

Acne: etiopatogenia *

Acne: etiopathogenesis *

Karime Marques Hassun¹

Resumo: Acne é doença inflamatória crônica que acomete a unidade pilosebácea. Sua etiopatogenia está diretamente relacionada à interação de quatro fatores principais: 1. produção de sebo pelas glândulas sebáceas; 2. hiperqueratinização folicular; 3. colonização bacteriana do folículo sebáceo; e 4. liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente.

Palavras-chave: Acne vulgar; glândulas sebáceas; sebo.

Summary: Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Its pathogenesis is centered on the interaction of four major events: 1. sebum production by the sebaceous glands; 2. hyperkeratinization of the follicle; 3. bacterial colonization of the sebaceous follicle; and 4. the release of inflammatory mediators into the follicle and surrounding dermis.

Key words: Acne vulgaris; sebaceous glands; sebum.

ETIOPATOGENIA DA ACNE

Acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea.¹ Acomete os folículos sebáceos, ou seja, as unidades compostas por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pêlo rudimentar.

Inicia-se geralmente na adolescência, e seu aparecimento pode corresponder ao início da puberdade.² A presença de comedões precede a acne inflamatória.³ Sua evolução é caracteristicamente lenta, podendo haver resolução espontânea por volta dos 20 anos de idade.⁴ No entanto, atualmente é cada vez maior a prevalência da acne em adultos, principalmente em mulheres jovens.⁵

Sua importância deve-se a sua alta prevalência. Acomete aproximadamente 80% da população entre 11 e 30 anos de idade.⁷ Outros aspectos bastante relevantes da acne são seu intenso impacto psicossocial e seu grande potencial para evoluir com lesões cicatriciais e desfigurações.⁸

Vários estudos em gêmeos univitelinos evidenciam o fator genético como determinante da suscetibilidade à acne.⁶

O conhecimento dos mecanismos implicados na etiopatogenia da acne visa à melhor compreensão da

ETIOPATHOGENESIS OF ACNE

Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit.¹ It affects the sebaceous follicle; unit constituted by a well-developed sebaceous gland and a rudimentary pilus.

It usually begin in adolescence, and may happen simultaneously to puberty.² Comedones precede inflammatory acne.³ Its evolution is particularly slow, and spontaneous remission may occur around 20 years of age.⁴ However, nowadays, there is an increasing prevalence of acne in adults, mainly young women.⁵

Its importance is due to its high prevalence, affecting approximately 80% of population between 11 and 30 years of age.⁷ Another relevant aspects of acne is its intense psychosocial impact and its great potential to evolve with cicatricial lesions and desfigurement.⁸

Several studies in monozygotic twins, evidenced genetics as a determining factor for acne susceptibility.⁶

Knowledge of the mechanisms implicated in acne etiopathogenesis, means a better understanding of this

Recebido em 15.12.99.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.01.00.

* Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

¹ Médica; Mestre em Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

dermatose e, conseqüentemente, abordagem terapêutica racional e adequada.

Etiopatogenia

São quatro os principais fatores implicados na patogênese da acne, todos profundamente inter-relacionados:⁸

1. Produção de sebo pelas glândulas sebáceas
2. Hiperqueratinização folicular
3. Colonização bacteriana do folículo
4. Liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente

1. Produção de sebo pelas glândulas sebáceas

Para que as glândulas sebáceas se tornem ativas é preciso que haja estimulação pelos hormônios sexuais andrógenos produzidos pelas gônadas e adrenais.¹

Muitos estudos tentam correlacionar a acne com níveis de andrógenos séricos e teciduais. Nos homens com acne há consenso de que não ocorrem alterações nos níveis de testosterona sérica.⁹ No entanto, os dados relativos a mulheres com acne são bastante díspares e ainda inconclusivos. A maior parte dos trabalhos encontrados na literatura revela que na maioria dos casos de mulheres com acne os hormônios andrógenos encontram-se normais e que nas mulheres com algum transtorno androgênico a causa mais comum é a síndrome dos ovários policísticos.^{1,10} Entretanto, não se observa correlação entre síndrome dos ovários policísticos e/ou aumento de níveis séricos de andrógenos e severidade da acne.^{8,11}

O aumento da produção de sebo provoca aumento da taxa de secreção sebácea pela glândula. Sabe-se, atualmente, que essas altas taxas se correlacionam com níveis elevados de severidade da acne.

