

RISCOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR: A RESISTÊNCIA DO S.AUREUS PODE SER UM DELES?

Categoria Clínico

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário São Camilo.

AUTORES: Bottura HR¹;

Rua Humberto I 962, Vila Mariana – São Paulo (SP)- 04018.033; (17) 991388556; e-mail: hectorbottura@hotmail.com;

Molina CA¹; Gomes IP¹

ORIENTADORES: Raia DA².

Discentes da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo¹; Médica dermatologista pela Faculdade de Medicina de Rio Preto - FAMERP.²

**RISCOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR: A
RESISTÊNCIA DO S.AUREUS PODE SER UM DELES?**

Categoria Clínico

DESCRITORES: “S.AUREUS”; “RESISTANCE”; “ACNE VULGARIS”

RISCOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR: A RESISTÊNCIA DO S.AUREUS PODE SER UM DELES?

1. INTRODUÇÃO

A acne é um distúrbio dos folículos pilosebáceos no qual as glândulas sebáceas ficam entupidas e inflamadas em decorrência da produção excessiva de secreção. A acne vulgar é um dos tipos dessa foliculose e corresponde a uma das condições dermatológicas mais comuns, afetando até 85% da população adolescente e 40% da adulta⁽¹⁾. As lesões costumam surgir na puberdade em ambos os sexos. Podem ser mínimas, quase imperceptíveis e assim permanecerem durante toda a adolescência. Contudo, em alguns jovens as lesões desenvolvem-se de forma mais evidente e com características polimorfas, de intensidade variável, perturbando a qualidade de vida e desencadeando ou agravando problemas emocionais que podem tornar-se extremamente graves⁽²⁾.

A hipersecreção sebácea e a consequente eclosão da acne ocorre por dois diferentes mecanismos. O primeiro trata-se do aumento dos andrógenos circulantes, sendo pouco freqüente e associado a condições patológicas específicas como síndromes virilizantes, síndrome de Cushing e também como manifestação iatrogênica nas hormonioterapias androgênicas⁽²⁾. Já o segundo mecanismo é o encontrado na acne vulgar associado a fatores genéticos ou constitucionais e envolve a ação periférica do andrógeno, resultando em uma resposta hipersecretória da glândula sebácea⁽²⁾.

O quadro clínico é variável e caracteriza-se pela presença de por comedões, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados preferencialmente na face, ombros e porção superior do tórax. De acordo com o número e características das lesões, definem-se as formas clínicas ou graus da acne vulgar. Desse modo, pode-se classificá-la como acne não-inflamatória (grau I), quando apresenta somente comedões, sem sinais inflamatórios, e acne inflamatória (grau II ao grau V)⁽²⁾. Essa classificação é essencial no momento da definição da terapêutica a ser adotada.

Atualmente uma multiplicidade de tratamentos e produtos encontra-se disponível no mercado, todavia, ainda assim não existe uma fórmula que garanta um benefício a longo prazo para todos os pacientes com acne vulgar⁽³⁾. Devido ao seu caráter recorrente, é essencial uma terapêutica de manutenção e focada muito mais em orientações gerais de cuidados com a pele do que no uso de produtos e fármacos. De modo geral, deve-se orientar a lavagem do rosto com sabonete neutro, evitar o uso de produtos abrasivos e cosméticos em excesso, uso de proteção solar diária e a não manipulação das lesões, prevenindo o agravamento e infecções secundárias⁽⁴⁾.

O tratamento farmacológico inclui opções de terapias tópicas e sistêmicas, e sua escolha deve sempre ser orientada pelo tipo de lesão e sua gravidade. Todos os tratamentos devem ser mantidos pelo período mínimo de dois a três meses para avaliação da resposta⁽⁵⁾. As principais opções tópicas são os retinóides, antibióticos tópicos e peróxido de benzoíla. Os retinóides, como a tretinoína, são benéficos tanto para a acne não inflamatória, quanto para a acne inflamatória e devem ser manejo inicial da maioria dos pacientes e a antibioticoterapia tópica é utilizada em pacientes com acne inflamatória sem indicação de terapia sistêmica⁽⁵⁾. De modo geral, os antibióticos orais são indicados em casos de acne vulgaris classificada como moderada a grave, por apresentarem significativa ação antiinflamatória sobre a *Propionibacterium acnes*. Ademais, a terapia sistêmica está indicada como tratamento alternativo quando outros medicamentos falham ou não são tolerados pelo paciente⁽⁶⁾.

