



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MONARA CELINA MATOS DA SILVA

**A IONTOFORESE COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
DE ACNE E CICATRIZES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RECIFE
2024**

MONARA CELINA MATOS DA SILVA

**A IONTOFORESE COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
DA ACNE E CICATRIZES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina TCC 2 como
parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em farmácia, da
Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle
Cristine Almeida Silva de Santana.

RECIFE
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Monara Celina Matos da.

A IONTOFORESE COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO DA ACNE E CICATRIZES: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA / Monara Celina Matos da Silva. - Recife, 2024.

42 : il., tab.

Orientador(a): Danielle Cristine Almeida Silva de Santana

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

10.

1. Iontoforese. 2. Acne. 3. Cicatrizes. I. Santana, Danielle Cristine Almeida
Silva de . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Aprovada em: 22/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA
Data: 27/03/2024 09:59:32-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br FERNANDO JOSE MALAGUENO DE SANTANA
Data: 27/03/2024 10:36:42-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Fernando José Malageño de Santana
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br STEPHANYE CAROLYNE CHRISTINO CHAGAS
Data: 22/03/2024 19:50:31-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dra. Stephanye Carlyne Christino Chagas
(Examinadora)
Pharmapele

Profa. Msc. Marina Maria Barbosa de Oliveira
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

“Deus não é capaz de me inspirar desejos irrealizáveis.”

— Santa Teresinha de Lisieux. Histórias de Uma Alma.

AGRADECIMENTOS

Ao Bom Deus que, como um pastor, me guiou desde o início das minhas escolhas profissionais, ainda que eu, como uma ovelha perdida, tivesse engrenado por um caminho diferente. Sob os cuidados do Seu infinito amor, fui levada ao curso de farmácia e pude, nele, encontrar sentido.

Aos meus pais, que com muito suor, puderam me proporcionar o que de mais valioso poderiam: possibilidades. À mainha (Maria das Graças) agradeço, em especial, pela força, firmeza e zelo transmitidos ao longo de toda a vida, pelos sacrifícios para que eu pudesse estar na graduação, por entender minhas ausências, cansaços e fazer com que eu me sentisse amada em meio ao processo cansativo do curso. A painho (Norival Inácio), que tanto me amou e apoiou, me levou a todos os “primeiros dias”, e, infelizmente, não pode estar comigo na conclusão deste ciclo, agradeço pelo suor e sacrifício, por mim e nossa família, me ensinando, que o que há de mais valioso na vida, encontramos dentro de casa. À Nayara, minha irmã, que sempre me esperou chegar em casa, quando à noite, e me ama incondicionalmente. A Thierry, meu companheiro de quatro patas que me acalenta com ronronados e carinhos.

Ao meu marido (Aldair), que ao longo dos quase 10 anos comigo me incentivou a buscar os meus sonhos e, durante toda graduação me apoiou de todas as formas, me impulsionando à frente e mostrando que para me ver feliz e realizada, seria capaz de tudo. Agradeço pelo apoio, especialmente nesta reta final, para que eu pudesse me dedicar a finalizar esta etapa.

A Suelen, que partilha a descoberta da vida comigo há tantos anos, vibra comigo cada conquista como se fossem suas, sorri o meu sorriso e chora comigo meus choros.

Aos meus amigos de curso, Débora, Estevão e Lucas, que aliviaram e tornaram leves os dias difíceis e dividiram o fardo comigo. A graduação não seria a mesma sem vocês. Espero que nossos caminhos continuem se cruzando ao longo da vida, e sempre nos lembremos de como fomos felizes nesses 5 anos.

Aos Mentalmente Instáveis, que tanto me deram alegrias e permanecem em minha vida, mesmo após a troca de curso. Sou grata por cada um.

À Amanda Thalya, por permanecer comigo até o fim. À Eveliny, pelas caronas, risadas e apoio. Vocês são parte de mim.

À minha professora orientadora, Danielle Santana, que aceitou e me acolheu para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pela paciência e dedicação.

RESUMO

A pele é o maior órgão do corpo humano, desempenhando funções essenciais como regulação de temperatura e proteção. Ela é composta por glândulas sebáceas e sudoríparas, responsáveis pela produção de sebo e suor, respectivamente. Alterações na produção de sebo podem levar a condições como acne, influenciadas por fatores hormonais, microbiológicos e imunológicos. A acne é uma condição multifatorial que afeta a qualidade de vida e autoestima dos indivíduos, envolvendo fatores como mediadores inflamatórios, queratinização da pele, alterações hormonais e colonização bacteriana, principalmente pela *Cutibacterium acnes*. O tratamento da acne é individualizado e pode envolver diversas classes de medicamentos, com o tratamento tópico sendo comum para casos leves a moderados, embora possa apresentar efeitos adversos. As cicatrizes também são patologias comuns, especialmente as fibroproliferativas, como hipertróficas e quelóides, que resultam da produção excessiva de colágeno durante a cicatrização. O tratamento dessas cicatrizes pode ser desafiador e incluir remoção cirúrgica, laserterapia, entre outros. A iontoforese, uma técnica não invasiva e de baixo risco que utiliza corrente elétrica para aumentar a permeação de fármacos na pele, surge como uma opção promissora no tratamento da acne e de cicatrizes, permitindo uma entrega mais eficaz de medicamentos no local afetado. Visando identificar a segurança e eficácia do tratamento, este trabalho tem como objetivo identificar, através de uma revisão integrativa da literatura, as evidências clínicas que justificam o emprego da iontoforese no tratamento de quadros de acnes e/ou cicatrizes fibroproliferativas. A revisão foi realizada por meio de buscas em três bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Web of Science, utilizando os seguintes descritores de saúde: iontoforese, iontophoresis, acne, pele, skin, tratamento, treatment, cicatrizes e scars, utilizando o operador booleano AND. A seleção dos estudos foi realizada através da leitura dos títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Nos estudos selecionados, foi realizada a leitura criteriosa do texto na íntegra, interpretando os resultados. Foram identificados 293 estudos, sendo 5 incluídos na revisão. Esta revisão mostra que a iontoforese associada de tratamentos medicamentosos aumenta a permeabilidade de fármacos utilizados, potencializando a eficácia terapêutica. As evidências clínicas deste uso, no entanto, ainda são escassas, evidenciando a necessidade de mais investigações acerca do seu uso.

Palavras-chave: Iontoforeses. Acne. Cicatrizes. Tratamento. Revisão Integrativa.

ABSTRACT

The skin is the largest organ in the human body, performing essential functions such as temperature regulation and protection. It is composed of sebaceous and sweat glands, responsible for the production of sebum and sweat, respectively. Changes in sebum production can lead to conditions such as acne, influenced by hormonal, microbiological, and immunological factors. Acne is a multifactorial condition that affects individuals' quality of life and self-esteem, involving factors such as inflammatory mediators, skin keratinization, hormonal changes, and bacterial colonization, mainly by *Cutibacterium acnes*. Acne treatment is individualized and may involve various classes of medications, with topical treatment being common for mild to moderate cases, although it may present adverse effects. Scars are also common pathologies, especially fibroproliferative ones, such as hypertrophic and keloid scars, resulting from excessive collagen production during healing. The treatment of these scars can be challenging and may include surgical removal, laser therapy, among others. Iontophoresis, a non-invasive and low-risk technique that uses electric current to increase drug permeation into the skin, emerges as a promising option in the treatment of acne and scars, allowing more effective delivery of medications to the affected area. In order to identify the safety and efficacy of the treatment, this work aims to identify, through an integrative literature review, the clinical evidence justifying the use of iontophoresis in the treatment of acne and/or fibroproliferative scar conditions. The review was conducted through searches in three databases: Pubmed, Virtual Health Library (VHL), and Web of Science, using the following health descriptors: iontophoresis, acne, skin, treatment, scars, and applying the Boolean operator AND. Study selection was carried out by reading titles and abstracts, applying inclusion and exclusion criteria. In the selected studies, a careful reading of the full text was performed, interpreting the results. 293 studies were identified, with 5 included in the review. This review shows that iontophoresis combined with drug treatments increases the permeability of the drugs used, enhancing therapeutic efficacy. Clinical evidence for this use, however, is still scarce, highlighting the need for further research on its use.

Palavras-chave: Iontophoresis. Acne. Treatment. Integrative Review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 A Pele	12
3.2 A acne	13
3.3 Tratamento da Acne	15
3.3.1. Tratamento tópico da acne	16
3.4. Cicatrizes	18
3.5. Tratamento de Cicatrizes	20
3.6. Permeação dos fármacos através da pele	21
3.7 Iontoforese	22
3.8. Revisão Sistemática Integrativa	25
4 METODOLOGIA	27
4.1 Questão norteadora	27
4.2 Busca na Literatura	27
4.3 Identificação e seleção dos estudos	27
4.4 Categorização dos estudos selecionados	28
4.5 Avaliação e Interpretação dos resultados	28
4.6 Apresentação da Revisão Integrativa	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1 INTRODUÇÃO

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, constituindo cerca de 16% do peso corporal, e apresenta função de regulação de temperatura e proteção do corpo. Dentre a sua composição, a pele possui glândulas sebáceas e sudoríparas, cuja função é, respectivamente, produção de sebo e suor. (Junqueira e Carneiro, *et al* 2017; Leonardi *et al.*, 2002). Alterações na produção de sebo podem ter origem multifatorial, como alterações hormonais, proliferação microbiana e imunomodulação, que geram quadros de acne, em decorrência da inflamação do folículo (Hazarika, 2019).

A acne é um quadro patológico multifatorial, que leva a sintomas que afetam a qualidade de vida e autoestima dos acometidos. O impacto que a dor, coceira, vermelhidão e protuberância, comuns nos quadros de acne, causam aos pacientes, reforça que essa patologia vai além de questões estéticas. O surgimento da acne está relacionado a diversos aspectos, sendo 4 os principais fatores envolvidos: alterações nos mediadores inflamatórios, mudanças da queratinização da pele, alterações hormonais e colonização do folículo piloso por bactérias, sendo a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) a mais comum (Do *et al.*, 2009; Jeremy *et al.*, 2003; Kurokawa *et al.*, 2009).

