



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO

DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

LARISSA FERNANDES NOGUEIRA GANÇAS

**ASSOCIAÇÃO DE *Cutibacterium acnes* NA PATOGÊNESE DA HIPOMELANOSE
MACULAR PROGRESSIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ

2021

LARISSA FERNANDES NOGUEIRA GANÇAS

**ASSOCIAÇÃO DE *Cutibacterium acnes* NA PATOGÊNESE DA HIPOMELANOSE
MACULAR PROGRESSIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Teresinha Silva de Brito.

Coorientador: Prof. Dr. Caio Augusto Martins Aires.

MOSSORÓ

2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

G195a Ganças, Larissa Fernandes Nogueira.
 Associação de Cutibacterium acnes na patogênese
 da hipomelanose macular progressiva: uma revisão
 integrativa / Larissa Fernandes Nogueira Ganças. -
 2021.
 49 f. : il.

 Orientador: Teresinha Silva de Brito.
 Coorientador: Caio Augusto Martins Aires.
 Monografia (graduação) - Universidade Federal
 Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2021.

 1. Cutibacterium acnes. 2. Hipopigmentação. 3.
 Patogênese. I. Brito, Teresinha Silva de ,
 orient. II. Aires, Caio Augusto Martins , co-
 orient. III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

LARISSA FERNANDES NOGUEIRA GANÇAS

**ASSOCIAÇÃO DE *Cutibacterium acnes* NA PATOGÊNESE DA HIPOMELANOSE
MACULAR PROGRESSIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Defendida em: 03/05/2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Teresinha Silva de Brito (UFERSA)
Presidente

Profa. Esp. Maria Eduarda Baia Correia de Oliveira (UFERSA)
Membro examinador

Profa. Esp. Ana Flávia Sobral de Medeiros (UFERSA)
Membro examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas oportunidades, inspirações e capacitações me abençoando com a dádiva do conhecimento, do compartilhar e do amar.

Agradeço ao meu marido Guilherme por toda paciência e auxílio me mostrando o amor diariamente e me inspirando a sempre buscar a excelência.

Agradeço aos meus pais (Daniela e Adelson) por todo amparo educacional e emocional desde a infância me ensinando que com conhecimento, paciência, humildade e honestidade podemos conquistar todos os nossos sonhos.

Agradeço aos meus familiares pela amizade e credibilidade com demonstração contínua de amor e incentivo. Agradeço especialmente ao meu avô Miguel por me apoiar tanto e ser um exemplo para nós e a minha irmã Caroline por ser meu exemplo pessoal e profissional, sobretudo por nos agraciar com a Clara, minha sobrinha muito amada que me impulsiona a ser cada dia melhor.

Agradeço à minha Orientadora e ao meu Coorientador por toda a supervisão, paciência, ensinamentos e dedicação. A docência é uma arte que merece todo o reconhecimento e investimento.

Agradeço a Banca Examinadora por toda atenção e contribuição.

Agradeço às minhas amigas Mariana, Dayane e Thainara pelos conselhos e auxílios durante o processo de escrita desse trabalho e também da graduação.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá.

RESUMO

A Hipomelanose Macular Progressiva (HMP) é uma doença de pele caracterizada pelo surgimento de múltiplas lesões hipocrômicas de tamanhos variados, arredondadas, confluentes, não descamativas, simétricas e assintomáticas que acometem principalmente regiões como tronco. Inúmeros questionamentos quanto a sua fisiopatogenia e a participação de uma subespécie da bactéria *Cutibacterium acnes* (antigamente referida como *Propionibacterium acnes*) no desenvolvimento da HMP são relatados. Com isso, o presente estudo se propôs a investigar a relação entre a fisiopatogenia da HMP e a *C. acnes*, visando reunir evidências científicas sobre a epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se as bases de dados PUBMED, Scopus, BVS. Foram utilizados os seguintes descritores: *Propionibacterium acnes* ou *Cutibacterium acnes* e *Hypomelanos* sem recorte temporal, sendo incluídos 19 estudos nesta revisão. Os resultados foram dispostos em quatro categorias: perfil epidemiológico, diagnóstico, achados histofisiopatológicos e tratamento. Os resultados indicam que a HMP é uma dermatose comum e mundialmente encontrada que acomete com maior frequência mulheres jovens com fototipo III e IV. Contudo, na prática clínica há dificuldades em seu diagnóstico, visto que é confundida com algumas dermatoses, como a pitíriase versicolor. Foram encontradas evidências relevantes da participação da *C. acnes* do filogruppo III no desenvolvimento dessa doença, bem como da utilização de ferramentas diagnósticas adicionais, como a lâmpada de Wood e exame micológico direto. O uso de medicamentos com ação antibacteriana tem sido eficaz, porém, é comum a recidiva das lesões da HMP. Ressalta-se a necessidade de demais estudos, especialmente ensaios clínicos controlados, para melhor elucidar essa etiologia bacteriana bem como de melhorias acerca do diagnóstico e tratamento da HMP.

Palavras-chave: *Cutibacterium acnes*; hipopigmentação; patogênese.

ABSTRACT

Progressive Macular Hypomelanosis (PMH) is a skin disease characterized by the appearance of multiple hypochromic lesions of varying sizes, rounded, confluent, non-scaling, symmetrical, and asymptomatic that affect mainly regions such as the trunk. Numerous questions regarding its pathophysiology and the participation of a subspecies of the bacterium *Cutibacterium acnes* (formerly referred to as *Propionibacterium acnes*) in the development of HMP are reported. Thus, the present study aimed to investigate the relationship between the pathophysiology of HMP and *C. acnes*, aiming to gather scientific evidence on epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. It is an integrative literature review, using the PUBMED, Scopus, BVS databases. The following descriptors were used: *Propionibacterium acnes* or *Cutibacterium acnes* and Hypomelanosis without a time frame, with 19 studies included in this review. The results were arranged in four categories: the epidemiological profile, diagnosis, histophysiopathological findings, and treatment. The results indicate that the PMH is a common dermatosis and globally found that most often affects young women with phototype III and IV. However, in clinical practice, there are difficulties in its diagnosis, since it is confused with some dermatoses, such as pityriasis versicolor. Relevant evidence of the participation of *C. acnes* from filogroup III in the development of this disease was found, as well as the use of additional diagnostic tools, such as the Wood lamp and direct mycological examination. The use of drugs with antibacterial action has been effective, however, recurrence of HMP lesions is common. Therefore, further studies are needed, especially controlled clinical trials, to better elucidate this bacterial etiology as well as to improve the diagnosis and treatment of PMH.

Keywords: *Cutibacterium acnes*; hypopigmentation; pathogenesis.

LISTA DE FIGURAS E QUADRO

Figura 1	–	Representação esquemática da pele	13
Figura 2	–	Representação esquemática dos estratos da epiderme	14
Figura 3	–	Lesões hipocrômicas na região dorsal de uma paciente com HMP	18
Figura 4	–	Fluxograma das etapas de seleção dos estudos incluídos na revisão	24
Quadro 1	–	Estudos incluídos na revisão integrativa	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFLP	<i>Amplified Fragment Length Polymorphism</i>
C.	<i>Cutibacterium</i>
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
HMP	Hipomelanose Macular Progressiva
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MLST	Tipagem de sequência de múltiplos locus
mg	Miligramas
nm	Nanômetro
PCR	Polymerase Chain Reaction
rRNA	Ácido Ribonucléico Ribossômico
RUV	Radiação Ultravioleta
SLST	<i>single-locus sequence typing</i> (tipagem de sequência de único locus)
ssp.	Espécies
subsp.	Subespécie
pH	Potencial Hidrogeniônico
PubMed	<i>US National Library of Medicine National Institutes of Health</i>
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
UVB NB	Radiação ultravioleta B de banda estreita