Contudo, ainda que sejam utilizados há muito tempo e em muitos pacientes com acne, já é bem sabido que os antibióticos afetam a diversidade e a composição da microflora bacteriana natural⁽⁶⁾. Atualmente, muitos estudos sugerem que os agentes antimicrobianos utilizados nesse tratamento levam a alterações na flora cutânea e mucosa, como o desenvolvimento de fenótipos resistentes. Estudos mais antigos evidenciaram a resistência contra *P. acnes* e, mais recentemente, um aumento tem sido relatado na colonização de *Staphylococcus aureus*, em especial na mucosa da nasofaringe⁽⁶⁾.

Diante dessas evidências alguns cuidados são recomendados na necessidade de prescrição de antibioticoterapia: (i) a duração do tratamento deve ser limitada a no máximo 4 meses, (ii) sua utilização em monoterapia não está indicada⁽⁵⁾. Além disso, nesse contexto, muitas pesquisas tem surgido com novas alternativas de terapêuticas antimicrobianas e antiinflamatórias para o tratamento da acne, destacando-se o *ácido rosmarínico* (ROA), um polifenol derivado do *ácido caféico* encontrado em diversas plantas⁽³⁾.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a literatura a respeito do desenvolvimento de fenótipos resistentes de *Staphylococcus aureus* associado ao uso de antibioticoterapia no tratamento de acne vulgar.

2.2 OBJETIVOS GERAIS

Identificar as opções terapêuticas no cenário atual da acne vulgar.

Identificar os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento de fenótipos resistentes de *Staphylococcus aureus* associado ao uso de antibioticoterapia no tratamento de acne vulgar.

Avaliar evidências do desenvolvimento de fenótipos resistentes de *Staphylococcus aureus* associado ao uso de antibioticoterapia no tratamento de acne vulgar.

Identificar novas alternativas de terapêuticas antimicrobianas e antiinflamatórias para o tratamento da acne.

3. METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão da literatura utilizando-se a base de dados PubMed. Com os descritores “*S. aureus*”, “*acne*” e “*resistance*” foram encontrados um total de 11 estudos e selecionados 6. Os critérios de inclusão adotados foram “publicação nos últimos 5 anos”(2014 a 2018) e “idioma” (português, inglês e espanhol) e os critérios de exclusão foram “estudos secundários” e “não adequação ao objetivo”. (Fig.1)