O tratamento da acne, atualmente, conta com variadas opções terapêuticas, e é definido de acordo com a avaliação clínica do paciente, cujo objetivo é identificar a severidade da doença, fatores predisponentes e possíveis interferências medicamentosas. Além disso, as consequências desta patologia, tais como cicatrizes e hiperpigmentação afetam diretamente a autoestima do paciente. Não é possível determinar um único tratamento, sendo necessário, muitas vezes, utilizar diversas classes farmacológicas. (Costa e Bagatin, 2020; Williams *et al.*, 2012).

O tratamento tópico tem se mostrado efetivo em muitos casos de acne leve a moderada, utilizando fármacos em monoterapia ou associações. Medicamentos à base de peróxido de benzoíla, tretinoína e antibióticos tópicos são frequentemente utilizados no tratamento acneico. No entanto, efeitos adversos como irritação local e resistência bacteriana são obstáculos que necessitam ser melhorados neste tipo de tratamento (William *et al.*, 2012).

As cicatrizes, por sua vez, também são recorrentes na população mundial. As cicatrizes fibroproliferativas, como as hipertróficas e queloides, são caracterizadas

pela produção excessiva de colágeno no local da lesão, durante o processo de cicatrização, levando à dor e prurido. (Asilian et al., 2006) O tratamento desse tipo de cicatriz é considerado difícil, uma vez que a pele torna-se endurecida, não facilitando a permeação dos fármacos. Assim, os tratamentos mais frequentes são a remoção cirúrgica, laserterapia, crioterapia, corticoterapia local, entre outros. Devido à semelhança entre os quadros de cicatrizes hipertróficas e quelóides, o tratamento é, comumente, o mesmo. (Bouzari et al., 2007.)

A iontoforese é uma técnica de administração de fármacos, através da aplicação de corrente elétrica, considerada não invasiva e de baixo risco. Através da corrente elétrica aplicada, a técnica aumenta a permeação de fármacos no local de aplicação, sendo uma forma de driblar a resistência da pele. Portanto, a iontoforese amplia os efeitos do tratamento, por permitir que maiores quantidades de ativos cheguem ao local, se comparada com a aplicação tópica desses medicamentos. O método consiste na deposição do fármaco no eletrodo ativo, seguida de aplicação de corrente elétrica no sentido do eletrodo ativo (em contato com o fármaco) para o eletrodo de retorno, favorecendo, assim, a penetração do ativo através do estrato córneo. No tratamento da acne, a iontoforese pode apresentar vantagens por favorecer a permeação de ativos, melhorando a eficácia do tratamento.

Assim, até o presente momento, não é possível encontrar revisões integrativas com objetivo de avaliar o uso da iontoforese para o tratamento de acne e cicatrizes. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo reunir informações acerca da eficácia e segurança da iontoforese associada a medicamentos tópicos, no tratamento da acne, de modo a ampliar a compreensão desta alternativa terapêutica, conferindo melhorias nos protocolos de tratamento atuais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar, através de uma revisão integrativa, a eficácia e segurança da iontoforese associada à medicamentos tópicos, no tratamento de quadros de acne e cicatrizes.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar o problema e definir a questão norteadora da revisão integrativa;
- Realizar uma busca bibliográfica nas bases de dados;
- Identificar e selecionar os estudos que atendam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos com relação à temática proposta;
- Categorizar as publicações científicas selecionadas quanto ao protocolo realizado;
- Analisar e interpretar de forma criteriosa os resultados clínicos quanto à questão norteadora;
- Apresentar os resultados da revisão integrativa

3 REFERENCIAL TEÓRICO

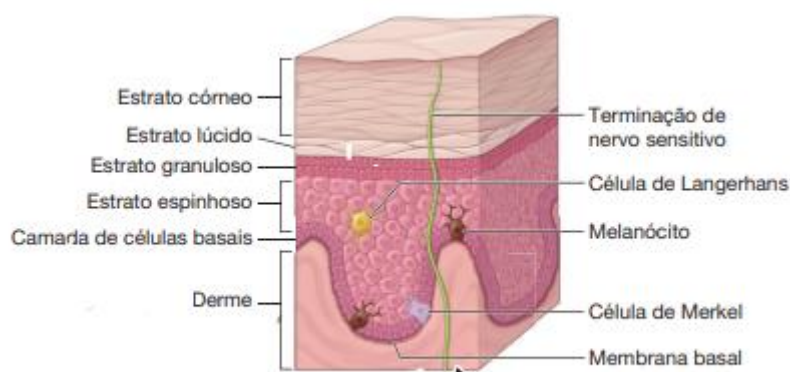
3.1 A Pele

Constituindo cerca de 16% do peso corporal, a pele é caracterizada como o maior órgão do corpo humano. Composta por 2 camadas, derme e epiderme, a pele desempenha funções como controle de temperatura, proteção contra desidratação, agentes químicos e organismos patogênicos. A pele possui pH ácido, oscilando entre 4,6 e 5,8, favorecendo a proteção contra microrganismos. Esse pH é mantido em decorrência da atividade tamponante que as secreções cutâneas apresentam, sendo assim, alterações de pH podem levar ao favorecimento de patologias cutâneas (Junqueira e Carneiro, 2017; Leonardi *et al.*, 2002).

A epiderme é avascular, formada por queratinócitos, cuja origem se dá na camada basal e que migram para a superfície, caracterizando o estrato córneo ou camada córnea. Estão presentes também os melanócitos e células de Langerhans, produzindo melanina e atuando como iniciadoras do sistema imunológico, respectivamente. Por fim, as células de Merckel, encontradas entre a epiderme e a derme, ligam-se às terminações nervosas e atuam como receptores de pressão e tato. Assim, podem se caracterizar como ponte entre a pele e o sistema nervoso (Bernardo *et al.*, 2019).

A derme é constituída por tecido conjuntivo, e altamente rica em colágeno e elastina, atua conferindo a sustentação da epiderme. Possui vasos sanguíneos, terminações nervosas, bem como folículos e glândulas. Assim, é através da derme que a pele recebe os nutrientes necessários (Venus, Waterman, McNab, 2010). Os folículos pilosos são invaginações da epiderme, que ancoram os pelos e permitem a chegada de nutrientes a cada um. As glândulas sebáceas, por sua vez, estão situadas na derme, e os ductos geralmente desembocam no folículo piloso, levando, assim, à denominação folículo pilossebáceo. Na figura 1, a seguir, é possível observar a diferença histológica entre as camadas da pele.

Figura 1: estrutura da pele.



Fonte: Bohjanen, 2015.

3.2 A acne

A acne é uma patologia de origem multifatorial, caracterizada pela inflamação do folículo pilossebáceo, oriunda de alterações hormonais, proliferação microbiana, imunomodulação, entre outras. Quanto aos fatores que levam ao surgimento da acne, quatro são os principais envolvidos: mediadores inflamatórios, mudanças na queratinização da pele, alterações hormonais e colonização do folículo por *C. acnes*). Os linfócitos CD4⁺ e macrófagos atuam aumentando a vascularização pilossebácea, o que leva a hiperqueratinização do folículo. Essa alteração defeituosa dos queratinócitos gera a formação do comedão, enquanto o aumento da produção sebácea induz a secreção de Interleucina 1, favorecendo processo inflamatório. As glândulas sebáceas produzem, além do sebo, substâncias antimicrobianas, variando desde neuropeptídeos, a lipídios antibacterianos (Jeremy *et al.*, 2003; Kurokawa *et al.*, 2009).

O estresse também tem sido estudado quanto à sua influência no desenvolvimento de acnes, e essa relação pode estar ligada ao hormônio liberador de corticotropina. A vitamina D também atua como regulador da produção fisiológica de sebo, assim como IGF-1, e substâncias lipídicas como esqualeno, muito presente em produtos cosméticos atualmente. Alterações na produção desses fatores estão ligadas, diretamente, com o fato de que cada glândula sebácea funciona como órgãos endócrinos individuais. Assim, alterações na produção dessas substâncias fazem com que haja produção de sebo excessiva, bem como contribuem para a hiperqueratinização (Kurokawa *et al.*, 2009; Williams *et al.*, 2011; Zouboulis *et al.*, 2008).

Os folículos com comedões tornam-se um ambiente favorável para a colonização e inflamação causada por *C. acnes*, devido à presença de lipídios. Essa produção aumenta pela lipogênese favorecida pelo microrganismo e atmosfera

anaeróbia. A resistência dessa bactéria tem sido amplamente estudada e nota-se o impacto causado ao tratamento com agentes antimicrobianos (Coenye *et al.*, 2008). Estudos *in vitro* sugerem que algumas cepas parecem formar um biofilme dentro dos folículos, aumentando a resistência do microrganismo até mesmo ao tratamento via oral com agentes antibacterianos (Ozolins *et al.*, 2004).

A prevalência da acne tende a ser maior em adolescentes, devido à puberdade, cujos níveis hormonais afetam a produção de sebo, surgindo em meninas mais cedo, porém em maior intensidade em meninos. Segundo Harris, 2016, a acne afeta de 75% a 98% dos adolescentes entre 16 e 18 anos. Na idade adulta, os índices chegam a 40% dos homens e 54% das mulheres acima dos 25 anos (Harris, 2016). Além disso, pessoas com Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) e resistência à insulina, mostram-se mais propensas ao aparecimento de acne na idade adulta (Hazarika, 2019; Williams *et al.*, 2011).

Esse quadro patológico leva a sintomas que afetam a qualidade de vida e autoestima dos acometidos. O impacto que a dor, coceira, vermelhidão e protuberância, comuns nos quadros de acne, causam aos pacientes, reforça que essa patologia vai além de questões estéticas. Um estudo realizado por Do *et al.*, em 2009, com 513 alunos entre 13 e 16 anos cursando o ensino médio em uma escola localizada em Seul, observou que cerca de 41% dos alunos relataram sofrer algum problema com acne, indo desde estresse a distúrbios em relações interpessoais.

