

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NA TERAPÊUTICA DA ACNE

Trabalho submetido por
Maria Pulido Vazquez Serrão Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NA TERAPÊUTICA DA ACNE

Trabalho submetido por
Maria Pulido Vazquez Serrão Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^ª Doutora Helena Barroso

novembro de 2023

Agradecimentos

Aos meus pais pela oportunidade que me deram de estar neste curso, agradecer-lhes o apoio e a confiança ao longo destes 5 anos e os valores que me transmitiram nestes 22 anos de vida.

Ao Instituto Egas Moniz, e a todos os professores que se cruzarem no meu percurso académico e que de certa forma contribuíram para a minha formação pessoal e futura profissional de Saúde.

A Prof^a Doutora Helena Barroso por ter aceitado orientar a minha tese, pela disponibilidade durante a elaboração da mesma.

As minhas primas, amigas e irmãs que foram “casa” e sempre me motivaram e fizeram acreditar que seria possível.

A toda a minha família por serem um grande pilar na minha vida.

Agradeço também a todos os colegas que fizeram parte do meu percurso académico, em especial ao grande delegado por ter estado sempre disponível, e a todas as amigadas que tive a sorte de fazer e que levarei para a vida.

Obrigada a todos porque de certa forma contribuíram para que isto fosse possível.

Resumo

A acne vulgar é considerada uma das principais e mais prevalentes doenças de pele. Estima-se que afeta cerca de 9,4% da população mundial, tornando-se a oitava doença mais comum a nível mundial. Tem origem nas unidades pilossebáceas e os quatro principais fatores responsáveis pela sua formação são: hipersecreção sebácea, alterações na queratinização folicular, colonização por *Cutibacterium acnes* e inflamação. O tratamento da acne permite tratar e controlar as lesões existentes, prevenir o aparecimento de cicatrizes permanentes, limitar a duração da doença e minimizar os efeitos na qualidade de vida do paciente. A resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento da acne, foi observada pela primeira vez nos anos 70, e desde então, tem vindo a ganhar impacto na prática de dermatologia. A utilização de agentes antimicrobianos é feita de forma frequente e prolongada no tratamento da acne, o que tem contribuído para o desenvolvimento de estirpes resistentes de *Cutibacterium acnes* (bactéria Gram positivo anaeróbia) que atua como patógeno na acne. Os mecanismos principais para o aparecimento de resistência incluem: formação de biofilme, mutações genéticas com modificação de RNAr, alterações de bomba de efluxo e inativação enzimática. Isto permite ao microrganismo ganhar resistências às terapêuticas antimicrobianas na acne, razões pelas quais os antimicrobianos usados na acne tem vindo a perder eficácia. A eficácia da eritromicina diminui ao longo dos anos e vários países tem relatado resistências predominante à eritromicina e a clindamicina e em menor percentagem às tetraciclina. O aparecimento de resistências tem como resultado a diminuição da eficácia dos antimicrobianos no tratamento da acne, assim como originar alterações no microbioma humano e infeções oportunistas.

Palavras-chave: resistência aos antibióticos, resistência antimicrobiana, *Cutibacterium acnes*, acne.

Abstract

Acne vulgaris is considered one of the main and most prevalent skin diseases. It is estimated that it affects around 9.4% of the world's population, making it the eighth most common disease worldwide. It originates in the pilosebaceous units and the four main factors responsible for its formation are: sebum hypersecretion, changes in follicular keratinization, colonization by *Cutibacterium acnes* and inflammation. The treatment of acne makes it possible to treat and control existing lesions, prevent the appearance of permanent scars, limit the duration of the disease and minimize the effects on the patient's quality of life. Resistance to the antimicrobials used to treat acne was first observed in the 1970s, and has since gained impact in dermatology practice. The use of antimicrobial agents is frequent and prolonged in the treatment of acne, which has contributed to the development of resistant strains of *Cutibacterium acnes* (an anaerobic Gram-positive bacterium) that acts as a pathogen in acne. The main mechanisms for the emergence of resistance include: biofilm formation, genetic mutations with rRNA modification, efflux pump alterations and enzymatic inactivation. This allows the microorganism to gain resistance to antimicrobial therapies in acne, which is why the antimicrobials used in acne have been losing efficacy. The efficacy of erythromycin has decreased over the years and several countries have reported predominant resistance to erythromycin and clindamycin and, to a lesser extent, to tetracyclines. The emergence of resistance results in a decrease in the efficacy of antimicrobials in the treatment of acne, as well as causing changes in the human microbiome and opportunistic infections.

Keywords: antibiotic resistance, antimicrobial resistance, *Cutibacterium acnes*, acne

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	5
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	8
Lista de Abreviaturas e Siglas	9
1. Introdução	11
2. Objetivo	13
3. Materiais e métodos	13
4. Acne	15
4.1. Epidemiologia	15
4.2. Etiopatogenia	16
4.2.1 Hipersecreção sebácea	16
4.2.2 Hiperqueratinização folicular	17
4.2.3 Colonização por <i>Cutibacterium acnes</i>	17
4.2.4 Reação inflamatória	18
4.3. Características clínicas	19
5. <i>Cutibacterium acnes</i>	21
5.1 <i>Cutibacterium acnes</i> na patogênese da acne	22
6. Tratamento da acne	25
6.1. Retinoides tópicos	27
6.2. Antibióticos tópicos	27
6.3. Outros agentes antimicrobianos tópicos	28
6.3.1. Peróxido de benzoílo	28
6.3.2 Ácido azelaico	28
6.3.3. Ácido salicílico	29
6.4. Retinoides Orais	29
6.5. Antibióticos Orais	30
6.6. Terapêutica Hormonal	31

7. Resistências de <i>Cutibacterium acnes</i> aos antimicrobianos	33
7.1. A utilização de antimicrobianos e as resistências	33
7.2. A utilização de antimicrobianos e as resistências no tratamento da acne	33
7.3. Mecanismo de resistências aos antimicrobianos	35
7.3.1 Biofilme	35
7.3.2. Bioquímica e plasticidade genética	35
7.4. Consequência do aparecimento das resistências no uso de antimicrobianos na acne	36
7.4.2 Modificação do microbioma humano	37
7.4.3 Infecções oportunistas	38
7.5. Estratégias para diminuir as resistências no tratamento da acne	38
7.5.1. Restrição da utilização Antibióticos tópicos	40
7.5.2. Restrição da utilização de Antibióticos orais	41
7.5.3. Combinação tópica e oral de Antibióticos	41
7.5.4. Utilização do agente antimicrobiano Peróxido de benzoílo	41
8. Impacto das resistências aos agentes antimicrobianas no tratamento acne	43
9. Conclusão	47
10. Referências bibliográficas	49

Índice de figuras

Figura 1: Unidade pilosebácea e os quatro fatores patogénicos da acne vulgar 16

Figura 2: Representação esquemática da formação das diferentes lesões da acne. 19

Figura 3: Classificação da acne segundo o tipo de lesão e gravidade 20

Figura 4: Infundíbulo folicular da unidade pilosebácea 21

Índice de tabelas

Tabela 1- Global Alliance Algoritmo de tratamento para melhores resultado no tratamento de acne 26

Tabela 2: Resumo das estratégias para reduzir as resistências aos antimicrobianos usados no tratamento da acne 39

Lista de Abreviaturas e Siglas

AzA- Ácido azelaico

CAMP- fator Christie-Atkins-Munch-Petersen

CIM- Concentração mínima inibitória

COC- Contraceptivos orais combinados

C. acnes- *Cutibacterium acnes*

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

DTH- Dihidrotestosterona

ECDC- Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EPS- Substâncias poliméricas extracelulares

FDA- Food and Drug Administration

HMP- Hipomelanose Macular Progressiva

IFN- Interferão

IL- Interleucina

MUFAs- Ácidos Gordos Monoinsaturados

OMS- Organização Mundial de Saúde

RNA- Ácido Ribonucleico

rRNA- Ácido Ribonucleico ribossómico

SHBG- Sex Hormone Binding Globulin

SNP- Polimorfismo de Nucleótido Únicos

TEV- Tromboembolismo Venoso

T CD4+ - Linfócito T-helper

TMP/SMX- Trimetoprim/sulfametoxazol

PB- Peróxido benzoílo

1. Introdução

A resistência aos antimicrobianos é caracterizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma ameaça à Saúde e ao desenvolvimento mundial. A emergência e a prevalência de estirpes microbianas resistentes a antibióticos são um dos principais desafios enfrentados pela área da saúde no século XXI (Rani et al., 2021).

A resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento da acne, foi observada pela primeira vez nos anos 70, e desde então, tem vindo a ganhar impacto na prática de dermatologia (Aslan Kayiran et al., 2020).

A acne vulgar é uma doença inflamatória crónica, extraordinariamente comum, afeta cerca de 85% dos adolescentes e adultos jovens (Hazarika, 2021), e para o seu tratamento recorre-se vulgarmente a antimicrobianos que têm como objetivo diminuir a carga bacteriana e obter um efeito anti-inflamatório.

A prescrição e a utilização inadequada de antibióticos orais e tópicos, a longa duração do tratamento e a disponibilidade de preparações antibióticas não sujeitas a receita médica tem contribuído para o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes em pacientes com acne (Karadag et al., 2021), nomeadamente a bactéria *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) que integra a flora da pele e tem um papel fundamental na patogénese da acne (Dessinioti & Katsambas, 2022).

Os mecanismos para o aparecimento destas resistências incluem: a formação de biofilme que promove a virulência e a transmissão de estirpes bacterianas resistentes; mutações genéticas com modificações de RNA ribossómico; alterações de bombas de efluxo e inativação enzimática, o que permite à bactéria adquirir resistências às terapêuticas antimicrobianas usadas, tendo como consequência uma menor eficácia ou insucesso terapêutico.

O tratamento da acne vulgar é uma área que está a ficar mais limitada em alvos terapêuticos, precisamente pelo aumento das resistências. Numa tentativa de adotar estratégias para limitar o desenvolvimento de resistências no tratamento da acne um grupo internacional *Global Alliance to improve Outcomes in Acne Group* divulgou recomendações para o tratamento da acne onde se salientam a incidência crescente de resistências antibióticas e a necessidade de definir estratégias que as limitem (Walsh et al., 2016).

O interesse no foco das resistências aos antimicrobianos na acne ganha importância por se tratar de uma doença altamente prevalente, com esquemas antibióticos geralmente prolongados. Para além das estirpes resistentes de *C.acnes* limitarem a eficácia da antibioterapia, a transferência das resistências à flora comensal ou mesmo a outras bactérias patogénicas constitui uma preocupação que não deve ser ignorada (Dessinioti & Katsambas, 2022).

2. Objetivo

A presente monografia tem como principal objetivo investigar o impacto das resistências aos antimicrobianos no tratamento da acne.

3. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em várias plataformas, nomeadamente Pubmed, Web of science, Google scholar e scopus. O critério de seleção de artigos utilizados para esta monografia recorreu a artigos publicados nos últimos 10 anos sempre que possível, devido a falta de atualização sobre alguns conteúdos houve a necessidade de recorrer a artigos de anos anteriores, sendo o artigo mais antigo publicado no ano de 2009.

