



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

O papel dos produtos cosméticos na acne tratada
com Isotretinoína oral

Daniela Souza Carvalho de Vasconcelos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora

Tânia Isabel Martins do Nascimento

2024

O papel dos produtos cosméticos na acne tratada com Isotretinoína oral

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

© Daniela Souza Carvalho de Vasconcelos

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicatória

*Dedico esta tese aos meus pais, **Ozana A. de Souza Lima** e **Daniel Carvalho de Vasconcelos**, que juntos fizeram de mim a pessoa que sou hoje.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder força, sabedoria e determinação ao longo da vida, especialmente durante este percurso desafiador.

Aos meus pais, o meu mais profundo agradecimento por terem feito o possível e o impossível para que nunca me faltasse nada, por apoiarem incondicionalmente as minhas escolhas e por me ensinarem os valores e princípios que moldaram a mulher que sou hoje. A vocês devo tudo!

À minha amiga e companheira de universidade, Diana Gomes, que esteve ao meu lado ao longo desta jornada de seis anos.

Às minhas amigas Mónica Pereira, Joana Nogueira e Kristina Khodan, que, mesmo nos momentos mais difíceis, estiveram sempre ao meu lado. Vocês foram mais que amigas, são como irmãs, e sou eternamente grata pela amizade, companheirismo e suporte emocional.

Um agradecimento especial à minha amiga Inês Nóbrega, por todo o apoio na vida académica.

À família que construí na Farmácia Maria Paula, pelas amizades que levarei para a vida.

À professora Manuela Cavaco Loures, que nunca desistiu de mim e me ajudou a encontrar o melhor caminho, que, sem dúvida, foi a universidade.

E, por fim, à minha orientadora de dissertação, Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento, pela paciência, encorajamento e apoio imprescindíveis para a conclusão deste trabalho. Obrigada, professora, pela compreensão e dedicação.

Resumo

A Isotretinoína oral é amplamente utilizada no tratamento da *Acne vulgaris* moderada a grave, proporcionando alta eficácia no controlo das lesões acneicas. No entanto, as suas reações adversas, particularmente aquelas que afetam a pele, como *secura*, descamação e desidratação, são uma preocupação significativa para os pacientes.

Este trabalho visa explorar o papel dos produtos cosméticos como adjuvantes essenciais para minimizar essas reações adversas, promovendo a saúde e hidratação da pele durante e após o tratamento com Isotretinoína oral. Através de uma revisão detalhada das *guidelines* internacionais e consensos publicados desde 2015, verificou-se uma lacuna nas recomendações formais sobre o uso de produtos cosméticos em associação à Isotretinoína oral.

Contudo, a literatura revela a importância de ingredientes como glicerina, ceramidas, pantenol e ácido hialurónico na restauração da barreira cutânea e no alívio dos sintomas de *secura*. Os resultados desta investigação enfatizam a necessidade de desenvolver diretrizes mais robustas que incluam o uso de cosméticos como parte integrante da gestão da acne, de modo a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Conclui-se que os cosméticos desempenham um papel fundamental como terapêutica adjuvante no tratamento da pele seca e irritada, e a sua utilização deve ser considerada na prática clínica.

Palavras-chave: *Acne vulgaris, reações adversas, hidratação da pele, isotretinoína oral, produtos cosméticos, terapêutica adjuvante.*

Abstract

Oral Isotretinoin is widely used in the treatment of moderate to severe acne vulgaris, offering high efficacy in controlling acne lesions. However, its side effects, particularly those affecting the skin, such as dryness, peeling, and dehydration, are a significant concern for patients.

This study aims to explore the role of cosmetic products as essential adjuvants in minimizing these adverse reactions and promoting skin health and hydration during and after oral Isotretinoin treatment. Through a detailed review of international guidelines and consensus documents published since 2015, a gap was identified in formal recommendations regarding the use of cosmetic products alongside oral Isotretinoin.

However, the literature highlights the importance of ingredients such as glycerin, ceramides, panthenol, and hyaluronic acid in restoring the skin barrier and alleviating symptoms of dryness. The findings of this investigation emphasize the need to develop more robust guidelines that include the use of cosmetics as an integral part of acne management, in order to improve patients' quality of life. It is concluded that cosmetics play a fundamental role as adjuvant therapy in the treatment of dry and irritated skin, and their use should be considered in clinical practice.

Keywords: *adjuvant therapy, acne vulgaris, cosmetic products, oral Isotretinoin, side effects, skin hydration.*

Índice de conteúdos

1. Introdução	1
1.1. Anatomofisiologia da pele	1
1.1.1. Epiderme	2
1.1.2. Derme	3
1.1.3. Tecido subcutâneo (Hipoderme)	4
1.1.4. Estruturas anexa da pele.....	4
1.2. Acne vulgaris	6
1.2.1 Acne e conceitos associados	6
1.2.3. Fatores Etiopatogénicos	7
1.2.4. Tipos de acne.....	9
1.2.5. Abordagem terapêutica da acne	10
1.3. Abordagem terapêutica da acne com isotretinoína	11
1.3.1. Isotretinoína Oral	11
1.4. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal na acne vulgaris	12
2. Objetivo	14
3. Metodologia	15
3.1. Questão de Investigação.....	15
3.2. Protocolo de Investigação	16
4. Resultados	17
4.1. Recomendações gerais para o tratamento da acne <i>vulgaris</i> e utilização de produtos cosméticos	20
4.2. Recomendações para o uso produtos cosméticos como coadjuvantes no tratamento de acne com isotretinoína oral.....	30
5. Discussão	31
6. Conclusão	37
7. Referências Bibliográficas	38

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Estrutura esquemática da pele e estruturas anexas	1
Figura 1.2 - Representação das camadas da epiderme e do processo de queratinização ..	2
Figura 1.3 - Glândulas da Pele	5
Figura 1.4 - Ácido 13-cis-retinóico (Isotretinoína)	11

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Estrutura e função das camadas epidérmicas.....	3
Tabela 1.2 - Estrutura e função das camadas da derme	4
Tabela 1.3 - Classificação dos Tipos de Acne	9
Tabela 1.4 - Tipos de Terapêuticas para a Acne e Aplicações Clínicas.....	10
Tabela 3.1 - Definição da questão de investigação utilizando o modelo pico adaptado.	15
Tabela 4.1 - Características dos Artigos.....	18
Tabela 4.2 - Resumo das recomendações gerais da abordagem da acne	23
Tabela 5.1 - Principais ingredientes cosméticos adjuvantes no tratamento da acne com isotretinoína.....	34

Lista de Abreviatura

AHA – Alfa-Hidroxiácidos

AV – Acne vulgaris

HPI – Hiperpigmentação Pós-Inflamatória

NGAL – Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica

PAAB – Portuguese Acne Advisory Board

PB – Peróxido de Benzoílo

PCHC – Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

RIL – Revisão Integrativa da Literatura

TLR-2 – Toll-like receptor 2

TNF- α – Fatores de Necrose Tumoral Alfa

1. Introdução

1.1. Anatomofisiologia da pele

Estruturalmente, a pele é constituída por duas camadas principais, a epiderme e a derme (Figura 1.1). A camada superficial da pele, conhecida como epiderme é constituída por tecido epitelial. Esta camada resiste ao atrito na superfície e reduz o ressecamento por perda transepidérmica de água. A camada abaixo da epiderme, a derme, composta por tecido conjuntivo, é responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele e está localizada entre a epiderme e o tecido subcutâneo (1). Abaixo da derme, encontra-se o tecido subcutâneo, ou hipoderme, uma camada de tecido conjuntivo laxo, esta camada não faz parte da pele ou do sistema tegumentar, mas serve de contato com os órgãos subjacentes (2).

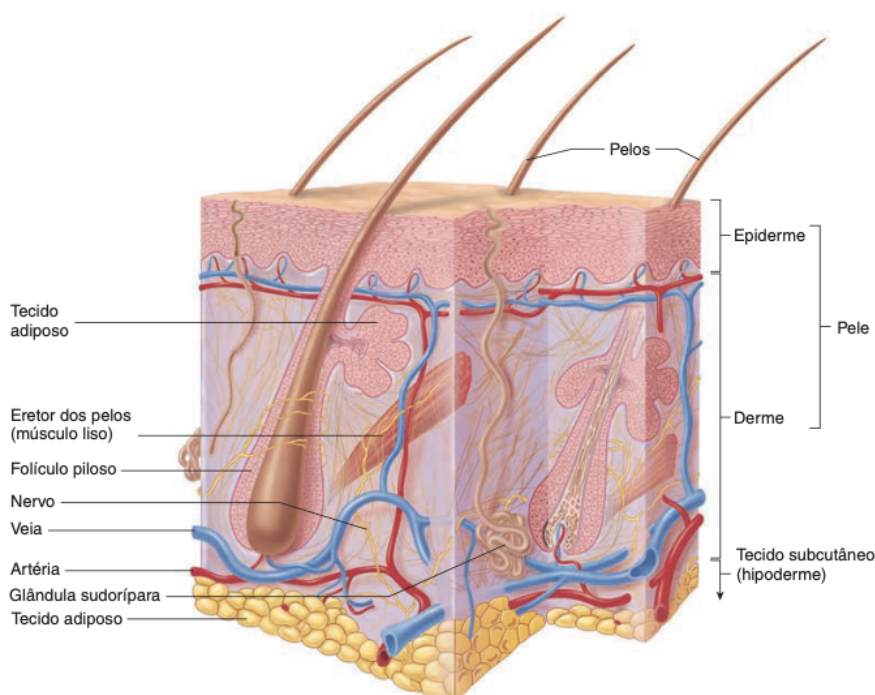


Figura 1.1 - Estrutura esquemática da pele e estruturas anexas

A pele é o maior órgão do corpo humano em área e peso. Ela possui diversas funções importantes, como por exemplo, auxilia como barreira protetora e na regulação de temperatura e também constitui defesa contra infecções e substâncias tóxicas (3).