Quanto ao tipo de acne, não há critérios bem definidos para determinação da gravidade. Por isso, no Brasil são utilizados protocolos internacionais baseados na classificação pelas características da lesão, como tipo, quantidade e forma delas. Assim, é possível classificar a acne em cinco graus, conforme descrito no quadro 1:

Quadro 1: Classificação da acne

Nível	Característica	Lesão	Gravidade	Tipo de Inflamação
I	Comedogênica	Comedões (cravos)	Leve	Não Inflamatória
II	Pápulo-pustular	Pápulas (espinhas) e pústulas	Moderada	Inflamatória
III	Nodular	Nódulos	Moderada a Severa	Inflamatória
IV	Conglobata	Cistos	Severa	Inflamatória
V	Fulminante	Cicatrizes	Severa	Inflamatória

Fonte: adaptação de Batista; Fonseca, 2016.

O grau I apresenta lesões conhecidas popularmente como cravos, são classificadas como comedões, que podem apresentar-se da forma aberta, com coloração escurecida e, a forma fechada, com coloração esbranquiçada. A partir do grau II, há a presença de inflamação nas lesões, sendo as lesões do tipo II classificadas como moderadas e são conhecidas como espinhas (Costa *et al.*, 2007; Vieira; Ferreira, 2020).

Nos demais graus, ocorrem lesões nodulares. O grau III é ainda considerado moderado a severo, porém, os graus IV e V são classificados como severos. O grau IV apresenta além das pápulas e pústulas, abscessos pustulentos. Por fim, o grau V é o mais crítico dos cinco, levando a um processo inflamatório severo, formação de cicatrizes e é, potencialmente, fatal (Costa *et al.*, 2007; Vieira; Ferreira, 2020).

3.3 Tratamento da Acne

O tratamento de cada quadro de acne é definido a partir da avaliação clínica do paciente, com base na severidade da doença, fatores predisponentes, além do poder aquisitivo do paciente (Goodarzi, 2020; Jung, 2013). Devido às características multifatoriais da acne, não é possível definir um único tratamento, sendo a abordagem realizada em várias frentes, como tratamentos tópicos, orais, cirurgias e terapia fotodinâmica, em combinação ou isoladamente (Costa e Bagatin, 2020; Gollnick, 2007; Williams *et al.*, 2011).

3.3.1 Tratamento Sistêmico

O tratamento sistêmico da acne conta com antiinflamatórios, antibióticos, contraceptivos e terapia retinóide. Os antibióticos são opções reservadas à acnes de grau severo, ou localizadas no tronco, ou que não respondem ao tratamento tópico, porém não há evidências claras de que alguma classe é mais eficaz que outra, bem como doses maiores, sendo definida a classe farmacológica através da análise dos efeitos adversos mais comuns, bem como a preferência do paciente. O uso oral de antibióticos tem sido bastante questionado devido às preocupações com resistência, tendo em vista, principalmente, que o uso é feito em doses baixas por longos períodos de tempo. (Ozolins *et al.*, 2004; Patel *et al.*, 2010)

Os contraceptivos orais combinados contêm estrogênio e progestágeno e são frequentemente prescritos para mulheres, devido à ação do estrogênio na supressão da atividade das glândulas sebáceas. Por outro lado, os contraceptivos só com progestágeno tendem a intensificar o quadro clínico e devem ser evitados, embora ainda não esteja claro o mecanismo de ação envolvido. A terapia hormonal, portanto, deve ser utilizada em mulheres sem anomalias endócrinas que ofereçam risco quando associada (Gollnick *et al.*, 2003; William *et al.*, 2011).

O tratamento com isotretinoína oral apresenta melhores resultados, chegando a cerca de 85% de cura clínica. As melhores respostas são observadas com doses diárias de 1mg/kg ao dia, e é geralmente reservada aos casos de acnes nodulocísticas ou resistentes às outras terapias. No entanto, a isotretinoína causa pele seca, sangramento nasal, infecções secundárias, piora inicial das lesões, fotossensibilidade, além de ser teratogênica. Assim, apesar de apresentar tamanha eficácia, o uso deve ser controlado e restrito (Wessels *et al.*, 1999; William *et al.*, 2011).

3.3.2 Tratamento tópico da acne

O tratamento tópico tem se mostrado efetivo para o tratamento de acne leve, em monoterapia ou associado ao tratamento oral. Devido à grande variedade de ativos utilizados no tratamento, frente à origem multifatorial da doença, o uso tópico de substâncias como os derivados da vitamina A, antibióticos e peróxido de benzoíla são os mais frequentemente utilizados. (Williams *et al.*, 2011)

O Peróxido de Benzoíla é utilizado para casos de acne leve a moderada, possui atividade, principalmente antimicrobiana, reduzindo a colonização dos folículos pelo

C. acnes, porém também atua como anti-inflamatório e reduzindo a hiperqueratinização folicular. Embora atue sobre a colonização bacteriana, não oferece o risco de resistência bacteriana à longo prazo, como os antibióticos. Isto acontece pois o mecanismo de ação do Peróxido se dá através da oxidação de compostos orgânicos presentes na parede celular bacteriana, destruindo-a e levando à morte do microrganismo. O uso do Peróxido de Benzoíla costuma ser feito isoladamente ou em associações com retinóides tópicos, ácidos ou antibioticoterapia. O embasamento para o uso, está associado ao menor custo apresentado, e no histórico de segurança, quando comparados a outros ativos. Além disso, o fármaco possui ação queratolítica, cuja consequência é a desobstrução dos poros e diminuição da formação dos comedões, reduzindo a posterior formação de acne. O Peróxido de Benzoíla, no entanto, ainda pode causar irritação local inicial que tende a diminuir com o tempo. O uso recomendado é de 2,5 a 5%, devido ao baixo potencial de irritação associado à eficácia, além de associações com retinóides tópicos (Williams *et al.*, 2012).

Os retinóides são ativos derivados da vitamina A, que possuem atividade normalizando a descamação do epitélio folicular, além de exercer atividade anti-inflamatória. No entanto, são contraindicados para gestantes, devido ao potencial teratogênico envolvido. Os principais retinóides utilizados para o tratamento da acne são: tretinoína e adapaleno. O uso tópico está relacionado tanto para o tratamento dos casos de acne leves, além da manutenção após o quadro clínico ter sido controlado. Os retinóides também podem ser utilizados em casos graves de acne, mais comumente em associação com o Peróxido de Benzoíla, ácido azelaico e/ou antibióticos (William *et al.*, 2012; Yentzer *et al.*, 2009). Ensaio clínicos demonstraram que os retinóides são eficazes no tratamento da acne, reduzindo tanto os comedões quanto às lesões inflamatórias. No entanto, doses elevadas podem causar irritação (Ogé, Broussard e Marshall, 2019). O adapaleno é um retinóide menos irritativo e mais bem tolerado, pois produziu melhor resposta terapêutica com menor irritação em um estudo de 1998, realizado por Cunliffe e colaboradores, que comparou o adapaleno 0,1% gel com a tretinoína 0,05% gel.

Os antibióticos tópicos são utilizados pela ação direta nos microrganismos patogênicos encontrados nas lesões. Os mais frequentes são a clindamicina e eritromicina. A monoterapia com antibióticos tópicos não é indicada, pela maior possibilidade de desenvolver resistência bacteriana. O uso de antibióticos tópicos é

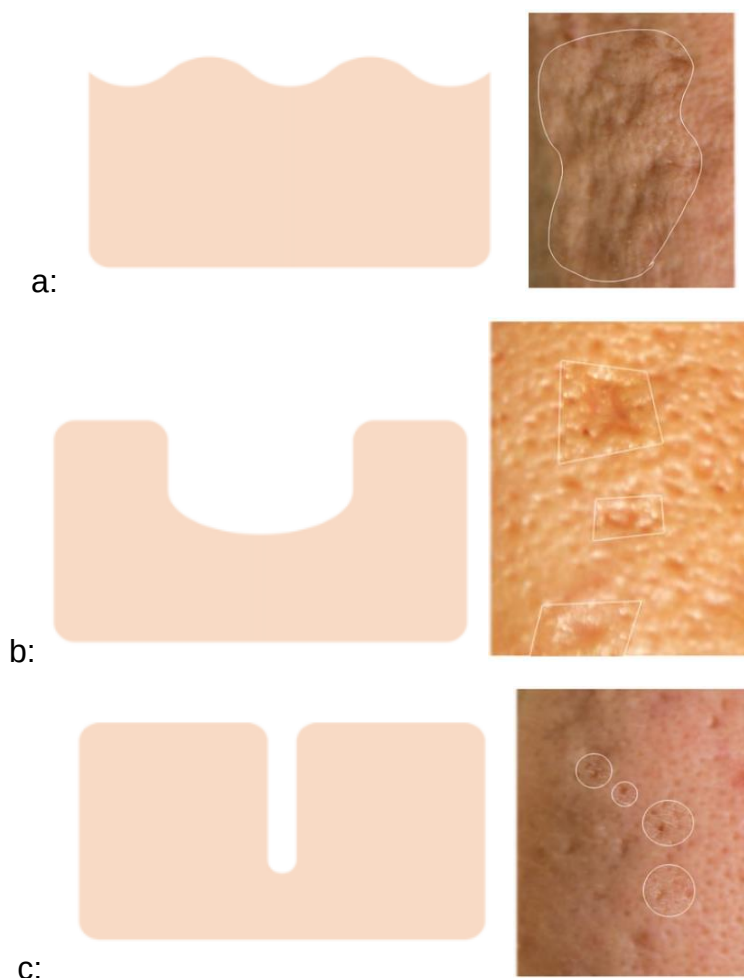
recomendado para acne leve ou moderada, mas sempre associada a retinóides tópicos, Peróxido de Benzoíla ou ácido azelaico. Estudos realizados em 2008, por Simonart e Drimax, concluíram que a eritromicina apresenta eficácia diminuída nos últimos anos, sugerindo o surgimento de cepas resistentes de *C. acnes*. Em 2016, Zaenglain, *et al.*, reforçaram a necessidade de cuidados no manejo dos antibióticos, tendo em vista a crescente resistência microbiana associada ao uso. Dentre os efeitos adversos que podem ocorrer estão eritema, descamação, ressecamento e ardor (Drimax *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2012).

3.4. Cicatrizes

O processo cicatricial faz parte da fisiologia humana, como forma de reparo tecidual após uma lesão. Segundo Brito e Pádua (1990), a lesão pode ser provocada por diversas formas, e o processo de reparação pode ocorrer com restabelecimento total ou parcial da integridade da pele. A cicatrização da ferida pode ser definida por uma série de eventos biológicos cujo objetivo é a preservação da vida (Brito e Pádua, 1990).