4. Acne

4.1. Epidemiologia

A acne vulgar é considerada uma das principais e mais prevalentes doenças de pele. Estima-se que afeta cerca de 9,4% da população global, tornando-se a oitava doença mais comum a nível mundial (Tan & Bhate, 2015). Com taxas de maior prevalência na Europa Ocidental, América do Norte e sul da América Latina (Zaenglein, 2018).

A acne pode surgir em qualquer idade (infância, adolescência, idade adulta) (Greydanus et al., 2021). Mas a predominância é na adolescência, afeta cerca 85% dos jovens entre 12 e 25 anos de idade (Heng & Chew, 2020).

Embora menos comum, esta patologia é uma condição crónica, e em alguns casos, persiste até idades adultas, por razões pouco evidentes. Uma pesquisa realizada na Alemanha, descobriu que 64% das pessoas com idades entre 20 e 29 anos, e 43% das pessoas entre 30 e 39 anos, apresentavam acne visível (Bhate & Williams, 2013).

Existe uma maior incidência de casos graves de acne em adolescentes quando comparados a jovens adultos ou pré-adolescentes, devido a uma maior produção de sebo na adolescência. O aumento de sebo na pele promove o crescimento da bactéria *C. acnes*, que favorece o surgimento de lesões inflamatórias e é geralmente encontrada em casos mais graves da doença (Heng & Chew, 2020).

As raparigas são mais afetadas em faixas etárias mais jovens e os rapazes a prevalência é crescente à medida que atingem a puberdade e tende a apresentar acne na forma mais grave. Após a adolescência, a prevalência em mulheres é maior do que em Homens (Tan & Bhate, 2015).

Segundo um estudo realizado no Norte de Portugal, verificou-se que a prevalência de acne nas idades inferiores a 15 anos é de 42,1%, e entre 15 e 29 anos é de 55,8%. Em indivíduos entre 30 e 40 anos, a percentagem prevalente diminui para 9,2%, e 2,1% com idades superiores a 40 anos (Figueiredo et al., 2011a).

Nos estados Unidos, a alta prevalência desta doença resulta em 14% das consultas em consultórios clínicos de clínica geral e 27% das avaliações dermatológicas (Greydanus et al., 2021).

4.2.Etiopatogenia

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica da pele, com uma patogênese complexa e multifatorial. Tem origem nas unidades pilosebáceas, e os quatro principais fatores patogênicos responsáveis pela sua formação são: a hipersecreção sebácea, alterações na queratinização folicular, colonização por *C. acnes* e inflamação (figura 1) (Harper, 2020). A acne também pode ser agravada por outros fatores como a radiação ultravioleta, fatores ambientais, dietéticos, tabaco e stress (Moradi Tuchayi et al., 2015).

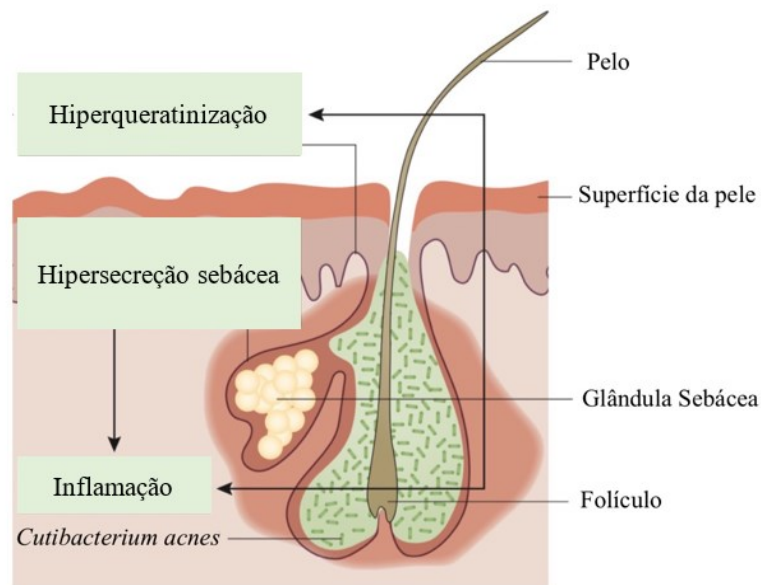


Figura 1: Unidade pilosebácea e os quatro fatores patogênicos da acne vulgar (Adaptado de Moradi Tuchayi et al.,2015)

4.2.1 Hipersecreção sebácea

O sebo é uma mistura oleosa, constituída por triglicéridos, ácidos gordos livres, esqualeno, pequenas quantidades de colesterol, ésteres de cera, ésteres de colesterol e diglicerídeos. A produção de sebo ocorre nas glândulas sebáceas e é mediada por vários mecanismos que estimulam a proliferação bacteriana, diferenciação celular, lipogénese e a libertação de citocinas. O aumento dos níveis de sebo é um fator importante para o desenvolvimento da acne, no entanto nem todos os pacientes com acne apresentam hipersecreção de sebo, uma vez que depende da idade e do sexo (Moradi Tuchayi et al., 2015).

Uma característica notável nos indivíduos com acne é a presença de lipoperóxidos, substância que resultam da oxidação do esqualeno lipídico presente na composição do

sebo, e a diminuição da vitamina E. Os lipoperóxidos, juntamente com os ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), vão desencadear reações inflamatórias através da indução de citocinas pró-inflamatórias e iniciam a hiperqueratinização a nível do folículo pilosebáceo, local onde se inicia a formação de acne (Tan & Bhat, 2015).

4.2.2 Hiperqueratinização folicular

O aumento da queratinização folicular é um dos processos fundamentais no desenvolvimento das lesões de acne, mais concretamente na formação do microcomedão, que é uma lesão primária da acne (Cruz et al., 2023).

Também o aumento da expansão dos queratinócitos leva a uma acumulação de queratina que ao pressionar o folículo causa rutura. O motivo ainda não é completamente compreendido, mas vários fatores contribuem para isso. O microrganismo *C. acnes* é responsável por ativar a libertação da interleucina (IL) 1 alfa, que induz a hiperqueratinização. A expressão da filagrina e das queratinas hiperproliferativas é maior no folículo piloso das lesões de acne, o que contribui para padrões anormais de queratinização. Também as alterações na composição do sebo, como aumento da quantidade de esqualeno e ácidos gordos induzem alterações na queratinização. Os androgénios também podem induzir alterações na queratinização (Cruz et al., 2023).

4.2.3 Colonização por *Cutibacterium acnes*

C. acnes é uma bactéria comensal, anteriormente classificada como *Propionibacterium acnes*, e pode ser encontrada nos folículos pilosebáceos tanto em indivíduos com ou sem acne. Desempenha um papel importante na homeostase da pele, atuando na prevenção da proliferação de outros microrganismos patogénicos e na manutenção do pH. (Cruz et al., 2023; Qin et al., 2014). No entanto, a colonização desta bactéria no folículo pilosebáceo é considerada um dos fatores centrais que impulsiona a acne (Dréno et al., 2018).

Os fatores de virulência produzidos pela bactéria, como lípases, proteases, hialuronidases, endoglicoceramidasas, neuraminidasas, fatores Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) e péptidos de baixo peso molecular promovem a degradação e inflamação do tecido hospedeiro (Cong et al., 2019)(Lee et al., 2019). A lípase tem

afinidade com os neutrófilos e hidrolisa triglicerídeos em ácidos gordos livres, produzindo um efeito pró-inflamatório e levando a acumulação da queratina. Os fatores CAMP são toxinas que formam poros na membrana e provocam a destruição do tecido e rutura do folículo. As proteases e hialuronidasas ajudam na invasão por *C. acnes*. As endoglicoceramidasas e neuraminidasas têm propriedades de degradação. Por consequência, a rutura da matriz extracelular promove a invasão de células inflamatórias como células dendríticas, neutrófilos e monócitos, na parede celular e a inflamação espalha-se de forma gradual até a derme (Cong et al., 2019; Lee et al., 2019).

A formação do biofilme por *C. acnes* é outro processo implicado na patogénese da acne. O biofilme consiste numa agregação complexa de células sésseis, de microrganismos, envolvidos numa matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS), que permite a adesão á superfície da pele. Este sistema confere resistência às células inflamatórias do hospedeiro e a agentes antimicrobianos, porque bloqueia a interação entre estes e o organismo, o que dificulta a difusão antimicrobiana (Cong et al., 2019).

Além disso a bactéria, também possui a capacidade de induzir a inflamação por imunidade inata, através de recetores Toll-like 2 (TLR-2), e também por meio da imunidade adaptativa (secreção de IL-17A e IFN- γ das células T CD4 +) promovendo a produção de metaloproteínas na matriz contribuindo para a cicatrização (Cruz et al., 2023).

4.2.4. Reação inflamatória

A reação inflamatória é protagonista em todas as etapas do desenvolvimento da acne, desde a formação do comedão até a formação de cicatrizes. No entanto, é discutível se a hiperqueratinização no ducto folicular, antecede ou não o início da inflamação. A constatação do aumento da atividade da IL-1 em torno dos folículos não inflamados, antes de ocorrer a hipersecreção sebácea, e a ativação dos queratinócitos, demonstra que é necessário apenas um estímulo para a progressão da inflamação numa fase inicial da doença, ou seja, sem ainda ter ocorrido a hiperqueratinização (Moradi Tuchayi et al., 2015).

Também o microrganismo *C. acnes* tem a capacidade de induzir a resposta inflamatória para combater a infeção, através de vários mecanismos que libertam sinais

químicos pró-inflamatórios, atraindo neutrófilos e macrófagos para a unidade pilossebácea (Shannon, 2020).

O processo inflamatório ocorre precocemente no desenvolvimento das lesões da acne, e o tipo de resposta inflamatória vai determinar as lesões clínicas observadas (pápulas, pústulas, nódulos ou quistos) (Dawson & Dellavalle, 2013; Shannon, 2020).

4.3. Características clínicas

As principais lesões na acne manifestam-se na forma de comedões abertos (pontos negros) ou fechados (pontos brancos), e lesões inflamatórias como pápulas, pústulas, nódulos ou quistos (figura 2). Distribuídas por zonas ricas em glândulas sebáceas como o rosto, a parte superior das costas, tórax e ombros (Zaenglein, 2018).

