido málico (MA), ácido tartárico (TA) e ácido láctico (LA), que estão presentes em muitos alimentos e açúcares do leite, sendo os mais utilizados no tratamento da acne o GA e o LA. Os AHAs, estruturalmente, são ácidos fracos com um ou mais grupos hidroxila ligados ao carbono alfa que é o primeiro carbono após um grupo ácido. Os AHAs são utilizados para esfoliação, diminuindo a coesão dos corneócitos acima da camada granular, descamando o estrato córneo. Os peeling de AHA são populares na área dermatológica podendo ser aplicados de forma superficial ou em média profundidade, como os que são usados para o tratamento da acne. Seus principais efeitos adversos incluem a vermelhidão, queimação, prurido e inchaço (TANG; YANG, 2018; MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020; KARWAL; MUKOVOZOV, 2023).

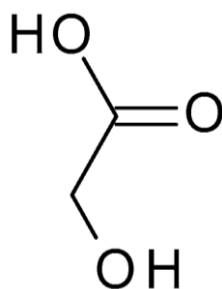
Os AHAs penetram no estrato córneo e interagem com os desmossomos, promovendo a descamação e destruindo a emulsão extracelular que auxilia na junção dos corneócitos. Com esta ação esfoliante haverá facilidade na remoção de células mortas da pele resultando na melhoria da textura da pele. Além disso, os AHAs estimulam a síntese de colágeno na derme, ativando fibroblastos e regulando a produção de colágeno, incluindo outras proteínas da matriz extracelular, como a elastina. Com a deposição do colágeno, haverá melhora na elasticidade e na firmeza da pele, reduzindo consequentemente linhas finas (TANG; YANG, 2018; KARWAL; MUKOVOZOV, 2023).

O ácido glicólico, ou ácido 2-hidroxietanoico, é um AHA solúvel em água, de baixo peso molecular e maior biodisponibilidade entre os AHAs, pois penetra facilmente na pele. Seu pH varia em torno de 3,5 a 4 tornando-o levemente ácido. Em produtos para a pele sua concentração varia entre 5% a 30%, sendo que em

concentrações mais baixas atua como na esfoliação (SOLEYMANI; LANOUE; RAHMAN, 2018; MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020).

O ácido glicólico aumenta a descamação ao estimular a atividade de enzimas envolvidas na degradação dos corneodesmossomos, estruturas que são responsáveis pela manutenção da integridade do estrato córneo. Este processo gera a remoção das camadas superficiais danificadas, deixando a pele mais luminosa. Normalmente, o ácido glicólico é considerado seguro na maioria dos pacientes, no entanto, pode causar vermelhidão, descamação e irritação na pele ao ser utilizado em elevadas concentrações ou em pessoas com a pele sensível. A Figura 14 mostra a estrutura molecular do ácido glicólico (MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020; KARWAL; MUKOVOZOV, 2023).

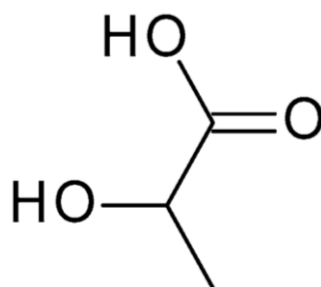
Figura 14. Estrutura molecular do ácido glicólico.



Fonte: MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020.

O ácido láctico (Figura 15) é produzido através da fermentação bacteriana do leite ou carboidratos, variando seu pH entre 3,5 e 4, sendo levemente ácido. Atua reduzindo as ligações entre as células mortas na superfície da pele, auxiliando na esfoliação e estimulando o crescimento de novas células da pele, consequentemente melhorando a textura e o tom da pele. Além disso, possui propriedades hidratantes por umectação e em concentrações baixas, auxiliando na hidratação da pele e melhorando sua função de barreira. A atividade esfoliante do ácido láctico, inibe a síntese de melanina ao inibir a atividade de tirosinase, sendo melhor tolerado em pessoas com pele sensível. Sendo considerado na maioria dos casos, pode causar efeitos adversos como irritação na pele, descamação e vermelhidão ao ser utilizadas em concentrações elevadas em pessoas com a pele sensível (SOLEYMANI; LANOUE; RAHMAN, 2018; MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020; KARWAL; MUKOVOZOV, 2023).

