

# Fatores etiopatogênicos da acne vulgar\* *Etiopathogenic features of acne vulgaris*\*

Adilson Costa<sup>1</sup> Maurício Motta de Avelar Alchorne<sup>2</sup> Maria Cristina Bezzan Goldschmidt<sup>3</sup>

**Resumo:** A acne vulgar é uma das dermatoses mais freqüentes na população em geral. Encontra-se na literatura grande número de trabalhos científicos referentes sobretudo a sua etiopatogenia. No entanto, dado o grande número de informações geradas a respeito, dificilmente consegue-se reuni-las em entendimento comum. Esta revisão literária foi proposta a fim de abordar os mecanismos etiopatogênicos clássicos da acne vulgar (produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização bacteriana folicular e inflamação glandular) e o mecanismo coadjuvante principal, a influência hormonal.

Palavras-chave: Acne vulgar; *Propionibacterium acnes*; Sebo

**Abstract:** *Acne vulgaris* is one of the most frequent dermatoses in the general population. Numerous scientific articles are available on acne, mostly relating to its etiopathogeny. This notwithstanding, the large amount of scientific information generated by works on acne vulgaris has made it difficult to converge knowledge on its etiopathogeny into a single understanding. Therefore, this review has been proposed to analyze the four classic mechanisms of this dermatosis (sebum production, follicular hyperkeratinization, bacterial colonization and glandular inflammation), as well as its secondary mechanism, namely hormonal mediation.

Keywords: *Acne vulgaris*; *Propionibacterium acnes*; Sebum

## INTRODUÇÃO

A acne vulgar é dermatose crônica, comum em adolescentes. É doença do folículo pilossebáceo, que possui, como fatores fundamentais, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, aumento da colonização por *Propionibacterium acnes* e inflamação dérmica periglandular. Ocorre em todas as raças, embora seja menos intensa em orientais e negros, e manifesta-se mais gravemente no sexo masculino.<sup>1-3</sup>

Não existe perfil epidemiológico universal da acne. Aceita-se o fato de que sua prevalência varie

entre 35% e 90% nos adolescentes, com incidência de 79 a 95% entre os adolescentes do Ocidente;<sup>4</sup> pode chegar a 100% em ambos os sexos.<sup>5</sup> Em geral, observa-se que a acne acomete 95% dos meninos e 83% das meninas com 16 anos de idade.<sup>6,7</sup>

O aparecimento é precoce (11 anos para meninas e 12 para meninos), com prevalência maior entre os homens, graças à influência androgênica.<sup>8,9</sup>

A freqüência na população aumenta com a idade e a existência de histórico familiar. Geralmente,

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 17.04.2008.

\* Este trabalho é parte integrante da revisão de literatura da dissertação do autor principal apresentada, para obtenção do título de mestre em dermatologia, à Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Dermatologista. Mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, coordenador dos Ambulatórios de Acne e Cosmiatria e do Núcleo de Pesquisa Clínica em Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor titular do Depto. de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Ex-residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

sua resolução é espontânea, no final da adolescência ou da segunda década de vida.<sup>8</sup> A acne não faz distinção de classe social.<sup>8,9</sup>

A influência genética na acne é muito importante, acreditando-se que ela seja maior quanto maior for o grau da dermatose. Para acne grau I, essa participação é de 88%; para a grau II, 86%; para a grau III, 100%. Em indivíduos sem acne, a ocorrência familiar é de 40%.<sup>9</sup> A influência genética ocorre sobre o controle hormonal, a hiperqueratinização folicular e a secreção sebácea, mas não sobre a infecção bacteriana.<sup>10</sup>

## ETIOPATOGENIA

Os fatores implicados na etiopatogenia da acne vulgar são:<sup>11-14</sup>

1. hiperprodução de sebo glandular;
2. hiperqueratinização folicular;
3. colonização bacteriana folicular; e
4. liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente.

## Hiperprodução sebácea

O sebo constitui, juntamente com os lípides da queratinização, o filme lipídico da superfície cutânea.<sup>15</sup> A composição do sebo em um indivíduo normal é, *grosso modo*, 57,5% de triglicérides e ácidos graxos livres, 26% de ésteres de cera, 12% de escaleno, 3% de ésteres de colesterol e 1,5% de colesterol.<sup>16</sup>

Como o sebo possui lípides não encontrados no sangue, alguns autores assumem que todos os seus componentes lipídicos são sintetizados *de novo* nas glândulas, como é o caso do escaleno e ésteres de cera. A existência de pequenas quantidades de ácido linoléico no sebo afronta essa teoria, pois ele também está presente no sangue periférico.<sup>17</sup>

O colesterol e seus ésteres presentes no sebo são de origem epidérmica (glandular) e são liberados pela glândula conforme a fração de excreção sebácea de cada indivíduo.<sup>18</sup> Porém, os ácidos graxos livres vêm da hidrólise dos triglicérides, que é maior quanto maior for o tempo de exposição cutânea do sebo;<sup>19</sup> há diferença individual genética na composição dos ácidos graxos livres.<sup>20</sup>

Os ácidos graxos que compõem os ácidos graxos livres e os triglicérides são, principalmente, o C14:0, C14:89, C16:0, C16:1, C18:0 e C18:1. Com a idade, o C14:0 e o C14:89 diminuem em ambos; o C16:0 e o C16:1 aumentam em ambos; o C18:0 diminui entre os triglicérides; e o C18:1 aumenta entre os ácidos graxos livres. Isso pode sugerir favorecimento à colonização bacteriana, que é maior em algumas fases da adolescência.<sup>21</sup>