O aumento da secreção sebácea pode ocorrer por:

1. aumento na produção de andrógenos;
2. aumento da disponibilidade de andrógenos livres;
3. diminuição da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG); ou
4. aumento da resposta do órgão alvo (glândula sebácea):
 - por aumento da atividade da enzima 5 α -redutase (com aumento da forma ativa da testosterona = dihidrotestosterona) na glândula sebácea; ou
 - aumento da capacidade do receptor intracelular (no sebócito) de se ligar ao andrógeno.

O sebo é uma mistura de lipídios, principalmente, colesterol, squaleno, cera, ésteres esteróides e triglicérides.¹² O papel de cada um desses lipídios na patogênese da acne não é totalmente conhecido, mas há evidências de que alterações na composição e/ou na quantidade da secreção sebácea colaborariam no desenvolvimento da doença por alterar tanto a queratinização do ducto glandular quanto a proliferação bacteriana (*Propionebacterium acnes*).¹

Por sua vez, o *Propionebacterium acnes* (*P. acnes*) tem a capacidade de hidrolisar os triglicérides, no ducto da glândula, levando à formação de ácidos graxos livres.¹

Observam-se também na pele acnéica níveis mais elevados de squaleno e ésteres da cera e diminuição de ácidos

dermatosis and, consequently, rational and adequate therapeutic approach.

Etiopathogenesis

There are four main factors implicated in acne pathogenesis; all deeply related to each other:⁸

- 1. Sebum production by sebaceous glands*
- 2. Follicular hyperkeratinization*
- 3. Bacterial colonization of the follicle*
- 4. Release of mediators of inflammation in the follicle and adjacent dermis*

1. Production of sebum by sebaceous glands

Stimulation by androgen sexual hormones is necessary for sebaceous glands to become active.¹

Several studies, try to correlate acne with androgen levels in serum and tissue. In men, most agree that there is no change in serum testosterone levels.⁹ However, data on acne in women are conflicting and inconclusive. Most reports in the literature reveal that, in the majority of cases of women with acne, androgens are normal, and in women with androgenic abnormalities, the most common cause is the polycystic ovarian syndrome.^{1,10} Although, correlation between polycystic ovarian syndrome and/or increased serum levels of androgens and severity of acne is reported.^{8,11}

Augmentation in sebum production provokes an increment in sebaceous secretion by the gland. Actually, it is known that these increased levels are correlated with higher severity of acne.

Increase in sebaceous secretion may occur due to:

- 1. increased androgen production;*
- 2. increased availability of free androgens;*
- 3. decreased sexual hormones binding globulin (SHBG); or*
- 4. increased response of target organ (sebaceous gland):*
 - due to increased activity of 5 α -reductase enzyme (with increase in the active form of testosterone dihydrotestosterone) in sebaceous gland; or*
 - due to increased binding of intracellular receptor to androgen, in the sebocyte.*

*Sebum is constituted by a mixture of lipids, mainly, cholesterol, squalene, wax, esters steroids and triglycerides.¹² The role of each of these lipids in the pathogenesis of acne is unclear, although there are evidences that abnormalities in composition and/or amount of sebaceous secretion would contribute to disease development by changing keratinization of the glandular duct and bacterial proliferation (*Propionebacterium acnes*).¹*

*In addition, *Propionebacterium acnes* (*P. acnes*) is able to induce hydrolysis of triglycerides, in glandular duct, leading to free fatty acids production.¹*

Higher levels of squalenes and wax esters and diminution of fatty acids with some free fatty acids, are

graxos com presença de alguns ácidos graxos livres.^{13,14}

Em modelo animal, já se comprovou diminuição relevante da quantidade de ácido linoléico no sebo, que se correlaciona com o processo da comedogênese.¹

2. Hiperqueratinização folicular

Como já citado, o folículo sebáceo é composto por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pêlo rudimentar. O canal, ou ducto folicular, é composto de duas porções: a mais distal, acroinfundíbulo, contígua à superfície do epitélio e o infrafundíbulo, ou seja, a região entre o epitélio do ducto sebáceo e o epitélio folicular.

A comedogênese, alteração no processo de descamação que ocorre nos queratinócitos do ducto folicular, é o fator central no desenvolvimento da acne e tem esse nome por determinar a formação de microcomedões, que, por sua vez, podem evoluir para comedões fechados (pontos brancos) ou abertos (pontos pretos).