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

& e

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO INTRODUTÓRIA	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	A pele humana	12
2.2	Discromias	16
2.3	Hipomelanose macular progressiva	17
2.4	<i>Cutibacterium acnes</i>	19
2.5	Revisão integrativa de literatura	20
3	JUSTIFICATIVA	21
4	OBJETIVOS	22
5	METODOLOGIA	23
5.1	Tipo de estudo	23
5.2	Local de estudo e população	23
5.3	Crterios de incluso da amostra	23
5.4	Crterios de exclusão da amostra	23
5.5	Triagem dos dados	24
5.6	Análise dos dados	25
6	RESULTADOS	26
6.1	Categoria temática I: perfil epidemiológico	31
6.2	Categoria temática II: diagnóstico para HMP	31
6.3	Categoria III: achados histofisiopatológicos	33
6.4	Categoria temática IV: tratamento	35
7	DISCUSSÃO	37
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
	REFERÊNCIAS	44

1. APRESENTAÇÃO INTRODUTÓRIA

A Hipomelanose Macular Progressiva (HMP) é uma doença de pele caracterizada pelo surgimento de múltiplas lesões hipocrômicas de tamanhos variados, arredondadas, confluentes, não descamativas, simétricas e assintomáticas que acometem principalmente regiões como tronco (DUARTE *et al.*, 2010; BARNARD *et al.*, 2016). Trata-se de uma dermatose comum e mundialmente encontrada (BARNARD *et al.*, 2016; WESTERHOF *et al.*, 2004), embora seja pouco diagnosticada e frequentemente confundida com pitíriase versicolor e pitíriase alba (BARNARD *et al.*, 2016). Com isso, na prática clínica há dificuldades desde o diagnóstico ao prognóstico da HMP, visto que há poucas informações acerca da epidemiologia e da evolução dessa doença (WESTERHOF *et al.*, 2004).

A distinção entre a pele com a lesão e a normal, leva a níveis estéticos indesejáveis podendo prejudicar as relações sociais e a autoestima dos pacientes, principalmente em casos graves e em indivíduos com pele mais escura (CAVALCANTI *et al.*, 2011a).

Inúmeros questionamentos quanto a sua fisiopatogenia e a participação de uma subespécie da bactéria *Cutibacterium acnes* (antigamente referida como *Propionibacterium acnes*) no desenvolvimento da HMP são relatados (CORVEC *et al.*, 2019). Com isso, o presente estudo se propôs a investigar a relação entre a fisiopatogenia da HMP e a *C. acnes*, visando reunir evidências científicas sobre a epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

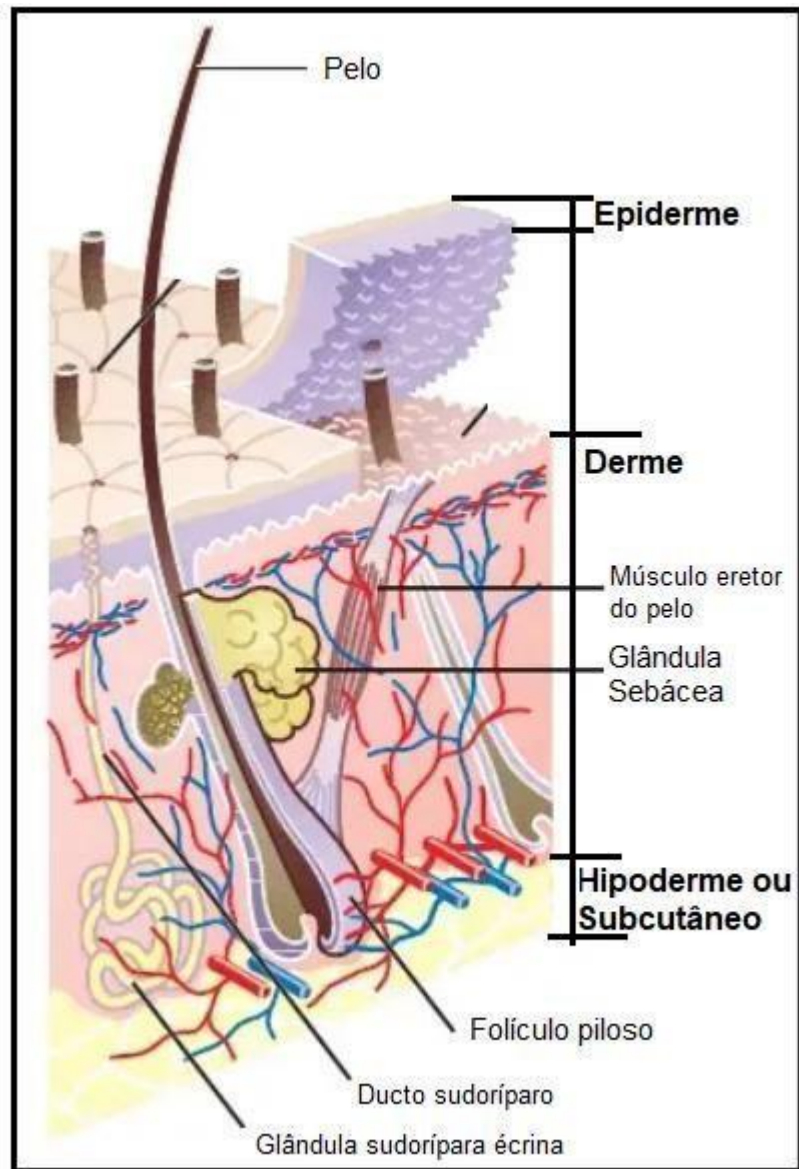
2.1 A Pele Humana

A pele é o maior órgão do corpo humano correspondendo a 15% do peso corporal e tem como função primordial atuar como uma barreira física, protegendo os tecidos mais profundos e órgãos do corpo e, em geral, forma o limite entre o meio interno do corpo e seu ambiente externo sendo capaz de impedir a entrada de elementos, os quais podem ser prejudiciais, e a perda de elementos vitais, sobretudo a água. Com isso, a sua função mais importante e vital é a manutenção da homeostasia (termorregulação, controle hemodinâmico e produção e secreção de metabólitos) (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Além disso, muitas das suas funções são proporcionadas pelos anexos cutâneos: as glândulas sudoríparas contribuem para o controle da temperatura corporal; as glândulas sebáceas secretam o sebo que impermeabiliza e lubrifica a superfície da pele; os pelos protegem a pele de agressões físicas, como as mecânicas e a radiação solar bem como impedem a perda de calor e umidade pelo microclima criado (JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Dessa forma, o sistema tegumentar (a pele e seus diversos apêndices) regula a temperatura corporal, excreta resíduos e constitui a interface sensorial entre o corpo e ambiente externo (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

A pele é constituída, basicamente, por três camadas interdependentes: epiderme, derme e hipoderme (tecido celular subcutâneo) ilustradas na Figura 1. A epiderme é formada por epitélio estratificado queratinizado e composta por: Sistema Ceratinocítico que contém células epiteliais denominadas queratinócitos, as quais são responsáveis pelo corpo da epiderme e de seus anexos (pelos, unhas e glândulas); Sistema Melânico que é composto pelos melanócitos; Células de Langerhans, com função imunológica; Células de Merkel que são integradas ao sistema nervoso; e Células Dendríticas indeterminadas, cuja função ainda não foi bem definida (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2017).