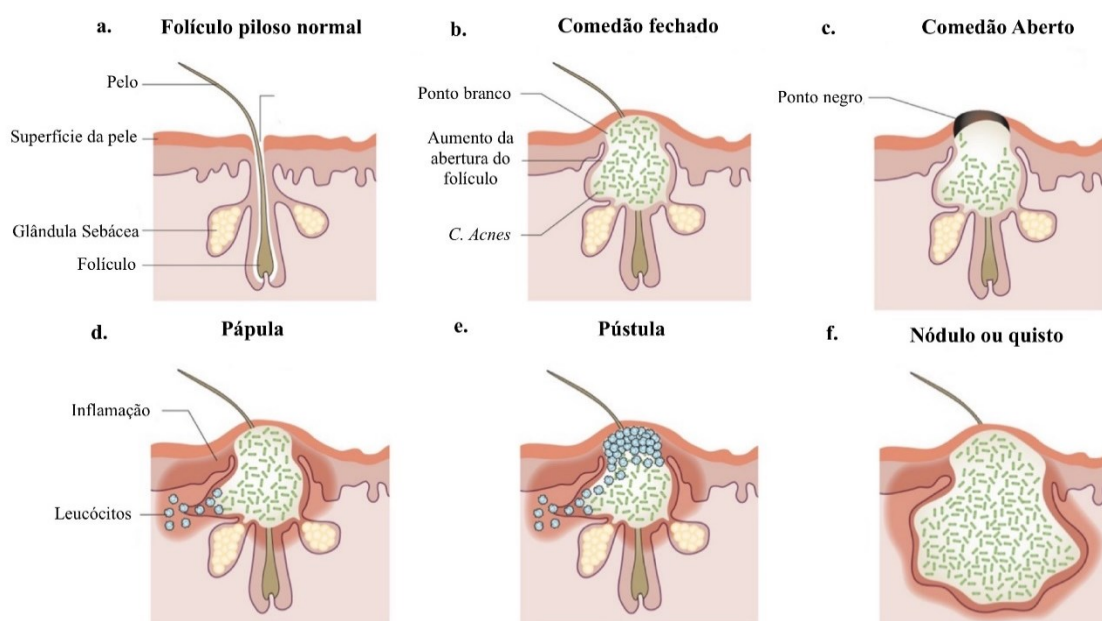


Figura 2: Representação esquemática da formação das diferentes lesões da acne. (Adaptado de Moradi Tuchayi et al., 2015)

O comedão é uma lesão primária e não inflamatória, que surge como consequência da acumulação de queratina no folículo pilossebáceo, manifesta-se inicialmente como um pequeno grão saliente na pele saudável, que ao dilatar passa a comedão aberto, com uma característica preta que é o resultado da oxidação dos lipídios e da melanina. As pápulas são lesões caracterizadas por vermelhidão e inchaço á volta do comedão, apresentam pequenas dimensões (até 3 mm de diâmetro). Já a pústula é composta por conteúdo

purulento e resulta da inflamação da pápula, o nódulo é estruturalmente semelhante a pápula, mas de maiores dimensões, pode atingir até 2 cm, os quistos são lesões profundas de grandes dimensões com uma elevada quantidade de pus, que sofreram várias ruturas e recapsulações (Figueiredo et al., 2011a). A acne inflamatória pode ainda gerar cicatrizes cutâneas ou hiperpigmentação que podem persistir mesmo após a resolução da acne (Knutsen-Larson et al., 2012).

Segundo diretrizes europeias, baseadas em evidência para o tratamento de acne, utilizam um sistema de classificação de 4 graus, para facilitar a prática clínica, das diferentes formas de acne (Nast et al., 2016). Essa classificação é baseada na gravidade e nas características quanto ao tipo de lesão. O primeiro grau de classificação é a acne comedonal ou comedónica que se caracteriza com a presença de comedões (pequenas lesões não inflamadas). O segundo grau é a acne pápulo-pustular leve a moderada, que inclui pápulas e pústulas. No terceiro grau é a acne pápulo-pustular grave e acne nodular moderada, que envolve um maior número de pápulas, pústulas e nódulos inflamados. O último, e sendo a forma mais severa, é acne nodular grave ou acne conglobata com a presença de grandes nódulos, quistos e abscessos (figura 3) (Nast et al., 2016; Thiboutot et al., 2018; Zaenglein et al., 2016).

Esta classificação é útil pois ajuda os profissionais de saúde a determinar alternativas de tratamento mais individualizadas para cada paciente e a monitorizar a terapêutica tendo por base a gravidade e características das lesões (Zaenglein et al., 2016).

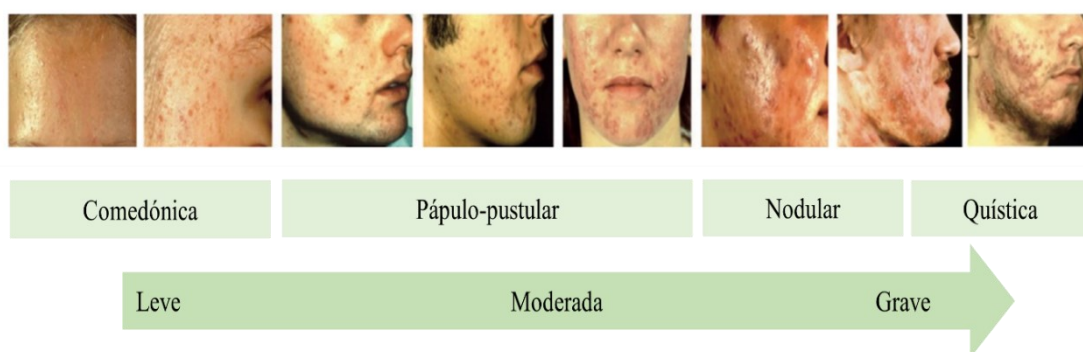


Figura 3: Classificação da acne segundo o tipo de lesão e gravidade. (Adaptado de Walsh et al., 2016)

5. *Cutibacterium acnes*

O microrganismo *C. acnes* é uma bactéria anaeróbia em forma de bastonete, Gram-positivo, pertencente ao filo Actinobacteria, que integra a microflora da pele, e é o principal microrganismo dominante da unidade pilossebácea (Mawardi et al., 2021).

Recentemente, a bactéria conhecida como *Propionibacterium acnes* foi renomeada de *C. acnes*, e as três subespécies com diferenças genéticas e morfológicas, são designadas de: (Tipo I) *C. acnes subsp. acnes*, (Tipo II) *C. acnes subsp. defendans* e (Tipo III) *C. acnes subsp. elongatum*, (figura 4) (Ahle et al., 2023).

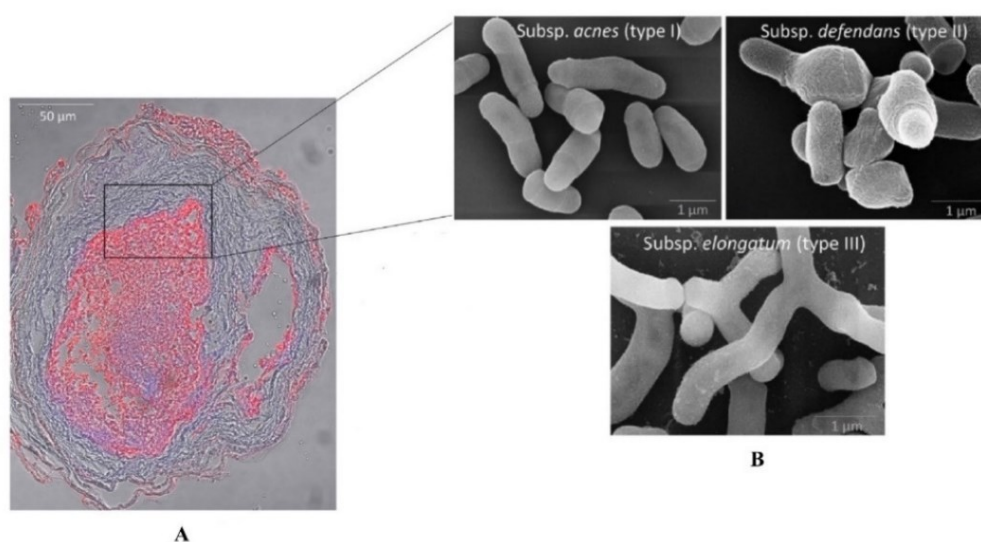


Figura 4: Infundíbulo folicular da unidade pilossebácea (A) e as diferentes subespécies de *Cutibacterium acnes* (B); (Adaptado de Ahle et al., 2023)

Encontra-se principalmente no rosto e no couro cabeludo, seguido dos membros superiores e tronco, e em menor quantidade nos membros inferiores (Xu & Li, 2019). Para além da pele, também pode ser encontrado noutros tecidos do corpo como a cavidade oral, trato gastrointestinal, pulmões, próstata e no trato urinário (Dréno et al., 2018). A abundância de *C. acnes* varia com a idade, é mais baixa em crianças antes da puberdade, mas aumenta gradualmente a partir da adolescência até a idade adulta, e diminui após os 50 anos de idade (Xu & Li, 2019).

As características metabólicas da bactéria permitem a capacidade de crescer em ambiente hostil nos folículos pilossebáceos, e proteger a pele de outros microrganismos patogénicos, preservando a estabilidade da microbiota da pele. Em particular tem a

capacidade de degradar os triglicerídeos presentes no sebo e formar ácido gordos de cadeia curta, incluindo o ácido propiónico, que contribuem para a manutenção do pH ácido da pele, inibindo assim a colonização de outras bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp.* (Dréno et al., 2018).

5.1 *Cutibacterium acnes* na patogênese da acne

Das Propionibactérias cutâneas, *C. acnes* é frequentemente identificada como causa de infecções oportunistas. Esta bactéria tem sido associada a uma variedade de condições aparentemente distintas, a mais comum a acne vulgar, mas também pode causar hipomelanose macular progressiva (HMP), infecções dentárias, infecções relacionadas a dispositivos médicos, sarcoidose, cancro da próstata e várias infecções nos tecidos moles (McLaughlin et al., 2019).

O microrganismo *C. acnes* tem um papel fundamental na patogênese e no agravamento da acne (Nakase et al., 2014). Vários mecanismos como o aumento da lipogênese, a formação de comedões e a inflamação têm sido propostos para explicar a influência de *C. acnes* no desenvolvimento da acne (Rosenthal et al., 2011). Pode ser encontrado tanto em indivíduos com acne quanto em indivíduos sem acne, assim a prevalência de *C. acnes* entre indivíduo varia de 87% a 89% (Dréno et al., 2018). O que demonstra que certas estirpes da bactéria estão associadas fortemente à acne enquanto outras estirpes estão presentes na pele saudável (Cruz et al., 2023).

Segundo pesquisas recentes, que identificaram os diferentes grupos filogenéticos com características fenotípicas específicas, foi levantada a hipótese de que algumas estirpes são comensais contribuindo para a saúde da pele, enquanto outras agem como patogênicos oportunistas na acne. Para confirmar esta suposição, têm sido analisados padrões de amostras de *C. acnes* na superfície da pele e em lesões da acne (Dessiinioti et al., 2018).

As pesquisas genômicas levaram à mudança do nome de *Propionibacterium acnes* para *C. acnes*, devido às características específicas na colonização da pele, e deram início à caracterização de diferentes filotipos (filogrupos). Tendo em consideração a importância e o potencial que a bactéria tem na patogênese e na influência da acne. A classificação inicialmente foi baseada em 3 grupos principais I, II e III, de acordo com as sequências genéticas ou características biológicas. Posteriormente foram divididos em 6

filotipos: IA1, IA2, IB, IC, II e III (Dessiinioti et al., 2018).