A comedogênese ocorre especificamente no folículo sebáceo. As glândulas sebáceas estão conectadas ao canal folicular principal por meio de ductos sebáceos curtos. Dentro do canal folicular encontram-se escamas de queratina soltas e impregnadas por lipídios. As alterações histológicas mais precoces na acne são leve dilatação do canal folicular, discreta hiperplasia do epitélio folicular e aumento na quantidade da queratina dentro do canal folicular. Essas alterações constituem o chamado microcomedão.

Há nítida correlação entre a severidade da acne e a quantidade desses microcomedões, que refletem a retenção de queratinócitos ductais hiperproliferados.¹⁵

Vários resultados de estudos apontam evidências, demonstrando a hiperproliferação de queratinócitos foliculares na pele com acne. Algumas dessas evidências são a demonstração do aumento de comedões marcados com ³H-timidina¹⁶ e o aumento de queratinócitos ductais marcados com anticorpos anti-Ki-67 (marcador de antígenos nucleares expressos por células nas fases G1 tardia, S, M e G2 do ciclo celular)⁸ tanto em lesões de acne como em folículos normais em áreas de pele com acne.¹⁷

Outros achados de imunocitoquímica sugerem que a anomalia primária que leva à hiperqueratinização não esteja relacionada a alterações na expressão da queratina, e provavelmente a presença de queratina 6, 16 e 17 (K6, 16 e 17 = marcadores de hiperproliferação) em comedões e microcomedões seja secundária a fatores ainda não identificados.¹⁸

Acredita-se que a comedogênese comece na porção inferior do ducto folicular, infrafundíbulo, e esteja relacionada a alguma falha na separação dos queratinócitos ductais, que pode contribuir para sua retenção dentro do lúmen folicular, porém os estudos dos diferentes componentes dos **desmosomas** (relacionados à diferenciação terminal) não apresentam diferenças entre folículos de pele com acne e controles normais.¹⁹

Usando-se marcadores do ciclo celular e da proliferação de queratinócitos (Ki-67) demonstrou-se que tanto os folículos sebáceos normais quanto os comedões apresentam ciclo de crescimento semelhante ao que ocorre com os fios de

observed in acne skin.^{13,14}

*In animal models, significant decrease of linoleic acid in sebum, which is correlated to comedogenesis process, has been demonstrated.*¹

2. Follicular hyperkeratinization

As previously mentioned, sebaceous follicle is composed by a well-developed sebaceous gland and a rudimentary pilus. Follicular channel or duct has two parts: distal, acroinfundibulum, adjacent to epithelium surface, and the infrafundibulum; region between the epithelium of the sebaceous duct and follicular epithelium.

Comedogenesis, which is an alteration in desquamation process in keratinocytes of follicular duct, is the central factor for acne development, and determines microcomedones production, which may evolve to closed (whiteheads) or opened (blackheads) comedones.

Comedogenesis occurs specifically in the sebaceous follicle. Sebaceous glands are connected to the main follicular channel through short sebaceous ducts. Within each follicular channel, free keratin squamae impregnated with lipids may be found. Early histopatologic changes of acne include mild dilatation of follicular channel, discrete hyperplasia of follicular epithelium and increased amount of keratin in the follicular channel. These changes correspond to a microcomedone.

*There is a clear correlation between severity of acne and number of microcomedones, which reflect retention of highly proliferated ductal keratinocytes.*¹⁵

*Several studies demonstrated increased proliferation of follicular keratinocytes in the skin with acne. It has been shown an increase of comedones with incorporated ³H-thymidine¹⁶ and of ductal keratinocytes marked with anti-Ki-67 antibody (marker of nuclear antigens expressed by cells in late G1, S, M and G2 phases of cell cycle)⁸ both in acne lesions and in normal follicles of skin with acne.*¹⁷

*Other immunochemistry findings suggest that the primary abnormality that induce hyperkeratinization is not associated with abnormal keratin expression, and likely, keratin 6, 16 and 17 (K6, 16 e 17 = markers of increased proliferation) in comedones and microcomedones are related to unidentified factors.*¹⁸

*It is believed that comedogenesis begins in the inferior part of the follicular duct, infrafundibulum, and is related to certain defect in the separation of ductal keratinocytes, that may contribute to their retention in the follicular lumen. Although, studies of the different components of **desmosomes** (related to final differentiation) fail to show differences between follicles skin with acne and normal controls.*¹⁹