Figura 15. Estrutura molecular do ácido láctico.



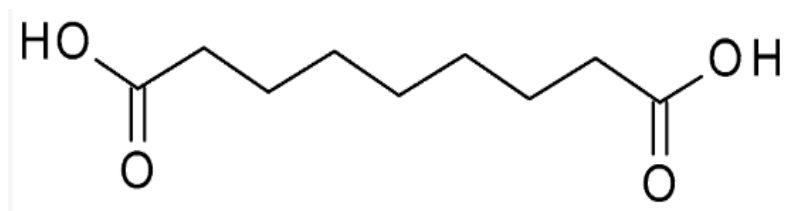
Fonte: MAGERUSAN; HANCU; MIRCIA, 2020.

2.2.4.4 Outros ácidos

Além dos alfa-hidroxiácidos, outros tipos de ácidos também têm sido utilizados no tratamento da acne. Os ácidos mais empregados incluem o ácido azelaico e o ácido salicílico (CHILICKA, 2023).

O ácido azelaico, é um ácido dicarboxílico de origem natural e encontrado em cereais integrais, trigo, centeio e cevada. É um pó cristalino branco, pouco solúvel em água, sendo mais solúvel em solventes orgânicos. O pH de formulações com ácido azelaico varia entre 4 e 5, estando próximo do valor de pH natural da pele. O ácido azelaico age como inibidor competitivo da atividade das oxidoredutases mitocondriais e da 5-alfa-redutase. Além disso, possui atividade antibacteriana predominante contra *C. acnes*, inibe a síntese proteica e possui efeito comedolítico, inibindo a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, assim como ação anti-inflamatória, inibindo a geração de agentes pró-inflamatórios derivados de oxigênio em neutrófilos. A redução da produção de sebo em algumas áreas da face ocorre através do seu efeito inibitório na conversão de testosterona em 5-dihidrotestosterona. Também apresenta ação clareadora devido ao fato de agir inibindo a síntese de melanina. Os efeitos adversos do ácido azelaico são leves e transitórios, sendo os mais frequentes a ardência ou sensação de queimação, rigidez da pele e eritema na área tratada, com duração de poucas semanas. Seu efeito combinado com outras terapias é mais eficiente no tratamento de peles com tendência a acne, proporcionando melhor resultado clínico. A estrutura do ácido azelaico é representada na Figura 16 (LIU *et al.*, 2020; CHILICKA, 2023; MAGERUSAN, 2023).

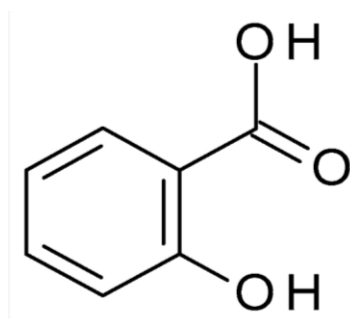
Figura 16. Estrutura molecular do ácido azeláico.



Fonte: MAGERUSAN, 2023.

O ácido salicílico, ou ácido 2-hidroxibenzóico, é um ácido o-hidroxibenzóico (hidroxiácido natural), sendo um componente utilizado para a maioria das preparações de venda livre. Seu uso reduz o pH da pele, fazendo com que haja melhora nas propriedades protetoras contra patógenos, além de apresentar um efeito mais suave se comparado com a maioria dos ácidos e podendo ser usado para o tratamento de lesões não-inflamatórias. O ácido salicílico pode quebrar os tampões ceratóticos foliculares dissolvendo a estrutura intercelular que contêm as células do estrato córneo e promovendo a descamação do epitélio folicular. Possui, também, capacidades anti-inflamatórias, afetando a cascata do ácido araquidônico. A ação terapêutica do ácido salicílico depende do solvente escolhido para a preparação da formulação e do pH do local de aplicação. A estrutura química do ácido salicílico é representada pela Figura 17 (LIU *et al.*, 2020; CHILICKA, 2023; MAGERUSAN, 2023).

Figura 17. Estrutura química do ácido salicílico.



Fonte: MAGERUSAN, 2023.