Lomholt e Kilian, analisaram amostras de *C. acnes* (N=210), umas extraídas de uma população com pele saudável e outras de uma população com diferentes graus de acne e com doenças infecciosas. Concluíram que as estirpes do tipo IA estavam fortemente relacionadas com indivíduos da população que tinham acne moderada a grave, enquanto as estirpes do tipo IB, II e III estavam associadas à pele saudável e infecções oportunistas de tecidos profundos (Dréno et al., 2018; Lomholt & Kilian, 2010). Além disso, Know e colaboradores (Kwon et al., 2013) concluíram que a distribuição das estirpes era semelhante nas lesões superficiais da pele e nos comedões, mas nas pápulas e pústulas, lesões da acne inflamatórias mais severas, havia um aumento de IA, e uma diminuição das estirpes do tipo IB e II. O que indica uma proliferação preferencial das estirpes do tipo IA em ambiente inflamatório (Dréno et al., 2018).

O microrganismo *C. acnes* desempenha um papel duplo na patogênese da acne, tanto em processos inflamatórios quanto não inflamatórios. Tem a capacidade de desencadear a comedogênese por ativar as glândulas sebáceas através da lipogênese, e estimular o sistema imunológico inato libertando várias citocinas produzidas pelos queratinócitos. Também ativa citocinas de células imunitárias, como monócitos, macrófagos granulócitos, através de recetores Toll-like (Mawardi et al., 2021).

As características pró-inflamatórias da bactéria podem induzir diferentes perfis do microbioma cutâneo, o que demonstra uma correlação entre o perfil do microbioma cutâneo e a gravidade da doença. A compreensão do papel de *C. acnes* abre novas perspectivas para terapêuticas, direcionadas a reduzir a resistência bacteriana (Beylot et al., 2014).

6. Tratamento da acne

O tratamento da acne baseia-se no controlo dos quatro principais fatores que constituem a patogenia da doença: hipersecreção sebácea, alterações na queratinização folicular, colonização por *C. acnes* e inflamação. Assim é na base destes fatores que se centralizam as diferentes opções terapêuticas, tendo como objetivo diminuir a produção sebácea, controlar a hiperqueratinização folicular, reduzir a colonização de *C. acnes* e eliminar a inflamação. O seguimento destas orientações permite tratar e controlar as lesões existentes, prevenir o aparecimento de cicatrizes permanentes, limitar a duração do problema e minimizar os efeitos na qualidade de vida do doente (Fox et al., 2016) (Figueiredo et al., 2011b).

Segundo as diretrizes europeias, a terapêutica deve ter em consideração o tipo e a gravidade das lesões, considerando as comorbilidades e preferências do paciente (Proença et al., 2022).

Para um sucesso terapêutico, também é importante uma boa adesão ao tratamento, por isso os pacientes devem ser informados e estar conscientes que para se observar melhorias clínicas pode ser necessário 3 a 6 semanas, e incentivados para que não abandonem o tratamento (Fox et al., 2016).

Existem também algumas medidas não farmacológicas que podem auxiliar a terapêutica de modo a minimizar as lesões, como uma rotina de limpeza de pele e evitar o consumo de alguns alimentos com elevado valor glicémico, ou laticínios embora neste último caso existam poucas evidências que o comprove (Matsui, 2019; Zaenglein, 2018).

Relativamente ao tratamento farmacológico, este pode ser feito recorrendo a terapêutica tópica ou oral. O tratamento tópico quando isolado é aplicado a graus mais leves de acne (acne comedogénica). O tratamento oral aplica-se em casos leves, moderados e graves. É terapêutica de primeira linha quando existe lesões inflamatórias ou quando há falha do tratamento tópico. A utilização concomitante de tratamentos tópicos e orais também pode ser aplicada (Fox et al., 2016).

Nas formas mais graves da acne, é recomendado iniciar o tratamento com isotretinoína oral, que é um retinoide oral, e que nestas situações é o tratamento de primeira linha. Para os casos da acne leve a moderada pode ser considerado o tratamento, recorrendo a antibióticos tópicos e associados a um retinoide tópico ou outro agente

antimicrobiano tópico não antibiótico, para evitar o aparecimento de resistência antibiótica. Também neste sentido os antibióticos orais estão reservados para acne moderada a grave, mas com uma duração limitada e não é recomendada a monoterapia (tabela 1) (Ogé et al., 2019).

Tabela 1- Global Alliance Algoritmo de tratamento para melhores resultado no tratamento de acne. (Adaptado de Walsh et., 2016)

	Acne comedónica	Acne pápulo-pustular		Acne nodular ...	Acne conglobata
Primeira linha Terapêutica	Retinoide tópico	Retinoide tópico + antimicrobiano tópico	Antibiótico oral + retinoide tópico +/- PB	Antibiótico Oral + retinoide tópico + PB tópico	Isotretinoína oral •
Segunda linha terapêutica	Retinoide tópico alternativo ou ácido azelaico ou ácido salicílico	Agente antimicrobiano e retinoide tópico alternativo + Retinoide tópico alternativo ou ácido azelaico	Antibiótico oral alternativo + retinoide tópico alternativo +/- PB	Isotretinoína oral ou antibiótico oral alternativo + retinoide tópico alternativo +/- PB ou ácido azelaico	Alta dose de antibiótico oral + retinoide tópico +PB
Alternativa feminina**	Primeira linha	Primeira linha	Antiandrogénio oral + retinoide tópico/ Ácido azelaico +/- Antimicrobiano tópico	Antiandrogénio oral + retinoide tópico +/- antibiótico oral +/- antimicrobiano alternativo	Alta dose de antiandrogénio oral + retinoide tópico +/- Antimicrobiano topico alternativo
Terapêutica manutenção	Retinoide tópico		Retinoide tópico +/- PB		

Segunda opção em caso de recaída ** Para grávidas as opções estão limitadas ... Pequenos nódulos ($\leq 0,5$ cm)

6.1.Retinoides tópicos

Os retinoides tópicos podem ser usados em monoterapia na acne comedónica, ou em combinação com outros agentes em lesões inflamatórias ou ainda como tratamento de manutenção. Tem propriedades inflamatórias e inibem a formação de microcomedões, reduzem a formação de lesões inflamatórias existentes, diminuem a produção de sebo e normalizam a descamação do epitélio (Fox et al., 2016).

Na terapêutica tópica, os retinoides mais comuns incluem a tretinoína, o adapaleno, e o tazaroteno. Este último não é comercializado em Portugal. Para prevenir o desenvolvimento da acne ou evitar recaídas recomenda-se um tratamento tópico adequado, no entanto o facto da aplicação ser em toda a área tem como principais efeitos adversos a irritação e a secura da pele (Moradi Tuchayi et al., 2015).

6.2.Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos atuam nos 2 últimos passos da fisiopatologia da acne, ou seja, na colonização por *C. acnes* e na inflamação. Tem como principais mecanismos, o efeito antimicrobiano e propriedades anti-inflamatórias (Zaenglein et al., 2016).

Um tratamento antibiótico tópico eficaz na acne, resulta na diminuição da concentração de *C. acnes*, pelo seu papel importante na patogénese da doença, e a resolução da inflamação desenvolvida no paciente. Os tratamentos devem ser interrompidos assim que houver melhoras clínicas evidentes e suspenso ou substituído se for ineficaz, após 6 a 8 semanas (Figueiredo et al., 2011b).

A clindamicina e a eritromicina, são os antibióticos mais utilizados, como agentes tópicos, no tratamento da acne em caso de lesões leves a moderadas usam-se em combinação com o peróxido de benzoílo ou com retinoide tópico (Ogé et al., 2019).

Preferencialmente escolhe-se a clindamicina em vez da eritromicina devido a perda de eficácia da eritromicina associada à resistência emergente de *C. acnes*. Para reduzir o risco das resistências o uso de antibióticos tópicos como monoterapia ou terapia de manutenção não é recomendado. Também é desaconselhado o uso de antibióticos tópicos com antibióticos orais. Os principais efeitos adversos reportados incluem eritema e prurido, e um efeito adverso grave raro é a colite por *Clostridium difficile* (Fox et al., 2016).

6.3. Outros agentes antimicrobianos tópicos

6.3.1. Peróxido de benzoílo

O peróxido de benzoílo (PB) é um agente antimicrobiano tópico, com propriedades comedolíticas ligeiras, anti-inflamatórias e bactericidas contra *C. acnes*. Tem a capacidade de libertar radicais livres, que quebram a queratina e causam peroxidação da bactéria, sem promover o desenvolvimento de resistências antimicrobianas (Ogé et al., 2019).

As terapêuticas combinadas comuns de primeira linha incluem o PB com um retinoide tópico ou um antibiótico tópico, clindamicina e eritromicina. É normalmente usado em associação para aumentar a eficácia terapêutica e limitar o desenvolvimento de resistência associada aos antibióticos (Cruz et al., 2023; Zaenglein et al., 2016). Está disponível em várias dosagens e formulações como lavagens tópicas, espumas, cremes ou géis. Os efeitos adversos reportados incluem principalmente dermatite de contacto, descamação (Ogé et al., 2019).

6.3.2 Ácido azelaico

O ácido azelaico (AzA) é outro agente tópico com propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e levemente comedolíticas. Atua na inibição da síntese proteica de *C. acnes* e até ao momento não existem resistências bacterianas conhecidas. Pode ser usado como tratamento alternativo para acne, isoladamente ou em combinação com outros agentes (Fox et al., 2016).

Como principais vantagens do ácido azelaico, destaca-se o seu potencial seguro na gravidez (grau de evidência na categoria B) e a sua eficácia no tratamento da despigmentação pós-inflamatórias. Como desvantagens, embora normalmente bem tolerado, pode causar ardor, sensação de queimadura ou hipopigmentação em indivíduos de pele escura (Ogé et al., 2019; Zaenglein et al., 2016).

6.3.3. Ácido salicílico

O Ácido salicílico tem um ligeiro efeito anti-inflamatório e em baixas concentrações é fungistático e bacteriostático. É conhecido pelo seu efeito queratolítico e está disponível em vários produtos de venda livre para o tratamento da acne (Fox et al., 2016).

6.4. Retinoides Orais

A isotretinoína é o retinoide oral derivado da vitamina A, que tem efeito sobre os quatro fatores patogénicos da acne. Reduz a diferenciação da glândula sebácea, diminui a produção de sebo o que provoca um desequilíbrio na flora bacteriana cutânea e como consequência diminui indiretamente a capacidade de proliferação de *C. acnes*, normaliza a queratinização folicular reduzindo a formação de novos comedões (Fox et al., 2016).

A monoterapia é o tratamento de primeira linha no tratamento da acne nodular grave ou acne conglobata, e também é prescrita em casos mais ligeiros de acne sem resposta à terapêutica convencional (Sadeghzadeh-Bazargan et al., 2021).

Os benefícios da isotretinoína devem ser considerados contra os seus riscos, embora os efeitos adversos sejam comuns, ocorrendo praticamente em quase todos os pacientes, desaparecem normalmente com a interrupção do tratamento (Sadeghzadeh-Bazargan et al., 2021).