Using markers of cell cycle and keratinocyte proliferation (Ki-67), it has been demonstrated that normal sebaceous follicles as well as the comedones have similar growth as hair,²⁰ and, therefore, comedones represent a temporary event in the

cabelo,²⁰ e, portanto, os comedões representam uma estrutura temporária na acne, capaz de se refazer em período de duas a seis semanas após sua extração.¹

Um novo conceito de comedogênese relaciona-se à teoria sugestiva que a excreção de produtos pela glândula sebácea ocorra por meio de um conduto tubular acelular organizado (*sebolemmal sheath*), produzido pelas células ductais. Sua ruptura poderia contribuir para a gênese dos comedões.²¹

Possíveis fatores relevantes na indução da hiperproliferação celular folicular:

1. Composição sebácea anormal

Pacientes com acne apresentam menores quantidades de linoleato no sebo,²² o que aumenta a queratinização da parede ductal e torna a parede do comedão mais permeável a mediadores do processo inflamatório por diminuir a função barreira da epiderme.²³

Modelos experimentais sugerem que a participação dos ácidos graxos livres e do esqualeno se daria por provável irritação dos queratinócitos infundibulares e conseqüente liberação de mediadores inflamatórios (IL-1 α), estimulando a comedogênese.²⁴

Queratinócitos infundibulares, isolados, *in vitro*, sob estímulo de IL-1 α desenvolvem hiperqueratinização e descamação, que, histologicamente, são semelhantes às observadas em comedões. O processo de hiperqueratinização pode-se dar de dois modos: por efeito direto nos queratinócitos infundibulares por meio dos receptores para IL-1 α ou por estimulação da liberação de outros fatores de crescimento.²⁵

2. Andrógenos

A enzima 5 α -redutase é responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona, que, por sua vez, modula a secreção sebácea. Já está demonstrada maior atividade da 5 α -redutase, do tipo I, nos queratinócitos infrainfundibulares de indivíduos com acne, o que sugere maior capacidade dessas células em produzir andrógenos ativos.²⁶

A maneira como esses hormônios, produzidos localmente, afetam a queratinização folicular ainda não está determinada.

3. Citocinas

A produção de citocinas pelos queratinócitos ductais também parece provida de relevância. A IL-1 α , indutora da comedogênese, está presente em níveis altos (biológica e patologicamente significantes) em muitos comedões.²⁷

Outros mediadores podem estar envolvidos na hiperqueratinização. Está demonstrada, em modelos *in vitro*, a capacidade do fator de crescimento epidérmico de romper o ducto de comedões.²⁴

4. Flora bacteriana

Provavelmente não participa do processo inicial da comedogênese.

3. Colonização bacteriana do fóliculo

Os três principais microorganismos isolados da superfície da pele e dos ductos das glândulas sebáceas de

*acne process, and may reappear after 2 to 6 weeks after extraction.*¹

*A new concept in comedogenesis is related to the hypothesis that excretion by sebaceous gland occurs through an organized acellular tubular conduct (sebolemmal sheath), produced by ductal cells. Its rupture could contribute to the genesis of comedones.*²¹

Possible significant factors for increased follicular cell proliferation:

1. Abnormal sebum composition

*Patients with acne have decreased amounts of linoleate in sebus,²² what increases keratinization of ductal wall and increases permeability to inflammation mediators, by decreasing the barrier function of the epidermis.*²³

*Experimental models suggest that free fatty acid and squalene involvement is mediated through stimulation of infundibular keratinocytes, and inflammation mediators release (IL-1 α), which stimulates comedogenesis.*²⁴

*Infundibular keratinocytes, isolated in vitro, under IL-1 α stimulation develop hyperkeratinization and desquamation, histologically similar to the observed in comedones. Hyperkeratinization process may happen by two ways: through direct effect on IL-1 α receptors on infundibular keratinocytes or by stimulation of other growth factors release.*²⁵

2. Androgen

*The 5 α -reductase enzyme is responsible for the transformation of testosterone in dihydrotestosterone, which in turn, modulates sebaceous secretion. It has been demonstrated a higher activity of type I 5 α -reductase, in infundibular keratinocytes of individuals with acne, suggesting a higher ability to produce active androgens.*²⁶

It is not established how these local hormones affect follicular keratinization.