1.1.1. Epiderme

A epiderme (Figura 1.2) é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado sendo a sua principal função a produção de queratina. Esta camada contém quatro tipos de células que se renovam continuamente (1):

- Queratinócitos (maioria das células constituintes da epiderme);
- Melanócitos;
- Células de *Langerhans*;
- Células de *Merkel*;

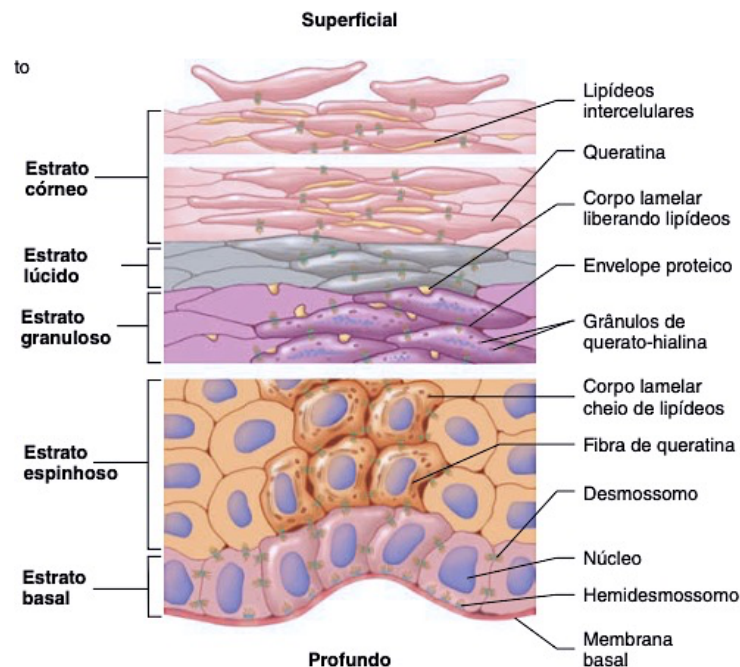


Figura 1.2 - Representação das camadas da epiderme e do processo de queratinização

Dependendo da localização no corpo humano, a epiderme contém quatro estratos ou camadas – estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo – designada por pele fina. Por outro lado, onde há maior atrito, como nas palmas das mãos ou planta dos pés, a pele é mais espessa e é designada por pele grossa, sendo constituída por cinco estratos – estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. A Tabela 1.1 (1) apresenta a descrição e função de cada uma das camadas da pele (1,2).

Tabela 1.1 - Estrutura e função das camadas epidérmicas.

Camada	Estrutura e função
Estrato córneo	É o estrato mais superficial da epiderme com cerca de 25 ou mais camadas, constituído por células achatadas, mortas e sem núcleo. Devido à queratina presente nas células fornece uma grande resistência estrutural, previne a perda de água e ocorre a descamação das células mais superficiais devido ao atrito.
Estrato lúcido	É constituído por células achatadas, ricas em grânulos proteicos, normalmente está presente na pele grossa e ausente na maioria da pele fina.
Estrato granuloso	Possui células poligonais achatadas, que contém grânulos proteicos de querato-hialina. Estas células expelem corpos lamelares, formando uma camada lipídica impedindo a passagem de compostos estranhos e a desidratação da pele.
Estrato espinhoso	Provenientes da camada basal, este estrato possui células morfologicamente achatadas. As células estão unidas por junções celulares conhecidas como desmossomas, oferecendo o aspeto espinhoso.
Estrato basal	É a camada mais profunda da epiderme, com uma camada única de células cuboídes ou prismáticas que repousam sobre a derme. As células possuem uma intensa atividade mitótica, havendo uma renovação celular a cada 19 dias. Neste estrato, podemos encontrar os melanócitos que sintetizam a melanina, que é responsável pela cor da pele e minimiza os danos teciduais provocados pela radiação ultravioleta (UV).

1.1.2. Derme

A derme, é a segunda camada cutânea presente entre a epiderme e o tecido subcutâneo, ricamente constituído por fibras de colagénio e elastina. A derme é responsável pela sustentação da epiderme, resistência estrutural e flexibilidade da pele, e participa nos processos fisiológicos do órgão cutâneo, por exemplo, na troca de gases, nutrientes e resíduos com os vasos sanguíneos na derme (1,4). Estruturalmente, está dividida em duas camadas, sendo elas a camada papilar e a camada reticular (Tabela 1.2) (1)(5).

Tabela 1.2 - Estrutura e função das camadas da derme

Camada	Estrutura e função
Papilar	Camada mais superficial da derme e apresenta uma organização irregular com menos elastina e fibras de colagénio em comparação com a camada reticular. Esta camada é constituída por tecido conjuntivo laxo formando as papilas dérmicas, que devido as suas características aumentam a superfície de contato entre a derme e a epiderme. Para além disso, esta camada apresenta pequenos vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição e oxigenação da epiderme.
Reticular	É uma camada mais espessa, constituída por tecido conjuntivo irregular denso, parcialmente responsável pela elasticidade da pele. Nesta camada, para além dos vasos sanguíneos e linfáticos, também contém estruturas especializadas derivadas da epiderme, como os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas.

1.1.3. Tecido subcutâneo (Hipoderme)

“Assim como uma casa repousa sobre uma fundação, a pele repousa sobre o tecido subcutâneo” (1).

O tecido subcutâneo, formado por tecido conjuntivo laxo é constituído por depósitos abundantes de tecido adiposo, funciona como um apoio que fixa a pele às estruturas subjacentes, como os ossos e os músculos. Deste modo, algumas das principais funções da hipoderme são o armazenamento de energia através da reserva de lípidos, proteção contra o frio acumulando e conservando o calor, formação de uma barreira térmica e modelagem do corpo (1,5).

1.1.4. Estruturas anexa da pele

Para além da epiderme e da derme, encontram-se na pele, estruturas anexas com funções distintas (Figura 1.3) (1), especialmente proteção, nomeadamente (1,2):

- **Unhas** – são formadas por camadas de células mortas do estrato córneo, duras e compactadas. A função das unhas é conferir proteção à extremidade dos dedos, auxiliar na manipulação de pequenos objetivos e permitir friccionar várias partes do corpo.
- **Pelo** – são estruturas compostas por queratina flexível. Encontram-se na maioria das superfícies cutâneas à exceção das palmas das mãos e plantas dos pés. A função dos pelos é proteger, no couro cabeludo, contra as radiações solares; no

caso das sobrancelhas e pestanas proteger os olhos de corpos estranhos; e o pelo nas narinas protege contra a inalação de germes ou corpos estranhos. Estes encontram-se numa invaginação da epiderme até à derme designada de folículo piloso.

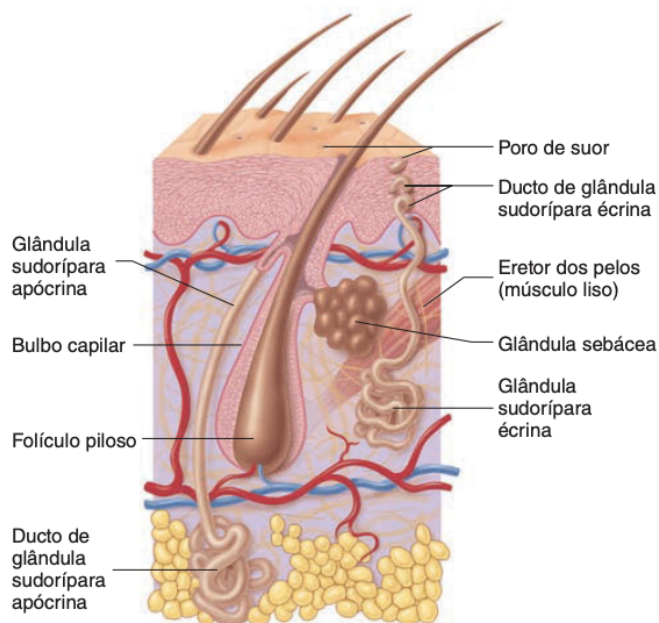


Figura 1.3 - Glândulas da Pele

- **Glândulas sudoríparas** – são abundantes e encontradas em toda a pele, exceto em algumas regiões, como a glândula. São responsáveis pela segregação do suor, funcionando como reguladoras da temperatura corporal e na libertação de toxinas. Existem dois tipos de glândulas sudoríparas: as apócrinas e as écrinas. As primeiras abrem-se normalmente nos folículos pilosos, acima da abertura das glândulas sebáceas, e localizam-se ao nível do aparelho pilosebáceo das regiões sexuais (genitais), axilas e canal auditivo. São responsáveis pelo “odor corporal” característico do suor, tornando-se mais ativas na puberdade sob a influência de hormonas sexuais. As glândulas sudoríparas écrinas são glândulas glomerulares tubulares simples que se abrem à superfície da pele e são as mais predominantes, encontrando-se em quase todo o corpo (exceto lábios e genitais). Estas são responsáveis pela eliminação da maior parte do suor corporal. Produzem secreções constituídas maioritariamente por água com propriedades antisséptica e

antifúngicas com funções termorreguladoras e de hidratação. Estas glândulas produzem o suor eliminando-o diretamente na pele;

- **Glândulas sebáceas** – são responsáveis pela produção de sebo (mistura lipídica complexa, oleosa, branca, neutra e não irritante). Encontram-se em quase todo o corpo, em maior número na face, essencialmente na zona da testa, couro cabeludo e parte superior do tronco, não existindo nas palmas das mãos e plantas dos pés. O sebo acumula-se em células (sebocitos) numa estrutura alveolar. Estes libertam-se e segregam o sebo, também chamado de secreção holócrina, no folículo pilossebáceo. O sebo é libertado por lise e morte de células secretoras, daí a sua classificação de glândulas holócrina. Por norma as glândulas sebáceas estão ligadas por um canal à parte superior dos folículos pilosos por onde é excretado o sebo, à exceção de algumas localizações como por exemplo os lábios, em que as glândulas abrem diretamente na superfície da pele;
- **Folículos pilossebáceos** – não são propriamente uma estrutura anexa da pele, se não o conjunto de várias estruturas anexas. São compostos por glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas apócrinas, pelos e músculos eretores do pelo. A abertura dos folículos pilossebáceos, onde se localizam o pelo e a glândula sebácea, em conjunto com a glândula sudorípara na pele, forma o folículo pilossebáceo, um orifício visível na superfície da pele.

1.2. *Acne vulgaris*

1.2.1 Acne e conceitos associados

A *Acne vulgaris* (AV) é uma doença inflamatória crónica da unidade pilossebácea, que se desenvolve principalmente a nível dos folículos pilossebáceos que estão associados a glândulas sebáceas (6).