Como fatores que prejudicam a cicatrização, tem-se corpos estranhos, tecidos necróticos, isquemia e tensão na lesão. As cicatrizes podem ser classificadas em atróficas, hipertróficas e quelóides. As cicatrizes atróficas são caracterizadas pela perda de colágeno e gordura subcutânea na derme, ocorrendo com frequência como consequência da acne (Allgayer, 2015; Avram *et al.*, 2008). Podem ser classificadas como *Ice pick*, *rolling* ou *boxcar*, conforme mostrado na figura 2. Já as cicatrizes hipertróficas e quelóides, possuem como característica a proliferação exagerada de fibroblastos na derme após lesão tecidual, levando ao excesso de colágeno nos tecidos. Até as 4 semanas após a injúria, ocorre um desequilíbrio no processo de produção e quebra de colágeno, levando ao aumento da produção de forma superior à capacidade de atuação da collagenase. A ferida então, se expande, elevando-se sobre a pele, formando este tipo de cicatriz, conforme mostrado na figura 3.

Figura 2: tipos de cicatrizes atróficas. 2a: tipo *rolling*, 2b: *boxcar*, 2c: *ice-pick*.



Fonte: adaptado de Allgayer, 2014; Werneck, 2019.

Figura 3: cicatrizes fibroproliferativas. 3a: cicatriz hipertrófica; 3b: quelóide



Fonte: Farkas, *et al.*, 2012.

Uma cicatriz hipertrófica é limitada ao local da lesão, enquanto uma quelóide alastra-se além do local da lesão original, sendo essa, a principal diferença entre as

duas formas (Gawkrödger, 2002; Grabb e Smith, 1984). É comum a consideração de que ambas as formas de cicatrizes são expressões fenotípicas do mesmo distúrbio fibropatogênico, assim, ambas são denominadas de cicatrizes fibroproliferativas. (Hochman, *et al.*, 2012; Kose O, 2008).

As cicatrizes fibroproliferativas são mais frequentes em indivíduos de pele escura, bem como é mais prevalente em países de clima temperado ou tropical, mostrando-se uma relação entre a exposição solar e o distúrbio. (Hochman *et al.*, 2012; O'Sullivan, *et al.*, 2005). O local de surgimento também é um fator importante, sendo mais comum o surgimento em locais mais alongados pelos movimentos corporais, como articulações, tórax, escápula e abdome. Enquanto raramente ocorrem no couro cabeludo e região anterior da perna, devido ao baixo alongamento. Este fato está associado à piora da inflamação da lesão, em decorrência do estiramento da pele, favorecendo, assim, o surgimento dessas cicatrizes (Ogawa, 2012, 2020).

As cicatrizes, independente do tipo, podem ser um fator preocupante para os pacientes, diminuindo a auto-estima e qualidade de vida. Assim, busca-se, constantemente, encontrar formas de diminuir os impactos sociais desse quadro.

3.5. Tratamento de Cicatrizes

O tratamento das cicatrizes deve levar em consideração a gravidade das lesões, os objetivos do profissional, expectativas do paciente e efeitos colaterais, sejam eles físicos, psicológicos ou emocionais, além de medidas de prevenção. Diversas são as opções atuais para a melhoria das lesões, que podem ser usadas isoladamente ou combinadas, a depender do local, tipo e extensão da cicatriz, apesar disto, os objetivos, na maioria das vezes, sejam diminuir os sintomas associados às cicatrizes, ao invés da resolução completa (Allgayer, 2014; Rivera, 2008).

Os *peelings* químicos consistem na aplicação de um ou mais agentes esfoliantes na pele, destruindo parte da epiderme e/ou derme, a depender da profundidade, favorecendo a posterior regeneração tecidual. Assim, há a melhoria da textura da pele, assim como cor, e cicatrizes atróficas e hipertróficas (Araújo e Mejia, 2013). Os *peelings* de média profundidade e *peelings* profundos, são indicados para o tratamento de cicatrizes, porém não são recomendados para peles escuras, bem como para pacientes com quadros de rosácea, seborréia, dermatite atópica e outros (Allgayer, 2014; Rendon *et al.*, 2010).

A dermoabrasão e microdermoabrasão, são utilizadas com o objetivo de remover mecanicamente a epiderme e a derme superficial média. A reepitelização da pele ocorre a partir dos anexos da derme. Não são indicados para pacientes com cicatrizes hipertróficas ou quelóides, pois podem promover a estimulação do colágeno dérmico. (Kede, *et al.*, 2009; Khunger, 2008) Outro procedimento é o de microagulhamento, que funciona por meio de microfuros na derme que estimulam a produção de colágeno. Possui um período de recuperação curto de 2 a 3 dias, e pode ser indicado para peles escuras, por apresentar menor risco de hiperpigmentação, no entanto, é contra indicado em caso de cicatrizes hipertróficas e quelóides (Doddaballapur, 2010; Fife, 2011).

As opções de tratamento para cicatrizes incluem o uso de lasers, os quais podem ser classificados como ablativos, fracionados ou não ablativos. Estes dispositivos atuam de três maneiras distintas: por meio da ablação tecidual, que remove o estrato córneo e as camadas mais superficiais da epiderme; por meio de ondas fotomecânicas, que convertem energia luminosa em energia mecânica; e através do *resurfacing* não ablativo, que provoca rupturas na barreira cutânea por meio de lesões térmicas e físicas. No entanto, os lasers ablativos apresentam inúmeros efeitos adversos, que levam os pacientes a buscar outras alternativas. O laser não ablativo apresenta menos efeitos adversos, porém ação limitada, enquanto os lasers *resurfacing* fracionados atualmente são os mais utilizados pela possibilidade de controlar a profundidade alcançada, levando a menores efeitos adversos (Allgayer 2014; Saraiva, *et al.*, 2018).

3.6. Permeação dos fármacos através da pele

A administração tópica de fármacos apresenta diversas vantagens, principalmente quanto à capacidade de atingir o local de tratamento sem risco significativo de absorção sistêmica e, consequentemente, efeitos colaterais sistêmicos. A administração de fármacos através dessa via conta com registros desde as primeiras civilizações do mediterrâneo. O acesso à circulação sem sofrer com o mecanismo de primeira passagem é uma das várias vantagens desta via, além da natureza não invasiva, indolor e de fácil administração (Bos & Meinardi, 2000; Morrow *et al.*, 2007).

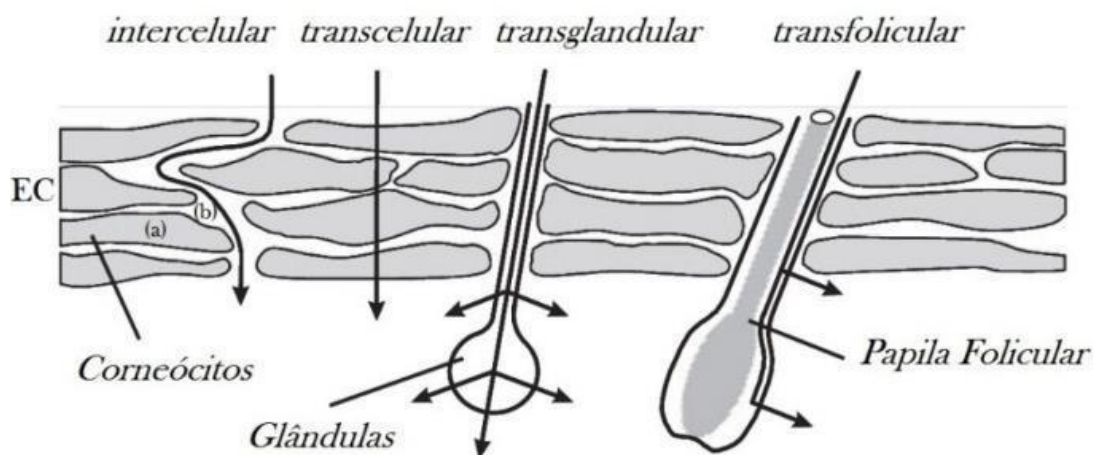
A permeação do estrato córneo ocorre por difusão passiva, através de rotas transepidérmicas e transapendiculares, conforme ilustrado na figura 4. A via transepidérmica é composta por duas vias: a transcelular e a intercelular. Na via

transcelular, os fármacos necessitam atravessar os corneócitos que contém queratina, cuja característica aquosa favorece a passagem de medicamentos hidrofílicos. No entanto, as substâncias precisam atravessar também o envelope lipídico que conecta as células aos lipídios intersticiais. Assim, o medicamento sofre o processo de partição, além da difusão (Morrow *et al.*, 2007).

A via intercelular é caracterizada pela passagem do fármaco através da matriz lipídica intercelular, assim a passagem de fármacos com propriedades lipofílicas torna-se mais oportuna. No entanto, essa via apresenta desvantagens devido ao arranjo dos corneócitos, que formam um caminho tortuoso para a passagem dos fármacos. Assim, moléculas menores são mais favorecidas nesta via. (Dokka *et al.*, 2005)

A permeação através das rotas transpendiculares utiliza os anexos da pele, como as glândulas e folículos. Os anexos presentes na pele fornecem uma via contínua para o transporte de medicamentos, mas a permeação de substâncias não é facilitada por este fato. Os folículos capilares e ductos sudoríparos são pequenos, porém com característica aquosa, o que permite a passagem de fármacos pequenos e hidrofílicos. Já as glândulas sebáceas são preenchidas de sebo com características lipídicas, que vai facilitar a passagem de fármacos lipofílicos. Portanto, a via transpendicular se torna mais favorável para moléculas polares e íons. (Dokka *et al.*, 2005; Morrow *et al.*, 2007)

Figura 4: Vias de permeação cutânea.



Fonte: adaptado de Rodrigues, 2016.

3.7 Iontoforese

A iontoforese é uma técnica de administração de fármacos através da aplicação de corrente elétrica. É utilizada corrente monofásica direta e contínua, por meio de eletrodos, ânodo (positivo) e cátodo (negativo), sob os quais, o medicamento é aplicado, a depender da sua natureza iônica. É uma técnica considerada não invasiva e de baixo risco, que possibilita a aplicação de diversos compostos através da pele e membranas biológicas, além de favorecer a restauração das propriedades de barreira da pele, sem causar dano ou irritação (Nolan, *et al.*, 2003; Rigby *et al.*, 2015).