3. Cytokines

*Cytokine production by keratinocytes seem to be important. High levels (biologic and pathologically significant) of IL-1 α , a comedogenesis inducer, are detected in several comedones.*²⁷

*Other mediators may be involved in hyperkeratinization. The ability of epidermal growth factor to disrupt the duct of comedones has been demonstrated, in vitro.*²⁴

4. Bacterial colonization

Probably do not participate in the initial process of comedogenesis.

3. Bacterial colonization of follicle

The three main microorganisms isolated from skin surface and ducts of sebaceous glands are Propionibacterium

indivíduos com acne são *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* e *Malassezia furfur*, sendo o primeiro, seguramente, o mais importante.²⁸

Com o início da adolescência e com o surgimento da seborréia (aumento de sebo na pele),²⁹ observa-se significativo aumento na quantidade de *P. acnes*. Porém, não há relação entre o número de bactérias encontrado na superfície da pele e nos ductos das glândulas sebáceas e a severidade da acne.³⁰

O meio ambiente das bactérias é, provavelmente, mais importante do que seu número absoluto no desenvolvimento das lesões de acne. Fatores como tensão de oxigênio, pH e aporte nutricional afetam o crescimento do *P. acnes* e, conseqüentemente, a produção de substâncias ativas (proteases = lipases e fosfatases, entre outras).³¹

As lipases produzidas pelo *P. acnes* são capazes de hidrolisar os triglicérides do sebo, originando ácidos graxos livres que, por sua vez, são comedogênicos, irritam o revestimento folicular e podem levar à ruptura do folículo com liberação de seu conteúdo na derme adjacente.⁸ A partir daí, neutrófilos atraídos pela presença de material intrafolicular na derme ingerem o *P. acnes* sem o destruir. Ocorre produção e liberação de hidrolases, pelo *P. acnes*, que leva à destruição tecidual.³² Há ainda a capacidade do *P. acnes* de ativar o complemento e produzir C5a, outro potente fator quimiotático de neutrófilos.³³

Também há evidências de que as lipases sejam necessárias para que o *P. acnes* se agrupe, o que, provavelmente, facilita a colonização do ducto folicular.³⁴

4. Liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente

O *P. acnes* produz várias enzimas (lipases, fosfatases, por exemplo), todas envolvidas no processo de ruptura folicular e inflamação dérmica. Além das enzimas, produz fatores quimiotáticos para neutrófilos e linfócitos, e, por meio de fragmentos de sua parede celular, estimula macrófagos a produzirem IL-8, IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa, cuja ação conjunta constitui interessante teoria para explicar a presença de células inflamatórias nas paredes dos folículos sebáceos.³⁵

Ainda não são conhecidos todos os fatores envolvidos na gênese do processo inflamatório. Acredita-se que o dano dérmico resulte da difusão de mediadores biologicamente ativos a partir da ruptura do folículo sebáceo.³⁶

Ocorre uma reação imunológica do tipo IV,³⁶ sendo que, nas pápulas (lesões inflamatórias iniciais), as primeiras células inflamatórias observadas são os linfócitos T auxiliares, e, com a evolução da inflamação para formas mais severas, pode ocorrer até uma reação do tipo corpo estranho, com presença de macrófagos e células gigantes.³⁸

Ocorrem aumentos nos títulos de anticorpos anti-*P. acnes*, que se mostram proporcionais à severidade da acne.³⁹ Há ativação do complemento pelas vias clássica e alternativa, e não se detectam imunocomplexos circulantes.³⁷ A imunofluorescência direta de lesões inflamatórias de acne pode apresentar depósitos de imunoglobulina e C3.⁴⁰

Observam-se respostas variadas do hospedeiro à injeção de *P. acnes* na pele.⁴¹ O real significado desses achados ainda é

acnes, *Staphylococcus epidermidis*, and *Malassezia furfur*, being the first the most important one.²⁸

With adolescence onset and seborrhea appearance (increased sebum in the skin),²⁹ a significant increase in P. acnes, is observed. However, there is no relationship between the number of bacteria found on skin surface and in ducts of sebaceous glands and acne severity.³⁰

The proper environment is likely to be more important than the absolute number of bacteria in triggering acne lesions. Factors such as oxygen pressure, pH and nutrition affect P. acnes growth and, consequently, the production of active substances (protease = lipase and phosphatase, among others).³¹