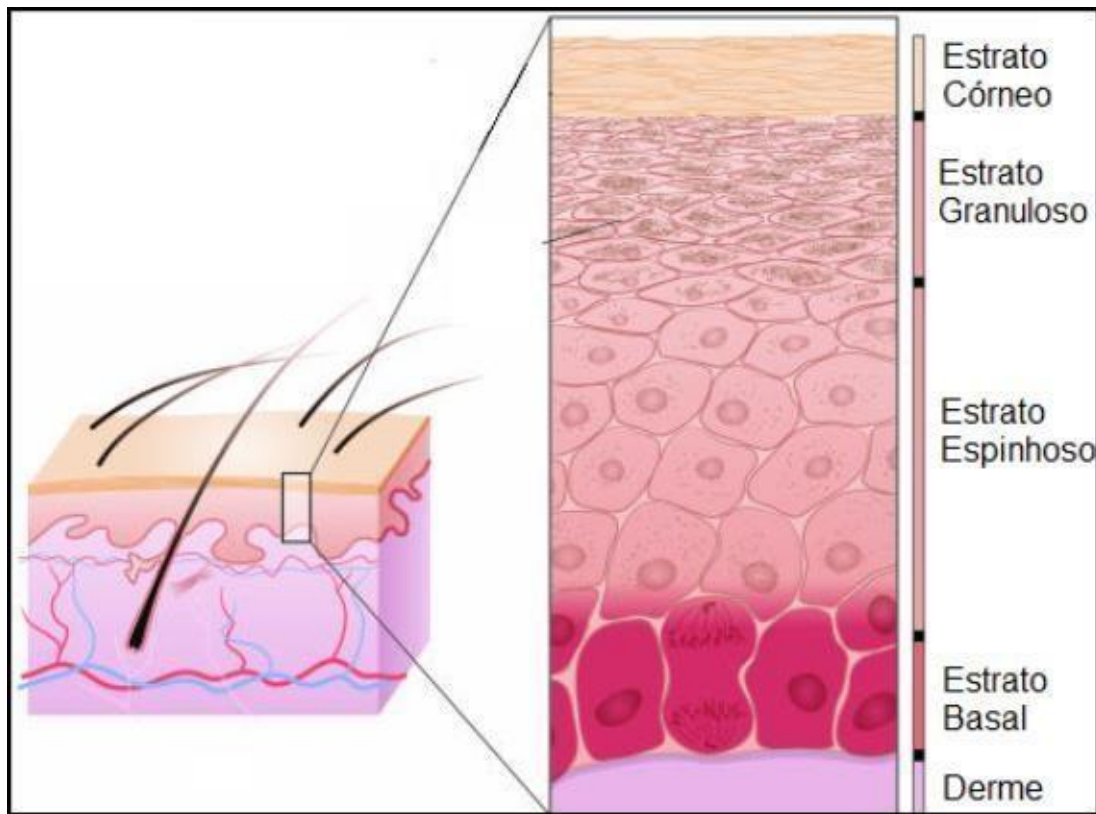
Figura 1: Representação esquemática da pele.



Fonte: Adaptado de HUNTER *et al.* (2002).

A epiderme é dividida em estratos: basal, espinhoso, granuloso e córneo (Figura 2), sendo que pode haver a presença da camada lúcida entre a granulosa e a córnea, especialmente nas regiões palmoplantares. No estrato basal ou estrato germinativo há uma camada de queratinócitos que repousam sobre a lâmina basal que conecta a epiderme com a derme e estão em constante proliferação (ROSS; PAWLINA, 2016).

Figura 2: Representação esquemática dos estratos da epiderme.



Fonte: Adaptado de SEGRE (2006).

As células granulosas - principalmente as mais próximas da superfície da pele - contêm corpos lamelares que secretam um glicolípido no espaço intercelular que se dispersa de maneira uniforme e confere à pele resistência à entrada de microrganismos, à água e a outros elementos do ambiente. Além disso, também bloqueia a passagem de água e dos nutrientes provenientes da derme, assim, provoca a morte das células dos estratos lúcido e córneo (JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

A derme é composta por tecido fibroelástico denso com poucas células no qual estão imersos os anexos cutâneos, os vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A matriz extracelular da derme é abundante e composta por elementos fibrosos: fibras colágenas e elásticas e pela substância fundamental: ácido hialurônico, condroitin sulfato e dermatan sulfato (JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

A transição entre a epiderme e a derme é denominada junção dermoepidérmica ou zona da membrana basal. A derme exerce uma influência reguladora sobre a morfogênese e diferenciação epidérmica determinando a sua espessura, arquitetura, tipo de diferenciação e padrão de seus anexos. Dessa forma, a epiderme tem variações estruturais e funcionais significativas dependendo da localização anatômica (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA,

2017).

O melanócito, segundo Ross & Pawlina (2016), é encontrado, principalmente, no estrato basal e por meio de seus dendritos relaciona-se com cerca de 36 queratinócitos, para os quais transfere o seu pigmento melanina, cuja função principal é proteger o organismo contra os efeitos nocivos da irradiação ultravioleta não ionizante. Em estruturas denominadas pré-melanossomos ocorre, inicialmente, a síntese da melanina por meio da enzima tirosinase. Com a melanização progressiva (produção de mais melanina pela oxidação da tirosina) a estrutura interna do pré-melanossomo torna-se densa até a formação do grânulo de melanina maduro, o melanossomo. Junior, Chiacchio & Criado (2014) classificam os melanossomos em diferentes estágios de maturação (I a IV), sendo que no estágio III ocorre a atividade da tirosinase e é iniciada a síntese de melanina e no IV há intensa melanização.

As diferentes tonalidades de pele existentes, segundo Azulay; Azulay & Abulafia (2017), são determinadas, principalmente, por fatores genéticos por meio do estabelecimento da quantidade, morfologia e o tamanho dos melanossomos, visto que a quantidade de melanócitos é aproximadamente a mesma em todos os indivíduos. Quando os melanossomos são elípticos ocorre a síntese da eumelanina (de cor marrom-escuro a negra) e quando esferóides produzem feomelanina (de cor amarela a marrom-avermelhado). Nos indivíduos de pele branca, os melanossomos não ultrapassam, em geral, 0,8 micron, e nos queratinócitos estão agrupados (melanossomos complexados), enquanto na pele negra os melanossomos são maiores e estão dispersos, não complexados, no citoplasma dos queratinócitos (JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Além disso, os melanossomos em desenvolvimento e o seu conteúdo de melanina são degradados em taxas variáveis em diferentes indivíduos, dessa forma, em pessoas com a pele mais escura a melanina é degradada lentamente, e os melanossomos permanecem distintos (ROSS; PAWLINA, 2016).

Contudo, a regulação dos melanócitos envolve a influência de diversos outros fatores: endócrino (como o hormônio estimulante dos melanócitos e o hormônio adrenocorticotrófico), neurais, imunitários e ambientais (extrínsecos), como a radiação ultravioleta e fármacos (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013). Para classificação da pele ainda não há um acordo universal sobre o melhor método, contudo uma classificação com validade e confiabilidade - amplamente utilizada - é a de Fitzpatrick. Em 1976, Fitzpatrick classificou a pele humana em seis tipos, do fototipo I (pele branca) a VI (preta), de acordo com a resposta eritêmica e nível de pigmentação. É válido mencionar que esta classificação foi baseada em análises clínicas e subjetivas (MOTA; CARVALHO; BARJA, 2012).

2.2 Discromias

A pele, segundo Junior, Chiacchio & Criado (2014), é considerada um “cartão de visitas” do organismo e cumpre um papel social: se saudável, atua como atrativo para outros indivíduos; se afetada por doenças, motiva repulsa e segregação. Assim, a pele tem conotações de ordem racial, social e sexual. Além disso, a pele participa de maneira absolutamente interativa e interdependente do organismo como um todo, com isso, não é raro ela manifestar alterações de órgãos internos, além de condições psíquicas do indivíduo (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2017; SILVA; MULLER, 2007).

Destarte, uma série de distúrbios podem acometer a pele, um deles é a discromia, a qual é referida como toda e qualquer alteração da cor da pele (NAMITHA; SACCHIDANAND, 2015). Sendo uma afecção relevante, visto que os transtornos de pigmentação são a terceira dermatopatia mais frequente no Brasil pelo censo dermatológico promovido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (GOMES, 2012).

As discromias podem ser divididas em: acromias ou hipocromias (ausência ou diminuição de melanina); hipercromias (aumento de melanina); leucomelanodermias (associação das duas anteriores) e discromias por outros pigmentos, como endógenos (bilirrubina, alcaptona, derivados hemoglobínicos) e exógenos (cloroquina, tetraciclina, clofazimina, ouro e outros). Há diversas dermatoses associadas a defeitos de pigmentação que podem ser congênitos ou adquiridos, permanentes ou temporários, sistêmicos ou restritos à pele. O nevo acrômico é de natureza congênita, já o albinismo é um exemplo de uma condição de transmissão genética (hereditária); entre as adquiridas, podem ser citados o vitiligo, as acromias infecciosas (hanseníase, pinta, lues) (AZULAY, AZULAY; ABULAFIA, 2017).