2.2.4.5 Antibióticos

Os antibióticos de uso tópico desempenham um papel importante no tratamento da acne leve a moderada. Estas formulações permitem a administração diretamente ao local de ação, sendo por isso facilitada, além de evitar efeitos sistêmicos ou toxicidade, redução das chances de irritação da flora intestinal e baixo custo. As desvantagens incluem o surgimento de resistência bacteriana, dermatite de contato e a capacidade de atingir feridas superficiais. Os antibióticos de uso tópico possuem propriedades anti-inflamatórias e, dependendo da formulação, são bactericidas ou bacteriostáticos. Geralmente são utilizados em combinação, principalmente com retinóides ou peróxido de benzoíla. Em casos de monoterapia são bem tolerados, porém deve-se evitar devido ao aumento do risco de desenvolver resistência bacteriana. Os antibióticos mais utilizados são a clindamicina e a eritromicina, disponíveis nas formas de gel, gel-creme ou solução. Os efeitos colaterais apresentados são: eritema, descamação, prurido, descamação e pele seca local (LEUNG *et al.*, 2021; DALLO; PATEL; HEBERT, 2023).

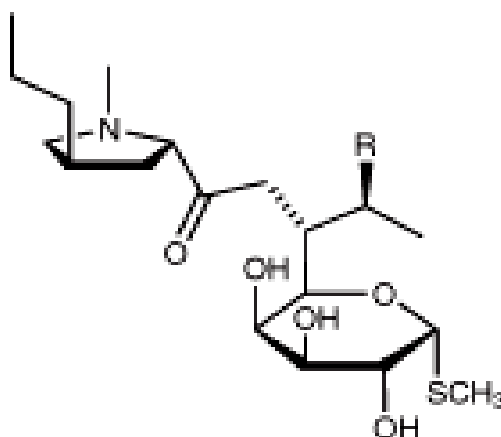
A clindamicina é um antibiótico lincosamida, semissintético, que substituiu a lincomicina, uma lincosamida natural, sendo esta substituição feita devido ao fato de sua maior eficácia e alcance aos organismos suscetíveis. A clindamicina inibe a síntese de proteína bacteriana ao se ligar ao rRNA 23S da subunidade 50S do ribossomo bacteriano, causando a interrupção no processo de tradução e na montagem do ribossomo. A clindamicina foi sintetizada pela primeira vez em 1966 e aprovada pela primeira vez no Estados Unidos como uma formulação tópica no tratamento da acne em 1980, sendo eficaz contra cocos Gram-positivos aeróbicos e bacilos Gram-negativos anaeróbicos (DALLO; PATEL; HEBERT, 2023; LEUNG, *et al.*, 2024; TORO, *et al.*, 2024).

Apresenta como principais efeitos adversos: dermatite de contato, foliculite, reação de fotossensibilidade, prurido, dor de cabeça, reação no local da aplicação, queimação e ressecamento. Sua resistência bacteriana está associada ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana em *Cutibacterium acnes* e outras bactérias, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, além da resistência cruzada com eritromicina (LEUNG, *et al.*, 2024; TORO, *et al.*, 2024).

A clindamicina reduz a proliferação de *C. acnes* e exibe múltiplas propriedades anti-inflamatórias. Nos casos de acne leve a moderada, o uso tópico deve ser combinado com peróxido de benzoíla ou um retinóide para melhorar a

eficácia da terapia antibiótica tópica e reduzir a resistência bacteriana. A estrutura molecular da clindamicina é representada pela Figura 18 (DALLO; PATEL; HEBERT, 2023; TORO, *et al.*, 2024).

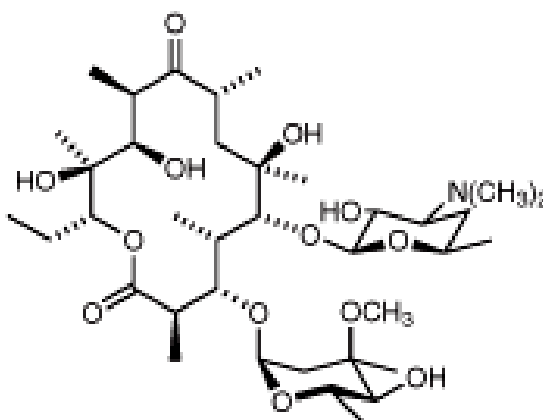
Figura 18. Estrutura molecular da clindamicina.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010.