A prevalência de acne ao longo da vida é aproximadamente de 90%, com maior incidência em adolescentes. No entanto, não se restringe somente aos adolescentes, podendo também afetar a mulher e o homem na idade adulta (7). Em Portugal e na Europa, a prevalência da acne tem sido amplamente estudada, com dados que revelam padrões importantes da doença (8,9). A nível europeu, estudos mostram que a AV é uma das condições de pele mais comuns entre adolescentes e adultos jovens. Em um estudo

abrangente realizado em diversos países europeus, destacou a importância da acne entre adolescentes e adultos jovens, especialmente em países da Europa Ocidental. A pesquisa realizada em adolescentes demonstrou que aproximadamente 85% das pessoas entre 12 e 24 anos são afetadas pela acne em algum momento de suas vidas(8). Em Portugal, estudos indicam que a acne é altamente prevalente entre adolescentes e jovens adultos. Uma pesquisa realizada no norte do país mostrou que cerca de 42,1% dos jovens com menos de 15 anos apresentavam acne, com a prevalência aumentando para 55% entre os 15 e os 29 anos. Já entre os 30 e 40 anos, a prevalência diminuiu para 9,2%, enquanto apenas 2,1% das pessoas com mais de 40 anos ainda sofrem com a condição. Esses números refletem uma tendência geral observada em muitos países, em que a acne atinge seu pico durante a adolescência e gradualmente diminui com o avanço da idade (9). São diversos fatores que contribuem para a alta prevalência da acne na Europa e em Portugal, incluindo aspectos hormonais, genéticos, ambientais e comportamentais. A dieta, o stress, a poluição e o uso inadequado de cosméticos são fatores que podem agravar o quadro da acne, especialmente entre mulheres adultas (9,10).

A AV é caracterizada por pápulas foliculares não inflamatórias ou comedões e por pápulas inflamatórias, pústulas e nódulos, nas suas formas mais severas (10). Esta patologia manifesta-se em zonas onde a acumulação de folículos pilosebáceos é maior, como a região da face, a parte superior do tórax e o dorso (6).

Segundo com o *Portuguese Acne Advisory Board* (PAAB), um grupo de dermatologistas portugueses dedicados ao estudo da AV, esta patologia tem um efeito psicológico de curto prazo, no entanto, pode torna-se grave. Com a perda da autoestima e da autoconfiança podem levar ao afastamento social e conseqüentemente a depressão. No caso, da acne severa ou nódulo-quística, se não for tratada atempadamente pode dar origem a cicatrizes, que são por si, difíceis de tratar (10).

1.2.3. Fatores Etiopatogénicos

Existem múltiplos fatores que podem estar na origem da acne. A AV desenvolve-se, essencialmente, devido a alterações hormonais características da puberdade, que alteram as condições do folículo pilosebáceo (11).

A *Acne Vulgaris* é uma doença inflamatória multifatorial que afeta os folículos pilosebáceos da pele. Os principais fatores etiopatogénicos envolvidos no desenvolvimento da acne incluem:

- **Hiperqueratinização Folicular:** A hiperqueratinização do folículo pilosebáceos leva à formação de comedões, resultando na sua obstrução. Este processo é impulsionado pela proliferação excessiva de queratinócitos e pelo aumento da coesão celular (12).
- **Colonização Microbiana com *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*):** A *C. acnes* é uma bactéria anaeróbia que coloniza os folículos pilosebáceos. A sua presença contribui para a inflamação através da liberação de enzimas e mediadores inflamatórios, além de estimular a resposta imune inata e adaptativa (13).
- **Produção de Sebo:** A produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas é um fator crucial na patogénese da acne. Os androgénios desempenham um papel significativo ao aumentar a atividade das glândulas sebáceas, resultando numa maior produção de sebo (14).
- **Mecanismos Inflamatórios Complexos:** A inflamação na acne envolve mecanismos complexos, incluindo a ativação da imunidade inata e adaptativa. Mediadores inflamatórios como interleucinas, fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas são libertados em resposta à presença de *C. acnes* e outros estímulos (13).
- **Fatores Neuroendócrinos:** Mecanismos regulatórios neuroendócrinos também podem contribuir para a patogénese da acne. O *stresse* e outros fatores hormonais podem exacerbar a condição, modulando a atividade das glândulas sebáceas e a resposta inflamatória (15).
- **Dieta:** Estudos observacionais sugerem que certos produtos lácteos, especialmente o leite desnatado, podem agravar a acne. Dietas de alto índice glicémico também foram associadas ao agravamento da acne (15).
- **Fatores Genéticos e Não Genéticos:** A genética desempenha um papel importante na predisposição ao desenvolvimento da acne. Além disso, fatores não genéticos, como o ambiente e o estilo de vida, também influenciam a gravidade e a persistência da doença (13).

1.2.4. Tipos de acne

A acne é uma doença dermatológica comum que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente durante a adolescência, mas que pode persistir ou surgir na idade adulta. Caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas resultantes da inflamação e obstrução dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas. Existem diversos tipos de acne, classificados com base na gravidade e na morfologia das lesões. A classificação apresentada, conforme observado na Tabela 1.3, é crucial para a seleção apropriada do tratamento e para o entendimento aprofundado da patogênese da doença (16).

Tabela 1.3 - Classificação dos Tipos de Acne

Tipo de Acne	Classificação
Acne Comedoniana	A acne comedoniana é caracterizada pela presença de comedões, que podem ser abertos (pontos negros) ou fechados (pontos brancos). Os comedões abertos são lesões que possuem um orifício dilatado na superfície da pele, através do qual se observa um material escuro, enquanto os comedões fechados são pequenas elevações da pele de cor branca ou amarelada (17).
Acne Papulopustulosa	A acne papulopustulosa é marcada pela presença de pápulas e pústulas, que são lesões inflamadas e frequentemente dolorosas. As pápulas são pequenas elevações avermelhadas, enquanto as pústulas contêm pus no seu interior. Este tipo de acne é mais grave do que a acne comedoniana e pode resultar em cicatrizes (18).
Acne Conglobata	A acne conglobata é uma das formas mais graves de acne e é marcada por lesões inflamatórias numerosas e grandes, que se interligam formando túneis sob a pele. É mais comum em homens e pode causar cicatrizes deformantes. Esta condição frequentemente requer tratamento sistêmico com medicamentos como os retinoides orais (13).
Acne Fulminante	A acne fulminante é uma forma rara e extremamente grave de acne que se manifesta de forma súbita com lesões ulcerativas e necrosantes, acompanhadas de sintomas sistêmicos como febre e artralgia. Esta condição requer intervenção médica urgente e muitas vezes tratamento hospitalar (17).

O conhecimento detalhado das diferentes formas de acne é fundamental para um diagnóstico preciso e para a seleção do tratamento mais apropriado. Cada variante de acne exibe características clínicas específicas que determinam a abordagem terapêutica. A

pesquisa contínua nesta área é indispensável para o desenvolvimento de novas terapêuticas e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta condição dermatológica (19).

1.2.5. Abordagem terapêutica da acne

A acne é uma condição dermatológica comum que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica varia conforme a gravidade da doença, o tipo de lesões presentes e as características individuais de cada paciente. As principais opções de tratamento incluem terapêuticas tópicas, medicamentos sistêmicos, procedimentos estéticos e mudanças no estilo de vida, como adaptações na dieta e cuidados com a pele, além de ajustes no comportamento para melhorar a gestão da condição (20). (Tabela 1.4)

Tabela 1.4 - Tipos de Terapêuticas para a Acne e Aplicações Clínicas

Terapêuticas	
Tópica	Retinoides Tópicos: os retinoides (como tretinoína, adapaleno e tazaroteno) são eficazes na normalização da queratinização folicular, reduzindo as lesões inflamatórias e não inflamatórias (21).
	Antibióticos Tópicos: clindamicina e eritromicina são frequentemente usadas para reduzir a quantidade de <i>C. acnes</i> na pele e diminuir a inflamação (22).
	Peróxido de Benzoílo (PB): um agente antimicrobiano que também ajuda a prevenir a resistência bacteriana quando usado em combinação com antibióticos tópicos (13).
Sistêmicas	Antibióticos Oraís: tetraciclina (como doxiciclina e minociclina) são frequentemente prescritas para acne moderada a grave devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas (23).
	Isotretinoína Oral: uma opção potente para acne nodulocística grave ou resistente a outras terapêuticas, a isotretinoína reduz a produção de sebo, normaliza a queratinização e possui efeitos anti-inflamatório (13).

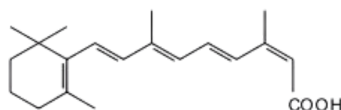
	Contracetivos Orais e Anti androgênicos: para mulheres, contracetivos orais combinados e anti androgênicos (como a espironolactona) podem ser úteis para reduzir a influência dos andrógenos na produção de sebo (24).
Procedimentos Estéticos	Peelings Químicos: utilizam ácidos como o ácido salicílico e o ácido glicólico para esfoliar a pele, ajudando a desobstruir os folículos pilosebáceos e reduzir lesões de acne (22).
	Terapêutica a Laser e Luz: dispositivos de luz azul, vermelha e lasers são utilizados para reduzir a bactéria <i>C. acnes</i> e diminuir a inflamação (26).
Mudanças no Estilo de Vida	Dieta: alguns estudos sugerem que uma dieta com baixo índice glicêmico e pobre em laticínios pode ser benéfica para pacientes com acne (23).
	Cuidados com a Pele: recomenda-se uma rotina de cuidados adequada com a pele, evitando produtos irritantes e comedogênicos (23).

As escolhas de tratamento devem ser personalizadas com base nas necessidades e condições individuais de cada paciente, e muitas vezes uma combinação de tratamentos pode ser necessária para alcançar os melhores resultados (20).

1.3. Abordagem terapêutica da acne com isotretinoína

1.3.1. Isotretinoína Oral

A isotretinoína, também chamada quimicamente de ácido-13-cis-retinóico (Figura 1.4), pertence ao grupo de substâncias associadas à vitamina A. O tratamento com este retinoide é recomendado para casos graves de acne conglobata (24).



Ácido 13-cis-retinóico
(Isotretinoína)

Figura 1.4 - Ácido 13-cis-retinóico (Isotretinoína)

Grande parte do mecanismo de ação da isotretinoína consiste na normalização da resposta imune inata provocada por *C. acnes*, através da diminuição da expressão de *Toll-like receptor 2* (TLR-2) pelos monócitos e a consequente redução da resposta inflamatória associada (25). Além disso, a isotretinoína aumenta o nível de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) na superfície cutânea, o que resulta numa redução da produção de sebo e na diminuição dos níveis de *C. acnes* em pacientes com acne grave (26).

A Isotretinoína atua de maneira abrangente, diminui a atividade das glândulas sebáceas, reduzindo o seu tamanho e a produção de sebo. Para além disso, corrige o processo de queratinização nos folículos, o que impede o surgimento de novos comedões. Também reduz a presença da bactéria *C. acnes* ao modificar o ambiente dentro dos folículos e tem efeito anti-inflamatório (27).

É essencial informar ao paciente que os efeitos clínicos podem demorar de 2 a 3 meses para aparecer. Além disso, é preciso explicar sobre as possíveis reações adversas, como pele seca a muito seca, sensibilidade aumentada ao sol, irritação cutânea e olhos secos, que podem dificultar o uso de lentes de contato. Também é importante alertar sobre o risco de malformações congénitas (teratogenicidade) e o potencial de alterações de humor, como depressão ou pensamentos suicidas, que devem ser monitorados de perto. Por isso, recomenda-se o uso de terapêuticas combinadas que atuem em diferentes aspetos do problema, para tratar tanto as lesões inflamatórias quanto as não inflamatórias da acne (27).