A hipomelanose macular progressiva (HMP) foi descrita primeiramente em 1980 por Guillet e colaboradores como uma desordem de pigmentação ocasionada pela mistura racial (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007). Desde então, inúmeras associações foram estabelecidas, e hoje, é investigada a participação de uma subespécie da bactéria *Cutibacterium acnes* (antigamente referida como *Propionibacterium acnes*) na fisiopatologia da HMP (WESTERHOF *et al.*, 2004; RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007; PETERSEN *et al.*, 2017).

2.3 Hipomelanose macular progressiva (HMP)

A HMP é uma doença de pele caracterizada pelo surgimento de múltiplas lesões hipocrômicas de tamanhos variados, arredondadas, confluentes, não descamativas, simétricas e assintomáticas que acometem principalmente regiões como tronco, menos frequentemente, as partes proximais dos membros e raramente o rosto com tendência a confluir para a linha média (DUARTE *et al.*, 2010; BARNARD *et al.*, 2016). Além disso, as lesões geralmente aumentam progressivamente de tamanho e número (MAULEÓN, *et al.*, 2010), assim, elas tendem a se desenvolver progressivamente por um período de meses ou anos, mas depois permanecem estagnadas (CAVALCANTI *et al.*, 2011b).

Trata-se de uma dermatose comum e mundialmente encontrada (BARNARD *et al.*, 2016; WESTERHOF *et al.*, 2004), embora seja pouco diagnosticada e frequentemente confundida com pitíriase versicolor e pitíriase alba (BARNARD *et al.*, 2016). Um dos desafios para o estudo da HMP são as várias terminologias atribuídas às alterações ocasionadas por essa patologia ao longo dos anos, tais como: hipomelanose macular confluyente progressiva, *cutis trunci variata*, hipomelanose numular do tronco (DUARTE *et al.*, 2010). Com isso, na prática clínica há dificuldades desde o diagnóstico ao prognóstico da HMP, visto que há poucas informações acerca da epidemiologia e da evolução dessa doença (WESTERHOF *et al.*, 2004). Contudo, sabe-se que acomete, principalmente, mulheres jovens e casos familiares são comuns (DUARTE *et al.*, 2010; MAULEÓN *et al.*, 2010).

A distinção entre a pele com a lesão e a normal (Figura 3), leva a níveis estéticos indesejáveis podendo prejudicar as relações sociais e a autoestima dos pacientes, principalmente em casos graves e em indivíduos com pele mais escura (CAVALCANTI *et al.*, 2011a).

Figura 3: Lesões hipocrômicas na região dorsal de uma paciente com HMP (as setas destacam as lesões hipocrômicas).



Fonte: Adaptado de SALEEM *et al.* (2019).

Atualmente, a HMP é diagnosticada clinicamente, por meio da observação de máculas hipocrômicas localizadas no tronco, sem inflamação, infecção ou lesão prévia (CAVALCANTI *et al.*, 2011b). Histologicamente, as lesões de HMP têm uma derme de aparência normal, mas a epiderme apresenta melanina diminuída (CAVALCANTI *et al.*, 2011b) com pequenos melanossomas agregados ligados à membrana substituindo os grandes melanossomas encontrados na pele normal (BARNARD *et al.*, 2016). Assim, embora o exame histopatológico seja inespecífico, ajuda a estabelecer um diagnóstico diferencial de outras dermatoses (CAVALCANTI *et al.*, 2011b).

As opções de tratamento muitas vezes são erroneamente corticoides e antifúngicos (MAULEÓN *et al.*, 2010). Dessa forma, geralmente ocorre o uso de antimicrobianos tópicos ou sistêmicos associados a fototerapia ultravioleta (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2017). A radiação ultravioleta é dividida em ultravioleta A (UVA; 400 - 320 nm), ultravioleta B (UVB; 320-290 nm) e ultravioleta C (UVC; 290-200 nm) que não chega à superfície da Terra. Pode-se subdividir os raios UVB na faixa entre 311 e 312 nm, chamada de UVB banda estreita (UVB "narrow band" – UVB NB) (DUARTE *et al.*, 2009). Dessa forma, Azulay; Azulay & Abulafia (2017) relataram que pode haver resposta da HMP ao tratamento com UVB NB ou UVA

associado ao psoraleno (um fotossensibilizante e estimulante da produção de melanina), ainda que, muitas vezes, temporária. Além disso, mencionaram que o peróxido de benzoíla a 5% com clindamicina a 1% tópicos, assim como o uso sistêmico da limeciclina 300 mg/dia ou da minociclina 100 mg/dia durante 3 meses associado ao uso tópico de peróxido de benzoíla a 5% e exposição ao sol durante 30 min, 3 vezes na semana, também tem se mostrado eficaz.

2.4 *Cutibacterium acnes*

Desde a sua descoberta, a *Propionibacterium acnes* passou por várias alterações de taxonomia, então, desde 2016 é denominada *Cutibacterium acnes*, este gênero inclui cinco espécies no ecossistema cutâneo: *C. acnes*, *C. avidum*, *C. granulosum*, *C. namnetense* e *C. humerusii* (CORVEC *et al.*, 2019). Trata-se de uma bactéria anaeróbica (BARNARD *et al.*, 2016), gram-positiva que reside no sebo do ducto pilossebáceo (WESTERHOF *et al.*, 2004). A densidade da sua colonização varia de acordo com a topografia e de fato o número de folículos pilosos na face, ombro, costas e tronco variam, principalmente em relação ao sexo (CORVEC *et al.*, 2019).

A *C. acnes* desempenha um papel importante na homeostase do microbioma da pele, interagindo com outros microrganismos cutâneos comensais ou patogênicos, como *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas* spp. (PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018). Assim, age impedindo a colonização e invasão de patógenos, através da hidrólise de triglicerídeos no sebo e liberação de ácidos graxos que são antimicrobianos bem como contribuem para um pH ácido da superfície da pele (O'NEILL; GALLO, 2018). Contudo, a *C. acnes* atua como um patógeno ou comensal de acordo com a cepa e o equilíbrio entre os elementos metagenômicos (LEE; BYUN; KIM, 2019).

Técnicas moleculares modernas permitem uma distinção mais precisa entre espécies e subespécies, bem como a identificação de subtipos na população de *C. acnes* (CORVEC *et al.*, 2019). Assim, foram descritos filogrupos: tipos IA1, IA2, IB, IC, II e III (BARNARD *et al.*, 2016). Os filogrupos I e II foram classificados com base no conteúdo de açúcar na parede celular, na resposta de lectina sérica e na vulnerabilidade a fagos (LEE; BYUN; KIM, 2019). A tipagem de sequência multilocus (MLST) revelou a identidade do tipo III em lesões de HMP, e a microscopia confirmou a aparência morfológica distinta (PETERSEN *et al.*, 2015), com filamentos longos e delgados, descrita anteriormente das cepas do tipo III em comparação com as cepas do tipo I e do tipo II (PETERSEN *et al.*, 2015). Com isso, alguns pesquisadores propuseram reclassificar o filotipo I como *C. acnes* subespécie (subsp.) *acnes*, filotipo II como *C. acnes* subsp. *defendens*, e filotipo III como *C. acnes* subsp. *elongatum* (LEE; BYUN; KIM,

2019). No microbioma humano normal, a *C. acnes* subtipo III reside, principalmente, na região lombar e no abdômen e parece constituir apenas uma porção menor entre a população de *C. acnes* total do corpo (PETERSEN *et al.*, 2017).