Há incremento fisiológico na taxa de secreção sebácea, em ambos os sexos, no final da primeira infância, devido ao início da produção estrogênica

adrenal, maior entre os homens.<sup>18,21,22</sup> O decréscimo da secreção, que já ocorre a partir da adolescência, acentuando-se após os 50 anos,<sup>23</sup> principalmente entre as mulheres.<sup>24</sup>

Em indivíduos sem acne, não há diferença na excreção de cera e ésteres de colesterol no sebo, mas níveis maiores foram observados no sexo masculino em dois picos: de 0-10 e de 26-40 anos. O pico de colesterol em ambos os sexos ocorre entre 11 e 15 anos, sendo maior entre meninas que já menstruam do que entre as que não menstruam e os meninos. Embora sem diferenças significativas, um conteúdo diminuído de ácidos graxos livres e um aumento de triglicérides ocorre em ambos os sexos a partir da puberdade.<sup>22-24</sup>

As taxas de escaleno são semelhantes para ambos os sexos. Ele é menos excretado entre os 11 e 15 anos, tanto nos meninos, quanto nas meninas pré-púberes, aumentando a partir daí, com pico máximo entre os homens de 26 a 40 anos de idade, decrescendo, então, acompanhando o comportamento da secreção sebácea glandular. Seu conteúdo é maior em meninas com excreção sebácea aumentada.<sup>22-24</sup>

O sebo de indivíduos acnéicos é alterado, em comparação ao de indivíduos normais. Em ambos os grupos, a proporção de ácidos graxos livres (11%-18%), escaleno (10%-12%), colesterol e seus ésteres (juntos, menor que 5%) é similar. No entanto, a proporção de triglicérides no primeiro é de 46%-52%, contra 60%-68% no segundo, e a de ésteres de cera é maior entre os acnéicos (20%-26%) em relação aos não acnéicos (9%-12%).<sup>19</sup> Em estudo realizado na Nigéria, houve aumento significativo nos níveis de triglicérides e colesterol total e diminuição dos lípides cutâneos indeterminados (ácidos graxos livres + escaleno + ésteres de cera + diglicérides) entre os acnéicos. Talvez haja maior atividade enzimática bacteriana devido ao clima (úmido e quente).<sup>25</sup>

Ultimamente, discute-se a participação dos ácidos graxos livres na etiopatogenese da acne vulgar. Acredita-se que os ácidos graxos livres, acumulando-se no infundíbulo glandular por período longo, teriam a capacidade de irritar o epitélio desse, acarretando, assim, hiperqueratinização (estágio inicial da comedogênese) e, por fim, a inflamação.<sup>26</sup>

Neste sentido, analisando-se a proporção média de ácido sebaleato e de ácido linoléico, no escalpo de voluntários normais e com acnes leve e grave, obtiveram-se valores distintos para sebaleato (0,74%, 0,85% e 0,61%, respectivamente) e para ácido linoléico (0,56%, 0,27% e 0,19%, respectivamente). Houve, ainda, diferença estatisticamente significativa nos níveis de ácido linoléico entre os grupos normal e de acnéicos leve e grave, o que não ocorreu para o sebaleato. Com isso, percebe-se relação aumentada sebaleato/ácido linoléico.

co não devida ao aumento na proporção do primeiro, mas, sim, a uma diminuição na proporção do segundo. Esse achado poderia ser decorrente da baixa eficiência de incorporação do ácido linoléico circulante nos lípidos cutâneos de indivíduos acnéicos ou, ainda, da alta taxa de secreção sebácea desses indivíduos, diluindo-o no sebo; outra hipótese seria a pobre ativação da via metabólica de inclusão de duplas ligações nas posições 6 e 7 dos ácidos graxos saturados, existente nas glândulas sebáceas.<sup>27</sup>

Outra explicação seria a de que, no início da divisão celular dos sebócitos, há contato deles com lípidos circulantes, incluído o ácido linoléico, o que não mais é possível quando a síntese do sebo se inicia, diluindo-o gradativamente.<sup>28</sup> Se houver alta taxa de secreção sebácea, há decréscimo na concentração de ácido linoléico, provocando deficiente estado de ácidos graxos essenciais nas células do epitélio folicular. Com isso, favorecer-se-ia a hiperqueratinização do infundíbulo glandular, o que diminui a eficiência da barreira epidérmica, promovendo o crescimento bacteriano e a liberação adicional de ácidos graxos livres. Esses ácidos graxos livres “ácidos linoléico-deficientes” penetrariam os sebócitos viáveis, comprometendo a produção dos lípidos ricos em ácido linoléico, importantes na barreira epidérmica. Dessa maneira, os fatores quimiotáticos penetrariam através desse epitélio, promovendo a inflamação.<sup>28,29</sup>

A participação lipídica do escaleno na secreção sebácea, por sua vez, é tanto maior quanto maior for o tamanho das glândulas, padrão inverso ao que é assumido pelos triglicérides. Esse aumento na produção de escaleno pode estar associado ao maior potencial comedogênico em indivíduos acnéicos.<sup>30</sup>