1.4. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal na acne vulgaris

Os Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC) são definidos como substâncias ou formulações destinadas à aplicação nas superfícies externas do corpo humano, como a epiderme, sistema capilar e piloso, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas orais, com o propósito principal ou exclusivo de limpar, perfumar, alterar a aparência, proteger, manter essas áreas em boas condições ou corrigir odores corporais, conforme estabelecido no Artigo 2º do Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro (28).

A utilização de PCHC tem um papel significativo na gestão de várias condições da pele, como o caso da acne. É essencial escolher produtos apropriados para evitar o agravamento da acne ou o surgimento de novas lesões (29).

Assim, numa pele com *acne vulgaris* deve considerar-se:

- **Escolher produtos não comedogénicos:** Os produtos designados como não comedogénicos são formulados de modo a não obstruir os folículos pilosebáceos, utilizando matérias-primas com essa capacidade, o que é crucial na prevenção da formação de comedões (pontos negros e pontos brancos), um dos primeiros passos na patogénese da acne (30).
- **Usar produtos de limpeza adequados:** Lavar o rosto duas vezes por dia com produtos de limpeza adequados pode ajudar a reduzir o excesso de sebo e a remover impurezas sem irritar a pele. Evitar produtos de limpeza considerados agressivos (com tensioativos com elevado poder de limpeza) é essencial para não despoletar mais inflamação (31).
- **Realizar exfoliação adequada:** A exfoliação pode ser útil na remoção de células mortas da pele que podem obstruir os folículos pilosebáceos. No entanto, deve ser feita com moderação para evitar irritação, que pode agravar a acne (32).
- **Hidratar de forma apropriada:** Hidratantes específicos para peles acneicas podem ajudar a manter a barreira cutânea sem provocar mais surtos de acne. Muitos tratamentos para acne também podem ressecar a pele, tornando o uso de um hidratante adequado uma parte importante da rotina de cuidados (33).
- **Utilizar maquilhagem adequada:** Uma pele com acne pode utilizar produtos de maquilhagem, contudo a escolha deve ser feita com cautela. Produtos de base aquosa ou formulados para peles oleosas/acneicas são preferíveis. É crucial remover completamente a maquilhagem ao fim do dia para evitar que os resíduos bloqueiem os folículos pilosebáceos (33).

No caso da acne tratada com isotretinoína, os PCHC poderão assegurar uma melhor qualidade de vida face as reações adversas cutâneas que decorrem do tratamento oral com este fármaco, nomeadamente a *secura da pele e anexos*. Assim, a utilização de produtos cosméticos com ação hidratante, poderão melhorar as condições da pele (34). Os PCHC como complemento de tratamentos farmacológicos para a acne podem melhorar os resultados clínicos aumentando a adesão os pacientes aos tratamentos (35). Os ingredientes a integrar nos produtos cosméticos deverão ser escolhidos de forma correta considerando o objetivo a atingir (36). No caso do tratamento da acne com isotretinoína oral o objetivo é maioritariamente o controlo de reações adversas (37,38).

2. Objetivo

Esta monografia tem como objetivo principal a elaboração de uma revisão integrativa da literatura (RIL) que permita conhecer e descrever o papel dos produtos cosméticos como cuidados complementares durante e após o tratamento da acne *vulgaris* com isotretinoína oral.

Os objetivos secundários desta revisão da literatura são diversos e visam explorar de maneira detalhada o papel dos produtos cosméticos na acne tratada com isotretinoína oral. Assim, foram objetivos secundários deste trabalho:

- Descrever as recomendações gerais de abordagem do tratamento da *acne vulgaris*, assim como de PCHC como abordagem complementar.
- Conhecer as formas farmacêuticas de apresentação cosmética recomendadas para a limpeza e hidratação da pele acneica tratada com isotretinoína oral.
- Conhecer e descrever os ingredientes recomendados para integrar os PCHC recomendados na rotina diária da pele tratada com isotretinoína oral.
- Descrever os cuidados dermocosméticos da pele tratada com isotretinoína presentes nas principais *guidelines* e consensos de tratamento da *acne vulgaris*.

3. Metodologia

A RIL a consiste numa investigação científica por meio de levantamento bibliográfico que tem como objetivo reunir e sintetizar estudos anteriores para formular uma explicação abrangente para um fenómeno específico (39). Portanto, as conclusões são estabelecidas pela avaliação crítica de várias abordagens metodológicas.

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, envolvendo *guidelines* e consensos, desde 2015 até à atualidade, que nos permitam entender o papel dos produtos cosméticos como cuidados complementares na acne *vulgaris* tratada farmacologicamente com isotretinoína.

3.1. Questão de Investigação

A questão de investigação desta RIL foi formulada com o apoio do acrónimo PICO. Esta ferramenta define os quatro componentes “Problema”, “Intervenção”, “Comparação” e “Outcome” (resultado), que serão os elementos fundamentais da questão de investigação (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 - Definição da questão de investigação utilizando o modelo pico adaptado

P	Problema	Utilização de produtos cosméticos e de higiene corporal como cuidados complementares durante e após o tratamento com isotretinoína.
I	Intervenção	Formas farmacêuticas e ingredientes com indicações específicas para utilização como cuidados complementares durante e após o tratamento com isotretinoína.
C	Comparação	Não aplicável.
O	Outcome	Produtos cosméticos (formas farmacêuticas e ingredientes cosméticos) recomendados como cuidados complementares no tratamento da <i>acne vulgaris</i> com isotretinoína oral.

Através desta metodologia, foi possível formular a seguinte questão de investigação: “De acordo com as *guidelines*, consensos publicados desde 2015, quais devem ser as

recomendações de produtos cosméticos como cuidado adjuvante durante e após o tratamento da acne *vulgaris* com isotretinoína?”

3.2. Protocolo de Investigação

A pesquisa foi realizada em bases de dados de documentos científicos, nomeadamente PubMed/MEDLINE, Scopus e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: “acne” OR “acne vulgaris”, “cosmetics” OR “cosmeceuticals”, “tretinoin” OR “cosmetic products”. Limitou-se a pesquisa a trabalhos científicos publicados desde 2015, dada a relevância do conhecimento atual, um pressuposto relacionado ao objetivo da RIL para a constituição de mudanças na prática clínica como resultado da pesquisa.

Neste estudo foram considerados artigos publicados em inglês, português ou espanhol. Foram incluídos *guidelines* ou consensos com foco no tratamento da acne *vulgaris*, que incluíssem abordagem de tratamento com isotretinoína oral e que relatassem a utilização de produtos cosméticos e de higiene corporal ou os ingredientes utilizados nos cuidados complementares da *acne vulgaris*.

Por outro lado, foram excluídos todos os outros tipos de trabalhos científicos, como artigos originais, ensaios clínicos, capítulos de livros, estudos de caso, cartas ao editor e artigos de opinião. Além disso, foram excluídos os trabalhos científicos que não tivessem enfoque no tratamento de *acne vulgaris* com isotretinoína.

Os artigos disponibilizados nos diferentes motores de pesquisa foram analisados primeiramente através do título e resumo (*abstract*), de modo a estabelecer quais seriam relevantes ou não, aplicando os critérios de inclusão e exclusão anteriormente descritos. Depois de reunidos todos os artigos relevantes e removidos os duplicados, estes foram analisados na sua íntegra. Foi recolhida a informação acerca do autor, revista e ano de publicação, e feita análise dos trabalhos incluídos, dos métodos utilizados, bem como avaliados os resultados obtidos/recomendações. Toda essa informação foi registada em tabelas. De forma a organizar todos os estudos selecionados, recorreu-se ao Mendeley, um sistema de gestão de referências bibliográficas.

4. Resultados

Para a realização deste trabalho, foram selecionados artigos de acordo com a metodologia previamente definida. Procedeu-se à análise detalhada de cada *guideline* e consenso selecionado, com o objetivo de responder à pergunta de investigação proposta.

Foram selecionados no total, nove consensos ou *guidelines* publicadas entre 2016 e 2024, cinco publicações referentes a *guidelines* (40–44) e quatro publicações referentes a consensos (45–48). Cinco das publicações incluídas foram publicadas em 2016 (42–44,47,48). A Tabela 4.1 resume as publicações incluídas no presente trabalho e descreve o objetivo de cada um.

Foram incluídas as *guidelines* europeias, publicadas em 2016 (44) e *guidelines* dos Estados Unidos da América publicadas em 2016 (43) e a sua atualização em 2024 (40). Foram ainda incluídos dois consensos onde participaram profissionais de todo o mundo (45,47) publicados em 2016 e 2018 respetivamente, embora o trabalho *A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients* (47) tivesse a participação maioritária de profissionais europeus. Foram também incluídos e analisados *guidelines* e consensos de países específicos, nomeadamente do Canadá (42), de Espanha (48), de França (41) e do Brasil (46). No caso da *guideline* brasileira (46), as recomendações focavam-se apenas na acne feminina adulta, enquanto os restantes trabalhos abordavam as recomendações para a abordagem da acne em qualquer faixa etária.

Tabela 4.1 - Características dos Artigos

Título do Artigo	Referência	Autores	Objetivo do estudo
Guidelines of care for the management of acne vulgaris – update 2024	(40)	Zaenglein A, Pathy A, Schlosser B et al.	Atualizar a <i>guideline</i> intitulada com o mesmo nome, publicada em 2016.
Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group	(41)	Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A et al.	Atualizar as diretrizes francesas para o tratamento da acne, inicialmente publicadas em 2007.
Management of acne: Canadian clinical practice guideline	(42)	Asai Y, Baibergenova A, Dutil M et al.	Desenvolver e fornecer diretrizes clínicas atualizadas, sistematicamente desenvolvidas e baseadas em evidências, para o diagnóstico e tratamento eficaz da acne <i>vulgaris</i> na população canadiana.
Guidelines of care for the management of acne vulgaris	(43)	Zaenglein A, Pathy A, Schlosser B et al.	Fornecer diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da acne <i>vulgaris</i> , abordando diversas opções de tratamento, incluindo agentes tópicos e sistêmicos, terapêuticas hormonais, isotretinoína, e modalidades físicas. Além disso, o trabalho descreve a eficácia e as reações adversas dessas opções terapêuticas, bem como o papel de fatores microbiológicos e endocrinológicos, terapêuticas complementares e alternativas, e a influência da dieta na acne <i>vulgaris</i> .
Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne	(44)	Nast A, Rosumeck S, Erdmann R et al.	Fornecer diretrizes atualizadas, baseadas em evidências, para o tratamento da acne na Europa. O estudo considera diversos aspectos na tomada de decisão sobre o tratamento, como eficácia, segurança, preferência do paciente e a confiabilidade das evidências existentes.