Entre os efeitos adversos mais comuns da isotretinoína incluem-se a xerose (secura da pele), quelite (inflamação dos lábios), exacerbação da acne, olhos secos, cefaleias e elevados níveis de lípidos e enzimas. É recomendado realizar a monitorização da função hepática e dos lípidos até que a estabilidade seja estabelecida. Devido ao seu risco teratogénico também é importante um programa de gestão de risco sugerido pela FDA (Food and Drugs Administration- Administração de Alimentos e medicamentos dos Estados Unidos) antes do iniciar a terapêutica (Ogé et al., 2019). Além dos efeitos adversos mencionados, também tem sido associado à possibilidade de efeitos psiquiátricos como depressão e ansiedade, mas ainda com poucas evidências (Sadeghzadeh-Bazargan et al., 2021).

6.5. Antibióticos Orais

Os antibióticos orais têm sido um pilar no tratamento da acne por vários anos. Estão indicados para os casos da acne inflamatória em casos moderados a graves, e também podem ser considerados em casos menos graves, quando o tratamento tópico não é eficaz, ou afeta uma grande área da pele. Tem propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, o que permite reduzir a colonização de *C. acnes* dentro da unidade pilosebácea, e inibem a resposta inflamatória do hospedeiro em resposta à bactéria (Farrah & Tan, 2016).

São considerados um componente integral na terapêutica da acne. As classes mais usadas são as tetraciclina, como minociclina e a doxiciclina, os macrólidos, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), cefalosporinas e penicilinas (Marson & Baldwin, 2019).

As tetraciclina, doxiciclina e minociclina são o grupo de antibióticos orais mais prescrito no tratamento de acne. Durante alguns anos a minociclina era a escolha de eleição devido a efetividade contra *C. acnes*, mas devido ao perfil de segurança a doxiciclina tem sido a preferência. Como principais efeitos adversos podem causar náuseas, vômitos, diarreia, esofagite, candidíase e fotossensibilidade. Estão contraindicadas em crianças menores de oito anos, gravidez e amamentação porque podem causar descoloração dos dentes em desenvolvimento e reduzir o crescimento ósseo (Ogé et al., 2019).

Um outro grupo são os macrólidos, a eritromicina e azitromicina. São antibióticos bacteriostáticos com atividade contra *C. acnes*, mas quando comparados às tetraciclina apresentam menor capacidade na resposta inflamatória. O uso de macrólidos deve ser limitado e restrito para pacientes que não podem usar tetraciclina. O uso de eritromicina deve ser restrito porque *C. acnes* é resistente, o que condiciona o sucesso no tratamento (Farrah & Tan, 2016).

O trimetoprim/Sulfametoxazol é tipicamente usado quando outros antibióticos são contraindicados ou não são bem tolerados pelo paciente, alguns autores consideram-no a 3º linha de tratamento (Bienenfeld et al., 2017).

A clindamicina também pode ser considerada no tratamento oral de acne, no entanto a sua prescrição não é recomendada devido à sua associação a complicações

gastrointestinais (Walsh et al., 2016).

Relativamente as penicilinas e cefalosporinas, embora os dados que suportam o seu uso sejam limitados podem ser usados em tratamentos alternativos ou segundo algumas circunstâncias, em particular nas grávidas ou em caso de alergias a outras classes de antibióticos (Zaenglein et al., 2016).

A prescrição de antibióticos orais tem em questão e em preocupação o desenvolvimento de resistências, por isso é necessário informar o doente sobre um uso adequado da terapêutica antibiótica e fazer um acompanhamento e uma reavaliação regular no sentido de perceber a dosagem certa, o momento de toma certo com e a duração certa (Zaenglein et al., 2016).

Para reduzir o desenvolvimento de resistências e melhorar a eficácia dos antibióticos, devem ser combinados com retinoides tópicos ou com o PB. Além disso o tratamento não deve ser feito por mais de 3 meses (Fox et al., 2016).

6.6.Terapêutica Hormonal

O tratamento hormonal pode ser utilizado como tratamento alternativo para indivíduos do sexo feminino. A terapêutica hormonal tem como principal objetivo reduzir a atividade androgénica, pois as glândulas sebáceas são dependentes de androgénios na sua regulação e na produção de sebo (Fox et al., 2016).

Os contraceptivos orais e a espironolactona são as terapêuticas hormonais mais utilizadas em vários países para o tratamento da acne, embora o uso antiandrógeno da espironolactona não seja aprovado pela FDA para o tratamento da acne (Moradi Tuchayi et al., 2015).

Os contraceptivos orais combinados (COC), são uma associação de estrogénio (etinilestradiol) com uma fração de progestagénios (noretisterona, diacetato de etinodiol, levonorgestrel e norgestimato, desogestrel e gestodeno). Atualmente existem 4 COC aprovados pela FDA para o tratamento da acne. O mecanismo de ação é baseado nas suas propriedades anti-androgénicas. Diminuem a produção dos androgénios nos ovários e aumentam a globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) que se liga a testosterona circulante livre, tornando-a indisponível para ativar os recetores androgénicos. Também reduzem a atividade da 5-alfa redutase e bloqueiam os recetores dos androgénios

(Zaenglein et al., 2016).

Podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas para a acne (Fox et al., 2016). Os principais efeitos adversos incluem sensibilidade mamária, alterações de humor, sintomas gastrointestinais (náuseas e vômitos), aumento de peso, dor de cabeça e hemorragias. Os COC estão associados a um aumento de risco de tromboembolismo venoso (TEV), e por esse motivo são contraindicados em pacientes com elevado risco de doença tromboembólica, incluindo aqueles com historial de TEV (Mohsin et al., 2022).

A espironolactona é um antagonista específico da aldosterona com atividade anti-androgénica. Diminui a produção de testosterona, e inibe por competição a ligação de dihidrotestosterona (DHT) e de testosterona, aos recetores androgénicos. Também pode inibir a 5-alfa redutase e aumentar a SHBG. Este medicamento normalmente é bem tolerado, e como principais efeitos adversos apresenta diurese, alterações do ciclo menstrual, sensibilidade mamaria e fadiga (Zaenglein et al., 2016). É uma opção alternativa que pode ser combinada com contraceptivos orais no tratamento, e tem sido especialmente eficaz na acne inflamatória (Fox et al., 2016).

A duração da terapêutica hormonal no tratamento da acne deve ser de pelo menos 12 meses, pois normalmente os resultados só são visíveis após 3-6 meses de tratamento (Fox et al., 2016). A segurança também é um aspeto a considerar no tratamento com antiandrógenos, tendo em conta os efeitos adversos destes medicamentos (Nast et al., 2016).

7. Resistências de *Cutibacterium acnes* aos antimicrobianos

7.1.A utilização de antimicrobianos e as resistências

A utilização dos antimicrobianos é uma decisão diária nas especialidades médicas, e a resistência desenvolvida a essas terapêuticas é reconhecida como um grande problema de saúde pública a nível mundial. Dados recentes, do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), sobre o uso de antimicrobianos na população mostram um aumento da utilização dos mesmos. Bélgica, Malta e Reino Unido são países que se destacam pelo aumento significativo entre 2007 e 2011, e nenhum país apresentou uma diminuição (Walsh et al., 2016).

A utilização excessiva e incorreta tem um papel fundamental no desenvolvimento das resistências, e já vários esforços têm sido implementados para um uso correto de antimicrobianos. Existem alguns programas para abordar esta questão como a consciencialização pública, regulamentação oficial, educação médica e programas de residência médica até a prática clínica, no entanto ainda há necessidade de uma avaliação consistente destes programas para estabelecer abordagens mais eficazes (Karadag et al., 2021).

7.2.A utilização de antimicrobianos e as resistências no tratamento da acne

O tratamento com agentes antimicrobianos na acne tem como principal objetivo diminuir a colonização de *C. acnes* na pele e reduzir a resposta inflamatória. Além do potencial bactericida, também tem propriedades anti-inflamatórias (Dreno et al., 2014).

A terapêutica antimicrobiana para a acne, tal como é utilizada atualmente, exerce uma pressão significativa sobre a flora comensal, por várias razões. Em primeiro lugar, a acne afeta a maioria dos adolescentes e adultos, em segundo em certas situações é uma doença crónica, e nestes casos utilizam-se frequentemente tratamentos prolongados de antibioterapia tópica e sistémicas, por vezes concomitantes. Por último, os dados indicam que muitos clínicos utilizam antimicrobianos como tratamento primário para a acne. Assim, muitos pacientes são submetidos a tratamento de longo prazo, e como resultado desta exposição significativa aos antimicrobianos é promovido o desenvolvimento de resistências no tratamento da acne (Dreno et al., 2014).

A resistência aos antimicrobianos no tratamento de acne já uma questão conhecida há mais de 30 anos, e apesar de já existirem muitas medidas e esforços para melhoria desta situação, ainda há muitas questões que permanecem em aberto (Karadag et al., 2021).

Na Europa ainda são amplamente prescritos antibióticos tópicos, principalmente a eritromicina e clindamicina e o uso incorreto destes antibióticos no tratamento de acne está a contribuir para o desenvolvimento de resistências desenvolvidas pela bactéria *C. acnes* (Leccia et al., 2015). A resistência *C. acnes* não existia até 1976, no entanto a incidência global aumentou de 20% em 1979 para 70% em 1997 (López-Estebarez et al., 2017).

Existe uma forte correlação entre o aparecimento de *C. acnes* resistente e o uso de antibióticos no tratamento da acne. Países com baixos níveis de resistência restringiram o uso de antibióticos para tratar a acne e enfatizam a necessidade de reduzir o seu uso a nível mundial. Dados de Hong Kong comprovam que existe uma ligação entre o desenvolvimento de *C. acnes* resistente a antimicrobianos, com um maior tempo de duração da acne, um tratamento prolongado com os antibióticos e aumento da idade (Luk et al., 2013). Noutro estudo realizado no Japão, a resistência aos antibióticos aumentou com a gravidade da doença, uma vez que as estirpes resistentes de *C. acnes* são frequentemente encontradas em lesões de pacientes com acne grave do que em lesões leves (Dréno et al., 2018; Walsh et al., 2016).

Os antibióticos tópicos, e neste grupo temos a eritromicina e a clindamicina são menos eficazes agora do que há 15 anos. Uma redução significativa na eficácia da eritromicina em lesões inflamatórias e não inflamatórias foi observada ao longo dos tempos. Por outro lado, o peróxido de benzoílo, um agente com propriedades antimicrobianas, em diferentes concentrações, apresenta a mesma eficácia que os antibióticos tópicos, e não apresenta risco de resistência (López-Estebarez et al., 2017).

Com maiores taxas de resistências relatadas (entre 21 e 70 %) estão eritromicina e a clindamicina e com resistências menos frequentes as tetraciclina (entre 4% e 30%). No entanto a resistência de *C. acnes* aos tratamentos com antibióticos tem emergido gradualmente ao longo dos anos (Dréno et al., 2018).

7.3.Mecanismo de resistências aos antimicrobianos

7.3.1 Biofilme

Os biofilmes são definidos como “agregados de microrganismo” nos quais as células são incorporadas numa matriz produzida por substâncias poliméricas extracelulares (EPS), que se aderem entre si ou a uma superfície (Flemming et al., 2016).