A partir desses informes, percebe-se que, quanto mais grave é a acne, menor é a concentração de ácido linoléico no sebo e que a taxa de ácido linoléico no sebo, no período da puberdade, diminui na proporção inversa do número de lesões acnéicas.<sup>31</sup> A redução dos níveis de ácido linoléico parece ser, portanto, o elemento primordial na comedogênese.<sup>27-29, 31</sup>

Em relação à teoria da relação de fatores ambientais e acne, possivelmente o sebo seria o componente mais influenciado. A presença de hiperinsulinemia, geralmente secundária à ingestão excessiva de alimentos com alto índice e carga glicêmicos (por exemplo, açúcar branco), bem como a ingestão de leite e derivados,<sup>32</sup> poderia estimular a produção de Sebo diretamente. A hiperinsulinemia também pode, junto com o fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1), estimular a síntese de andrógenos por vários tecidos do corpo, os quais, sabidamente, também estimulam a produção de sebo.<sup>32</sup>

### Hiperqueratinização infundibular

Dos fatores etiopatogênicos da acne, a comedogênese, resultado da hiperqueratinização folicular (decorrente da hiperproliferação dos ceratinócitos e/ou separação inadequada dos corneócitos ductais), é um dos mais importantes.<sup>33,34</sup>

O ácido linoléico, necessário para a síntese de ácidos graxos de cadeia longa  $\omega$ -6<sup>35</sup> e cuja deficiência em animais acarreta descamação, está reduzido nos comedões.<sup>36</sup> Sendo um ácido graxo essencial, o ácido linoléico tem importante papel na manutenção da função de barreira epidérmica, modulação do metabolismo eicosanóico e dos sinais celulares.<sup>7</sup>

Alteração na barreira epidérmica facilita a penetração na derme de organismos e ácidos graxos pró-inflamatórios presentes no sebo, promovendo infecção e inflamação.<sup>26</sup> Postula-se que tal déficit de barreira ocorra pela má-formação da ceramida 1 (principal ceramida córnea), já que os pacientes acnéicos nela possuem apenas um sétimo da quantidade de ácido linoléico,<sup>37</sup> pois ele foi substituído por outros ácidos graxos.<sup>38</sup>

Com base nesses achados, supõe-se que terapêuticas, tópicas ou sistêmicas, à base de ácidos graxos essenciais possam ser úteis no tratamento da acne.<sup>26</sup>

Pesquisadores avaliaram biópsias de comedões de indivíduos portadores de acne grau I com tratamento de quatro semanas de aplicação diária de 2,5% de ácido linoléico ou placebo. No início imediato com o uso de placebo, houve aumento no tamanho folicular em 1,6%, seguido por seu decréscimo de 19,9% durante a fase de uso do ácido linoléico. Por outro lado, o grupo de início com ácido linoléico, seguido pelo período placebo, teve decréscimo folicular de 28,8%, seguido por acréscimo de 4,9%. Isso sugere que o linoléico pode servir como comedolítico.<sup>39</sup>

Outros autores viram que o escaleno é pouco comedogênico, ao contrário de seus peróxidos (oriundos de sua exposição à radiação UVA).<sup>40</sup> O ácido oléico tem perfil anticomedogênico devido a sua capacidade em diminuir em 40% o número de grânulos membranosos de secreção (grânulos de Odland) nas camadas mais superiores do estrato córneo, mostrando sua importante participação no processo de descamação epitelial, já que tal decréscimo diminuiria as ligações desmossômicas e *tight junctions*, as quais favorecem a comedogênese.<sup>41-44</sup>

Em relação ao papel do metabolismo de carboidratos na hiperqueratinização folicular, sabe-se que a insulinemia influencia as concentrações de IGF-1 e IGFBP-3, os quais, por sua vez, regulam diretamente a proliferação de queratinócitos e sua apoptose (o primeiro estimula e o segundo inibe a proliferação de queratinócitos basais).<sup>32,45</sup> A hiperinsulinemia eleva a

IGF-1 livre e reduz a IGFBP-3, contribuindo para a hiperproliferação de queratinócitos no folículo.<sup>32,45</sup>

### Colonização bacteriana infundibular

*Propionibacterium acnes* é bactéria gram-positiva, anaeróbia, do gênero *Corynebacterium*, que faz parte da biota normal residente da pele, sendo o principal microorganismo envolvido na etiopatogenia da acne vulgar.<sup>15</sup>

Quando há hiperprodução sebácea pela glândula, há proliferação dessa bactéria, favorecendo o aparecimento da acne.<sup>46</sup> Na superfície cutânea dos pacientes acnéicos, o *P. acnes* pode chegar a 120.000 espécimes/cm<sup>2</sup>.<sup>47</sup> Outros espécimes, como *P. avidum* e *P. propionicum*, também estão presentes em grande quantidade na pele de indivíduos acnéicos.<sup>48</sup>

O importante papel do *P. acnes* na inflamação da acne se dá por sua ingestão por leucócitos polimorfonucleares no lúmen glandular, acarretando liberação de enzimas hidrolíticas intracelulares e mantendo sua integridade. Além disso, os anticorpos específicos contra o *P. acnes*, presentes nos microcomedões, interagem com elas, liberando as proteases hidrolíticas que atuam na parede epitelial infundibular, fragilizando-a e levando à saída de substâncias irritantes para a derme subjacente, desencadeando o processo inflamatório local.<sup>12</sup>