O método consiste na deposição do fármaco em sua forma ionizada ou não, em contato com o eletrodo ativo - aquele que contém o medicamento -, seguida de aplicação da corrente elétrica na direção do eletrodo ativo para o eletrodo dispersivo - aquele que direciona o fármaco. Assim, o medicamento vai ser repelido pelo eletrodo ativo e atraído pelo eletrodo dispersivo, favorecendo a permeação na pele, após transpor o estrato córneo (Panchagnula *et al.*, 2000; Rigby *et al.*, 2015).

A iontoforese favorece, principalmente, o transporte pela via alternativa, transapendicular, devido à baixa resistência ao transporte das substâncias. Portanto, na iontoforese, o estrato córneo deixa de ser a principal barreira para a permeação dos ativos (Barry, 2002; Gratieri *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2005). A iontoforese também propicia o transporte de ativos pela via intercelular. Segundo Fatouros *et al.*, (2006) a aplicação de corrente elétrica forma poros aquosos e o enfraquecimento dos desmossomos, facilitando a penetração das substâncias na pele.

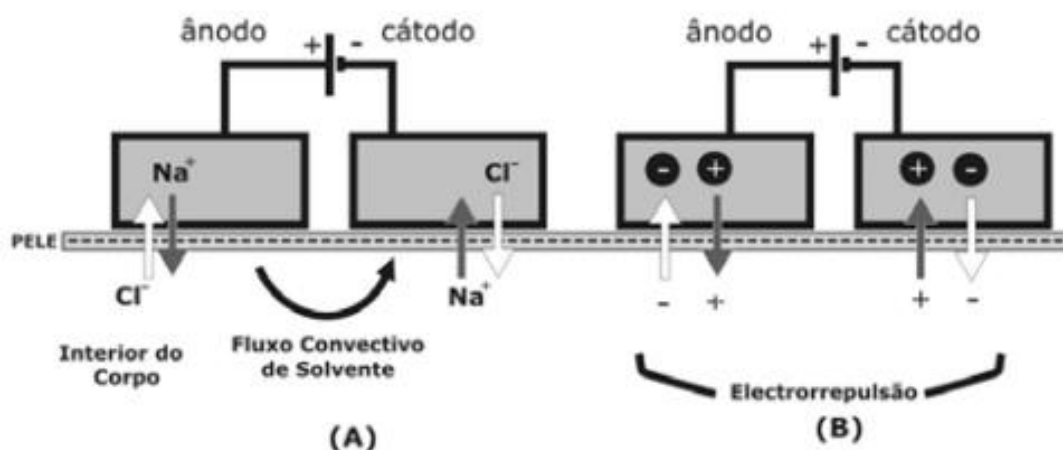
Existem dois mecanismos de transferência de elétrons na eletroforese. O primeiro deles é a eletrorrepulsão (figura 5b), que parte do conceito de repulsão de cargas elétricas iguais. Ou seja, os fármacos carregados são depositados no eletrodo de mesma polaridade, assim, serão repelidos em direção ao eletrodo oposto. Neste método é possível a competição entre íons, visto que os íons endógenos passam a ser atraídos e/ou repelidos pelo eletrodo, de forma a diminuir o fluxo das moléculas do fármaco. Por isso, é necessário a otimização do processo, utilizando soluções específicas com baixa condutividade, eletrodos apropriados, entre outros cuidados, para que esses íons não se tornem interferentes relevantes (Gratieri, *et al.*, 2008; Liatsopoulou *et al.*, 2022).

Outro mecanismo utilizado na eletroforese, é a eletrosmose (fig. 5a), onde um fluxo de solvente é impulsionado pela diferença de potencial elétrico, e o campo

elétrico gerado faz com que os íons livres da membrana carregada migrem em direção ao eletrodo de carga oposta, transportando consigo moléculas de água. A direção desse fluxo depende, diretamente, da carga da membrana biológica, e na pele, em pH fisiológico, ocorre do ânodo para o cátodo. Este mecanismo é ideal para moléculas solúveis em água, neutras ou de maior tamanho, como peptídeos. Esse comportamento é possível pois segundo Guy *et al.*, (2000), a pele possui pH em torno de 4,0-4,5, e em pH acima deste, possui carga negativa. Essa característica favorece que o transporte de cargas ocorra no sentido ânodo-cátodo, ao aplicar corrente elétrica, visto que há a tendência de neutralizar a carga negativa da membrana. Ou seja, fisiologicamente, a pele favorece o transporte de íons Na^+ sobre Cl^- , devido às propriedades seletivas da membrana celular, o que gera um gradiente eletroquímico e consequentemente, o fluxo convectivo de solvente, que pode carrear moléculas solvatadas. Assim, esse mecanismo favorece a migração de moléculas grandes, que possuem baixa mobilidade elétrica devido ao volume em que ocupam (Liatsopoulou *et al.*, 2022.).

Os mecanismos ocorrem simultaneamente, um prevalecendo sobre o outro, a depender da carga do local de aplicação. Assim, é possível manipular a entrega iontoforética através do pH da formulação.

Figura 5 - Mecanismos de transporte transdérmico. (A) Eletrosmose; (B) Eletrorrepulsão.



Fonte: Gratieri *et al.*, 2008.

Alguns fatores afetam o transporte cutâneo de fármacos por iontoforese, como a concentração do ativo, peso molecular, propriedades eletrolíticas, pKa do fármaco e pH da formulação. Assim como outras vias de administração, o aumento da concentração do ativo tende a aumentar sua absorção; não sendo diferente para a iontoforese. Entretanto, em sais, menores concentrações favorecem maior dissociação, ou seja, menores concentrações são mais frequentes, variando entre 1 a 10%. Com relação à polaridade e tamanho do íon, essas propriedades afetam a penetração cutânea, assim, cátions pequenos apresentam maior permeabilidade que íons maiores. No tocante à forma como o princípio ativo encontra-se na formulação, o pH tem a maior participação, pois alterações no pH da formulação afetam diretamente à proporção de moléculas em estado ionizado. Como citado anteriormente, a pele, em condições fisiológicas, apresenta pH em torno de 4,0-4,5, favorecendo a transferência de íons negativos. Dessa forma, pode-se afirmar que alterações no pH da pele, também influenciam na penetração iônica (Gratieri *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2005).

3.8. Revisão Sistemática Integrativa

A revisão sistemática integrativa foi definida por Pearson, em 2001, como “uma aplicação de estratégias científicas que limitam o viés de seleção de artigos avaliada com espírito crítico e sintetiza todos os estudos relevantes em um tópico específico”. Ou seja, visa sintetizar e analisar criticamente todo conhecimento acerca de um tema delimitado, através de dados teóricos e experimentais anteriormente publicados. (Botelho *et al.*, 2011)

A abordagem sistemática integrativa tem como base a Prática Baseada em Evidências (PBE), cujo objetivo é proporcionar a organização e sistematização de evidências presentes na literatura através da definição de um problema clínico ou questão norteadora, busca de dados e interpretação minuciosa dos artigos selecionados. (Galvão, *et al.*, 2004).

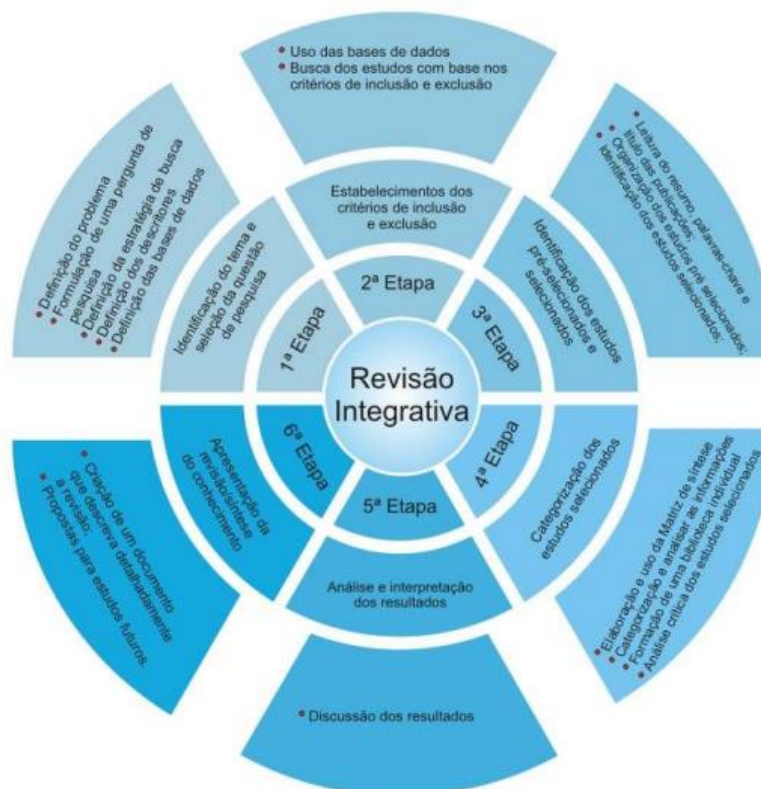
A revisão sistemática integrativa segue seis etapas previamente definidas, que permitem a sistematização da busca e a reprodutibilidade da pesquisa e estão dispostas na figura 6.

A primeira etapa consiste na identificação do tema e elaboração da questão norteadora, embasando, portanto, o raciocínio teórico e estabelecendo definições

encontradas anteriormente. Após a definição da questão norteadora, é necessário a definição dos descritores e bancos de dados (Broome, 2006). A segunda etapa consiste no estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, direcionando, assim, os resultados que o autor encontrar. A terceira etapa caracteriza-se pela identificação dos estudos, ou seja, a leitura dos artigos encontrados, através do fluxo de leitura: título, resumo e, por fim, o texto completo, a fim de selecionar os estudos que se encaixam nos critérios anteriormente definidos (Botelho, 2011).