Lipase produced by P. acnes are able to induce triglycerides hydrolyzation, in sebum, and generate free fatty acids, which in turn, are comedogenic, and by irritating the follicle layer may lead to its rupture and release of material in adjacent dermis.⁸ Then, neutrophils are attracted by the intrafolicular material and phagocyte P. acnes. There is production and release of hydrolases by P. acnes, resulting in tissue destruction.³² Also, P. acnes is able to activate the complement pathway and C5a production; another strong chemotactic factor for neutrophils.³³

There is evidence that lipase is needed for P. acnes agglomeration, what probably facilitates the colonization of the follicular duct.³⁴

4. Release of inflammation mediators in the follicle and adjacent dermis

P. acnes produces several enzymes (i.e., lipase, phosphatase), all involved in the process of follicular rupture and dermic inflammation. Besides the enzymes, it produces chemotactic factors to neutrophils and lymphocytes and through its cell wall fragments, stimulates macrophages to produce IL-8, IL-1 β and tumoral necrosis factor alpha, which combined action may explain the presence of inflammatory cells on the wall of sebaceous follicles.³⁵

Not all factors involved in the genesis of inflammation are known. It is believed that dermic injury induces diffusion of biologically active mediators from sebaceous follicle rupture.³⁶

There is a type IV immunological reaction,³⁶ and a predominance of T-helper cells in the papules (initial inflammatory lesion) in the beginning. Then, with inflammation progression to severe forms, a foreign-body reaction with macrophages and gigantic cells, may occur.³⁸

Titles of anti-P. acnes antibodies rise and parallel severity of acne.³⁹ There is an activation of the classical and alternative complement pathways, and no serum immunocomplexes.³⁷ Direct immunofluorescence of inflammatory lesions may show deposits of immunoglobulin and C3.⁴⁰

Host different responses to P. acnes skin injections are observed.⁴¹ The actual meaning of these findings are

desconhecido,¹ embora uma possível explicação para a grande variabilidade da severidade da acne possa estar na intensidade da reatividade do hospedeiro ao *P. acnes*, ou seja, a manifestação da acne se deveria também à hipersensibilidade ao *P. acnes*.⁴²

CONCLUSÃO

Com base nos conceitos apresentados pode-se considerar que os princípios do tratamento da acne devem objetivar: 1. correção do defeito na queratinização folicular; 2. diminuição da atividade das glândulas sebáceas; 3. diminuição da população de *P. acnes* no fóliculo e conseqüente liberação de mediadores inflamatórios; e 4. diminuição do processo inflamatório.

Vários aspectos da patogênese da acne ainda permanecem desconhecidos, porém os novos modelos experimentais de cultura de sebócitos⁴³ e a manutenção da função das glândulas sebáceas *in vitro*⁴⁴ são métodos bastante promissores para o esclarecimento dessas questões.

Perspectivas futuras de tratamento surgem com os recentes avanços obtidos no estudo das glândulas sebáceas, tais como a capacidade do fator de crescimento epidérmico de impedir o crescimento da glândula sebácea ou a capacidade dos estrógenos de inibir a lipogênese em culturas de órgão (*in vitro*).⁴⁵ □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Rook, Wilkinson, Ebling: Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998:1940-82.
- Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford L et al. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 1971;85:119-26.
- Lucky AW, Biro FM, Huster FA et al. *Arch Dermatol* 1991;172:210-6.
- Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1979;1:1109-10.
- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
- Kranning KK, Odland GF. Prevalence, morbidity and cost of dermatological diseases. *J Invest Dermatol* 1979;73:395-513.
- Thiboutot DM. Acne: an overview of clinical research findings. *Dermatologic clinics* 1997;15:97-109.
- Walton S, Wyatt E, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne. A twin study. *Br J Dermatol* 1998;18:393-6.
- Lim LS, James VHT. Plasma androgens in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1974;91:135-43.
- Walton S, Cunliffe WJ, Keczek K et al. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1995;133:249-53.
- Peserico A, Angeloni G, Bertoli P et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989;281:502-3.
- Downing DT, Strauss JS, Pochi PE. Variability in the chemical composition of human skin surface lipids. *J Invest Dermatol* 1969;53:322-7.
- Cotteril JA, Cunliffe WJ, Williamson B et al. Further investigations on the pathogenesis of acne. *Br Med J* 1972;ii:400-6.
- Kellum RL, Strangfeld KE. Acne vulgaris: studies in pathogenesis. Fatty acids of human surface tryglicerids of patients

*unknown,¹ although, a possible explanation for the great variability of acne severity, may be the degree of host response to P. acnes, specifically, acne manifestation would also be influenced by hypersensitivity to P. acnes.*⁴²

CONCLUSION

Based on data presented, one should consider that main objectives of treatment of acne have to be: 1. To fix of follicular keratinization defect; 2. To decrease sebaceous glands activity; 3. To decrease P. acnes population in the follicle and secondary release of inflammation mediators; and 4. To reduce inflammation.