A população de *P. acnes* é maior na face e no tronco superior, locais com maior concentração lipídica, mostrando, aí, relação direta entre população bacteriana e seborréia local.<sup>49</sup> No entanto, há aumento da densidade de *P. acnes* com a idade entre pré-adolescentes e adolescentes, em ambos os sexos, o que também ocorre com a quantidade de lipídeos na pele, principalmente dos triglicérides. Pressupõe-se, então, que o aumento na população de *P. acnes* na superfície cutânea esteja relacionado com o aumento da produção de triglicérides e, talvez, de colesterol.<sup>21</sup>

Há que lembrar que alterações na composição lipídica podem determinar a sobrevida do *P. acnes*. Estudou-se o poder inibitório *in vitro* dos lipídeos cutâneos sobre cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. acnes*, *P. granulosum* e *Corynebacterium sp*, observando-se inibição no crescimento bacteriano na presença de lipídeos oriundos de adolescentes e adultos acnéicos. Contudo, os extratos de adolescentes saudáveis e de pessoas idosas permitiram crescimento de todas as cepas bacterianas. Isso mostra a capacidade antibacteriana do sebo acnéico, provavelmente devida aos ácidos graxos livres, diminuído nos mais idosos, talvez por alteração na composição do sebo com a idade.<sup>50</sup>

Recentemente, tem-se estudado o papel dos *Toll-like receptors* (TLR) na etiopatogenia da acne vulgar, principalmente associando-os ao *P. acnes*.<sup>51,52</sup>

Os TLR são receptores de reconhecimento padrão expressos na superfície de células dendríticas, monócitos, células *natural killer*, granulócitos e células. São proteínas transmembrânicas capazes de mediar resposta às moléculas padrão associadas aos patógenos. Quando os TLR são ativados por ligantes microbianos, desencadeia-se resposta intracelular que, em última instância, leva à translocação nuclear do fator de transcrição NF-κB, o qual modula, então, a expressão de vários genes de resposta imune.<sup>51,52</sup>

Há, pelo menos, 10 TLR identificados em humanos.<sup>53</sup> O TLR2, implicado na patogênese da acne, expressa-se nas lesões dessa dermatose, particularmente nas regiões perifoliculares. Isto sugere que o gatilho inflamatório desencadeado pelo *P. acnes*, através do TLR2, pode ter papel importante na acne vulgar.<sup>52</sup>

Outra ação dos TLR na acne vulgar poderia ser a de promover a liberação de peptídeos antimicrobianos. Existe maior produção do peptídeo antimicrobiano β-defensina-2 por células epiteliais em resposta à estimulação com agonistas TLR2 e TLR4, sendo que os peptídeos não só podem ser induzidos através dos TLR, mas podem, também, ativar células através dos TLR. Uma vez que há *up-regulation* da β-defensina 1 e 2 nas lesões de acne vulgar em comparação aos controles, sugere-se o envolvimento desses peptídeos na patogênese da acne vulgar.<sup>52</sup>

Outros receptores celulares, os Nod1 e Nod2, que são receptores intracelulares de peptidoglicanos e agem independentemente dos TLR, também levam à produção de NF-κB. O *P. acnes* possui peptidoglicano que é semelhante a um ligante conhecido do Nod1, além de dipeptídeo reconhecido pelo Nod2, influenciando, portanto, a resposta imune através desses receptores.<sup>52</sup>

### Inflamação folicular e dérmica subjacente

Conforme já comentado, a alteração da capacidade de barreira epidérmica encontrada nos portadores de acne é o facilitador do surgimento da inflamação periglandular dérmica,<sup>26,28,29,37,38</sup> graças à passagem de substâncias irritantes do lúmen glandular para essa região, principalmente por ação dos ácidos graxos livres.<sup>26,37,38</sup> Estudos realizados com aplicações cutâneas diárias desses ácidos graxos (de cadeia C2 a C18), em diferentes concentrações, mostraram suas ações irritativas primárias.<sup>54,55</sup>

No entanto, não há diferença significativa na concentração média de ácidos graxos irritantes em indivíduos com ou sem acne. O que se observa é que os indivíduos com acne têm velocidade aumentada de secreção de sebo, causando aumento absoluto cumulativo dos ácidos irritantes na superfície cutânea.<sup>55</sup>

Muitos componentes flogísticos, celulares e humorais são estudados para se compreender o real palco inflamatório estabelecido na acne, mas muita informação científica ainda falta para se elucidar tal fenômeno.

A imunidade celular em pacientes com acne foi estudada através do teste de formação de rosácea espontânea e rosácea ativa. A primeira esteve abaixo do normal em 64% dos pacientes com acne (no controle, em 27%), e a de rosácea ativa, em 45% (no controle, em 27%). Quanto maior a intensidade de acne, menor a capacidade de formação de ambas as rosáceas. Tais achados sugerem que nesses pacientes há fragilidade da imunidade celular, diretamente proporcional ao grau da acne.<sup>56</sup>

O material comedoniano é capaz de atrair leucócitos mononucleares, mas não os polimorfonucleares, resposta que é dose-dependente e dose-saturável. Porém, em baixas concentrações desse material, um efeito citotóxico sobre ambas as células leucocitárias é observado, graças à ação dos ácidos graxos, principalmente os solúveis (de cadeia mais curta e de maior insaturação). Conclui-se, então, que o sebo é que rege diretamente a resposta celular na acne.<sup>57</sup>