A eritromicina (Figura 19) é um antibiótico da classe dos macrolídeos utilizada há muito tempo no tratamento da acne leve a moderada. Reduz as lesões inflamatórias da acne, além da proliferação de *Cutibacterium acnes*, inibindo diretamente fatores quimiotáticos de neutrófilos e espécies reativas de oxigênio (EROS). A eritromicina possui ação antibacteriana e anti-inflamatória. A eritromicina é eficaz contra cocos gram positivos (AHMAD *et al.*, 2019; LY *et al.*, 2022).

Figura 19. Estrutura molecular da eritromicina.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acne é uma condição dermatológica prevalente, afetando uma grande parte da população, principalmente os adolescentes. A análise dos principais produtos citados neste trabalho, no caso, o peróxido de benzoíla, os retinóides (adapaleno, tazaroteno e tretinoína), outros ácidos (ácido azelaico e o ácido salicílico), os alfa-hidroxiácidos (ácido glicólico e ácido láctico) e os antibióticos (eritromicina e clindamicina), revelou que, embora existam diversas opções terapêuticas eficazes, cada uma possui suas particularidades, incluindo mecanismos de ação, eficácia, efeitos colaterais e recomendações de uso.

Os resultados demonstraram que, enquanto o peróxido de benzoíla e os retinóides são amplamente reconhecidos pela sua eficácia no tratamento da acne, a incorporação de antibióticos tópicos pode ser benéfica em casos específicos. No entanto, é importante ter em mente as preocupações sobre a resistência bacteriana associada ao uso prolongado de antibióticos.

Portanto, recomenda-se que pacientes e profissionais de saúde considerem uma abordagem individualizada ao tratamento da acne, levando em consideração a gravidade da doença, sendo ela classificada em diferentes graus (o grau I apresentando as primeiras lesões que caracterizam o possível surgimento da acne; o grau II com a presença de cravos e lesões inflamatórias (pápulas e pústulas) que determinam o aparecimento da acne, podendo evoluir para os graus III e IV, que representam as formas mais graves da doença com a presença de nódulos e cistos), o tipo de pele (normal, seca, mista e oleosa, sendo a última mais prevalente em pessoas que apresentam mais acne) e as eventuais contraindicações dos produtos.

O papel do farmacêutico na assistência farmacêutica é crucial na promoção, proteção e recuperação da saúde de pacientes que apresentam a doença. A divulgação sobre a acne por meio de cartilhas e informes para que as pessoas tenham conhecimento sobre a doença, a importância na utilização dos produtos de forma adequada no progresso da doença e o auxílio de sempre solicitar ajuda a um profissional qualificado e sem as rápidas soluções que são encontradas na internet e que podem prejudicar o tratamento.

Em conclusão, a evolução contínua no desenvolvimento de produtos tópicos e a crescente compreensão sobre a fisiopatologia da acne são fundamentais para

oferecer tratamentos mais eficazes e seguros. Todos estes pontos tornam-se importantes, levando em consideração que o tratamento é longo, podendo haver resistência dos pacientes, principalmente daqueles que apresentarem graus mais graves da doença devido as cicatrizes e marcas que a doença deixa.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, I. *et. al.* Synergistic effect of α -mangostin on antibacterial activity of tetracycline, erythromycin, and clindamycin against acne involved bactéria. **Chinese Herbal Medicines**, v. 11, n. 4, p. 412-416, 2019.
- ALTHWANAY, A. *et. al.* Efficacy of topical treatments in the management of mild-to-moderate acne vulgaris: A systematic review. **Cureus**, v. 16, n. 4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11081083/>. Acesso em: 16 de junho de 2024.
- BAGATIN, E. *et. al.* Adult female acne: a guide to clinical practice. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 1, p. 62-75, 2019.
- BRAMMANN, C. ; MULLER-GOYMANN, C .C. An update on formulation strategies of benzoyl peroxide in efficient acne therapy with special focus on minimizing undesired effects. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 578, 2020.
Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320300582?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 de abril de 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 752, de 19 de setembro de 2022. Disponível em: <
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027>. Acesso em: 12 de março de 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 529, de 04 de agosto de 2021a. Disponível em: <
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_529_2021_.pdf/0ea02df4-a33d-4021-a11b-b5ca9e0af208>. Acesso em: 12 de março de 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 530, de 04 de agosto de 2021b. Disponível em: <
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/rdc_530_2021_.pdf/9af17f17-eb62-425d-b04f-bb6acf429400>. Acesso em: 12 de março de 2024.
- BRASIL. Secretária De Vigilância em Saúde. Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em:
<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>. Acesso em: 10 de março de 2024.
- CASTILLO, D.E; KERI, J.E. Chemical peel in the treatment of acne: patient selection and perspectives. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 365-372, 2018.