As bactérias que tem capacidade de formar biofilmes conseguem sobreviver em ambientes mais agressivos, porque estes proporcionam proteção contra fatores ambientais, facilitam a comunicação intercelular e os microrganismos adquirem mais facilmente nutrientes libertados pelas células destruídas (Aslan Kayiran et al., 2020). O aumento das resistências e tolerância aos agentes antimicrobianos são também propriedades resultantes dos biofilmes, que conferem a capacidade de os microrganismos sobreviver à exposição de antimicrobianos que muitas vezes seriam letais para o microrganismo suscetível (Flemming et al., 2016).

As moléculas de EPS reduzem a atividade dos antimicrobianos através da inibição da difusão, reduzindo a concentração de antimicrobianos para concentrações subletais, o que pode contribuir para o desenvolvimento de resistências antimicrobianas. A resistência antimicrobiana pode também aumentar nos biofilmes em resultado da disseminação de genes de resistência entre células, ou por transferência horizontal de genes, que é facilitada pela proximidade das células no biofilme (Flemming et al., 2016).

Os biofilmes de *C. acnes* foram encontrados na acne, especialmente após terapias antimicrobianas prolongadas. Os biofilmes facilitam o crescimento e o metabolismo de *C. acnes*, através da adesão às paredes foliculares, aumentam a virulência da bactéria e permitem a capacidade de desenvolver resistências antimicrobianas (Aslan Kayiran et al., 2020).

7.3.2. Bioquímica e plasticidade genética

As bactérias têm uma plasticidade genética notável que lhes permite responder a uma ampla gama de ameaças ambientais, incluindo a presença de antimicrobianos que podem comprometer a sua existência. As bactérias desenvolvem mecanismos que lhes permite resistir ao antimicrobiano e conseqüentemente, a resistência intrínseca das

bactérias permite sobreviver na presença dos mesmos. Utilizam duas grandes estratégias genéticas para se adaptarem ao efeito do antimicrobiano: mutações nos genes frequentemente associados ao mecanismo de ação dos antimicrobianos e aquisição de DNA externo através da transferência horizontal de genes (Munita & Arias, 2016).

Pelo menos quatro mecanismos foram descritos como causa de resistências às tetraciclina em bactérias patogênicas, nomeadamente mutações no local de ligação, proteínas de proteção ribossômica, bombas de efluxo e inativação enzimática. Os mecanismos responsáveis pelas resistências aos macrólidos em bactérias patogênicas podem incluir mutações genéticas, modificações do 23S rRNA, sistemas de efluxo e inativação dos macrólidos por fosfotransferases e esterases. Nas resistências à clindamicina existem mutações genéticas envolvendo proteínas ribossômicas, incluindo troca, deleção e inserção de aminoácidos e modificação de rRNA por rRNA metiltransferases (Aslan Kayiran et al., 2020).

A resistência aos antibióticos de *C. acnes* é principalmente mediada por mutações, resistência às tetraciclina é principalmente atribuída a um polimorfismo de nucleótido único (SNP) no gene 16 S rRNA, e a resistência a clindamicina e a eritromicina é causada por diferentes SNPs no locus 23S rRNA (Aslan Kayiran et al., 2020).

7.4. Consequência do aparecimento das resistências no uso de antimicrobianos na acne

As potenciais consequências da resistência aos agentes antimicrobianos no tratamento da acne são numerosas e podem ter um impacto negativo significativo no paciente, nos sistemas de saúde, e na população. Como principais consequências destacam-se: estirpes resistentes de *C. acnes*, resistência cruzada aos antibióticos, tratamento ineficaz, modificação do microbioma humano e risco infecções oportunistas.

7.4.1 Resistências de *Cutibacterium acnes*, antibióticos e falha terapêutica

Os padrões de resistência da bactéria *C. acnes* estão relacionados com a utilização de antibióticos, e como consequência os resultados terapêuticos pioram à medida que a bactéria adquire as resistências (Dawson & Dellavalle, 2013).

As resistências em *C. acnes* resultam principalmente de mutações cromossômicas

pontuais. As estirpes resistentes ao tratamento crescem e multiplicam-se enquanto estirpes sensíveis são eliminadas (Walsh et al., 2016).

De acordo com um estudo realizado em Hong Kong, com 111 pacientes com acne, permitiu constatar que das 86 estirpes isoladas de *C. acnes*, 47 (54,7%) eram resistentes a pelo menos um dos antibióticos usados para o tratamento de acne. Sendo que 53,5% (46 estirpes) eram resistentes a clindamicina, 20,9% (18 estirpes) eram resistentes a eritromicina, e com o mesmo resultado, 16,3% (14 estirpes), eram resistentes às tetraciclina, doxiciclina e minociclina (Dessinioti & Katsambas, 2017; Luk et al., 2013).

A resistência aos antibióticos por parte da bactéria está associada a uma resposta clínica na acne, que se manifesta como uma resposta terapêutica reduzida, ausência de resposta ou recidiva. Estudos sugerem que a probabilidade de resistência da bactéria aumenta com a idade avançada, com a duração da doença e com a duração do antimicrobiano em tratamento tópico ou oral (Dreno et al., 2014).

7.4.2 Modificação do microbioma humano

Outra preocupação é a modificação do microbioma humano. O microbioma humano consiste numa agregação de vários microrganismos incluindo fungos, vírus e bactérias. Na microbiota da pele saudável, as bactérias são o reino mais abundante (Byrd et al., 2018). Embora a bactéria envolvida na patogênese da acne, *C. acnes*, nem sempre responda aos esquemas antibacterianos na acne, o uso dos mesmo pode exercer uma pressão seletiva noutras bactérias não-alvo, que podem desenvolver resistências e continuar a crescer (Walsh et al., 2016).

Neste sentido, o uso prolongado de antibióticos no tratamento de acne parece ter influência no desenvolvimento de resistências por outras bactérias da pele. Como exemplo, foram isoladas estirpes de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à clindamicina em mais de 80% dos pacientes com acne que também eram portadores de *C. acnes* resistentes a clindamicina (Karadag et al., 2021; Nakase et al., 2014).

A utilização dos antibióticos tópico leva ao desenvolvimento de resistências confinadas á flora da pele, local onde é aplicado. Os antibióticos orais podem levar ao aparecimento de resistências na flora comensal, devido a isso o desenvolvimento de resistência como resultado do tratamento de acne de um indivíduo, pode promover a

proliferação de microrganismo oportunistas noutros locais do corpo. Ao mesmo tempo, pode levar ao desenvolvimento de resistências noutras bactérias no hospedeiro, como *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus do grupo A*, e induzir resistência aos mesmo antimicrobianos usados no tratamento de outras doenças (Karadag et al., 2021).

7.4.3 Infecções oportunistas

Existem algumas evidências que mostram que *C. acnes* pode induzir infecções crónicas e recorrentes (com períodos de recidiva), como endocardite, infecções articulares protéticas e infecções de implantes mamários (Walsh et al., 2016).

7.5. Estratégias para diminuir as resistências no tratamento da acne

Com o objetivo de diminuir as consequências e os impactos que as resistências tem no tratamento da acne, vários grupos tem divulgado recomendações para limitar a incidência crescente das resistências. *A Global Alliance to improve Outcome in Acne Group*, um grupo de especialistas no tratamento da acne, publicou um conjunto de diretrizes com recomendações para reduzir as resistências bacterianas no tratamento da acne (tabela 2) (Thiboutot et al., 2018).

Tabela 2: Resumo das estratégias para reduzir as resistências aos antimicrobianos usados no tratamento da acne. (Adaptado de Thiboutot et al., 2018)

Combinar um retinoide tópico com um antimicrobiano (oral ou tópico)
<ul style="list-style-type: none">✓ Escolha de Primeira linha✓ Maior velocidade de resposta terapêutica✓ Eficácia contra comedões e lesões inflamatórias
Se necessário adicionar um antibiótico:
Limitar o uso de antibióticos a curtos períodos e descontinua-los se não houver resultados clínicos positivo
<ul style="list-style-type: none">✓ O tratamento oral idealmente não deve ser por mais do que 3 meses, as respostas devem ser avaliadas após 6-8 semanas✓ O tratamento tópico deve ser aplicado num período máximo de 6-8 semanas, e caso não se verifique melhorias significativa o tratamento deve ser interrompido
Prescrever em associação com o péroxido benzoílo
<ul style="list-style-type: none">✓ O PB reduz a probabilidade de resistências de <i>Cutibacterium acnes</i> aos antibióticos e reduz rapidamente o número de estirpes sensíveis e resistentes no local onde é aplicado
Não devem ser usados em monoterapia e deve ser evitado o uso concomitante de antibióticos tópicos e orais
<ul style="list-style-type: none">✓ Principalmente se pertencerem a grupos farmacológico diferentes✓ Maior risco de desenvolvimento de resistências bacterianas✓ Não se verifica ação sinérgica
Não substituir um antibiótico durante o tratamento sem uma justificação adequada
<ul style="list-style-type: none">✓ Se os resultados clínicos forem satisfatórios, deve manter-se o antibiótico em caso de recidiva
Evitar o uso de antibióticos no tratamento de manutenção

Deste modo algumas das principais medidas sugeridas que visam diminuir a resistência no tratamento da acne são: combinar um retinoide tópico com um antimicrobiano (oral ou tópico), se for necessário adicionar um antibiótico ao regime de tratamento da acne não deve ser usado em monoterapia. A prescrição dos antibióticos deve ser limitada a curtos períodos de tratamento e se não houver evidência de resultados positivos, o tratamento deve ser interrompido. Nos casos de recidiva deve utilizar-se o mesmo antibiótico e não devem ser substituídos sem uma justificação adequada. A utilização simultânea de antibióticos tópicos e orais deve ser evitada. O antibiótico deve ser prescrito em associação com um produto que contenha PB (agente antimicrobiano não antibióticos) uma vez que reduz rapidamente o número de estirpes sensíveis e resistentes de *C. acnes* no local de aplicação, podendo ser útil utilizar durante um período mínimo de 5 a 7 dias entre tratamentos com antibióticos. No tratamento de manutenção os antibióticos não devem ser considerados (Nast et al., 2016; Thiboutot et al., 2009; Thiboutot et al., 2018).

7.5.1. Restrição da utilização Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos não devem ser utilizados como monoterapia no tratamento da acne, uma posição defendida pela *Global Alliance to Improve Outcomes in acne Group* (Nast et al., 2016).

Como alternativa de tratamento sugerem a combinação com o peróxido de benzoílo, que tem uma eficácia semelhante aos antibióticos tópicos, sem induzir a resistência bacteriana, e podem ser usados isoladamente ou combinado com um retinoíde tópico (Thiboutot et al., 2018).

Os produtos que contêm peróxido de benzoílo, mesmo quando aplicados na pele ou usados em lavagens, tem uma dupla ação nos doentes com acne uma vez que suprimem as estirpes resistentes ou pré-existentes da bactéria *C. acnes*, limitando assim o desenvolvimento de novas estirpes resistentes durante a aplicação de antibióticos tópicos (Dréno, 2016).