Por outro lado, as espécies oxigênio-reativas, em especial o radical hidroxila, o peróxido de hidrogênio e o radical superóxido, geradas por fagócitos, como os neutrófilos, têm importante papel de mediação inflamatória da acne. *In vitro*, pacientes com acne grau II têm sua produção aumentada em comparação com a de indivíduos normais; isso, porém, não é observado na acne grau I. Muitos antibióticos utilizados no tratamento da acne impedem a produção das espécies oxigênio-reativas pelos neutrófilos (principalmente os derivados da tetraciclina); o que também acontece com o ácido linoléico que, além disso, suprime a fagocitose de neutrófilos, assim justificando talvez a existência da inflamação nos pacientes com acne, sabidamente carentes desse ácido no sebo.<sup>58,59</sup>

O ácido palmítico (que está aumentado nos comedões) diminui a produção do radical peróxido de hidrogênio, tanto por neutrófilos quanto no sistema xantina-xantina oxidase, o que não se vê com a quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos e a geração dos radicais hidroxila e superóxido. Tais achados sugerem que esse ácido graxo pode estar envolvido na patogênese da inflamação da acne, como facilitador da injúria oxidativa tecidual.<sup>60</sup>

A resposta inflamatória humoral *in vitro* (produção de IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e GM-CSF) dos queratinócitos à ação do *P. acnes* é maior na fase estacionária de seu crescimento em relação à fase exponencial de crescimento, resposta não verificada na utilização de bactérias mortas, em ambas as fases. Isso demonstra o papel importante das citocinas dessa bactéria na patogênese da acne inflamatória.<sup>61</sup>

Muito curiosa é a diminuição das quantidades de zinco sérico nos portadores de acne (85% do tipo inflamatória). Postulou-se, então, que isso poderia diminuir a capacidade de diferenciação epitelial, aumentar a produção sebácea, diminuir a resposta imune cutânea (20% do zinco está na pele), contribuindo para a gravidade etiopatogênica da acne.<sup>62</sup> Acredita-se que a suplementação dietética com zinco favoreça a conversão dos ácidos graxos essenciais em prostaglandinas, principalmente as da série E<sub>1</sub> (não envolvidas na resposta inflamatória, mas importante na diferenciação celular), mostrando-se, aí, o benefício da associação desses elementos na evolução clínica da acne.<sup>63,64</sup>

Por fim, constata-se significativa diminuição dos níveis séricos de antiproteases totais, antitripsina e antiqumiotripsina nos sujeitos com acne inflamatória, em comparação aos da variante não inflamatória. Isso impediria a inibição das enzimas lisossômicas proteolíticas neutras granulocíticas liberadas nos folículos pilosebáceos durante o processo inflamatório (principalmente elastases e collagenases), o que aumenta o processo inflamatório e leva à maior destruição das fibras elásticas, acarretando maior incidência de cicatrizes.<sup>64</sup>

### **Influência hormonal: fator coadjuvante na etiopatogenia da acne vulgar**

Embora não seja elemento etiopatogênico fundamental no surgimento da acne, os hormônios exercem papel que pode ser vital para o surgimento e/ou manutenção do quadro dessa dermatose em alguns de seus portadores.

A cascata metabólica dos andrógenos está representada na figura 1.

O papel dos andrógenos na acne é estimular as glândulas sebáceas a produzir sebo, graças a suas ações sobre receptores celulares.<sup>65,66</sup> Como se sabe, os andrógenos são derivados do colesterol, sendo a unidade pilosebácea e a pele seus órgãos-alvo de atuação.<sup>67</sup> A maioria dos andrógenos circulantes é produzida nas glândulas adrenais (sulfato de diidroepiandrosterona e androstenediona) e gônadas (testosterona e 5 $\alpha$ -diidrotestosterona). No entanto, testosterona, no homem, e 5 $\alpha$ -diidrotestosterona, na mulher, são produzidos na pele<sup>68</sup> e exercem pequena, mas funcional, ação sobre o processo de diferenciação dos sebócitos, representado pela lipogênese.<sup>69</sup>

A enzima 5  $\alpha$ -redutase tem papel limitante na androgênese. Tanto no segmento infra-infundibular glandular quanto em cultura de queratinócitos infra-infundibulares de folículos de indivíduos normais, encontrou-se a 5  $\alpha$ -redutase, demonstrando, assim, sua produção nesses locais,<sup>70</sup> às vezes em altas concentrações.<sup>6</sup> Assim, a 5  $\alpha$ -redutase do tipo 1 é importante