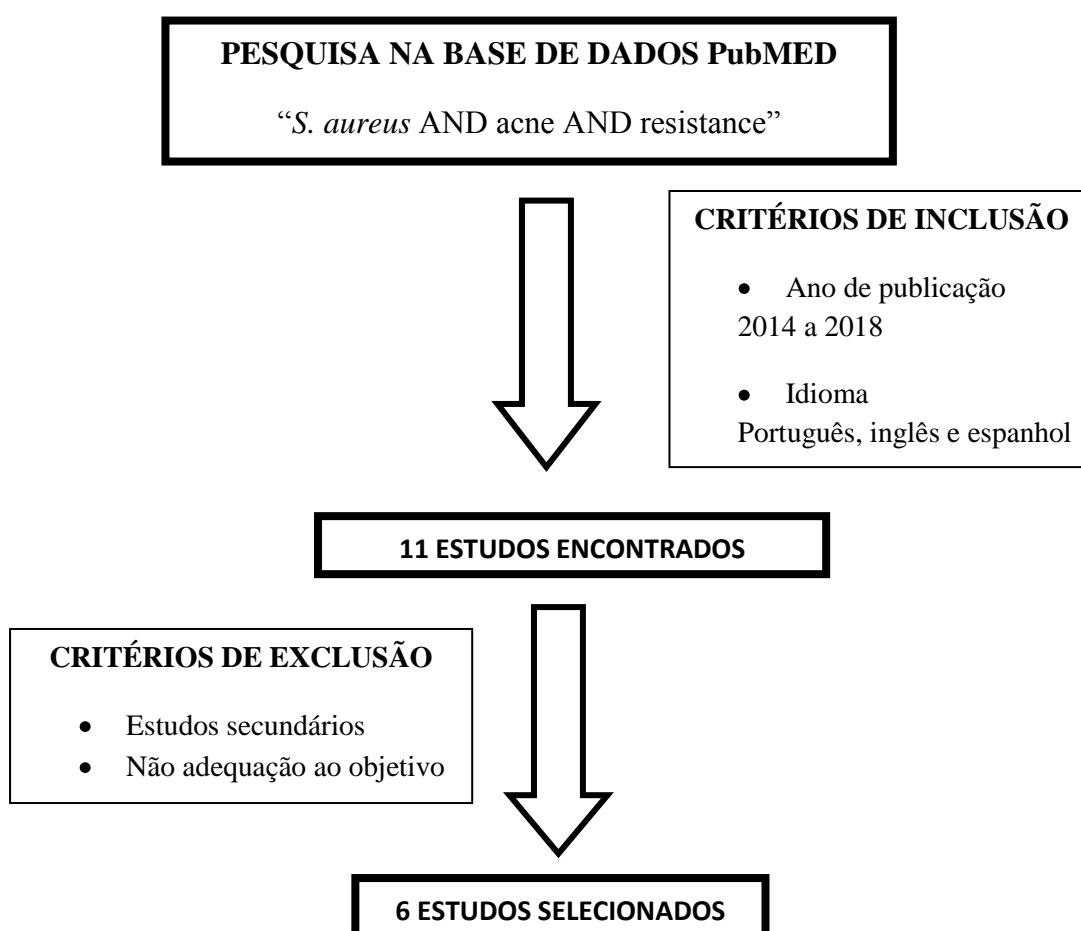


Fig1. Fluxograma de metodologia.

4. RESULTADOS

A antibioticoterapia tópica e/ou oral destaca-se como a terapêutica mais adotada para o tratamento da acne vulgar em suas formas leve e moderada e vários trabalhos têm demonstrado potencial risco de alteração da flora bacteriana.

Já é bem documentada a maior incidência do fenótipo resistente do *Propionobacterium acne* nos pacientes dermatológicos que fazem uso de antibióticos em monoterapia, preferindo-se, assim, a terapêutica combinada com peróxido de benzoila e retinóide tópico.⁽⁷⁾

Entretanto, as alterações fenotípicas de desenvolvimento de resistência do *Staphylococcus aureus* são controversas.

O trabalho de Zhanel e Rosso (2016) mostra que o uso tópico de Dapsona, terapêutica largamente utilizada no tratamento da acne vulgar, é capaz de agir principalmente em micróbios gram positivos, de forma a alterar toda a flora cutânea normal e transitória. Os autores não foram capazes de confirmar, mas suspeitam de que o uso tópico da Dapsona seja, de fato, relacionado com o ganho de resistência, não somente à droga, mas à agentes antimicrobianos quimicamente não relacionados, possivelmente devido a aquisição de plasmídeos que codificam genes que conferem resistência a uma variedade de classes de medicamentos, mesmo que quimicamente não relacionados à Dapsona. O fenótipo resistente a múltiplos medicamentos, explicam os autores, é agora a norma, e não a exceção.⁽⁸⁾

Adetutu et al (2017), explica que a terapêutica antibiótica para o tratamento da acne vulgar está cada vez menos eficaz, possivelmente devido à aquisição de resistência por parte do *S.aureus*. Assim, um antibiograma foi realizado com amostras retiradas de lesões pustulosas de pacientes diagnosticados com acne vulgar. À análise de sensibilidade a agentes antimicrobianos, confirmou-se que as bactérias do gênero *Staphylococcus* encontradas eram resistentes a Clotrimazol, Cloxacilina, Eritromicina, Gentamicina, Augmentin, Streptomicina, Tetraciclina e Cloranfenicol. Os autores alertam para o uso consciente de antibióticos, e sugerem a lavagem diária do rosto com sabões antissépticos.⁽¹⁾

Ao analisar estes efeitos ao uso da tetraciclina, um dos antibióticos de escolha para o tratamento da acne vulgar, Ozuguz et al (2014) concluiu que seu uso prolongado (por período de tempo maior que três meses) altera a flora, levando ao aumento da colonização por *S. aureus*. Em contrapartida, foi observado que a terapêutica com isotretinoína via oral em dose de 0,5mg/Kg diária não é capaz de alterar a flora orofaríngea e nasal. Quanto ao desenvolvimento de resistência, os autores sugerem que o tratamento com tetraciclina seja capaz de desencadear-lo.⁽⁶⁾