Título do Artigo	Referência	Autores	Objetivo do estudo
Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne	(45)	Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A et al.	Identificar os princípios fundamentais de uma estratégia eficaz de tratamento da acne, utilizando o método Delphi para alcançar um consenso. Auxiliar os profissionais de saúde a compreenderem estratégias terapêuticas eficientes para a acne que possam ser implementadas em consultas dermatológicas.
Adult female acne: A guide to clinical practice	(46)	Bagatin E, Freitas T, Rivitti Machado M et al	Fornecer uma orientação clínica abrangente sobre a acne feminina adulta, considerando suas particularidades em relação à acne vulgar comum na adolescência. Entender melhor a etiopatogenia, a apresentação clínica, e as abordagens terapêuticas eficazes para esse subgrupo específico de acne.
A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients	(47)	Gollnick H, Bettoli V, Lambert J et al.	Criar algoritmos simples e fáceis de usar, baseados em consenso, para o tratamento clínico da acne na prática diária em consultórios. Além disso, o estudo visa fornecer listas de verificação para ajudar a determinar por que um paciente pode não ter respondido ao tratamento e quais ações tomar a seguir.
Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné	(48)	López-Estebanz J, Herranz-Pinto P, Dréno B	Estabelecer um consenso nacional sobre a classificação e o tratamento do acne, por meio da criação de um algoritmo padronizado que unifique os critérios terapêuticos. Melhorar a consistência na escolha dos tratamentos, facilitar a comparação de resultados entre diferentes estudos clínicos e proporcionar uma base uniforme para a prática dermatológica em Espanha.

4.1. Recomendações gerais para o tratamento da acne *vulgaris* e utilização de produtos cosméticos

Para melhor estruturação da informação recolhida das *guidelines* e consensos analisados, foi desenvolvida uma tabela resumo onde são apresentadas as informações mais importantes relativas à abordagem de tratamento farmacológico da acne, assim como as recomendações (Tabela 4.2).

De acordo com as *Guidelines of care for the management of acne vulgaris* (40,43), tanto de 2016 como o *update* de 2024, recomenda o uso diário de protetor solar para reduzir os riscos de queimaduras solares causadas pela fotossensibilidade associada ao uso de retinoides tópicos. Nas diretrizes analisadas, há um tópico dedicado exclusivamente às terapêuticas complementares e alternativas. No entanto, é destacado que as evidências atualmente disponíveis são insuficientes para suportar uma recomendação formal sobre o uso de várias dessas terapêuticas, incluindo óleo de melaleuca tópico, chá verde tópico, hamamélis tópica, ácido pantoténico oral, bem como zinco e niacinamida, tanto em formulações orais quanto tópicas, no tratamento da acne.

A *guideline* intitulada *Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group* (41), recomenda que se utilizem produtos hidratantes, como abordagem complementar, devido à irritação local frequentemente induzida por tratamentos tópicos.

De acordo com o consenso, *Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* (45), é recomendado o uso de produtos hidratantes para ajudar a minimizar a irritação causada pelos tratamentos tópicos, especialmente retinoides tópicos. É aconselhado o uso de hidratantes não comedogénicos e *cleansers* “suaves”, adequados para a pele com tendência à acne. Também faz a recomendação do uso de protetores solares. O uso de protetor solar é fortemente recomendado, especialmente para prevenir a hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI). Pacientes com acne devem usar protetores solares adequados para pele oleosa ou com tendência à acne, como aqueles com base de

gel ou de toque seco. Referem que devem evitar produtos cosméticos que contenham óleos “pesados”, como manteiga de cacau, e pomadas capilares oleosas que podem agravar a acne. Produtos que possam irritar a pele, como esfoliantes agressivos (esfoliantes mecânicos), ou produtos que contenham álcool, também devem ser evitados.

O consenso que reuniu profissionais de todo o mundo (45) menciona produtos cosméticos como parte do tratamento da acne. Destaca a utilização de antioxidante indicados como produtos cosméticos úteis para reduzir a HPI, como é o exemplo dos beta-carotenos, vitamina C e vitamina E, que atuam prevenindo danos oxidativos na pele, eliminam espécies reativas de oxigênio, inibem segundos mensageiros que estimulam a melanogênese e interagem com o cobre no sítio ativo da tirosinase. Também faz a recomendação do uso de niacinamida, que interrompe a transferência do melanossoma do melanócito para o queratinócito. Outras abordagens como como luz pulsada intensa, lasers e iontoforese com gel de ácido tranexâmico também são citados, mas com a ressalva de que faltam estudos baseados em evidências para suportar seu uso.

No consenso *Adult female acne: A guide to clinical practice* (46), são mencionados diversos PCHC na abordagem complementar do tratamento da acne em mulheres adultas. É referido que os PCHC para acne devem incluir agentes de limpeza para peles oleosas ou sensíveis, reguladores da secreção sebácea, anti-inflamatórios, hidratantes e protetores solares, sendo úteis para prevenir a hiperpigmentação pós-inflamatória. Ingredientes como retinol, retinaldeído, éster de retinila, adapaleno 0,1%, niacinamida e ácido glicólico em concentrações de 5% a 20% têm mostrado eficácia nas formas iniciais e moderadas de acne, especialmente na acne comedonal e com aumento da oleosidade. No entanto, referem que esses produtos não são superiores aos medicamentos para essas formas de acne, e não há dados disponíveis sobre sua eficácia em casos de acne severa. No entanto, destacam a utilização da niacinamida como ingrediente a integrar em PCHC pelos seus efeitos antimicrobianos, sebstáticos e anti-inflamatórios, além de melhorar a barreira cutânea. Também mencionam o uso da fotoproteção com produtos não comedogênicos, para evitar o ressecamento e melhorar a função de barreira da pele. Relatam também que, o ácido glicólico é amplamente utilizado no tratamento da acne e hiperpigmentação, devido à sua capacidade de penetrar na epiderme e reduzir a coesão dos queratinócitos, ajudando a reduzir o tamanho dos poros e remover comedões.

Este consenso realça a importância da maquiagem corretiva e produtos de camuflagem, pois, além de proteger contra o sol, melhoram a qualidade de vida e incentivam a adesão ao tratamento, reduzindo a inconsistência comum no uso de medicamentos tópicos, especialmente entre mulheres com lesões visíveis. (46)