A quarta etapa tem como objetivo documentar as informações importantes extraídas dos artigos incluídos na revisão. A documentação deve ser feita de forma clara e de fácil leitura (Broome, 2006). A quinta etapa é a análise e interpretação dos resultados encontrados nos estudos, ressaltando a importância e necessidade da elaboração de forma clara e objetiva na etapa imediatamente anterior. Por fim, a sexta etapa consiste na apresentação da revisão, de forma que possibilite a replicação do estudo. Assim, a revisão integrativa permite que os leitores avaliem os resultados encontrados. É, segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), um trabalho de extrema importância, já que produz impacto devido ao acúmulo do conhecimento existente sobre a temática pesquisada.

Figura 6 : etapas da elaboração da revisão integrativa



Fonte: Botelho, 2011

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática integrativa. Sendo assim, a metodologia da pesquisa foi realizada a partir das seguintes etapas:

4.1 Questão norteadora

O presente trabalho busca abordar o uso da técnica da iontoforese no tratamento da acne, a partir de buscas em bases de dados sobre estudos clínicos que fundamentam a aplicabilidade da técnica nesta patologia, tendo como pergunta norteadora a seguinte: “Quais as contribuições da iontoforese como adjuvante no tratamento medicamentoso dos quadros de acne e cicatrizes?”.

4.2 Busca na Literatura

A pesquisa foi realizada por meio de busca por artigos científicos em bases de dados, seguida de leitura e análise criteriosa dos estudos encontrados. Foram definidos como critérios de inclusão artigos publicados nos idiomas inglês e português, sem restrição de ano de publicação que tenham sido realizados estudos clínicos associando a iontoforese com tratamento medicamentoso para acne e cicatrizes. Como critérios de exclusão, foram definidos estudos de revisão de literatura, teses e dissertações, estudos em animais, estudos que abordam outras patologias e aqueles que não tratam a acne e cicatrizes de acordo com o objetivo da revisão.

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Web of Science. Conforme consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram definidos os seguintes descritores: iontoforese, *iontophoresis*, acne, *acne*, pele, *skin*, tratamento, *treatment*, cicatrizes e *scars*. A estratégia de busca baseou-se em associações desses termos utilizando o operador booleano AND.

4.3 Identificação e seleção dos estudos

Na primeira etapa de seleção, os artigos encontrados foram avaliados quanto ao título e em seguida quanto ao resumo, selecionados a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, para que fossem enquadrados no tema do presente estudo, além de responder à pergunta norteadora. Os estudos que não alcançaram

esses objetivos foram excluídos, assim como os estudos duplicados. Na etapa seguinte, foi realizada a leitura na íntegra dos estudos pré-selecionados. Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, além de responder à pergunta norteadora, foram incluídos na revisão.

4.4 Categorização dos estudos selecionados

A categorização dos artigos encontrados foi realizada conforme análise crítica do texto na íntegra. Os estudos foram agrupados quanto ao ano e ao fármaco utilizado em associação à iontoforese.

4.5 Avaliação e Interpretação dos resultados

A avaliação e interpretação dos resultados foram realizados conforme análise crítica e categorização dos estudos selecionados.

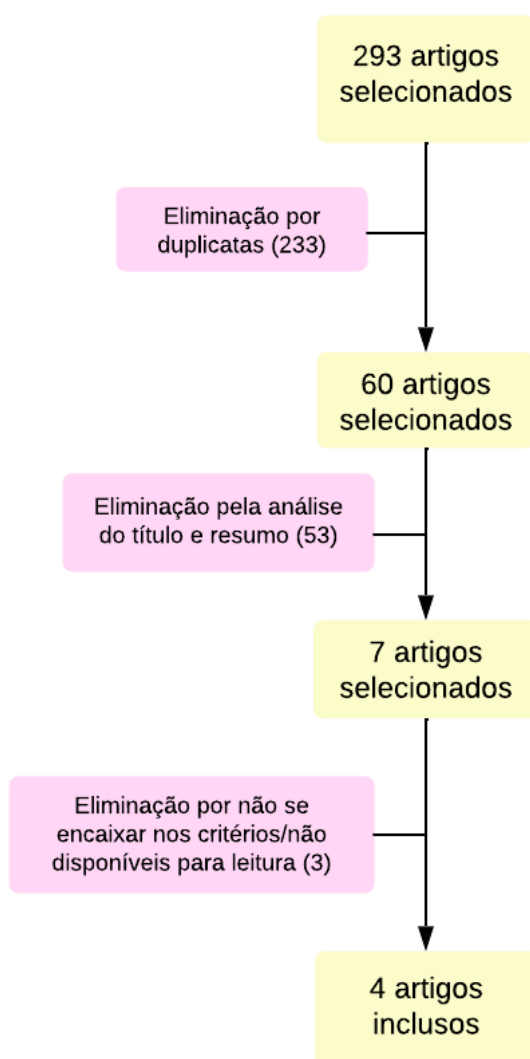
4.6 Apresentação da Revisão Integrativa

A apresentação do resultado foi realizada através da elaboração deste trabalho, contendo todas as etapas realizadas na revisão e os principais resultados encontrados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Web of Science, com os descritores iontoforese, *iontophoresis*, pele, *skin*, tratamento, *treatment*, cicatrizes e *scars*, associando esses termos ao operador booleano AND, alcançou um total de 293 artigos, sendo 138 relacionados ao tratamento de cicatrizes e 155 ao tratamento da acne. Após a eliminação dos artigos em duplicata e avaliação dos títulos, foram selecionados 60 artigos para leitura do resumo, dos quais 7 foram selecionados para leitura completa, dentre os quais, 4 foram incluídos na revisão, conforme mostra a figura 7.

Figura 7: fluxograma de seleção dos artigos encontrados



Fonte: a autora

Na Tabela 1 estão apresentadas informações importantes referentes aos seis estudos incluídos na revisão.

Tabela 1: Dados referentes aos estudos incluídos na revisão.

Título	Autores	Ano	Ativo	N	Duração
Adjuvant alternative treatment with chemical peeling and subsequent iontophoresis for postinflammatory hyperpigmentation, erosion with inflamed red papules and non-inflamed atrophic scars in acne vulgaris.	Ichiro KUROKAWA, Naoki OISO, Akira KAWADA.	2016	Ácido glicólico, Gel hidratante, DL-alfa-fosfato de tocoferol	31	12 semanas
Tretinoin-iontophoresis in atrophic acne scars	Jolanta B. Schmidt, MD, Peter Donath, MD, Johanna Hannes, MD, Sylvia Perl, MD, Renate Neumayer, MD, and Angelika Reiner, MD Ano: 1999	1999	Gel de tretinoína 0,025%	32	12 semanas
New tratment of atrophic acne scars by iontophoresis with estriol and tretinoin	J.B. SCHMIDT, M.D., M. BINDER, M.D., W. MACHEINER, M.D., AND CHRISTIAN BIEGLMAYER, PH.D.	1997	Estriol e tretinoína	42	12 semanas
Treatment of keloid and hypertrophic scars by iontophoretic transdermal delivery of tranilast	Sadayuki Shigeki, Teruo Murakami, Noboru Yata e Yoshikazu Ikuta	1996	Tranilast	22	12 semanas

Fonte: a autora

A partir da análise dos artigos incluídos na revisão, foi possível observar que 3 deles utilizaram a iontoforese para tratar cicatrizes de acne, enquanto apenas um utilizou para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides, cuja origem

independem da acne. Além disso, pôde-se notar que um deles utilizou a iontoforese após aplicação de peeling químico, um utilizou tretinoína e estriol, outro utilizou apenas gel de tretinoína e um utilizou o medicamento Tranilast. Também é possível observar que, embora a busca tenha sido realizada até 2023, 75% dos estudos datam da década de 1990, enquanto apenas 25% é recente, datando de 2016. Esses dados mostram a necessidade de mais estudos atuais sobre a viabilidade da técnica.

Referente ao número de participantes dos estudos clínicos, houve uma variação de 15 a 46 pacientes. Com relação à duração dos ensaios, todos os estudos duraram 12 semanas. Quanto ao gênero e idade, não geraram alterações estatisticamente significativas.

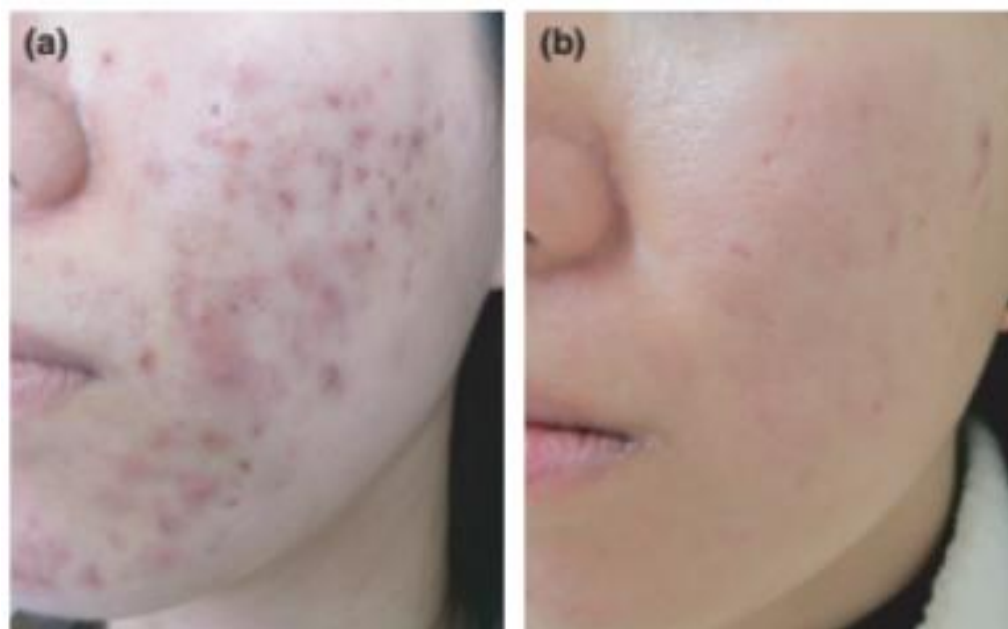
As evidências encontradas sugerem que o uso da iontoforese para o tratamento da acne, cicatrizes de acne e cicatrizes fibroproliferativas atua melhorando os tratamentos tópicos estabelecidos atualmente, pois atua aumentando a concentração dos fármacos no local de ação, conforme descrito sobre a técnica na literatura, para outras aplicações.