Se os antibióticos tópicos forem recomendados, a evidência indica que a adição de PB a uma terapia tópica melhora a eficácia e reduz o risco de resistência antimicrobiana. Esta combinação foi proposta como opção eficaz para os doentes com *C.*

acnes resistentes à eritromicina, e que pode também limitar a propagação da resistência aos antibióticos nestes indivíduos (Dréno, 2016).

No entanto, o uso dos antibióticos tópicos idealmente deve ser aplicado num período máximo de 6-8 semanas e caso não se verifique melhorias significativas o tratamento deve ser interrompido (Nast et al., 2016).

7.5.2. Restrição da utilização de Antibióticos orais

Os antibióticos orais continuam a ser uma boa opção de tratamento para acne moderada a grave. No entanto, é importante destacar que também os antibióticos orais não devem ser usados isoladamente, mas sim em combinação com um retinoide tópico ou peróxido de benzoílo (Nast et al., 2012, 2016).

Na terapêutica de manutenção os antibióticos devem ser evitados, e deve ser usado um retinoide tópico e um agente antimicrobiano não antibiótico (PB ou AZA). Também é importante considerar o impacto que a terapia combinada tem na adesão do tratamento por parte do doente, neste sentido a abordagem do tratamento deve ser adaptada a cada paciente. O tratamento oral idealmente não deve ser feito por mais do que 3 meses, e as respostas terapêuticas devem ser avaliadas após 6-8 semanas (Nast et al., 2012, 2016).

7.5.3. Combinação tópica e oral de Antibióticos

A combinação de antibióticos tópicos e orais deve ser altamente evitada uma vez que não se verifica nenhum efeito sinérgico e aumenta a probabilidade do desenvolvimento de resistências ao tratamento (Dréno, 2016; Nast et al., 2012).

7.5.4. Utilização do agente antimicrobiano Peróxido de benzoílo

O PB é um agente antimicrobiano tópico preferido pelas diretrizes internacionais, devido ao atual cenário de administração de medicamento antimicrobianos e as resistências desenvolvidas pelos mesmo no tratamento da acne. É especialmente eficaz pelo seu potencial bactericida, com forte atividade oxidativa. Tzellos e colaboradores afirmam, que em geral, o PB combinado com antibióticos tópicos, antibióticos orais, ou retinoides tópicos é a opção de tratamento baseada na evidência mais eficaz, para prevenir

o desenvolvimento de resistências antibióticos em pacientes com acne e melhorar significativamente a resposta clínica de pacientes que já desenvolveram acne resistente a antibióticos (Thiboutot et al., 2018; Tzello et al., 2011).

No entanto, apesar de já existirem algumas opções, ainda subsiste a necessidade de outros agentes antimicrobianos com melhor tolerabilidade do que o peróxido de benzoílo, tanto em monoterapia quanto em terapias combinadas (Thiboutot et al., 2018).

É realmente fundamental restringir o uso de antibióticos tópicos e para preservar a sua utilidade face à crescente resistência aos antibióticos e elaborar um plano de tratamento racional (Farrah & Tan, 2016).

Isto é particularmente importante no tratamento da acne, porque a exposição aos antibióticos pode ser significativa devido a um grande número de pessoas que são afetadas, e a natureza crónica da doença que tem tendência para regimes de tratamento prolongados. De facto, estão disponíveis algumas diretrizes para orientar a utilização mais eficiente e conservadora na acne, e tem como base: limitar o uso de antibióticos, selecionar o antibiótico mais apropriado para cada paciente e restringir a duração do tratamento (Dreno et al., 2014; Nast et al., 2012).

Mas ainda é necessária uma maior sensibilização para diretrizes internacionais mais atualizadas, bem como promover uma mudança de hábitos de prescrição na prática clínica. A disponibilidade de dados *in vitro* das estirpes resistentes da bactéria *C. acnes* pode ajudar a otimizar as escolhas de tratamento (Dréno, 2016).

O papel do diagnóstico e do desenvolvimento de novos alvos terapêuticos pode ser uma área de investigação para garantir a utilização segura de antibióticos e para encontrar alternativas eficazes no tratamento com antibióticos na acne. A cultura de amostras e a elaboração de teste para identificar as estirpes resistentes podem ser uma opção viável para selecionar o antibiótico mais adequado para cada doente, evitando o uso recorrente de antibióticos no tratamento da acne (Sinnott et al., 2016).

Assim torna-se provável que existam muitas mudanças no tratamento da acne, à medida que cresce o problema de resistência aos antibióticos, mas os antibióticos ainda têm lugar no tratamento desde que as diretrizes de tratamento sejam seguidas (Dréno, 2016).

8. Impacto das resistências aos agentes antimicrobianas no tratamento acne

A acne é uma doença inflamatória crônica cutânea que afeta a unidade pilosebácea de etiologia multifatorial, é considerada uma doença inflamatória crônica devido a sua duração prolongada, de recorrência e recidiva, com manifestações de surtos agudos ou de início lento. Está entre as doenças dermatológicas mais comuns do mundo, com cerca de 650 milhões de pessoas afetadas (Moradi Tuchayi et al., 2015).

As diferentes opções terapêuticas, que se têm mantido ao longo dos anos, permitem controlar a acne nos diferentes graus de severidade, limitar a duração da doença, prevenir recaídas e minimizar os efeitos psicológicos (Fox et al., 2016).

No entanto, o uso inadequado e prolongado de antibióticos no tratamento da acne tem contribuído para aparecimento de estirpes resistentes, o que resulta no fracasso clínico do tratamento da acne. A eficácia clínica da eritromicina tópica diminuiu ao longo dos anos, e vários países têm relatado resistências de amostras isoladas de *C. acnes* predominantemente à eritromicina e a clindamicina, e em menor percentagem às tetraciclina (Adler et al., 2017).

Além de diminuir a eficácia terapêutica clínica, o uso indiscriminado de antibióticos também pode comprometer o funcionamento equilibrado da microbiota humana e pode induzir infecções oportunistas (Xu & Li, 2019).

Devido às consequências das resistências antimicrobianas, as atuais diretrizes para o tratamento de acne foram restruturadas, recomendando limitar o uso de antibióticos e selecioná-los apenas quando possível. Estas diretrizes são baseadas na eficácia do tratamento, no risco de resistência antimicrobiana e no perfil de segurança dos medicamentos (Dessinioti & Katsambas, 2022).

Considerando as várias limitações dos tratamentos atuais para a acne, especialmente no caso de acne persistente ou recorrente, coloca-se a necessidade de novas terapias eficazes (Dessinioti & Dreno, 2020). Atualmente, apenas dois tratamentos possuem grau de recomendação médio ou elevado, que são a isotretinoína e os antibióticos orais. A isotretinoína tem limitações na prescrição por se tratar de um medicamento teratogénico, enquanto os antibióticos apresentam um risco acrescido de resistências, sendo indicados apenas por curtos períodos conforme as diretrizes, embora em certos casos seja necessário um tratamento prolongado para eliminar as lesões de acne

por completo. Nesse sentido destaca-se a necessidade de investir noutras opções terapêuticas, o que tem motivado estudos para identificar novos alvos terapêuticos para o tratamento da acne (Dessinioti & Dreno, 2020; Nast et al., 2016).

Também a necessidade de reduzir a resistência aos antimicrobianos e proteger a saúde pública incentivou a implementação de iniciativas para uma correta administração dos mesmos. Estudos sobre a prescrição de tratamento para acne revelam que muitos dos tratamentos utilizam antibióticos com uma duração superior a 6 meses, não respeitando as diretrizes atuais para a redução do risco de desenvolvimento de resistências. E assim estes resultados também reforçam a necessidade de consciencializar os profissionais de saúde que recomendam as medidas terapêuticas. Na prática clínica a redução do uso de antibióticos no tratamento de acne pode depender da disponibilidade de futuros tratamentos baseados em evidências e seguros para os pacientes (Dessinioti & Katsambas, 2022).

Como visto anteriormente, a resistências aos agentes antimicrobianos tem um impacto significativo no tratamento da acne, por se tratar de uma doença altamente prevalente, com esquemas antibióticos prolongados e as estirpes resistentes de *C. acnes* limitarem a eficácia da antibioterapia. Também a transferência das resistências à flora comensal ou mesmo a outras bactérias patogénicas constitui uma preocupação que não deve ser ignorada (Dessinioti & Katsambas, 2022).

Diante deste quadro, no futuro, para limitar a resistência aos antimicrobianos poderão considerar-se duas estratégias principais tendo como alvo antagonizar o *C. acnes*. Uma abordagem consiste exclusivamente na eliminação de *C. acnes* patogénico, enquanto outra consiste em modificar o ambiente para reduzir a sua multiplicação e sobrevivência. Neste sentido, como novas abordagens terapêuticas promissoras com o objetivo de limitarem a resistência aos antimicrobianos pode-se incluir bacteriófagos, péptidos antimicrobianos, fototerapia, probióticos, e agentes anti-biofilmes, estes últimos previnem ou interrompem a formação do biofilme (Aslan Kayiran et al., 2020).

Assim, torna-se importante ter presente que o uso de antibióticos tópicos e orais no tratamento da acne contribui para aumentar o problema das resistências microbianas (López-Estebarez et al., 2017). No entanto, o conjunto de dados sobre a resistência aos antimicrobianos merece mais estudos para colmatar as lacunas, uma vez que a dosagem antimicrobiana de antibióticos que pode desenvolver resistência, ainda não é totalmente

compreendida e merece maior investigação (Adler et al., 2017). A correlação entre a resistência antimicrobiana *in vitro* e a falha clínica terapêutica da acne tem sido bem demonstrada em vários estudos, mas a concentração mínima inibitória (CIM), concentração *in vitro* de um antimicrobiano que impede o crescimento do microrganismo, varia em alguns estudos (Karadag et al., 2021).

9. Conclusão:

Em conclusão a acne é uma doença altamente prevalente que afeta grande parte da população com quatro fatores principais responsáveis pela sua formação: hipersecreção sebácea, alterações na queratinização folicular, colonização por *C. acnes* e inflamação. A bactéria *C. acnes* é uma bactéria anaeróbia com um papel fundamental na patogênese e na exacerbação da acne e tem a capacidade de desenvolver resistências aos antimicrobianos utilizados na terapêutica da acne.

A utilização inadequada e prolongada dos antimicrobianos tópicos e orais promove o desenvolvimento de estirpes resistentes de *C. acnes*, que como consequência diminuem a eficácia terapêutica dos antimicrobianos usados no tratamento da acne. Assim, foi constatado que a eficácia dos antimicrobianos tem vindo a diminuir, e com maiores taxas de resistências encontra-se eritromicina e a clindamicina e menos frequentes as tetraciclina.

Assim, as resistências aos antimicrobianos também podem comprometer o microbioma humano e induzir infeções oportunistas.

Neste sentido, é crucial seguir as atuais diretrizes como estratégias para diminuir a resistência dos antimicrobianos no tratamento da acne, limitando o seu uso e recomendando um correto uso do mesmo.

Novas abordagens terapêuticas que visem diminuir o crescimento de *C. acnes* podem ser uma boa opção para reduzir as resistências aos antimicrobianos no tratamento da acne.