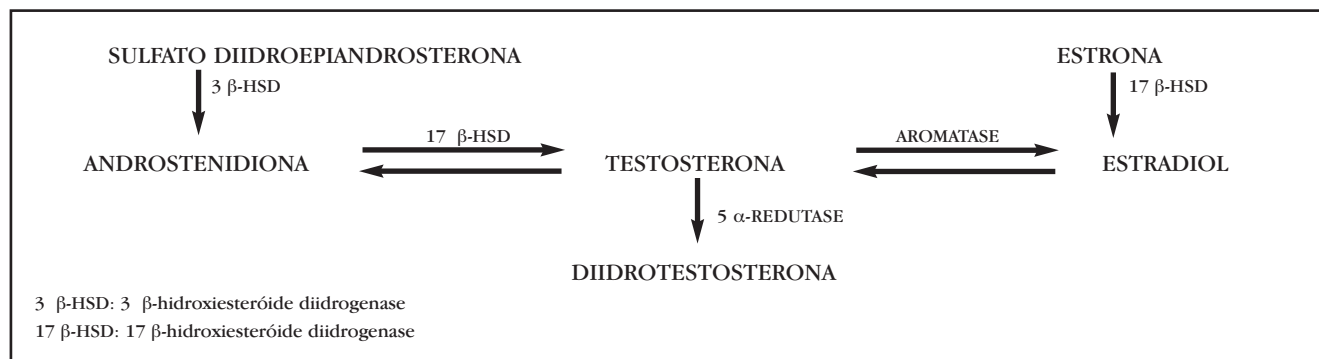


FIGURA 1: Metabolismo androgênico

na patogênese da acne; e do tipo 2, na calvície.<sup>71</sup>

Namazji<sup>6</sup> analisou dados da literatura e verificou que há, *in vitro*, concentrações mais altas de 5 α-redutase nas glândulas sebáceas, bem como potencial ação inibitória dessa enzima pelos ácidos graxos poliinsaturados, principalmente o ácido γ-linolêico. Sendo esse derivado do ácido linolêico, diminuído no sebo de portadores de acne, explica-se a hiperconcentração enzimática glandular, favorecendo o aparecimento da acne.

Observa-se que as enzimas 5 α-redutase e 17 β-HSD (17 β-hidroxiesteróide diidrogenase) são mais ativas nos queratinócitos infra-infundibulares em relação aos epidérmicos, em indivíduos com e sem acne. A atividade da 17 β-HSD é maior que a da 5 α-redutase no infundíbulo. Pressupõe-se que a atividade dessas enzimas no grupo acnéico deveria ser maior, mas, pelas limitações de um estudo *in vitro*, no qual são abolidas as influências endógenas de fatores sobre sua atividade nos tecidos (co-enzimas, retinóides e citocinas, no caso da 17 β-HSD; testosterona/diidrotestosterona, no caso da 5 α-redutase), isso não se confirmou.<sup>65</sup>

A participação dos andrógenos na acne, contudo, é tanto maior quanto maiores a proximidade e a inclusão de seus portadores do período puberal e idade adulta.

Percebeu-se que a atividade da glândula sebácea medida pela relação ésteres de cera/(colesterol+ésteres de colesterol) e os níveis séricos de sulfato de diidroepiandrosterona aumentam entre sete e 10 anos de idade, em ambos os sexos, graças à ativação funcional da supra-renal, havendo relação direta entre tais fenômenos (sérico e sebáceo).<sup>71</sup>

Acredita-se que a síntese de colesterol nas meninas seja estrógeno-dependente, e a dos meninos, andrógeno-dependente. Com relação à hidrólise de triglicérides a ácidos graxos livres, constata-se ser andrógeno-dependente, podendo corresponder a característica precoce de instalação de puberdade anterior ao aumento da seborréia. O decréscimo na concentração de colesterol superficial com a idade

pode ser decorrente da diluição ocasionada pela produção lipídica glandular.<sup>72</sup>

Os picos da secreção sebácea e do sulfato de diidroepiandrosterona sérico ocorrem em adultos jovens e, então, decrescem de forma estável, principalmente no sexo masculino. No entanto, a secreção sebácea não cessa, mostrando que esse hormônio, embora importante, não é o único responsável pela sebogênese, presumindo-se, nesse caso, papel relevante da testosterona nessa manutenção.<sup>73</sup>

A acne no período pré-menstrual ocorre em 30% das mulheres. Isso decorre de aumento da secreção de sebo rica em ácidos graxos livres, diminuição dos óstios foliculares entre o 15º e o 20º dias do ciclo (possibilitando maior retenção do sebo) e aumento da progesterona nessa fase do ciclo.<sup>2</sup>

Em condições nas quais há aumento da produção de diidroepiandrosterona e diidrotestosterona em mulheres, encontra-se aumento na incidência de acne, bem como em sua gravidade, quase sempre associada à presença sérica aumentada do IGF-1; tal fato não se observa nos homens, mesmo nos que têm aumento de androstenidiona e diidroepiandrosterona.<sup>72</sup>

A análise urinária de 24 horas de crianças entre cinco e 10 anos, todas com antecedentes familiares de acne, portadoras ou não da dermatose, mostrou aumento da secreção de testosterona, dos 17-cetosteróides totais e das frações androsterona e etiolanona, porém não da fração diidroepiandrosterona, a qual era pouco detectável e não detectável na idade de cinco a seis anos. Disso se deduz relação estatisticamente significativa entre os 17-cetosteróides totais, a androsterona e a etiolanona com a quantidade de sebo ésteres de gordura/(colesterol total+ésteres de colesterol), enquanto só os meninos apresentaram relação significativa para testosterona e diidroepiandrosterona.<sup>74</sup>

Pode-se, ainda, destacar o papel da dieta, correlacionando-a à influência hormonal na etiopatogenia da acne. Estudos observaram associação positiva entre

ingestão de leite e derivados e ocorrência de acne vulgar em jovens.<sup>75,76</sup> Isso poderia ser devido à presença de moléculas bioativas no leite (incluindo andrógenos e outros hormônios esteróides) e ao papel do leite no aumento dos níveis plasmáticos de IGF-1 (dada a presença dessa biomolécula no leite).<sup>75-78</sup>

## CONCLUSÃO

A frequência elevada da acne na prática clínica diária do dermatologista<sup>79</sup> torna essa dermatose uma das mais estudadas do âmbito médico-científico internacional, com mais de 1.500 artigos científicos específicos indexados já publicados.<sup>80</sup>

Graças ao sentimento instigante que essa dermatose gera nos cientistas, percebe-se predileção no tocante à etiopatogenia da acne. Grande avanço já foi obtido ao se estabelecerem a hiperprodução de sebo, a hiperqueratinização folicular, a colonização bacteriana do folículo e a inflamação perifolicular e dérmica adjacente como os fatores cardinais maiores para o aparecimento da acne;<sup>11-14</sup> falta, contudo, a elucidação total dos fatos que os desencadeiam e que os unem entre si.