CHIANG, C. *et. al.* Dermatology: how to manage acne in skin of colour. **Drugs in Context**, v. 11, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9165627/>>. Acesso em: 02 de novembro de 2023.

CHILICKA, K. *et. al.* A comparison of the effectiveness of azelaic and pyruvic acid peels in the treatment of female adult acne: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 10, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724156/>>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

CHILICKA, K; GOLD M. H.; NOWICKA, D. Acne vulgaris and the most popular and new cosmetological treatments. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 7, p. 1946-1950, 2023.

CHLAPEK, P. *et. al.* Why differentiation therapy sometimes fails: molecular mechanisms of resistance to retinoids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/132>>. Acesso em: 01 de junho de 2024.

CLAUDEL, J. P. *et. al.* Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the physiopathology of acne? **Dermatology**, v. 235, n. 4, p. 287-294, 2019.

COENYE, T.; SPITTAELS, K-J.; ACHERMANN, Y. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. **Biofilm**, v. 4, n. 12, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8671523/>>. Acesso em: 02 de maio de 2024.

CONG, TX. *et.al.* From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. **Archives of Dermatology Research**, v. 311, n. 2, p. 337-349, 2019.

DALLO, M.; PATEL, K.; HEBERT, A. A. Topical Antibiotic Treatment in Dermatology. **Antibiotics**, v. 2, n. 12, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-6382/12/2/188>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

DESHPANDE, A. J. Efficacy and Safety Evaluation of High-density Intense Pulsed Light in the Treatment of Grades II and IV Acne Vulgaris as Monotherapy in Dark-skinned Women of Child Bearing Age. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 11, n. 4, p. 43-48, 2018.

DRÉNO, B. *et.al.* Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 2, p. 5-14, 2018.

FREITAS, M. C. E. T. **Opções terapêuticas farmacológicas na acne vulgar**. 36 f. 2020. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2020.

GHOSH, M.; SINGH, D.; SINGH, A. Recent advancements in nanocarrier based therapy against acne: The role of biosurfactants and status of patents. **Health Sciences Review**, v. 7, n. 6, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632023000144>>. Acesso em: 10 de abril de 2024.

GOODARZI, A. *et.al*. The potencial of probiotics for a treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 3, p. 1-6, 2020.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2018.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agentes. **Química Nova**, v. 3, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/?lang=pt>>. Acesso em: 26 de julho de 2024.

HARRIS, M. I. **Pele: do nascimento à maturidade**. 1. ed. São Paulo: Senac, 2016.

HENG, S. H. A.; CHEW, T. F. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. **Scientific Reports**, v. 10, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-62715-3>>. Acesso em: 05 de abril de 2021.

KARWAL; K.; MUKOVOZOV, I. Topical AHA in dermatology: Formulations, mechanisms of action, efficacy, and future perspectives. **Cosmetics**, v.10, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-9284/10/5/131>>. Acesso em: 26 de maio de 2024.

KIM, H.J.; KIM, Y. H. Exploring acne treatments: from pathophysiological mechanisms to emerging therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/10/5302>>. Acesso em: 26 de maio de 2024.

LALRENGPUIL, J. *et. al*. Retinoid nanoparticulates: Approachable gateway for acne treatment. **Health Sciences Review**, v. 4, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632022000319>>. Acesso em: 05 de novembro de 2023.

LATTER, G. *et. al*. Targeted topical delivery of retinoids in the management of acne vulgaris: current formulations and novel delivery systems. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 10, 2019.

LEUNG, A. KC. *et. al*. Dermatology: how to manage acne vulgaris. **Drugs in Context**, v. 10, 2021. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8510514/>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

LIU, H. *et. al.* Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356369/>>. Acesso em: 10 de abril de 2024.

LUNG, A. KC. *et. al.* Dermatology: how to manage acne vulgaris. **Drugs Context**, v. 10, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8510514/>>. Acesso em: 10 de maio de 2024.