Several aspects of acne pathogenesis remain unknown, although new experimental models of sebocytes culture⁴³ and the maintenance of the function of sebaceous gland function in vitro⁴⁴ are promising methods to clarify these questions.

*New perspectives in the treatment appear with the recent advances in the sebaceous gland studies, such as the ability of the epidermal growth factor to inhibit the sebaceous gland growth or estrogens ability to inhibit lipogenesis in organ cultures (in vitro).*⁴⁵ □

- with and without acne. *J Invest Dermatol* 1972;58:315-8.
- Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. *Br J Dermatol* 1972;87:327-32.
- Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch* 1971;242:12-29.
- Knaggs HE, Holland DB, Morris C et al. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. *J Soc Invest Dermatol* 1994;102:89-92.
- Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. Keratin expression in the pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br J Dermatol* 1996;134:247-56.
- Knaggs HE, Hughes BR, Morris C et al. Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;130:731-7.
- Aldana OL, Holland DB, Cunliffe WJ. The theory of comedone cycling. *J Invest Dermatol* 1997;108:384(abstract 77).
- Gonzales-Serva A. Excretion of sebum is channeled by a keratinous envelope from sebaceous duct origin: the sebolemmal sheath. *J Invest Dermatol* 1997;108:376.
- Stewart ME, Wertz PW, Crahek MO. Relationship between sebum secretion rates and the concentration of linoleate in sebum and epidermal lipids. *Clin Res* 1985;33:684-8.
- Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983;109:191-8.
- Guy R, Green MR, Kealy T. Modelling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996;106:176-82.
- Guy R, Kealy T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatol* 1998;196:32-7.
- Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 α -reductase is greater in the follicular infundibulum compared with epidermis. *Br J Dermatol* 1997;136:166-71.
- Ingham E, Eady A, Goodwin CE et al. Pro-inflammatory levels

- of interleukin 1a-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992;98:895-901.
28. Marples RR. The microflora of the face and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974;62:326-31.
29. Leyden JL, Mcginley KJ, Mills OH et al. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1975;65:382-4.
30. Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. An analysis of sebum excretion rate, bacterial population and the production rate of free fatty acids on human skin. *Br J Dermatol* 1980;103:383-6.
31. Allaker RP, Greenman J, Osborne RH. The production of inflammatory compounds by *Propionibacterium acnes* and other skin organisms. *Br J Dermatol* 1987;117:175-83.
32. Webster GF, Tsai C-C, Leyden JJ. Neutrophil lysosomal release in response to *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1979;72:209 (abstract).
33. Webster GF, Leyden JJ, Nilsson UR. Complement activation in acne vulgaris: consumption of complement by comedones. *Infect Immun* 1979;26:183-6.
34. Gribbon EM, Cunliffe WJ, Holland KT. Interaction of *Propionibacterium acnes* with skin lipids *in vitro*. *J Gen Microbiol* 1993;139:1745-51.
35. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995;63:3158-65.
36. Ingham E, Walters CE, Eady A, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1a production *in vitro*. *Dermatol* 1998;196:86-8.
37. Burkhart CC, Lehmann PF. Absence of circulating immune complexes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;106:120-2.
38. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988;118:651-9.
39. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S15-25.
40. Dahl MGC, McGibbon DH. Complement in inflammatory acne vulgaris. *Br Med J* 1976;2:1383 (letter).
41. Kersey P, Sussman M, Dahl MGC. Delayed skin test reactivity to *Propionibacterium acnes* correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1980;103:651-5.
42. Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to *Propionibacterium acnes*. *Dermatol* 1998;196:80-1.
43. Zoubolis ChC, Xia L, Akamatsu H et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatol* 1998;196:21-31.
44. Guy R, Kealey T. The organ-maintained human sebaceous gland. *Dermatol* 1998;196:16-20.
45. Strauss JS. Sebaceous gland, acne and related disorders – an epilogue. *Dermatol* 1998;196:182-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Karime Marques Hassun
Rua Leandro Dupret, 204 / 11º andar
São Paulo SP 04025-010
E-mail: uniderma@saudetotal.com.br