Tabela 4.2 - Resumo das recomendações gerais da abordagem da acne

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
<p>Guidelines of care for the management of acne vulgaris – update 2024 (40)</p>	<p>Sem recomendações diferentes a <i>guideline</i> publicada em 2016 (43).</p>	<p>Sem recomendações diferentes a <i>guideline</i> publicada em 2016 (43).</p>
<p>Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group (41)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne leve, moderada, severa e muito severa.</p> <p>- Acne leve:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento 1ª linha: PB ou retinoide tópico (tretinoína ou adapaleno). - Tratamento combinado: PB + retinoide tópico, se necessário. - Tratamento de manutenção: uso contínuo de PB e retinoides para evitar recaídas após remissão. <p>- Acne moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento 1ª linha: antibiótico oral (doxiciclina ou linciciclina) + PB e retinoide tópico. - Tratamento de 2ª linha: continuação da associação de antibiótico oral e tópicos ou adição de tratamento hormonal (anticoncepcionais contendo estrogênio e progesterona para mulheres) se não houver melhora em 3 meses. 	<p>Recomenda a utilização de hidratantes para prevenir a irritação local frequentemente associada aos tratamentos tópicos.</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de manutenção: uso contínuo de PB e retinoides após melhora inicial. - Acne severa: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento 1ª linha: antibiótico oral (doxiciclina ou limeciclina) + PB e retinoide tópico. - Tratamento de 2ª linha: uso de isotretinoína oral em casos que não respondem a antibióticos e tratamentos tópicos após 3 meses ou risco de cicatrizes. - Acne muito severa: uso de isotretinoína oral, indicada desde o início para tratar acne inflamatória grave, com nódulos e risco elevado de cicatrizes. 	
<p>Management of acne: Canadian clinical practice guideline (42)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne comedoniana, papulopustulosa, nodular e conglobata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne comedoniana: tratamentos tópicos com retinoides como adapaleno, tretinoína e tazaroteno. PB em monoterapia ou combinado com retinoides (ex: PB + Adapaleno, PB + clindamicina). - Acne Papulopustulosa Ligeira a Moderada: tratamentos recomendados: PB + Adapaleno ou PB + clindamicina ou PB em monoterapia. Em casos mais extensos: tratamentos sistémicos como clindamicina + tretinoína. - Acne conglobata: tratamento com isotretinoína oral. Opção adicional para mulheres: Isotretinoína combinada com contraceptivos orais contendo etinilestradiol + levonorgestrel ou Drospirenona ou Norgestimato. 	<p>Não apresenta recomendações.</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
<p>Guidelines of care for the management of acne vulgaris (43)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne leve, moderada, severa.</p> <p>- Acne leve:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de 1ª linha: uso de PB ou retinoide tópico, ou combinação de (BP + antibiótico ou retinoide + PB) ou (retinoide + PB + antibiótico). - Alternativa de tratamento: adicionar retinoide tópico ou BP (se ainda não estiver em uso) ou considerar um retinoide alternativo ou considerar dapsona tópica. <p>- Acne moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de 1ª linha terapêutica combinada tópica de (PB + antibiótico) ou (retinoide + PB) ou (retinoide + PB + antibiótico) ou (antibiótico oral + retinoide tópico + PB) ou (antibiótico oral + retinoide tópico + PB + antibiótico tópico). - Alternativa de tratamento: considerar a mudança do antibiótico oral ou adicionar contraceptivo oral combinado ou espironolactona oral (para mulheres) ou considerar isotretinoína oral. <p>- Acne severa:</p> <p>no tratamento de primeira linha (antibiótico oral + combinação de BP + antibiótico ou retinoide + PB) ou (retinoide + PB + antibiótico) ou isotretinoína oral.</p>	<p>Recomenda o uso diário de protetor solar para reduzir os riscos de queimaduras solares causadas pela fotossensibilidade associada ao uso de retinoides tópicos.</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
	<p>Alternativa de tratamento: considerar a mudança do antibiótico oral ou adicionar contraceptivo oral combinado ou espironolactona oral (para mulheres) ou considerar isotretinoína oral.</p>	
<p>Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne (44)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne comedoniana, papulopustulosa, nodular e conglobata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne papulopustulosa ligeira a moderada: tratamentos tópicos como o PB e retinóides como o adapaleno. Combinações fixas destes agentes, como adapaleno + PB, também são recomendadas pela sua eficácia melhorada. - Acne papulopustulosa grave e nodular moderada: tratamentos sistêmicos, incluindo antibióticos orais (doxiciclina ou limeciclina) e, em casos mais graves, isotretinoína oral. - Acne nas mulheres: contraceptivos orais combinados, nomeadamente progestinas antiandrogénicas. - Terapêutica de manutenção: após tratamento bem-sucedido, realizar manutenção com retinóides tópicos com objetivo de prevenir reincidências. 	<p>Não apresenta recomendações.</p>
<p>Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne comedoniana, papulopustulosa, nodular ou conglobata e especificam a acne em mulheres adultas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne comedoniana: uso de retinóides tópicos, como adapaleno e tretinoína de modo a normalizar a queratinização e reduzir a formação de comedões. 	<p>As recomendações gerais incluem o uso de hidratantes suaves e não comedogénico, produtos de limpeza com pH equilibrado e sem sabão, protetor solar para prevenir novas lesões de acne e sequelas</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
<p>Improve Outcomes in Acne (45)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acne Papulopustulosa: combinação de retinoides tópicos e BP. Se houver inflamação significativa pode-se adicionar antibiótico tópico, como a clindamicina. - Acne Papulopustulosa Grave e Acne Nodular Moderada: uso de antibióticos orais (doxiciclina, minociclina) combinados com terapêutica tópica (retinoides e BP). Isotretinoína oral considerada se outras terapêutica falharem ou se houver risco de cicatrizes. - Acne Nodular Grave ou Acne Conglobata: uso isotretinoína oral é a escolha principal devido à sua eficácia em reduzir a produção de sebo, inflamação e promover cura completa. - Acne em Mulheres Adultas: terapêutica hormonal com anticoncepcionais orais contendo estrogénio e progesterona e/ou uso de espironolactona. 	<p>como hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) e cicatrizes.</p>
<p>Adult female acne: A guide to clinical practice (46)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne leve, moderada a grave e nodulocística e grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne leve a moderada: tratamento com retinoides tópicos (adapaleno (0,1% a 0,3%), tretinoína (0,025% a 0,1%) ou combinações com BP + antibióticos tópicos e ácido azelaico em pacientes com hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI). - Acne inflamatória moderada a grave: tratamento sistémico com antibióticos orais (doxiciclina, limeciclina, minociclina) ou combinação com agentes tópicos PB (para reduzir a resistência bacteriana) ou tratamento hormonal (para acne persistente) com anticoncepcionais orais ou espironolactona. 	<p>Recomenda o uso de hidratantes para reduzir as reações adversas de produtos tópicos e isotretinoína oral, agentes de limpeza para pele oleosa ou sensível, protetores solares, além de maquiagem corretiva e camuflagem para melhorar a qualidade de vida e adesão ao tratamento.</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
	<p>- Acne nodulocística e grave: tratamento sistémico com isotretinoína oral.</p>	
<p>A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients (47)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne comedónica, papulopustulosa, nodular e conglobata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acne comedónica: tratamento com retinóides tópicos (adapaleno e tretinoína) - Acne papulopustulosa: tratamento combinado de PB + retinóide tópico (adapaleno). Não recomendam PB em monoterapia. Suplementação com zinco oral. - Acne nodular e conglobata: tratamento com antibióticos orais (doxiciclina, minociclina) para casos moderados e isotretinoína oral para casos graves. 	<p>Recomenda o uso de hidratante e protetor solar como parte essencial do cuidado com a pele para minimizar as reações adversas e proteger contra danos adicionais.</p>
<p>Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acne (48)</p>	<p>Apresenta recomendações detalhadas baseadas na gravidade e tipo de acne, dividindo em acne comedónica, papulopustulosa, nodular e conglobata.</p> <p>- Acne comedónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de 1ª linha: retinoides tópicos ou retinoides tópicos + PB. - Tratamento de 2ª linha: PB ou ácido salicílico ou ácido glicólico ou ácido azelaico. - Tratamento de manutenção: retinoides tópicos ou ácido glicólico ou alfa-hidroxiácidos (AHA). 	<p>Não apresenta recomendações.</p>

Guideline/Consenso	Recomendações gerais de abordagem de tratamento farmacológico da acne	Recomendações gerais de produtos cosméticos
	<p>- Acne Papulopustulosa Ligeira a Moderada:</p> <p>- Tratamento de 1ª linha: sem consenso unânime no uso de antibiótico + PB; 12 especialistas consideraram o uso de antibiótico tópico + PB em combinação fixa; outros 12 especialistas consideraram retinoide + antibiótico em combinação fixa. Em alternativa substituir as combinações restantes ou adicionar antibiótico oral (máximo de 3 meses de tratamento).</p> <p>- Tratamento de manutenção: retinoide tópico em monoterapia (consenso); 12 especialistas consideraram retinoide + PB; 6 especialistas consideraram PB em monoterapia e 3 especialistas consideraram ácido azelaico.</p> <p>- Acne Papulopustulosa Grave ou Nodular:</p> <p>- Tratamento de 1ª linha: sem consenso unânime - 7 especialistas consideraram antibiótico oral + retinoide tópico + PB; 7 especialistas consideraram antibiótico oral + retinoide tópico ou isotretinoína.</p> <p>- Tratamento de 2ª linha: consenso unanime de isotretinoína como segunda escolha, podendo ser a primeira em casos especiais.</p> <p>- Acne Noduloquística Grave ou com Tendência Cicatricial:</p> <p>- Tratamento de 1ª linha: isotretinoína oral</p> <p>- Tratamento de 2ª linha: antibiótico oral em altas doses + retinoide tópico + PB</p>	

Legenda: PB – Peróxido de benzoílo

4.2. Recomendações para o uso produtos cosméticos como coadjuvantes no tratamento de acne com isotretinoína oral.

Considerando o objetivo principal deste trabalho, foi realizada a leitura integral dos trabalhos científicos incluídos na revisão integrativa da literatura permitindo identificar as recomendações da utilização de produtos cosméticos e de higiene corporal na acne tratada com isotretinoína, as formas farmacêuticas, os principais ingredientes cosméticos e a duração da abordagem recomendados.

Verificou-se que apenas uma *guideline* (46) integrava informação concreta sobre esta temática. As restantes *guidelines* e consensos não faziam menção específica a recomendações de PCHC na acne tratada com isotretinoína. Duas *guidelines* (41,43) fazem menção à utilização de PCHC para minimizar efeitos de tratamentos tópicos, mas não referem recomendações em tratamentos orais, nomeadamente com isotretinoína. Já dois consensos (45,47) mencionam cuidados com produtos hidratantes e a utilização de protetor solar, como cuidados complementares globais na acne, não concretizando situações específicas, e por isso foram apenas consideradas estas recomendações para a abordagem do tratamento geral da acne.

A *guideline* brasileira para abordagem da acne na mulher em idade adulta (46), relata que o tratamento sistémico com o uso de isotretinoína oral pode causar ressecamento, eritema, danos na barreira epidérmica, aumento da perda de água transepidérmica e inflamação, o que pode reduzir a adesão ao tratamento, muito comum quando o tratamento é com isotretinoína oral. Portanto, neste caso há recomendação do uso de produtos hidratantes e agentes de limpeza suaves, sem sabão e com pH adequado à pele, que podem contribuir para reduzir essas reações adversas da isotretinoína oral, evitando o comprometimento da barreira epidérmica, que é essencial para prevenir ou reduzir a inflamação. Embora refira a necessidade de utilização de produtos cosméticos devido as reações adversas da isotretinoína oral, esta *guideline* não apresenta recomendações de formas farmacêuticas concretas, ingredientes específicos, nem refere uma duração de utilização destes produtos.

5. Discussão

A abordagem farmacológica da AV pode ser feita com diversos fármacos, tanto por via tópica como por via sistêmica, dependendo da gravidade da patologia(49). As *guidelines* e consensos analisados no presente trabalho apresentaram uma boa descrição dos algoritmos terapêuticos para o tratamento da acne. Contudo, o papel dos produtos cosméticos e de higiene corporal na abordagem complementar desta patologia, parece ainda ser residual, ainda que sejam abordadas substâncias como o ácido salicílico ou a niacinamida, que são ingredientes passíveis de ser integrados em PCHC(28).

A abordagem complementar com PCHC na acne tratada com isotretinoína oral parece ter ainda um papel menor nas recomendações clínicas a nível mundial. Apenas um dos trabalhos incluídos neste estudo apresentava recomendações a este nível (46), ainda que a literatura científica suporte a necessidade de cuidados cosméticos complementares no tratamento da acne com isotretinoína oral (50).

O tratamento da AV com isotretinoína oral é recomendado devido à sua alta eficácia em casos severos de acne, sendo frequentemente considerado a escolha terapêutica para pacientes refratários a outros tratamentos. No entanto, o uso da isotretinoína está associado a várias as reações adversas, nomeadamente cutâneas. A *secura cutânea* (49,07%), assim como a *secura das mucosas* (29,41%) ou a *fragilidade cutânea* (27,66%) apresentam uma elevada prevalência em indivíduos que fazem tratamento com isotretinoína oral (51,52). Essas reações adversas podem comprometer a adesão ao tratamento e afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes (53). Um estudo multicêntrico aberto, observacional, prospetivo e não comparativo, desenvolvido durante 6 meses (2019), na Índia, envolveu 200 pacientes com acne tratada com isotretinoína (idade média: 24,02±5,44 anos) com o objetivo de avaliar a eficácia de um produto cosmético hidratante como abordagem complementar ao tratamento farmacológico. O produto cosmético era constituído por diversos hidratantes com mecanismos de ação diferentes, desde emolientes, como o *Ethylhexyl Palmitate*, a humectantes como a *glycerine*, como também fatores de hidratação natural como o *L-pyrrolidone carboxylic acid*. Continha ainda niacinamida e zinco. Os resultados demonstraram que o produto cosmético, utilizado como complementar ao tratamento oral com isotretinoína

promoveram uma elevada maciez da pele e que nenhum paciente referiu *secura cutânea* grave, descamação ou vermelhidão da pele (54).

A *secura epidérmica* é uma consequência direta da redução da produção de sebo, conduzindo à deterioração da barreira lipídica da pele e à maior perda de água transepidérmica (38). Para apaziguar essas reações adversas, o uso de produtos cosméticos adjuvantes, como hidratantes contendo ceramidas e outros ingredientes reparadores, tem se mostrado fundamental no tratamento dos sintomas relacionados à *secura severa* e descamação (55). Um estudo realizado em 2006, avaliou a eficácia de um produto cosmético (Cetaphil Moisturizing Cream) na abordagem complementar do tratamento com isotretinoína oral e tópica, e demonstrou nos 30 indivíduos incluídos no estudo, que o uso deste produto cosmético melhorava as propriedades da pele e o desconforto causado pelo tratamento farmacológico, através da melhoria da *secura*, rugosidade e descamação (56).