LY, S. *et.al.* Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation: a narrative review. **Dermatology and Therapy**, v. 13, n. 10, p. 115-130, 2022.

MAGERUSAN, S. E.; HANCU, G.; MIRCIA, E. Considerations on the use of organic substances in chemical peels: A systematic review. **Sciendo**, v. 66, n. 2, p. 50-55, 2020.

MAGERUSAN, S. E.; HANCU, G.; RUSU, A. A comprehensive bibliographic review concerning the efficacy of organic acids for chemical peels treating acne vulgaris. **Molecules**, v. 28, n. 20, 2023.

MAYSLICH, C.; GRANGE, P. A.; DUPIN, N. *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. **Microorganisms**, v. 9, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2607/9/2/303>>. Acesso em: 18 de março de 2024.

MIAS, C. *et. al.* Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between *Cutibacterium acnes* and Th17 inflammatory pathway. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 37, n. 52, p. 3-11, 2023.

MONTERO-JULIAN, F. **Cutibacterium acnes: Bactérias gram positivas que causam infecção**. bioMérieux, dez. 2021. Disponível em: <<https://www.biomerieux.com/us/en/resource-hub/knowledge/scientific-library/pharma-microorganisms-library/cutibacterium-acnes-gram-positive-bacteria-causing-infection-pharma-microorganisms-library.html>>. Acesso em: 03 de abril de 2024.

OGÉ, L. K. *et. al.* Acne vulgaris: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 8, n. 100, p. 475-484, 2019.

PLATSIDAKI, E; DESSIONIOTI, C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. **F1000 Research**. v. 7, 2018. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305227/>>. Acesso em: 24 de março de 2024.

RAVIKUMAR, B.; INDRADEVI, R.; PILLAI, D. Efficacy of Alpha and Beta Hydroxy Acid Chemical Peels in Postacne Pigmentation: A Double Blinded, Randomized, Controlled Trial. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**. v. 15, n.1, p. 48-52, 2022.

REDDY, M. D.; JAIN, V. An overview on medicinal plants for the treatment of acne. **Journal of Critical Reviews**, v. 6, n. 6, p. 7-14, 2019.

RIVITTI, E. A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

ROCHA, A. M.; BAGATIN, E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 59-69, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Tipos de pele**, 2016. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/tipos-de-pele/>>. Acesso em: 16 de janeiro de 2024.

SOLEYMANI, T.; LANOUE, J.; RAHMAN, Z. A practical approach to chemical peels. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 11, n. 8, p. 21-28, 2018.

SORBELLINI, E.; RUCCO, M.; RINALDI, F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 7, p.1431-1439, 2018.

SOUTOR, C.; HORDINSKY, M. **Dermatologia Clínica**. 1. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SPIERINGS, N. MK. Evidence for the Efficacy of Over-the-counter Vitamin A Cosmetic Products in the Improvement of Facial Skin Aging: A Systematic Review. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**. v. 14, n. 9, p. 33-40, 2021.

SZYMANSKI, L. *et. al.* Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. *Cells*, v. 12, n. 9, 2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2660#>>. Acesso em: 05 de maio de 2024.

TAN, A.U.; B.J. SCHLOSSER; PALLER, A.S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. **International Journal of Women's Dermatology**. v. 4, n. 2, p. 56-71, 2018.

TORO, N. M. P. *et. al.* Topical clindamycin for acne vulgaris: analysis of gastrointestinal events. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 35, n. 1, 2024. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2024.2325603>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TOSTI, A.; PADOVA, M. P; FABBROCINI, G.; BEER, K. R. **Cicatrizes de acne: classificação e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2019.

UFRJ. Faculdade de Farmácia. **Memento Terapêutico da Farmácia Universitária da UFRJ: formulações Magistrais** [recurso eletrônico]. 4a Ed. Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia da UFRJ, 2021.

WHALEN, K.; PANAVELIL, T. A.; FINKEL, R. **Farmacologia ilustrada**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WOLFF, K. *et. al.* **Dermatologia de Fitzpatrick**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

YANG, Z. Topical benzoyl peroxide for acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077870/>>. Acesso em: 05 de maio de 2024.

ZAENGLEIN, A. L. Acne vulgaris. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, p. 1343-1352, 2018.