Assim, as técnicas de filogenia e tipagem molecular fornecem uma melhor compreensão dos subtipos da *C. acnes* envolvidos em certas doenças inflamatórias da pele, incluindo acne, foliculite, HMP (CORVEC *et al.*, 2019) e a doenças não-cutâneas, como sarcoidose, bem como a infecções médicas e pós-operatória (PETERSEN *et al.*, 2015), principalmente em infecções por corpo estranhos, como artroplastia ou infecções associadas a instrumentação espinhal (AUBIN, 2017). Sugere-se que esta bactéria tem relação com as máculas hipopigmentadas da HMP e que haja um fator produzido por essas cepas que interfere na melanogênese (WESTERHOF *et al.*, 2004).

A produção de porfirinas pela bactéria revela uma fluorescência folicular vermelha sob a lâmpada de Wood (luz ultravioleta A longa que, pelo filtro de Wood, só permite a passagem de radiações com comprimento de onda entre 320 e 400 nm.), fenômeno não observado na pele pigmentada saudável (ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011; BARNARD *et al.*, 2016). Assim, o exame com a lâmpada de Wood realça as máculas hipocrômicas e revela fluorescência avermelhada nos óstios foliculares (SALEEM *et al.*, 2018). Dessa forma, a identificação de *C. acnes* por esse método fornece uma indicação do número de bactérias e reflete a taxa de secreção de sebo, a qual aumenta durante a idade adulta, mas diminui após os 50 anos (CAVALCANTI, 2011b).

2.5 Revisão Integrativa de Literatura

A revisão integrativa da literatura, desde 1980, tem sido descrita como método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados, incluindo o aprofundamento de pesquisas relevantes que sustentam a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica. Outrossim, possibilita a definição de conceitos, a revisão das teorias, a avaliação de evidências e a análise de questões metodológicas sobre um determinado tema (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Dessa forma, o método de pesquisa da revisão integrativa é uma ferramenta importante ao permitir a análise de contribuições na literatura de forma ampla e sistemática, ademais por divulgar dados científicos produzidos por outros autores. E, com isso, essa forma de revisão destaca-se pela exigência dos mesmos padrões de rigor, clareza e replicação utilizados em estudos primários e por constituir a mais ampla abordagem metodológica (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

3. JUSTIFICATIVA

As dermatoses, por serem aparentes, ocasionam repercussões na vida pessoal e social dos seus portadores, visto que prejudicam a autoimagem, podendo estar associadas a doenças, como ansiedade e depressão. A HMP, dermatose descrita inicialmente na década de 1980, é uma doença de difícil diagnóstico que ainda não está completamente compreendida. Assim, uma melhor compreensão da fisiopatologia da HMP proporcionará diagnóstico e tratamento mais adequados podendo, desse modo, contribuir para uma melhor qualidade de vida dos acometidos. Além disso, é possível diminuir diagnósticos incorretos que ocasionam custos com medicamentos para o indivíduo e para o sistema de saúde.

Ademais, há uma razoável quantidade de publicações sobre o tema, contudo as informações se encontram dispersas e, muitas, desatualizadas, ressaltando-se a grande valia de uma revisão integrativa sobre essa temática. Propõe-se que a *C. acnes* tem relação com o desenvolvimento da HMP, o que impacta diretamente no seu diagnóstico e tratamento. Assim, o presente estudo se propôs a investigar a relação entre a fisiopatogenia da HMP e a *C. acnes*, visando reunir as evidências científicas sobre a epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento dessa doença.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Contribuir para estabelecer a relação entre a hipomelanose macular progressiva e a bactéria *Cutibacterium acnes*.

Objetivos Específicos:

- Investigar a relação entre a HMP e a *C. acnes*.
- Compreender a etiopatogenia da HMP.
- Caracterizar o perfil epidemiológico da HMP.
- Identificar as manifestações clínicas da HMP.
- Reunir evidências sobre o diagnóstico e tratamento da HMP.

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que busca sintetizar múltiplos estudos publicados sobre determinado assunto e identificar lacunas que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos bem como buscar as melhores evidências para o assunto escolhido (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa consiste no cumprimento das etapas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de elegibilidade; identificação dos estudos nas bases científicas; categorização dos estudos selecionados; avaliação dos estudos selecionados e análise crítica; avaliação e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Assim, foi realizada uma busca *online* de estudos a fim de responder a seguinte questão de pesquisa: Qual a associação da *C. acnes* com a patogênese da hipomelanose macular progressiva?

5.2 Local de estudo e População

O presente estudo utilizou bases de dados disponíveis na Internet, e a população foi constituída artigos disponíveis *online* nas seguintes bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *SciVerse Scopus*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes descritores estabelecidos no *Medical Subject Headings* (MeSH) do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline): *Propionibacterium acnes* ou *Cutibacterium acnes* e *Hypomelanosis*.

5.3 Critérios de inclusão da amostra

Os critérios de inclusão foram: artigos escritos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola; presença dos descritores no resumo e abordagem das temáticas em questão (bactéria e hipomelanose macular progressiva) no resumo.

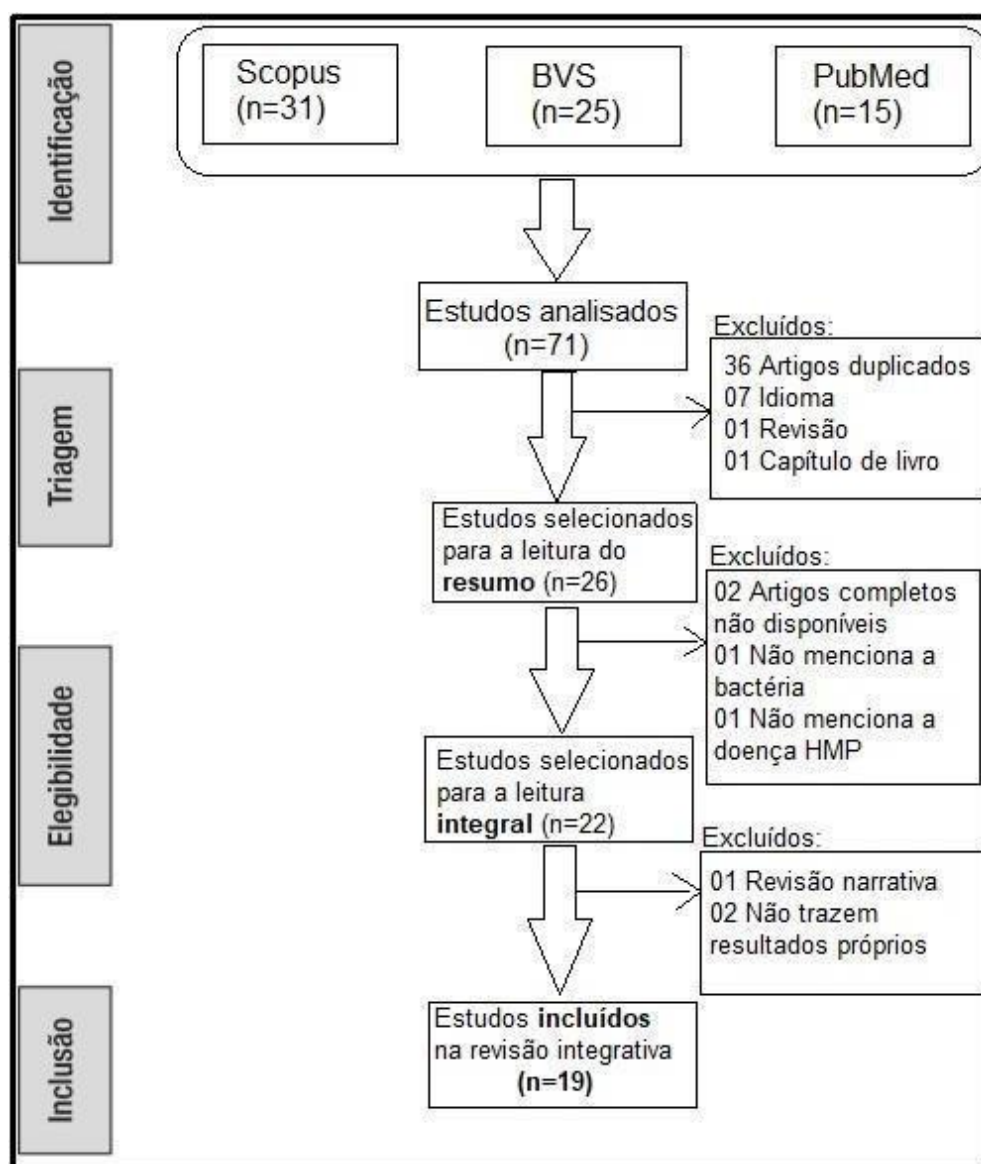
5.4 Critérios de exclusão da amostra

Os critérios de exclusão foram: artigo completo não disponível; artigos repetidos entre as bases; revisão bibliográfica; capítulo de livro.