Também é importante a consciencialização pública sobre uma boa utilização dos antimicrobianos no tratamento da acne.

10. Referências bibliográficas

- Adler, B. L., Kornmehl, H., & Armstrong, A. W. (2017). Antibiotic resistance in acne treatment. *JAMA Dermatology*, 5(8) <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1297>
- Ahle, C. M., Feidenhansl, C., & Brüggemann, H. (2023). *Cutibacterium acnes*. *Trends Microbiology* 31(4), 419–420. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.10.006>
- Aslan Kayiran, M., Karadag, A. S., Al-Khuzaei, S., Chen, W. C., & Parish, L. C. (2020). Antibiotic Resistance in Acne: Mechanisms, Complications and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 21(6), 813–819. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00556-6>
- Beylot, C., Auffret, N., Poli, F., Claudel, J. P., Leccia, M. T., Del Giudice, P., & Dreno, B. (2014). *Propionibacterium acnes*: An update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 28(3). <https://doi.org/10.1111/jdv.12224>
- Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3). <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>
- Bienenfeld, A., Nagler, A. R., & Orlow, S. J. (2017). Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology* 18(4). <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0267>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 16 (3). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Coenye, T., Spittaels, K. J., & Achermann, Y. (2022). The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. *Biofilm* 4. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2021.100063>
- Cong, T. X., Hao, D., Wen, X., Li, X. H., He, G., & Jiang, X. (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*. 311 (5). <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>

- Cruz, S., Vecerek, N., & Elbuluk, N. (2023). Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *American Journal of Clinical Dermatology* 24,686-694. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00789-1>
- Dawson, A. L., & Dellavalle, R. P. (2013). *Acne vulgaris*. *British Medical Journal*. 346, (7907). <https://doi.org/10.1136/bmj.f2634>
- Dessiinioti, Clio, Platsidaki, & Eftychiy. (2018). Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000 Research*, 7(1953). 10.12688/f1000research.15659.1
- Dessinioti, C., & Dreno, B. (2020). Acne treatments: future trajectories. *Clinical and Experimental Dermatology* 45(8). <https://doi.org/10.1111/ced.14239>
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2017). *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clinics in Dermatology*, 35(2). <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.008>
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2022). Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations. *Yale Journal of Biology and medicine*. 95(4)
- Dréno, B. (2016). Bacteriological resistance in acne: A call to action. *European Journal of Dermatology*. 26(2). <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2685>
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. (2018). *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32(52), 5-16. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>
- Dreno, B., Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Kang, S., Leyden, J. J., Shalita, A., & Torres, V. (2014). Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *European Journal of Dermatology*, 24 (3). <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2309>
- Farrak, G., & Tan, E. (2016). The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatologic Therapy*. 29 (5). <https://doi.org/10.1111/dth.12370>

- Figueiredo, A., Massa, A., & Picoto, A. (2011a). Avaliação e tratamento do doente com acne - Parte I. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 27(1), 59–65. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v27i1.10821>
- Figueiredo, A., Massa, A., & Picoto, A. (2011b). Avaliação e tratamento do doente com acne - Parte II: Tratamento tópico, sistémico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 27 <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v27i1.10822>
- Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: An emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology* 14(9). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., Du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment modalities for acne. *Molecules* 21(8). <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>
- Greydanus, D. E., Azmeh, R., Cabral, M. D., Dickson, C. A., & Patel, D. R. (2021). Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month*. 67(4). <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101103>
- Harper, J. C. (2020). Acne vulgaris: What's new in our 40th year. *Journal of the American Academy of Dermatology* 82 (2). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.092>
- Heng, A. H. S., & Chew, F. T. (2020). Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
- Karadag, A. S., Aslan Kayıran, M., Wu, C. Y., Chen, W., & Parish, L. C. (2021). Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 35(1). <https://doi.org/10.1111/jdv.16686>
- Knutsen-Larson, S., Dawson, A. L., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2012). Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics* 30(1). <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.09.001>
- Kwon, H. H., Yoon, J. Y., Park, S. Y., & Suh, D. H. (2013). Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus*

- species from acne lesions. *British Journal of Dermatology*, 169(5).
<https://doi.org/10.1111/bjd.12486>
- Leccia, M. T., Auffret, N., Poli, F., Claudel, J. P., Corvec, S., & Dreno, B. (2015). Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29(8).
<https://doi.org/10.1111/jdv.12989>
- Lee, Y. B., Byun, E. J., & Kim, H. S. (2019). Potential role of the microbiome in acne: A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine* 8(7).
<https://doi.org/10.3390/jcm8070987>
- López-Esteban, J. L., Herranz-Pinto, P., & Dréno, B. (2017). Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 108(2). <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2016.10.003>
- Luk, N. M. T., Hui, M., Lee, H. C. S., Fu, L. H., Liu, Z. H., Lam, L. Y., Eastel, M., Chan, Y. K. A., Tang, L. S. N., Cheng, T. S., Siu, F. Y. C., Ng, S. C., Lai, Y. K. D., & Ho, K. M. (2013). Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *Journal of the European Academy Dermatology and Venereology*. 27 (1). <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04351.x>
- Marson, J. W., & Baldwin, H. E. (2019). An Overview of Acne Therapy, Part 1: Topical therapy, Oral Antibiotics, Laser and Light Therapy, and Dietary Interventions. *Dermatologic Clinics*. 37(2).
<https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.001>
- Matsui, M. S. (2019). Update on diet and acne. *Cutis* 104 (1), 11-13.
- Mawardi, P., Ardiani, I., Primisawitri, P. P., & Nareswari, A. (2021). Dual role of *cutibacterium acnes* in acne vulgaris pathophysiology. *Bali Medical Journal*, 10(2). <https://doi.org/10.15562/bmj.v10i2.2358>
- McLaughlin, J., Watterson, S., Layton, A. M., Bjourson, A. J., Barnard, E., & McDowell, A. (2019). *Propionibacterium acnes* and acne vulgaris: New insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies. *Microorganisms*. 7(5).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7050128>







- Mohsin, N., Hernandez, L. E., Martin, M. R., Does, A. Vander, & Nouri, K. (2022). Acnetreatment review and future perspectives. *Dermatologic Therapy* 35(9). <https://doi.org/10.1111/dth.15719>
- Moradi Tuchayi, S., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., Dessinioti, C., Feldman, S. R., & Zouboulis, C. C. (2015). Acne vulgaris. *Nature reviews. Disease primers* 1(15029). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.29>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic ResistanceMunita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 1–32. <https://doi.org/doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
- Nakase, K., Nakaminami, H., Takenaka, Y., Hayashi, N., Kawashima, M., & Noguchi, N. (2014). Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *Journal of Medical Microbiology*, 63(5). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.067611-0>
- Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Bukvic Mokos, Z., Degitz, K., Dressler, C., Finlay, A. Y., Haedersdal, M., Lambert, J., Layton, A., Lomholt, H. B., López-Estebarez, J. L., Ochsendorf, F., Oprica, C., Rosumeck, S., Simonart, T., Werner, R. N., & Gollnick, H. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(8). <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>
- Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Degitz, K., Erdmann, R., Finlay, A. Y., Ganceviciene, R., Haedersdal, M., Layton, A., López-Estebarez, J. L., Ochsendorf, F., Oprica, C., Rosumeck, S., Rzany, B., Sammain, A., Simonart, T., Veien, N. K., Živković, M. V., Zouboulis, C. C., & Gollnick, H. (2012). European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 26(1). <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>
- Ogé, L. K., Broussard, A., & Marshall, M. D. (2019). Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 100(8).

- Proença, A. C., Luís, Â., & Duarte, A. P. (2022). The Role of Herbal Medicine in the Treatment of Acne Vulgaris: A Systematic Review of Clinical Trials. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2011945>
- Qin, M., Pirouz, A., Kim, M. H., Krutzik, S. R., Garbán, H. J., & Kim, J. (2014). *Propionibacterium acnes* induces IL-1 β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(2). <https://doi.org/10.1038/jid.2013.309>
- Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E., & Foxman, B. (2011). Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infection, Genetics and Evolution*. 11(5). <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.022>
- Sadeghzadeh-Bazargan, A., Ghassemi, M., Goodarzi, A., Roohaninasab, M., Najari Nobari, N., & Behrangi, E. (2021). Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatologic Therapy*. 34(1). <https://doi.org/10.1111/dth.14438>
- Shannon, J. F. (2020). Why do humans get acne? A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 134. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109412>
- Sinnott, S. J., Bhate, K., Margolis, D. J., & Langan, S. M. (2016). Antibiotics and acne: an emerging iceberg of antibiotic resistance? *British Journal of Dermatology*. 175(6). <https://doi.org/10.1111/bjd.15129>
- Tan, J. K. L., & Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology*. 172 (1). <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>
- Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Dréno, B., Kang, S., Leyden, J. J., Shalita, A. R., Lozada, V. T., Berson, D., Finlay, A., Goh, C. L., Herane, M. I., Kaminsky, A., Kubba, R., Layton, A., Miyachi, Y., Perez, M., Martin, J. P., Ramos-e-Silva, M., Wolf, J. (2009). New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(51).

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019>

- Thiboutot, D. M., Dréno, B., Abanmi, A., Alexis, A. F., Araviiskaia, E., Barona Cabal, M. I., Bettoli, V., Casintahan, F., Chow, S., da Costa, A., El Ouazzani, T., Goh, C. L., Gollnick, H. P. M., Gomez, M., Hayashi, N., Herane, M. I., Honeyman, J., Kang, S., Kemeny, L., ... Xiang, L. F. (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
- Tzellos, T., Zampeli, V., Makrantonaki, E., & Zouboulis, C. C. (2011). Treating acne with antibiotic-resistant bacterial colonization. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(8). <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.553192>
- Walsh, T. R., Efthimiou, J., & Dréno, B. (2016). Systematic review of antibiotic resistance in acne: An increasing topical and oral threat. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(3), 23–33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00527-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00527-7)
- Xu, H., & Li, H. (2019). Acne, the Skin Microbiome, and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20 (3). <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3>
- Zaenglein, A. L. (2018). Acne Vulgaris. *New England Journal of medicine*, 379(14), 1343–1352. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702493>
- Zanglein, A.L (2018). Acne Vulgaris. *New England Journal of medicine*, 379 (14), 1343-1352. <https://doi.org/10.1056/NEJMep1702493>
- Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., Bowe, W. P., Graber, E. M., Harper, J. C., Kang, S., Keri, J. E., Leyden, J. J., Reynolds, R. V., Silverberg, N. B., Stein Gold, L. F., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Dolan, N. C., Sagan, A. A., ... Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>

Anexos

AE **AGIR - EGASMONIZ** <egasmoniz@myagir.pt>      

Para: Maria Pulido Vazquez Serrão Santos qua, 30/11/2022 16:21
Cc: Helena Barroso

Caro Maria Pulido Vazquez Serrão Santos

O fluxo de proposta PT-224/22 do Maria Pulido Vazquez Serrão Santos foi finalizado e a proposta encontra-se aprovada.

[Finalmente!](#) [Boas notícias!](#) [Recebi-o!](#)

[Responder](#) [Responder a todos](#) [Reencaminhar](#)