O estudo realizado por Kurokawa *et al*, em 2016, teve como público alvo pacientes com acne ativa, cicatrizes atróficas decorrentes da acne e hiperpigmentação pós inflamatória (HPI). Foi utilizado peeling de ácido glicólico e subsequente iontoforese com um gel composto por um *blend* de vitaminas, sendo elas: vitamina C, A, E, B5 além de beta caroteno ou DL-alfa fosfato de tocoferol somado à 2-fosfato 6-palmitato de ascorbila (APPS), a fim de melhorar a permeação destas substâncias. Os pacientes foram tratados de 3-4 vezes em intervalos de 1-2 meses, e foram obtidas fotografias clínicas para avaliar o efeito do tratamento.

Os pacientes foram avaliados quanto à HPI e às cicatrizes atróficas não inflamadas, de acordo com o relatório global de um investigador, que classifica a melhoria em uma escala de 6 pontos, conforme mostra o quadro 3. No tocante à HPI, os 32 pacientes apresentaram esta condição, a melhoria encontrada foi de: 26 pacientes (81,25%) alcançaram resultado excelente, 3 (9,37%) alcançaram resultado bom, 2 (6,25%) alcançaram resultado justo e apenas 1 (3,12%) não alcançou nenhum resultado. Quanto às cicatrizes atróficas não inflamadas, 20 dos 32 pacientes apresentavam esta condição, dos quais 5 deles (%) apresentaram resultado excelente, 6 (%) resultado bom, 4 (%) justo e 5 (%) não apresentaram melhora. Já com relação à gravidade da acne, os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios de classificação para a gravidade da acne no Japão (Hayashi *et al.*, 2008) e

foi possível observar que houve redução de 2 graus em 7 casos, um grau em 19 casos e nenhuma alteração em 5 casos. Na figura 8 é possível observar a melhoria de um dos casos estudados.

Figura 8: cicatrizes, HPI, e pápulas de acne antes (a) e após (b) o tratamento avaliado.



Fonte: Kurokawa, 2016.

Quadro 3: avaliação quanto à melhoria da HPI e cicatrizes atróficas

Pontos	Melhoria (%)	Classificação
4	100 - 75	Excelente
3	74 - 50	Bom
2	49 - 25	Justo
1	24 - 1	Pobre
0	0	Péssimo

Fonte: adaptado de Kurokawa *et al.*

Com relação aos efeitos adversos, foram observados em 4 casos, sendo eles apenas leve vermelhidão e irritação local. Porém, o estudo permitiu o uso de fármacos concomitantemente para o tratamento da acne, tais como adapaleno, antimicrobianos

tópicos e sistêmicos e peróxido de benzoíla. Assim, a melhora da gravidade da acne não pode ser associada apenas ao peeling associado à iontoforese.

Já o estudo realizado por Schmidt *et al.*, (1999), analisou o tratamento das cicatrizes atróficas de acne utilizando iontoforese de estriol e tretinoína. O estudo contou com 46 pessoas, sendo 18 mulheres direcionadas ao tratamento com estriol e 28 pessoas (19 mulheres e 9 homens) para o tratamento com a tretinoína e ambos os grupos foram tratados com sessões de iontoforese com duração de 15 minutos e corrente elétrica contínua de 3mA, duas vezes por semana durante 3 meses. A formulação de estriol consistiu em solução ácida aquosa de 0,3% de estriol, enquanto a formulação de tretinoína utilizada foi o gel de 0,025% do ativo. Os pacientes foram avaliados por meio de fotografias clínicas documentadas da pele, além de acompanhar os níveis séricos de prolactina e estradiol mensalmente para o grupo que utilizou a iontoforese de estriol.

Ao final do tratamento ambos os grupos apresentaram o aplainamento das cicatrizes após aproximadamente 6 semanas em 93% dos tratados com tretinoína e após 7 semanas em 100% para os pacientes tratados com estriol. Para o grupo tratado com a tretinoína, os efeitos começaram a ser vistos após 6 semanas, porém a vascularização começou a melhorar após 7 semanas. Já no grupo do estriol, a vascularização foi o primeiro parâmetro a apresentar melhora significativa após 6 semanas, seguido pela diminuição dos poros e após 7 semanas o achatamento das cicatrizes. Na figura 9 é possível observar as melhorias dos pacientes.

Figura 9: cicatrizes atróficas antes (a) e após (b) 3 meses de tratamento com iontoforese de tretinoína.



Fonte: Schmidt, 1999.

Além disso, Schmidt *et al.*, também avaliaram o aumento da firmeza e umidade da pele, em 10 semanas para o grupo da tretinoína e 11 semanas para o grupo do estriol. Assim, observou-se que os efeitos foram notados em menos tempo no grupo tratado com a tretinoína. Os valores hormonais das pacientes tratadas com estriol permaneceram inalterados durante todo o período do tratamento. Outrossim, 12 pacientes tratados com o estriol foram reavaliados após 6 meses e 1 ano do fim do tratamento, e 20 do grupo da tretinoína, desses, todos os efeitos permaneceram inalterados quando comparados ao fim do tratamento. Com relação aos efeitos adversos, os pacientes tratados com tretinoína apresentaram eritema após as sessões, que duraram cerca de meia hora, 3 pacientes do grupo da tretinoína se queixaram de pele seca e apenas um desenvolveu dermatite retinóide atópica. O grupo do estriol não apresentou nenhum efeito colateral.

O estriol foi utilizado tendo como base o efeito restaurador na atrofia vaginal, aumentando a epiderme e espessura da derme. A ausência de efeitos adversos hormonais ou efeitos colaterais hormonais mostra que a iontoforese parece favorecer a permeação de fármacos a nível tópico, mas não a nível sistêmico, a depender da dose utilizada. A iontoforese de tretinoína também se mostrou bastante eficaz nas cicatrizes de acne. No entanto, o estudo possui como limitação a quantidade diferente de pacientes em ambos os grupos e ausência de grupo controle, bem como o

tratamento com estriol ser limitado ao público feminino. Por fim, quanto ao paciente que desenvolveu dermatite retinóide pode estar relacionado à exposição solar durante o tratamento, no qual o estudo não foi capaz de identificar.

Outro estudo realizado por Schmidt *et al.* (1999), utilizou apenas a iontoforese com gel de tretinoína 0,025% com 19 mulheres de 15 a 39 anos e 13 homens de 18 a 48 anos, durante 3 meses. A análise da pele foi feita por meio de biópsias da pele antes e no final do tratamento, a fim de investigar a produção de colágeno tipo I e III e marcadores de proliferação por métodos imuno-histoquímicos. O tratamento foi realizado duas vezes por semana, durante 3 meses, através da aplicação da substância sob corrente elétrica contínua e constante de 3mA por 20 minutos.

O colágeno foi avaliado semiquantitativamente, de acordo com a intensidade da coloração, classificando-o como fraco, intermediário e forte. Os efeitos mostraram diminuição da profundidade da cicatriz em 94% dos pacientes, e apenas para 2 pacientes não foram observados melhora nas cicatrizes de acordo com a opinião do paciente, avaliação clínica e fotografias. Os primeiros efeitos foram observados após 8 semanas de tratamento e foram intensificados a partir deste ponto.

Os pacientes relataram melhora na firmeza da pele e diminuição do tamanho dos poros em 47% dos homens e 55% das mulheres, após uma média de 9 semanas. Com relação ao colágeno, o tipo I se manteve estável em 47% dos pacientes e o tipo III em 25%. Houve aumento do colágeno tipo I em 25% dos pacientes e 28% apresentaram diminuição. Já com relação ao tipo III, houve aumento e diminuição no mesmo percentual, 37,5%, enquanto 25% dos pacientes mantiveram os níveis iguais. A firmeza da pele aumentou em 47% e diminuiu em 53%. Com relação à profundidade da cicatriz, 94% dos pacientes apresentaram diminuição e apenas em 6% não houve melhora.

Os efeitos adversos encontrados foram rubor 30 minutos após a aplicação e foi visto como resposta ao aumento da microcirculação no local. A secura da pele foi relatada em 32% dos casos e foi acompanhada de leve descamação em 4 casos. A iontoforese com tretinoína se mostrou eficiente para as cicatrizes atróficas neste estudo. Nos resultados não foram encontradas evidências de que aumentou a espessura da epiderme, mas este achado pode ser associado à faixa etária dos pacientes. Porém, é possível afirmar que o gel de tretinoína associado à iontoforese é efetivo para o tratamento da acne.

Por outro lado, Shigeki *et al*, em 1997, avaliou os efeitos do tratamento com tranilast através da iontoforese. O tranilast trata-se de um medicamento antialérgico anti-histamínico, porém a sua ação na inibição da síntese de colágeno tornou-se conhecida, sendo aplicada ao tratamento das cicatrizes fibroproliferativas. Diferentemente de outro medicamento utilizado, a triancinolona, o tranilast não inibe a proliferação celular, embora o mecanismo de ação ainda seja desconhecido (Suzawa *et al.*, 1992).

O estudo realizado pôde contar com 8 pacientes com quelóide, 7 com cicatrizes hipertróficas e 7 saudáveis. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, dos quais o primeiro grupo passaria pela excisão de parte da cicatriz ao fim do processo, e outro grupo não o faria. Nos pacientes o medicamento foi aplicado por meio do eletrodo negativo no local afetado e o eletrodo positivo foi aplicado a 20 cm de distância. Nos indivíduos saudáveis, o eletrodo negativo foi aplicado no centro da região anterior do tórax ou na cintura escapular, enquanto o dispersivo foi aplicado, respectivamente, no abdômen ou na parte interna do braço, variando entre 10, 20 e 30 cm de distância do eletrodo ativo. As sessões de iontoforese foram realizadas com corrente elétrica de 2mA.