Antigas suspeitas que permeiam o cenário da acne voltam a ser estudadas, fornecendo respostas científicas que levam a reavaliar conceitos abandonados; exemplos clássicos são a relação entre dieta e acne<sup>2,3,6,9</sup> (a ocidentalização alimentar parece aumentar a incidência de acne em povos com dieta pobre em peixe)<sup>81</sup> e a existência de fatores ambientais protetores da acne, observada em povos indígenas isolados.<sup>82</sup> Ao lado disso, novos conceitos médicos, como o envolvimento dos TLR na infecção bacteriana da acne,<sup>5,51,52</sup> vêm atualizar os já existentes.

A situação atual da etiopatogenia da acne, embora pareça ainda confusa, é, na realidade, a representação de constante investimento da classe dermatológica na pesquisa dos detalhes obscuros dessa doença. Isso, em última instância, mostra o terreno científico fértil ainda por se explorar e que, além de produtos consagrados e eficazes já disponíveis para seu tratamento, gerará conceitos, novas classes medicamentosas e alternativas terapêuticas para sua abordagem, abrillantando ainda mais a prática clínica da dermatologia. □

## REFERÊNCIAS

1. Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38:889-903.
2. Steiner D. Acne na mulher. *Rev Bras Med.* 2002;59:135-9.
3. Steiner D, Bedin V, Melo JSJ. Acne vulgar. *Rev Bras Med.* 2003;60:489-95.
4. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
5. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1997;38:115-23.
6. Namazi MR. Further insight into the pathomechanism of acne by considering the 5-alpha-reductase inhibitory effect of linoleic acid. *Int J Dermatol.* 2004;43:701-2.
7. Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet.* 1989;1:27-31.
8. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206:7-10.
9. Sobral Filho JF, Nunes Maia HGS, Fonseca ESVB, Damião RS. Aspectos epidemiológicos da acne vulgar em universitários de João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol.* 1993;68:225-8.
10. Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLT, Aboui-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgar em gêmeos. *An Bras Dermatol.* 1997;72:417-20.
11. Rustin MHA. *Dermatology.* Postgrad Med J. 1990;66:894-905.
12. Molina MTC. Patogenia del acné. *Rev Chil Dermatol.* 1996;12:163-6.
13. Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An Bras Dermatol.* 2000;75:7-15.
14. Talarico Filho S, Hassun KM. Acne. *Rev Bras Med.* 2001;58:17-21.
15. Sampaio SAP, Rivitti EA. Foliculoses. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* São Paulo: Artes Médicas; 2001. p. 291-300.
16. Uribe LFU, Cabezas AM, Molina MTC. Glândulas sebáceas y acne. *Dermatología.* 1986;2:22-4.
17. Stewart ME, Steele WA, Downing DT. Changes in the relative amounts of endogenous and exogenous fatty acids in sebaceous lipids during early adolescence. *J Invest Dermatol.* 1989;92:371-8.
18. Stewart ME, Downing DT. Measurement of sebum secretion rates in young children. *J Invest Dermatol.* 1985;84:59-61.
19. Powell EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1970;82:243-9.
20. Green SC, Stewart ME, Downing DT. Variation in sebum fatty acid composition among adult humans. *J Invest Dermatol.* 1984;83:114-7.