5.5 Triagem dos dados

Foram identificados 71 artigos no total: 31 na base de dados Scopus, 25 na BVS, 15 na PubMed. Na etapa detriagem, foram removidos os trabalhos duplicados em cada base de dados e entre si, os trabalhos que não estavam em português, espanhol ou inglês, os que tratavam de revisões da literatura ou capítulos de livro, restando 26 artigos. Estes, por sua vez, foram submetidos à etapa de elegibilidade, os quais foram analisados os resumos para, enfim, selecionar os estudos que foram lidos na íntegra pelos revisores, os quais totalizaram 22 estudos. Destes, 03 não se enquadraram na proposta dessa revisão, por não conterem dados próprios. Assim, 19 estudos foram incluídos nesta revisão integrativa. A Figura 4 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos artigos que compõem este estudo:

Figura 4: Fluxograma das etapas de seleção dos estudos incluídos na revisão.



5.6 Análise dos dados

Os dados foram interpretados mediante análise estatística descritiva com distribuição da frequência simples, sendo expressos em percentuais ou médias aritmética simples ou ponderada com auxílio do software Microsoft Office Excel®.

Tanto a avaliação de títulos e resumos quanto do texto completo foram realizadas por dois revisores de forma independente com base nos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor.

Com a leitura dos artigos selecionados foi possível delimitar quatro categorias temáticas, as quais foram definidas pela recorrência e importância do tema para os objetivos propostos do trabalho. A Categoria I corresponde ao perfil epidemiológico da HMP; a categoria II ao diagnóstico; a categoria III aos achados histofisiopatológicos; e a categoria IV ao tratamento.

6. RESULTADOS

A caracterização dos 19 estudos incluídos na presente revisão encontra-se disposta no Quadro 1. A maioria dos estudos (17 = 89%) foi extraída da base de dados Scopus e dois (11%) foram obtidos a partir da BVS. No tocante aos idiomas, a maioria (14 = 74%) foi escrita na língua inglesa, três (16%) em português e dois (10%) em espanhol. O país com o maior número de estudos na temática foi o Brasil, com sete (37%); seguido da Holanda, com quatro (21%); Espanha, com três (16%); Dinamarca, com dois (11%) e Singapura, China e África do Sul, com um (5%) estudo cada.

Em relação ao período de publicação, os artigos selecionados encontram-se no período entre 2004 a 2017, sendo a maior parte (11 = 58%) estudos descritivos tipo relato de caso ou séries de casos conforme dispostos no Quadro 1.

Quadro 1: Estudos incluídos na revisão integrativa.

Título	Periódico	Autoria	Ano	País	Tipo de estudo	Objetivos	Categoria Temática
<i>P. acnes</i> and the pathogenesis of PMH.	Arch Dermatol.	WESTERHOF et al.	2004	Holanda	Observacional descritivo tipo relatos de casos	Investigar a presença de <i>P. acnes</i> na pele lesional	I e III
Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in PMH: A randomized study.	J Am Acad Dermatol.	RELYVELD et al.	2006	Holanda	Experimental tipo ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia da terapia antimicrobiana com a terapia anti-inflamatória em pacientes com HMP.	I, II, III e IV
Ultrastructural findings in PMH indicate decreased melanin production.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	RELYVELD et al.	2008	Holanda	Observacional descritivo tipo relatos de casos	Obter uma visão sobre a patogênese da HMP.	I, II, III
Estudo piloto para avaliar a eficácia da minociclina no tratamento da HMP.	Surg. cosmet. Dermatol.	ALMEIDA et al.	2009	Brasil	Experimental tipo aberto e não controlado	Avaliar a eficácia da Minociclina 100mg/dia, usada isoladamente, no tratamento da HMP.	I, II, III e IV
PMH is associated with a putative <i>propionibacterium</i> species.	J Invest Dermatol.	RELYVELD et al.	2010	Holanda	Observacional descritivo prospectivo tipo séries de casos	Identificar, por meio do AFLP, sequenciamento do gene 16S rRNA e caracterização bioquímica, a espécie bacteriana relacionada à HMP.	II e III

A case of PMH successfully treated with benzoyl peroxide plus narrow-band UVB.	J Dermatolog Treat.	WU et al.	2010	China	Observacional descritivo tipo relato de caso	Relatar o caso de uma paciente que o peróxido benzoíla combinado com UVB NB reduziu o período de fototerapia e pode ser um método novo e eficaz de tratamento para a HMP.	I, II, III e IV
Hipomelanoses macular progresiva y confluyente.	Actas Dermosifiligr.	LOJO et al.	2010	Espanha	Observacional descritivo tipo séries de casos	Relatar o acompanhamento e tratamento tópico com clindamicina a 1% e peróxido de benzoíla a 5% de pacientes com HMP.	I, II, III, IV
Progressive Macular Hypomelanoses Successfully Treated with Topical Clindamycin and Benzoyl Peroxide.	Actas Dermosifiligr.	ECHEVERRÍA et al.	2010	Espanha	Observacional descritivo tipo relatos de casos	Relatar dois casos de pacientes com HMP cujas lesões se resolveram completamente após o tratamento.	I, II e IV
Hipomelanoses Macular Progresiva.	Acta Pediatr Esp.	MAULEÓN et al.	2010	Espanha	Observacional descritivo tipo relato de caso	Apresentar um caso de HMP.	I, II e IV
Treatment of progressive macular hypomelanoses with narrow-band ultraviolet B phototherapy.	Photodermatol Photoimmunol Photomed.	KWAH et al.	2010	Singapura	Observacional descritivo retrospectivo tipo relatos de casos	Avaliar a eficácia do NB-UVB no tratamento da HMP.	I, II, III, IV

Estudo duplo-cego randomizado e comparativo entre minociclina e placebo no tratamento da hipomelanose macular progressiva	Surg Cosmet Dermatol.	ALMEIDA; NEI; ALMEIDA.	2011	Brasil	Experimental tipo ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Avaliar a eficácia clínica do uso da minociclina 100 mg/dia no tratamento da HMP, comparado com grupo placebo, e sem exposição solar associada.	I, II, IV
A quantitative analysis of <i>Propionibacterium acnes</i> in lesional and non-lesional skin of patients with PMH by real-time PCR	Braz. J. Microbiol.	CAVALCANTE <i>et al.</i>	2011a	Brasil	Observacional quantitativo transversal	Investigar quantitativamente a presença de <i>P. acnes</i> na pele lesional e não-lesional de pacientes com HMP, e determinar o ponto de corte para o número de cópias do genoma de <i>P. acnes</i> como marcador positivo na pele lesional.	I, II, III
Investigation of <i>Propionibacterium acnes</i> in Progressive Macular Hypomelanosis using real-time PCR and culture.	Int J Dermatol.	CAVALCANTE <i>et al.</i>	2011b	Brasil	Observacional descritivo tipo séries de casos	Investigar a presença de <i>P. acnes</i> na pele lesional e não lesional de pacientes com HMP por meio de PCR quantitativo em tempo real e cultura bacteriana de um fragmento de pele.	I, II, III
O uso de limeciclina e peróxido de benzoíla no tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo prospectivo.	A. Bras. Dermatol.	CAVALCANTE <i>et al.</i>	2011c	Brasil	Observacional descritivo prospectivo tipo séries de casos	Demonstrar a eficácia clínica do uso da limeciclina 300 mg ao dia associada ao peróxido de benzoíla 5%, à noite, por 12 semanas.	IV