No grupo a serem realizadas as excisões, as sessões tiveram duração de 30 minutos e a excisão foi feita dentro de 1-2h. A permeação das partes afetadas foi medida em 4 pacientes com cicatrizes hipertróficas. A viabilidade do tratamento foi avaliada a partir do exame das excisões, além das queixas dos pacientes, como dor e prurido. O tratamento no segundo grupo foi realizado com duração de 30 minutos com corrente em 2mA uma vez por semana ao longo de 12 semanas. Tanto a concentração de tranilast no tecido cicatricial excisado quanto a plasmática foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Nos pacientes cuja pele foi excisada, houve uma recuperação de tranilast variando de 0,02% a 0,2% da dose administrada. Dentre os 4 pacientes avaliados, o primeiro deles apresentou melhora após duas sessões de iontoforese, porém os sintomas retornaram, embora pôde-se observar redução na cor avermelhada na superfície e achatamento parcial da quelóide. O segundo caso apresentou melhora da dor e prurido 5 dias após um tratamento e após 12, a vermelhidão e dureza diminuíram e as queixas cessaram. O caso 3 apresentou melhora total da dor e prurido após 4 sessões e após 8 sessões, a vermelhidão e dureza também melhoraram. Por fim, o

caso 4 teve a dor reduzida após duas sessões, mas o prurido permanece e até a publicação, ainda estava sendo tratada.

Através da avaliação da quantidade de tranilast presentes nas cicatrizes, foi possível observar que a iontoforese favoreceu a permeação do fármaco nas cicatrizes, ainda que não possuíssem os anexos da pele. Assim, sugere-se que a técnica pode atuar ultrapassando a barreira do estrato córneo pelas demais vias. Um motivo que pode justificar esse achado é a característica mais vascularizada no tecido cicatricial, se comparado ao tecido saudável (Enzinger, 1988), favorecendo, assim, a permeação. Assim, pode-se afirmar que a iontoforese atua aumentando a disponibilidade de ativos por via transdérmica em queloides e cicatrizes hipertróficas com efeito superior ao tratamento via oral.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A iontoforese é uma técnica que se destaca pela sua simplicidade, eficácia, segurança e conforto. Os estudos clínicos revisados demonstraram resultados promissores ao combinar a iontoforese com ativos cosméticos no tratamento de acne e cicatrizes resultando em eficácia clínica comprovada nos tratamentos.

Os estudos revisados destacam a eficácia potencial da iontoforese como uma abordagem promissora no tratamento de diversas condições dermatológicas, como acne e cicatrizes. Tanto a combinação de peeling de ácido glicólico com iontoforese quanto o uso de estriol e tretinoína por meio dessa técnica mostraram resultados positivos na melhoria da aparência da pele e na redução de cicatrizes.

Além disso, a aplicação de tranilast via iontoforese demonstrou ser eficaz na permeação de fármacos em cicatrizes, proporcionando benefícios terapêuticos significativos.

É importante ressaltar que apenas um dos quatro estudos avaliados data de 2016, evidenciando a necessidade de novas informações mais atuais que podem levar a novas conclusões acerca da efetividade da técnica, que vem sendo aplicada cada vez mais em quadros inovadores, inclusive na estética. A iontoforese se mostra como um tema de relevância acadêmica com aplicabilidade direta na prática clínica.

Para além do exposto supracitado, é importante considerar que os estudos avaliados contam com limitações significativamente relevantes, como o uso concomitante de medicamentos tópicos contendo retinóides, antimicrobianos e peróxido de benzoíla no estudo de Kurokawa, em 2016, e ainda o fato de que em nenhum deles trata-se de estudos duplo-cego randomizados, comprometendo a qualidade dos efeitos encontrados.

Embora mais estudos sejam necessários para entender completamente os mecanismos de ação e otimizar as técnicas de tratamento, os achados atuais sugerem que a iontoforese tem o potencial de oferecer uma alternativa eficaz e segura para melhorar a saúde e a aparência da pele, evidenciando as inúmeras opções nas quais a iontoforese pode ser explorada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AROWOJOLU, A. O., GALLO, M. F., LOPEZ, L. M., GRIMES, D. A., GARNER, S. E. **Combined oral contraceptive pills for treatment of acne**. Cochrane Database Syst Rev, 2009; 3: CD004425.
- ASILIAN A, DAROUGHEH A, SHARIATI F. **New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars**. Dermatol Surg. 2006 Jul;32(7):907-15.
- ALLGAYER, N. **Cicatrices de acne vulgaris - revisão de tratamentos**. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, v. 72, n. 4, p. 505–510, 13 abr. 2015.
- AVRAM MR, TSAO S, TANNOUS Z, Avram MM. **Atlas colorido de dermatologia estética**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008.
- BARRY, B. W. **Drug delivery routes in skin: a novel approach**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 54, p. S31–S40, nov. 2002.
- BATISTA, A. S.; FONSECA, A. P. **Introduction Types of Acne and Associated Therapy: A Review**. American Research Journal of Pharmacy, v. 2016, p. 1–9, 2016.
- BERNARDO, Ana Flávia Cunha *et al.* **Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade**. Revista Saúde em Foco, n. 11, 2019.
- BOS, J. D.; MEINARDI, M. M. H. M. **The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs**. Experimental Dermatology, v. 9, n. 3, p. 165–169, jun. 2000.
- BOTELHO, Louise Lira Roedel; DE ALMEIDA CUNHA, Cristiano Castro; MACEDO, Marcelo. **O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais**. Gestão e Sociedade, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
- BOUZARI N, DAVIR SC, NOURI K. **Laser treatment of keloids and hypertrophic scars**. Int J Dermatol.2007 Jan;46(1):80-8.
- COSTA, A., ALCHORNE, M. M. A., MICHALANY, N. S. Lima, H. C. (2007). **Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica**. Anais Brasileiros de Dermatologia, 82(2), 129–134. doi:10.1590/s0365-05962007000200003
- EVANS, D.; PEARSON, A. **Systematic reviews: gatekeepers of nursing knowledge**. Journal of Clinical Nursing, v. 10, n. 5, p. 593–599, Sep. 2001.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS. **Classification of benzoyl peroxide as safe and effective and revision of labelling to drug facts format; topical acne drug products for over-the-counter human use; final rule.** Fed Regist, v. 75, p. 9767–9777, 2010.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; LOPEZ, R. F. V. **Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos.** Química Nova, v. 31, n. 6, p. 1490–1498, 2008.

GOLLNICK, H., CUNLIFFE, W., BERSON, D., *et al.* **Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.** J Am Acad Dermatol, 2003; 49: S1–37.

HARRIS, M. I. **Pele do nascimento à maturidade.** 1a edição ed. [s.l.] Senac São Paulo, 2016.

HARUO SUZAWA *et al.* **The Mechanism Involved in the Inhibitory Action of Tranilast on Collagen Biosynthesis of Keloid Fibroblasts.** Japanese Journal of Pharmacology, v. 60, n. 2, p. 91–96, 1 jan. 1992.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 11. ed. v. 5. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KRUEGER, E. *et al.* **Iontophoresis: principles and applications.** Fisioterapia em Movimento, v. 27, n. 3, p. 469–481, 1 set. 2014.

LESZCZYNSKI, Rafael. **Tratamento a Laser de Cicatrizes Hipertróficas e Quelóides - Revisão Sistemática.** Tese (Programa de pós-graduação em saúde baseada em evidências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2018.

LIATSOPOULOU, A. *et al.* **Iontophoresis in dermal delivery. A review of applications in dermato-cosmetic and aesthetic sciences.** International Journal of Cosmetic Science, 3 nov. 2022.

LOURENÇO, Ana Rita Nunes. **Administração Tópica de Fármacos - das restrições aos desafios.** 2016. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Escola de ciências e tecnologias da saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2016.

MORROW, D. I. J., *et al.* **Innovative Strategies for Enhancing topical and Transdermal Drug Delivery.** The Open Drug Delivery Journal. 2007, Vol. 1.

NEIRITA HAZARIKA. **Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment.** Journal of Dermatological Treatment, v. 32, n. 3, p. 277-285, 2021. DOI: 10.1080/09546634.2019.1654075

NOLAN, L. M. A. *et al.* **Iontophoretic and chemical enhancement of drug delivery: Part I: Across artificial membranes.** International journal of pharmaceutics, v. 257, n. 1-2, p. 41-55, 2003.

OGAWA, R. **The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago.** Plastic and Reconstructive Surgery, v. 149, n. 1, p. 79e, 1 jan. 2022.

OGÉ, L. K.; BROUSSARD, A.; MARSHALL, M. D. **Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment.** American Family Physician, v. 100, n. 8, p. 475–484, 15 out. 2019.

OLIVEIRA, Anamaria Siriani de *et al.* **Fundamentação teórica para iontoforese.** Revista Brasileira de Fisioterapia, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2005.

OZOLINS, M., EADY, E. A., AVERY, A. J., *et al.* **Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial.** Lancet, 2004; 364: 2188–95.

PATEL, M., BOWE, W. P., HEUGHEBAERT, C., SHALITA, A. R. **The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review.** J Drugs Dermatol, 2010; 9: 655–64.

RIGBY, J. H., MORTENSEN, B. B., & DRAPER, D. O. **Wireless Versus Wired Iontophoresis for Treating Patellar Tendinopathy: A Randomized Clinical Trial.** Journal of Athletic Training, v. 50, n. 11, p. 1165–1173, 2015. doi:10.4085/1062-6050-50.11.04

RODRIGUES, Phamilla Gracielli Sousa. **Estudos da formação de protoporfirina IX induzida por ácido aminolevulínico: um enfoque para o aprimoramento da Terapia Fotodinâmica.** 2016. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

RIVERA AE. **Acne scarring: A review and current treatment modalities.** J Am Acad Dermatol. 2008.

VENUS, M.; WATERMAN, J.; MCNAB, I. **Basic Physiology of the Skin.** Surgery (Oxford), v. 28, n. 10, p. 469–472, out. 2010.

WERNECK, Michelle. **Cicatrizes da Acne.** Dra. Michelle Werneck, 2019. Disponível em: <https://www.michellewerneck.com.br/post/cicatriz-de-acne>. Acesso em: 26 mar. 2024.

WESSELS, F., ANDERSON, A. N., Kropman, K. **The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature.** S Afr Med J, 1999; 89: 780–84.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. **Acne vulgaris.** The Lancet, v. 379, n. 9813, p. 361–372, jan. 2012.

ZAENGLEIN, A. L. *et al.* **Guidelines of care for the management of acne vulgaris.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 74, n. 5, p. 945-973.e33, 17 fev. 2016.

ZOUBOULIS CC, BARON JM, BOHM M, *et al.* **Frontiers in sebaceous gland biology and pathology.** Exp Dermatol 2008; 17: 542–51.