Por fim, o autor salienta que muitas das cepas de *S. aureus* já isoladas da cavidade nasal mostraram-se resistentes à clindamicina e eritromicina (40 e 44%, respectivamente), e uma pequena proporção (<10%) era resistente à tetraciclina.⁽⁶⁾

Paradoxalmente, a coorte de Delostet al (2016), que comparou a resistência aos agentes antimicrobianos de bactérias extraídas da microbiota nasal entre indivíduos que faziam tratamento antibiótico para acne vulgar com indivíduos e indivíduos com o mesmo diagnóstico, mas com uma abordagem terapêutica não antimicrobiana. O estudo concluiu que o uso generalizado de antibioticoterapia para o tratamento da acne vulgar diminuiu a taxa de colonização nasal por *S.aureus*, mas não alterou significativamente as taxas de resistência antibiótica das bactérias.⁽⁹⁾

Embora existam outras terapêuticas para o tratamento da acne vulgar, alguns efeitos colaterais acabam por limitar sua eficácia na prática clínica. O Peróxido de Benzoíla é capaz de causar irritação cutânea e pele seca, além de manchar tecidos, como as roupas de cama e pijama. Os retinóides tópicos por vezes causam dermatite de contato por irritante primário, causando eritema e sensação de queimação na pele. Diante deste quadro, ressalta-se a necessidade de desenvolvimento de novas terapêuticas antimicrobianas para a acne, que sejam destituídas do potencial resistogênico do qual são dotadas as drogas antibióticas convencionais. Neste contexto, destaca-se o ácido rosmarínico (ROA), um polifenol fitoterápico derivado do ácido caféico encontrado em diversas plantas. A eficácia do ROA em combater micróbios gram positivos e negativos já foi evidenciada, inclusive no tratamento do *Propionobacterium acnee* *Staphylococcus aureus*.⁽³⁾

5. CONCLUSÃO

Evidências indicam que o uso prolongado de antibióticos em pacientes com acne vulgar pode levar a mudanças na flora bacteriana, principalmente da mucosa nasal e nasofaríngea. Entre estas mudanças, destaca-se o desenvolvimento de cepas resistentes do *Propionobacterium acnee*, mais importante, do *Staphylococcus aureus*.

As drogas de maior risco para o aumento da colonização e desenvolvimento de fenótipos resistentes de *S.aureus*, são eritromicina, clindamicina e tetraciclina quando em uso prolongado de forma sistêmica.

Nesse âmbito, evidenciam-se novas opções antimicrobianas ainda em estudo que parecem interferir de maneira menos nociva na flora natural, como é o caso do ácido rosmarínico, um fitoterápico derivado do ácido caféico.

6. REFERÊNCIAS

1. Adetutu AA, Oritsewehi B, Ikhiwili OM, Moradeke AO, Odochi AS, Adeola OE. Studies on *Staphylococcus aureus* Isolated from Pimples. *Pak J Biol Sci.* 15 de junho de 2017;20(7):350–4.
2. *Dermatologia*. Sampaio & Rivitti, 3ª Ed., 2008. Ed. Artes Médicas.
3. Budhiraja A, Dhingra G. Development and characterization of a novel antiacneniosomal gel of rosmarinic acid. *Drug Deliv.* 18 de agosto de 2015;22(6):723–30.
4. DUNCAN, B. B. et al. (Org.). *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
5. GRABER, M. D. *Treatment of acne vulgaris*. Waltham (MA): UpToDate, 2017. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acne-vulgaris>>. Acesso em: 18 maio 2017.
6. Ozuguz P, Callioglu EE, Tulaci KG, Kacar SD, Balta I, Asik G, et al. Evaluation of nasal and oropharyngeal flora in patients with acne vulgaris according to treatment options. *Int J Dermatol.* novembro de 2014;53(11):1404–8.
7. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf.* janeiro de 2013;12(1):39–51.
8. Zhanel GG, Rosso JQD. Activity of Dapsone versus Community and Hospital Pathogens from the CANWARD Study. 2016;9(3):6.
9. Delost GR, Delost ME, Armile J, Lloyd J. *Staphylococcus aureus* carriage rates and antibiotic resistance patterns in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* abril de 2016;74(4):673–8.