Progressive Macular Hypomelanosis: an epidemiological study of 103 cases in Southeast Brazil.	Surg. cosmet. dermatol.	AYRES <i>et al.</i>	2015	Brasil	Observacional descritivo retrospectivo tipo séries de casos	Avaliar a prevalência da condição em relação ao sexo, idade, fototipo da pele, áreas afetadas e início da doença e a relação com acne comum e pele oleosa na cidade de Niterói.	I
Draft Genome Sequences of Two <i>Propionibacterium acnes</i> Strains Isolated from PMH Lesions of Human Skin.	Genome Announc.	PETERSEN <i>et al.</i>	2015	Dinamarca	Observacional quantitativo transversal	Apresentar as sequências do genoma de duas cepas do tipo III, designadas PMH5 e PMH7 isoladas de pacientes com HMP.	III
Strains of the <i>Propionibacterium acnes</i> type III lineage are associated with the skin condition PMH.	Sci Rep.	BARNARD <i>et al.</i>	2016	Brasil	Observacional quantitativo transversal	Descrever a primeira análise genética populacional detalhada de isolados de <i>P. acnes</i> recuperados da pele lesional e não lesional pareada de pacientes com HMP.	I, II, III
<i>Propionibacterium Acnes</i> Phylogenetic Type III is Associated with PMH.	Eur J Microbiol Immunol (Bp).	PETERSEN <i>et al.</i>	2017	Dinamarca	Observacional analítico tipo caso controle	Verificar o papel do filótipo III de <i>P. acnes</i> nas lesões de HMP.	I, II, III, IV
Potential medicinal plants for Progressive Macular Hypomelanosis.	South African Journal of Botany.	STADEN, A <i>et al.</i>	2017	África do Sul	Experimental pré-clínico	Encontrar plantas que pudessem estimular a atividade da tirosinase, induzir a produção de melanina e inibir o crescimento de <i>P. acnes</i> .	IV

Legenda: Categoria I: Perfil Epidemiológico da HMP; Categoria II: diagnóstico; categoria III: achados histofisiopatológicos; Categoria IV: tratamento.
HMP: Hipomelanose Macular Progressiva. *P. acnes*: *Propionibacterium acnes*. PHM: Progressive Macular Hypomelanosis.

A seguir, são apresentados os resultados de acordo com as categorias temáticas propostas embasadas nos estudos científicos selecionados.

6.1 Categoria temática I: perfil epidemiológico

Das 19 publicações, 16 continham a temática relacionada ao perfil epidemiológico, nos quais totalizaram 291 pacientes, destes 236 (81%) eram mulheres. A média ponderada de idade foi de 26,4 anos a partir da análise de 13 estudos totalizando 257 pacientes, dentre eles a idade mínima constatada foi de 13 anos (AYRES *et al.*, 2014) e a máxima foi de 50 anos (AYRES *et al.*, 2014).

Sete estudos abordaram sobre fototipo totalizando 221 pacientes, 77 (35%) eram do fototipo IV, seguido pelo fototipo III com 76 (34%), fototipo V com 46 (21%), fototipo VI com 6 (3%) e fototipo II com 16 (7%) (WESTERHOF, 2004; RELYVELD *et al.*, 2006; RELYVELD *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2009; LOJO *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; AYRES *et al.*, 2014).

Quanto ao tempo das lesões até o momento da realização do diagnóstico, seis estudos relataram esse parâmetro, totalizando 38 pacientes (ALMEIDA *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2010; ECHEVERRÍA *et al.*, 2010; MAULÉON *et al.*, 2010; KWAH, 2010; ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011), cuja média ponderada foi de 4,3 anos de tempo das lesões da HMP.

Somente dois artigos relataram acerca da possível associação da HMP com a acne ou com a pele oleosa: Westerhof e colaboradores (2004) relataram que dos oito pacientes, nenhum tinha histórico de acne; já Ayres e colaboradores (2014) apresentaram que dos 103 pacientes, 98% apresentavam pele oleosa e 71,8% apresentavam acne ativa, mas não citou o grau das lesões de acne.

Quanto ao histórico familiar da HMP, somente quatro artigos mencionaram acerca desse quesito, destes, três artigos totalizaram 81 pacientes, nos quais 58,2% relataram não ter histórico familiar da doença (ALMEIDA *et al.*, 2009; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; BARNARD *et al.*, 2016) e um relato de caso apresentou uma paciente com quinze anos cuja irmã mais velha apresentava lesões similares (MAULÉON *et al.*, 2010).

6.2 Categoria temática II: diagnóstico para HMP

O diagnóstico dos pacientes com HMP foi relatado na maioria dos estudos selecionados, totalizando 13 estudos. Todos eles mencionaram os achados clínicos como integrante do diagnóstico, com isso, as lesões clinicamente características foram critério para diagnóstico em

11 estudos, destes Relyveld e colaboradores (2010) consideraram máculas hipopigmentadas mal definidas numulares (em forma de moeda) localizadas simetricamente em áreas da pele ricas em sebo; Kwah e colaboradores (2010) máculas numulares, hipopigmentadas e não escamosas, mal definidas na região anterior e posterior do tronco, com uma confluência das máculas na linha média e ao redor dela; Cavalcanti e colaboradores (2011b) máculas hipocrômicas assintomáticas nas costas, tendendo a se espalhar para o meio das costas e os outros sete não mencionaram a forma clínica da lesão considerada (RELYVELD *et al.*, 2006; RELYVELD *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2010; LOJO *et al.*, 2010; ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011; BARNARD *et al.*, 2016; PETERSEN *et al.*, 2017).

Três estudos (ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; BARNARD *et al.*, 2016) relataram que as lesões foram analisadas por dermatologistas e um estudo considerou a história do paciente (PETERSEN *et al.*, 2017). Um estudo acatou o diagnóstico da HMP após descartar outras causas de hipopigmentação adquirida, tais como pitíriase alba ou pitíriase versicolor (ECHEVERRÍA *et al.*, 2010). Mauleón e colaboradores (2010) realizaram uma análise geral, com hemograma e perfil hepático e renal, cujos resultados estavam dentro da normalidade.

Oito estudos (RELYVELD *et al.*, 2006; RELYVELD, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2009; LOJO *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010; ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; BARNARD *et al.*, 2016) mencionaram o uso da lâmpada de Wood para verificar a ocorrência de fluorescência folicular vermelha sobre as áreas afetadas pela doença como parte do diagnóstico.

Além disso, nove estudos realizaram testes a fim de descartar a presença de infecção fúngica: oito estudos utilizaram o exame micológico direto (RELYVELD, 2008; ALMEIDA, 2009; WU *et al.*, 2010; RELYVELD *et al.*, 2010; KWAH *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011; PETERSEN *et al.* 2017), sendo que Relyveld e colaboradores (2008) também verificaram a ausência de esporos e micélios no exame histológico, esta verificação também foi utilizada por mais quatro estudos (ALMEIDA *et al.*, 2009; KWAH *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010; CAVALCANTI, 2011b) com o objetivo de excluir possíveis diagnósticos diferenciais. Um estudo (MAULEÓN *et al.*, 2010) realizou uma cultura para verificar a negatividade das amostras das lesões quanto a presença de fungos.

6.3 Categoria III: achados histofisiopatológicos

Quanto aos achados histofisiopatológicos, sete estudos (RELYVELD *et al.*, 2006; RELYVELD *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2010; KWAH *et al.*, 2010; MAULEÓN, C *et al.* 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011b) relataram sobre o uso de técnicas histopatológicas para investigação diagnóstica da doença e dez relataram sobre a correlação da *C. acnes* com a HMP (WESTERHOF *et al.*, 2004; RELYVELD *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2009; LOJO *et al.*, 2010.; RELYVELD *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011a; CAVALCANTI *et al.*, 2011b; PETERSEN *et al.*, 2015; BARNARD *et al.*, 2016; PETERSEN *et al.*, 2017).