Um dos ingredientes em produtos cosméticos mais eficazes para esses pacientes é a glicerina, que funciona como um potente humectante, que ajuda a restaurar a função de barreira da pele ao atrair e reter água. Além da glicerina, ingredientes como ceramidas, pantenol e ácido hialurónico desempenham um papel crucial na manutenção da hidratação cutânea. As ceramidas, em particular, são lípidos essenciais para a integridade da barreira cutânea, cuja redução pode resultar em disfunção da barreira, aumentando a vulnerabilidade da pele a irritações e inflamações (55,57). Um estudo randomizado, prospetivo, duplo cego, avaliou a eficácia de um gel-creme como coadjuvante do tratamento oral com isotretinoína. O gel era composto por ácido hialurónico, *biosaccharide gum-2* e 7% de glicerina. Enquanto o placebo tinha excipientes e 3% de glicerina. Foram integrados 66 pacientes (34 grupo intervenção), durante 90 dias, e instruídos a utilizar um gel de limpeza, duas vezes ao dia, durante todo o estudo, sendo proibida a utilização de produtos cosméticos adicionais. Após o primeiro mês de tratamento, o número médio de lesões inflamatórias no grupo intervenção era significativamente menor que no grupo placebo, sugerindo que o gel-creme utilizado pode auxiliar na resolução destas lesões. Para além disso, o gel-creme testado reduziu significativamente a incidência de xerose no grupo intervenção, devido à concentração de glicerina do produto, à presença de ácido hialurónico e de *biosaccharide gum-2* (58).

Outro estudo também bastante relevante, um estudo observacional, realizado em condições de vida real. Foi conduzido em 72 serviços dermatológicos na Espanha, focado em avaliar o impacto da adesão ao tratamento farmacológico e aos tratamentos adjuvantes de reparação da barreira cutânea no tratamento da acne leve a moderada. Os resultados do estudo reforçam a importância dos tratamentos adjuvantes, como produtos de reparação da barreira cutânea, no tratamento da acne. Este estudo observacional com 643 pacientes de acne leve a moderada demonstrou que uma boa adesão aos tratamentos adjuvantes foi crucial para melhorar os resultados clínicos. Especificamente, 85,2% dos pacientes receberam recomendações de produtos adjuvantes, e aqueles que aderiram a esses tratamentos apresentaram uma redução significativa na gravidade da acne. Após três meses, 57,6% dos pacientes que aderiram ao tratamento tiveram uma redução de 50% ou mais no número de lesões, em comparação com apenas 32,8% nos pacientes com baixa adesão. Além disso, a adesão aos tratamentos adjuvantes aumentou em 2,2 vezes a probabilidade de adesão ao tratamento farmacológico, demonstrando que esses produtos não apenas melhoram o conforto durante o tratamento, mas também contribuem para a eficácia geral da terapêutica (59).

A disfunção da barreira epidérmica tem um papel importante no desenvolvimento da acne, pois torna a pele mais suscetível a inflamações e infecções. Alguns tratamentos, como a isotretinoína, embora eficazes na redução da produção de sebo e no combate à acne, podem piorar temporariamente essa disfunção ao deixar a pele mais seca e vulnerável (34). Um estudo analisou a função da barreira da pele em 65 indivíduos do sexo masculino, incluindo 36 homens com acne facial leve ($n = 25$) ou moderada ($n = 11$) (idade entre 14 e 26 anos, média de $21,1 \pm 3,4$ anos) e 29 homens saudáveis sem acne (idade entre 16 e 24 anos, média de $21,8 \pm 2,9$ anos). Esse estudo demonstrou que a redução dos níveis de ceramidas e o aumento da perda de água transepidérmica são comuns em pacientes com acne (60). O uso de *cleansers* e hidratantes contendo ceramidas tem sido eficaz na restauração da função da barreira cutânea, minimizando a irritação causadas pelos tratamentos tópicos e sistêmicos (55). É importante a inclusão de produtos cosméticos que contenham ceramidas em regimes de tratamento de acne, pois estas podem melhorar significativamente os resultados clínicos ao restaurar a barreira cutânea e reduzir as reações adversas, como a secura e a descamação(55).

A *guideline* brasileira (46) para o tratamento da acne tratada com isotretinoína oral recomendam o uso de cosméticos como adjuvantes, como mencionado anteriormente, os hidratantes, que ajudam a restaurar a barreira cutânea e manter a hidratação durante o tratamento. No entanto, não há indicações claras sobre as formas farmacêuticas, os ingredientes ou a duração do uso desses produtos, o que sugere uma lacuna nas recomendações.

Estudos recentes indicam que PCHC não apenas aliviam as reações adversas, como a *secura* e a descamação, mas também melhoram a adesão ao tratamento. O uso de hidratantes durante o tratamento com isotretinoína tem mostrado reduzir significativamente os relatos das reações adversas, sem comprometer a eficácia terapêutica. (38,55). A Tabela 5.1 apresenta os principais ingredientes cosméticos utilizados como adjuvantes no tratamento de AV com isotretinoína.

Tabela 5.1 - Principais ingredientes cosméticos adjuvantes no tratamento da acne com isotretinoína

Ingrediente Cosmético	Mecanismo de Ação	Efeito na Pele	Indicações durante o Tratamento com Isotretinoína	Referência
Glicerina	Umectante que atrai e retém água na pele	Aumento da hidratação e melhora da barreira	Redução da <i>secura</i> e da descamação causada pela isotretinoína	(38,55)
Ceramidas	Restauram a barreira lipídica da pele	Reforço da barreira cutânea e redução da perda de água transepidermica	Protege contra a desidratação e ajuda a restaurar a função de barreira	(46,55,61)
Pantenol (Vitamina B5)	Ação anti-inflamatória e hidratante	Alívio da irritação e reparo cutâneo	Ajuda na regeneração da maior perda de água transepidermica e irritada	(38)
Ácido Hialurônico	Umectante que atrai água para a epiderme	Melhora a hidratação da pele	Hidratação intensa, particularmente útil para pele muito seca	(55)
Niacinamida	Anti-inflamatório e reforço da barreira cutânea	Redução da irritação e inflamação	Alivia a vermelhidão e melhora a resistência da pele	(38)

Ceramidas + Ácidos Gordos	Restauram os lipídios e a barreira cutânea	Redução da xerose e melhora da integridade da pele	Reduz a secura severa e minimiza a perda de água transepidérmica	(55)
------------------------------	---	--	--	------

A isotretinoína, apesar de altamente eficaz, está associada a uma série de reações adversas cutâneas, como secura e desidratação da pele (38,53). Para aliviar esses efeitos, os ingredientes listados têm sido amplamente recomendados devido às suas propriedades hidratantes, como a glicerina ou o ácido hialurônico, anti-inflamatórias, como a niacinamida, e de restauração da barreira cutânea, como as ceramidas (55).

Para além dos produtos cosméticos, a literatura científica reporta também o papel de suplementos alimentares na abordagem complementar ao tratamento da acne com isotretinoína oral, com vista a melhorar as reações adversas do tratamento farmacológico. É o caso do óleo de onagra (62), de ácidos gordos ómega 3 ou vitamina E (63).

A partir da revisão das *guidelines* e consensos sobre o tratamento da AV e do tratamento com isotretinoína oral, observa-se uma lacuna significativa nas recomendações relacionadas ao uso de produtos cosméticos como parte do cuidado adjuvante. As *guidelines*, *Canadian clinical practice guideline on the management of acne* (42) e o *Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne* (44), bem como o *Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné* (48), não apresentam orientações específicas sobre a inclusão de cosméticos durante o tratamento com isotretinoína, mesmo com a crescente evidência de que esses produtos desempenham um papel essencial na manutenção da integridade da barreira cutânea e na minimização das reações adversas associados à terapêutica.

Há evidências crescentes de que os produtos cosméticos desempenham um papel essencial como adjuvantes no tratamento da *acne vulgaris* com isotretinoína (38,55,57,60,61). Ingredientes como glicerina, ceramidas, pantenol e ácido hialurônico devem ser priorizados na formulação de cosméticos para pacientes com acne, melhorando a função da barreira cutânea e a diminuição das reações adversas, como a secura e a desidratação. A integração de um regime de *skincare* adequado durante e após o

O papel dos produtos cosméticos na acne tratada com Isotretinoína oral

tratamento é fundamental para otimizar os resultados e garantir a adesão ao tratamento (55).

6. Conclusão

A presente revisão integrativa da literatura teve como objetivo explorar as recomendações relativas ao uso de produtos cosméticos como cuidados adjuvantes durante e após o tratamento da AV com isotretinoína oral, com base em *guidelines* e consensos desde 2016. A análise demonstrou que, apesar da crescente evidência do papel relevante dos produtos cosméticos no tratamento das reações adversas cutâneas associados à isotretinoína, como a secura e desidratação da pele, as *guidelines* e consensos analisados, não apresentaram recomendações específicas para responder a questão de investigação. Essa ausência nas diretrizes aponta para uma lacuna importante nas abordagens atuais de tratamento da acne com isotretinoína.

Entretanto, evidências provenientes da literatura recente indicam que ingredientes como glicerina, ceramidas, pantenol e ácido hialurônico são eficazes na melhora da hidratação da pele e na restauração da função de barreira cutânea, atuando como elementos fundamentais para o tratamento das reações adversas da isotretinoína. Esses ingredientes são recomendados em diversos estudos para mitigar a xerose e outros sintomas cutâneos decorrentes do uso prolongado da isotretinoína, proporcionando conforto ao paciente e melhorando a adesão ao tratamento.

Portanto, embora os produtos cosméticos ainda não estejam formalmente integrados nas principais diretrizes internacionais para o tratamento da acne com isotretinoína, o uso de produtos que contenham esses ingredientes deve ser considerado na prática clínica. A incorporação de cosméticos adequados no regime de cuidados pode minimizar as reações adversas cutâneas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e, potencialmente, a eficácia terapêutica do tratamento.

Será importante que futuros consensos e *guidelines* incorporem de maneira mais explícita as recomendações sobre o uso de PHCH, validando uma abordagem terapêutica mais holística e centrada no paciente.