21. Nordstrom NK, Noble WC. Application of computer taxonomic techniques to the study of cutaneous Propionibacteria and skin-surface lipid. *Arch Dermatol.* 1985;278:107-13.
22. Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B, Bulusu L. Age and sex variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate. *Br J Dermatol.* 1972;87:333-40.
23. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Effect of aging on sebaceous gland activity and on the fatty acid composition of wax esters. *J Invest Dermatol.* 1987;89:507-12.
24. Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B. Variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate with time. *Acta Derm Venereol.* 1973;53:271-4.
25. Ikaraocha CI, Taylor GOL, Anetor JI, Onuegbu JA. Pattern of skin surface lipids in some south-western Nigerians with acne vulgaris. *West Afr J Med.* 2004;23:65-8.
26. Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1045-53.
27. Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octadecadienoic acids in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. *J Invest Dermatol.* 1976;66:319-23.
28. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:221-5.
29. Downing DT, Stewart ME, Wetz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: an update. *J Invest Dermatol.* 1987;88(Suppl 3):S2-6.
30. Summerly R, Yardley HJ, Raymond M, Tabiowo A, Ilderton E. The lipid composition of sebaceous glands as a reflection of gland size. *Br J Dermatol.* 1976;94:45-53.
31. Montpoint A, Guillot B, Truchetet F, Grosshans E, Guilhou JJ. Acides gras essentiels en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 1992;119:233-9.
32. Cordain L. Implications for the role of diet in acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:84-91
33. Honeyman J. Comedogénesis. *Rev Chil Dermatol.* 2001;17:69-79.
34. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch.* 1971;242:12-29.
35. Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat prepuccial sebocyte differential involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol.* 1999;112:226-32.
36. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology.* 2003;206:11-6.
37. Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Invest Dermatol.* 1985;84:410-2.
38. Perisho K, Wertz PW, Madison KC, Stewart ME, Downing DT. Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. *J Invest Dermatol.* 1988;90:350-3.
39. Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:56-8.
40. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983;109:191-8.
41. Woo-Sam PC. A quantitative study of membrane coating granules in follicles undergoing experimental comedo formation. *Br J Dermatol.* 1978;99:387-94.
42. Choi EH, Ahn SK, Lee SH. The changes of stratum corneum interstices and calcium distribution of follicular epithelium of experimentally induced comedo (EIC) by oleic acid. *Exp Dermatol.* 1997;6:29-35.
43. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1008-13.
44. Maeda T. An electron microscopic study of experimentally-induced comedo and effects of vitamin A acid on comedo formation. *J Dermatol.* 1991;18:397-407.
45. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev.* 2003;24:737-64.
46. Azulay DA, Azulay RD. Acne e doenças afins. In: Azulay DA, Azulay RD. *Dermatologia.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 326-9.
47. Whiteside JA, Voss JG. Incidence and lipolytic activity of Propionibacterium acnes (Corynebacterium acnes group I) and P. granulosum (C. acnes group II) in acne and in normal skin. *J Invest Dermatol.* 1973;60:94-8.
48. Bojar RA, Holland KT. Acne and propionibacterium acnes. *Clin Dermatol.* 2004;22:375-9.
49. McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. Regional variations in density of cutaneous Propionibacteria: correlation of Propionibacterium acnes populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol.* 1980;12:672-5.
50. Basta M, Wilburg J, Heczko PB. *In vitro* effects of skin lipid extracts on skin bacteria in relation to age and acne changes. *J Invest Dermatol.* 1980;74:437-9.
51. Takeda K, Kaisho T, Akira S. *Toll-like receptors.* *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
52. McInturff JE, Kim J. The Role of *Toll-Like Receptors* in the Pathophysiology of Acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:73-8.
53. Heymann WR. *Toll-like receptors* in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:691-2.
54. Kellum RE. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: relative irritancy of free fatty acids from C2 to C16. *Arch Dermatol.* 1968;97:722-6.
55. Stillman MA, Maibach HI, Shalita AR. Relative irritancy of free fatty acids of different chain length. *Contact Dermatitis.* 1975;1:65-9.
56. Abad-Machado A, Fundora Guerra V, Diaz Almeida JG, Molinet Duarte I, René Manrique J. Acne vulgar e imunidade celular. *Rev Cubana Med.* 1996;35:1-3.
57. Tucker SB, Rogers III RS, Winkelmann RK, Privett OS, Jordon RE. Inflammation in acne vulgaris: leukocyte attraction and cytotoxicity by comedonal material. *J Invest Dermatol.* 1980;74:21-5.
58. Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niwa Y. Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *J Invest Dermatol.* 1990;95:271-4.
59. Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology.* 1998;196:82-5.
60. Akamatsu H, Niwa Y, Matsunaga K. Effect of palmitic acid on neutrophil functions *in vitro.* *Int J Dermatol.* 2001;40:640-3.
61. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. *Br J Dermatol.* 2004;150:421-8.
62. Filgueira AL, Filgueira MVFSL. Avaliação do zinco sérico



- em portadores de acne. *An Bras Dermatol.* 1984;59:267-70.
63. Horrobin DF, Cunnane SC. Zinc, essential fatty acids, and prostaglandins. *Arch Dermatol.* 1979;115:641-2.
64. Vignale RA, Lasalvia E, Espasandin J. Antiproteasas sericas en la acne vulgaris. *Arch Argent Dermatol.* 1982;32:17-23.
65. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology.* 1998;196:38-42.
66. Thiboutot DM. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 2004;123:1-12.
67. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Talarico Filho S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An Bras Dermatol.* 2005;80:395-410.
68. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004;13:31-5.
69. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology.* 1998;196:43-6.
70. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol.* 1986;87:733-6.
71. Burkhart CG. 5 alpha-reductase and finasteride in pattern alopecia and acne. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:363-4.
72. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dihydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesions counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005;141:333-8.
73. Stewart ME, Downing DT, Cook JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992;128:1345-8.
74. Poch PE, Strauss JS, Downing DT. Skin surface lipid composition, acne, pubertal development, and urinary excretion of testosterone and 17-ketosteroids in children. *J Invest Dermatol.* 1977;69:485-9.
75. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Franzier AL, Willet WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:207-14.
76. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12:1.
77. Danby FW. Acne and milk, the diet myth, and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:360-2.
78. Burrell B. The relationship of diet and acne. *Dermatol Online J.* 2006;12:25.
79. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81:549-58.
80. PubMed [database on the Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. C1993 – [updated 2008 Oct; cited 2008 Oct 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>
81. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/ Wilkinson/ Ebling Textbook of Dermatology.* 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.1940.
82. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

*Adilson Costa*

*Rua Cayowáa, 710 apto. 162, Perdizes*

*05018 001 - São Paulo – SP*

*Tel./fax: 11 38629762*

*E-mail: [adilson\\_costa@hotmail.com](mailto:adilson_costa@hotmail.com)*