7. Referências Bibliográficas

1. Vanputte C, Russo A, Regan J. Anatomia e fisiologia de Seeley. 10ª Edição. Mc Graw-Hill, editor. 2016; 2016.
2. Tortora GJ, Derrickson B. Introduction to the human body. 10th Edition. John Wiley & Sons, Inc.; 2015.
3. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada [Internet]. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed; 2016. 431–438 p. Disponível em: www.grupoa.com.br
4. Flávia Cunha Bernardo A, Dos Santos K, Parreiras Silva D DA. Pele: Alterações anatômica e fisiológicas do nascimento à maturidade. Revista Saúde em Foco [Internet]. 2019;11:1221–33. Disponível em: <http://angelicabeauty.blogspot.com/2008/11/e>
5. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia Básica - Texto & Atlas. 12ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. 354–365 p.
6. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. The Lancet [Internet]. Janeiro de 2012;379(9813):361–72. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611603218>
7. DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach. 11th Edition. Mc Graw-Hill ; 2020.
8. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - Parte I. Revista Portuguesa de Clínica Geral [Internet]. 1 de Janeiro de 2011 [citado 13 de Setembro de 2024];27(1):59–65. Disponível em: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10821>
9. Amado J, Matos M, Abreu A, Loureiro L, Oliveira J, Verde A, et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 16 de Novembro de 2006;20(10):1287–95. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2006.01791.x>
10. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - Parte I. Revista Portuguesa de Clínica Geral [Internet]. 1 de Janeiro de 2011;27(1):59–65. Disponível em: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10821>

11. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 1 de Janeiro de 2017;7(S1):43–52. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-016-0168-8>
12. Tannous Z, Avram MM, Tsao S, Avram MR. *Color Atlas of Cosmetic Dermatology*. 2nd Edition. The McGraw-hill; 2011. 72–75 p.
13. Rodrigues PL, Silva RA. Acne: Abordagens Modernas de Tratamento. *Revista Portuguesa de Dermatologia*. 2017;35(2):123–34.
14. Bouftila B, Abdessadek M, Ben-Saghrone H, Sbihi K, Ouahmane L, Amri O, et al. Antimicrobial activities of essential oils of plants species from Morocco against some microbial strains. *Rocz Panstw Zakl Hig* [Internet]. 14 de Agosto de 2024;75(2):117–23. Disponível em: <https://roczniki.pzh.gov.pl/Antimicrobial-activities-of-essential-oils-of-plants-species-from-Morocco-against,188507,0,2.html>
15. Aydemir EH. Acne vulgaris. *Turk Pediatri Ars* [Internet]. 30 de Novembro de 2017;49(1):13–6. Disponível em: <https://turkarchpediatr.org/en/acne-vulgaris-13419>
16. Ribeiro B de M, Follador I, Costa A, Francesconi F, Neves JR, Almeida LMC. Acne in adult women: a review for the daily clinical practice. *Surgical & Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2015;7(3):10–9. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/scd1984-8773.2015731680>
17. Cunha DF, Carvalho AL. *Dermatologia Essencial: Da Teoria à Prática*. Lisboa: Editora Lusodidacta; 2018.
18. Rivitti E. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. São Paulo: Artes Médicas; 2014.
19. Dantas E, Júnior S, Maria I, Sette F, Lindomar De Farias Belém ;, Daniele ;, et al. Isotretinoin in acne's treatment: risks x benefits. *Rev Bras Farm*. Janeiro de 2009;90(3):186–9.
20. Bernardes NB, Andrade PH de S, Santos TG, Lélis BDB, De Sá OR, Araújo LMS, et al. O peeling químico associado à acne vulgar ativa: uma revisão integrativa / Chemical peeling associated with acne vulgar acne: an integrative review. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 30 de Julho de 2021;7(7):75438–66. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/33641>

21. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther* [Internet]. 1 de Janeiro de 2018;31(1):e12571. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12571>
22. Haider A. Treatment of Acne Vulgaris. *JAMA* [Internet]. 11 de Agosto de 2004;292(6):726. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.6.726>
23. Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Zuber S, Balduzzi V, Marchesiello A, et al. Adult Acne Versus Adolescent Acne: A Retrospective Study of 1,167 Patients. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. Janeiro de 2018;11(1):21–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29410726>
24. Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Rev Bras Cienc Solo* [Internet]. Dezembro de 2002;38(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322002000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
25. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic Isotretinoin Therapy Normalizes Exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. Setembro de 2012;132(9):2198–205. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15358772>
26. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza MC, Gilliland KL, Cong Z, Zaenglein AL, et al. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *British Journal of Dermatology* [Internet]. Agosto de 2011;165(2):302–10. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/165/2/302/6644212>
27. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - ParteII. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* [Internet]. 1 de Janeiro de 2011;27(1):66–76. Disponível em: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10822>
28. PORTUGAL. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro [Internet]. 296/98 Portugal; 1998 p. 114–5. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/decreto_lei_20296-98.pdf

29. Zhao J, Wang Y, Jiang L, Mu Y. The application of skin care product in acne treatment. *Dermatol Ther* [Internet]. 22 de Novembro de 2020;33(6). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14287>
30. Bartenjev I, Oremović L, Rogl Butina M, Sjerobabski Masnec I, Bouloc A, Voda K, et al. Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: a clinical study. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. Junho de 2011;20(2):55–62.
31. Levin J, Miller R. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. Agosto de 2011;4(8):31–49.
32. Chilicka K, Gold MH, Nowicka D. Acne vulgaris and the most popular and new cosmetological treatments. *J Cosmet Dermatol*. 16 de Julho de 2023;22(7):1946–50.
33. Zdrada J, Odrzywołek W, Stolecka-Warzecha A, Wilczyński S, Błońska-Fajfrowska B. The influence of cosmetics dedicated to oily and acne-prone skin on skin parameters. *J Cosmet Dermatol*. 10 de Novembro de 2022;21(11):6092–9.
34. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 24 de Novembro de 2018;2019(2). Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009435.pub2>
35. Araviiskaia E, Layton AM, Estebanz JLL, Ochsendorf F, Micali G. The Synergy between Pharmacological Regimens and Dermocosmetics and Its Impact on Adherence in Acne Treatment. Burkhardt CG, editor. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 9 de Agosto de 2022;2022:1–10. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/drpr/2022/3644720/>
36. Araviiskaia E, Lopez Estebanz JL, Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 2 de Janeiro de 2021;32(1):3–10. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2019.1628173>
37. Cannizzaro M V., Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Bianchi L. Reducing the oral isotretinoin skin side effects: efficacy of 8% omega-ceramides, hydrophilic sugars, 5% niacinamide cream compound in acne patients. *Italian Journal of Dermatology and Venereology* [Internet]. Março de 2018;153(2):161–4.

- Disponível em:
<https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2018N02A0161>
38. Kurokawa I, Kobayashi M, Nomura Y, Abe M, Kerob D, Dreno B. The Role and Benefits of Dermocosmetics in Acne Management in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 20 de Julho de 2023;13(7):1423–33. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13555-023-00943-x>
 39. Torraco RJ. Writing Integrative Literature Reviews. *Human Resource Development Review* [Internet]. 25 de Dezembro de 2016;15(4):404–28. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534484316671606>
 40. Reynolds R V., Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de Maio de 2024;90(5):1006.e1-1006.e30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962223033893>
 41. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, Beer F, Berger P, Brugère S, et al. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de Outubro de 2017;177(4):908–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052890>
 42. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ* [Internet]. 2 de Fevereiro de 2016;188(2):118–26. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573753>
 43. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de Maio de 2016;74(5):945-73.e33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897386>
 44. Nast A, Rosumeck S, Erdmann R, Alsharif U, Dressler C, Werner RN. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. Agosto de 2016;30(8):e1–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514933>
 45. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from

- the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127053>
46. Bagatin E, Freitas THP de, Rivitti-Machado MC, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2019;94(1):62–75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726466>
47. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de Setembro de 2016;30(9):1480–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177989>
48. López-Estebarez JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. Março de 2017;108(2):120–31. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731016303313>
49. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. Dezembro de 2023;36:101578.
50. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero-Martín J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:943–51.
51. Ding RL, Zheng Y, Bu J. Physiological and Psychological Effects of Isotretinoin in the Treatment of Patients with Acne: A Narrative Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. Julho de 2023;Volume 16:1843–54.
52. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 26 de Maio de 2022;19(11):6463.
53. Cunliffe WJ, Glass D, Goode K, Stables GI, Boorman GC. A Double-blind Investigation of the Potential Systemic Absorption of Isotretinoin, when Combined with Chemical Sunscreens, Following Topical Application to Patients with Widespread Acne of the Face and Trunk. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2001;81(1):14–7. Disponível em: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/13809>

54. Tahiliani ST, Saraf V V., Jadhav SP, Poojary P V., Vaidya AJ, Sawant S V., et al. Evaluation of effectiveness and tolerability of a moisturiser as an adjuvant to isotretinoin therapy for acne: a real-world evidence. *International Journal of Research in Dermatology*. 23 de Fevereiro de 2023;9(2):67–72.
55. Schachner LA, Alexis AF, Andriessen A, Berson D, Gold M, Goldberg DJ, et al. Insights into acne and the skin barrier: Optimizing treatment regimens with ceramide-containing skincare. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 21 de Novembro de 2023;22(11):2902–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15946>
56. Laquieze S, Czernielewski J, Rueda MJ. Beneficial effect of a moisturizing cream as adjunctive treatment to oral isotretinoin or topical tretinoin in the management of acne. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(10):985–90.
57. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 5 de Setembro de 2017;7(3):293–304. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-017-0185-2>
58. Herane MI, Fuenzalida H, Zegpi E, De Pablo C, Espadas MJ, Trullás C, et al. Specific gel-cream as adjuvant to oral isotretinoin improved hydration and prevented TEWL increase – a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. Setembro de 2009;8(3):181–5.
59. de Lucas R, Moreno-Arias G, Perez-López M, Vera-Casaño Á, Aladren S, Milani M. Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients. *BMC Dermatol*. 11 de Dezembro de 2015;15(1):17.
60. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* [Internet]. Fevereiro de 1995;287(2):214–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF01262335>
61. Leyden JJ. Therapy for Acne Vulgaris. Wood AJJ, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 de Abril de 1997;336(16):1156–62. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199704173361607>
62. Park KY, Ko EJ, Kim IS, Li K, Kim BJ, Seo SJ, et al. The effect of evening primrose oil for the prevention of xerotic cheilitis in acne patients being treated with isotretinoin: a pilot study. *Ann Dermatol*. Dezembro de 2014;26(6):706–12.

63. Reyes-Hadsall S, Ju T, Keri JE. Use of Oral Supplements and Topical Adjuvants for Isotretinoin-Associated Side Effects: A Narrative Review. *Skin Appendage Disord.* Fevereiro de 2024;10(1):1–9.