Acerca dos achados histopatológicos quatro estudos mencionaram a diminuição da melanina epidérmica (RELYVELD *et al.*, 2006; RELYVELD *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011a). Relyveld e colaboradores (2008) também relataram a presença de melanossomas menores e menos melanizados na pele lesional de todos os oito pacientes. O comprimento mediano e o diâmetro mediano dos melanossomas foram maiores na pele normal do que na pele lesional de todos os tipos de pele, exceto na pele tipo IV.

Outros achados histopatológicos relatados foram: dermatite perivascular superficial com infiltrado inflamatório com ausência de atipia celular (KWAH *et al.*, 2010) e infiltrado inflamatório linfomononuclear discreto (ALMEIDA *et al.*, 2009). A infiltração de linfócitos foi relatada que ocorria na derme por dois estudos (ALMEIDA *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2010), enquanto outros dois afirmaram que não havia alterações na derme (MAULEÓN *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2011b). Mauleón e colaboradores (2010) relataram que a biópsia cutânea mostrou, na coloração de hematoxilina-eosina, uma epiderme sem alterações e uma derme normal. Contudo, não foram efetuadas colorações especiais. Kwah e colaboradores (2010) verificaram que os achados histológicos eram inespecíficos e Wu e colaboradores (2010) também relataram que não foram observadas características especiais na lesão.

Os principais fatores citados associando à bactéria e a doença HMP identificados nesta revisão foram: a presença de bactérias gram-positivas no ducto pilossebáceo em todas as amostras de biópsia colhidas da pele lesional de oito mulheres (WESTERHOF *et al.* 2004), sendo que a *C. acnes* foi isolada a partir de amostras de cultura obtidas do folículo da pele lesional de todas as pacientes, exceto em uma. Nesta, no entanto, a imagem histológica dos folículos capilares em sua pele lesional demonstrou bactérias gram-positivas típicas de *C. acnes*. Além disso, peles foliculares saudáveis não mostraram bactéria nos cortes histológicos e culturas não obtiveram bactérias anaeróbicas. Achado ratificado por Relyveld e

colaboradores (2008) que identificaram bactérias no ducto sebáceo próximo ao folículo piloso da pele lesional, sendo que essas bactérias não foram observadas na pele normal em um paciente com tipo de pele V.

Levando em consideração esses aspectos, dois estudos (CAVALCANTI *et al.*, 2011a; CAVALCANTI *et al.*, 2011b) mostraram que houve um predomínio significativo de *C. acnes* na pele lesional, em comparação com a não lesional, como demonstrado pela cultura e PCR em tempo real.

Lojo e colaboradores (2010) observaram a presença de *C. acnes* em seis biópsias de pele hipopigmentada, enquanto quatro foram negativas. Além disso, em dois pacientes a bactéria foi isolada na pele saudável. O estudo concluiu, entretanto, que existe uma relação entre a presença de *C. acnes* e a HMP, com base: na fluorescência positiva com a luz de Wood (pontilhado fluorescente vermelho-alaranjado) em máculas hipopigmentadas de todas as pacientes, nas culturas cutâneas positivas em áreas hipopigmentadas em 60% dos pacientes (exceto em 4 pacientes, onde as lesões cutâneas eram de longa evolução e melhoraram espontaneamente) e na melhoria das máculas hipopigmentadas após tratamento com antibiótico tópico e peróxido de benzoíla.

Ademais, Barnard e colaboradores (2016) relataram associação entre cepas da linhagem filogenética do tipo III e lesões de HMP, mas não naquelas que representam outros filogrupos, incluindo aquelas associadas à acne (tipo IA1). Dessa forma, não foi encontrada diferença significativa entre pele lesional e pele não lesional pareada dos pacientes quanto à presença de linhagens dos tipos IA1, IA2, IB e II.

O mesmo estudo revelou que os níveis de *C. acnes* na pele lesional foram significativamente maiores do que nas amostras de pele não lesionadas, com base no número de cópias do genoma. A análise baseada na cultura revelou uma associação significativa entre a presença de *C. acnes* nas lesões de 27/34 (79%) pacientes com HMP *versus* amostras de pele normais e não lesionadas adjacentes e pareadas, que na maior parte não mostraram nenhuma evidência de crescimento.

De forma semelhante, Relyveld e colaboradores (2010) relataram pela caracterização da AFLP (do inglês, *Amplified Fragment Length Polymorphism*) que as bactérias cultivadas em 8/14 pacientes com HMP eram substancialmente diferentes das bactérias *C. acnes* observadas na acne, e curiosamente, essas bactérias não foram detectadas em nenhum dos pacientes com acne. O sequenciamento do gene 16S rRNA e os testes bioquímicos mostraram apenas pequenas diferenças entre os grupos de bactérias, isso sugeriu que a possível bactéria associada a HMP pode ser do gênero *Cutibacterium*, mas de uma espécie ainda não definida.

Além disso, Petersen e colaboradores (2015), conseguiram, por meio de amostras de swab das lesões (da região lombar) de dois pacientes com HMP, revelar a identidade do tipo III da bactéria através da tipagem de sequência de único locus (SLST) ou de múltiplos locus (MLST) e a microscopia confirmou a aparência morfológica distinta descrita anteriormente das cepas do tipo III em comparação com as cepas do tipo I e do tipo II. As cepas do tipo III da *C. acnes* diferem em várias regiões genômicas dos genomas de outrotipos de *C. acnes*; com base na análise de similaridade utilizando o programa BLAST (do inglês, *Basic Local Alignment Search Tool*) bidirecional, aproximadamente 20% dos genes identificados são exclusivos, comparados a genomas dos tipos I e II. Além disso, outro estudo utilizando análise comparativa do genoma, também identificou várias regiões genômicas específicas ou ausentes de cepas do tipo III em comparação com outros filogrupos (BARNARD *et al.*, 2016). Ademais, este estudo mencionou que a associação entre cepas do tipo III e a HMP foi apoiada pelo relato de isolamento das cepas do tipo III de outras coortes de HMP na Europa.

A indicação da *C. acnes* como agente etiológico da HMP foi apontada por Almeida e colaboradores (2009) pela eficácia do tratamento com minociclina 100 mg/dia no seu tratamento, mesmo sem exposição solar associada. Ademais, Petersen e colaboradores (2017), observaram redução na proporção de *C. acnes* tipo III de uma média de 80% antes do tratamento para 22% após o tratamento. Em todos (seis pacientes), a proporção de tipo III diminuiu após o tratamento nos locais de pele afetados pela HMP. Em três pacientes a população do tipo III foi quase completamente erradicada após o tratamento. Ademais, esses três pacientes mostraram uma boa resposta ao tratamento, com quase nenhuma lesão remanescente de HMP.

6.4 Categoria temática IV: tratamento

Sete estudos mencionaram o uso do peróxido de benzoíla 5%, o qual foi associado com diferentes fármacos: dois estudos relataram o uso com limeciclina (CAVALCANTI *et al.*, 2011c; PETERSEN *et al.*, 2017), um com a radiação UVB NB (WU *et al.*, 2010), um com fototerapiaUVB (MAULEÓN *et al.*, 2010) e três com clindamicina a 1% (RELYVELD *et al.*, 2006; LOJO *et al.*, 2010; ECHEVERRÍA *et al.*, 2010).

Relyveld e colaboradores (2006) associaram o peróxido de benzoíla a 5% a loção de clindamicina a 1% com a radiação UVA de um lado do corpo do paciente e do outro com creme de fluticasona 0,05% com exposição a irradiação UVA, sendo que a primeira combinação obteve uma melhor repigmentação e as máculas hipopigmentadas após três meses não reapareceram. Esse resultado foi ratificado por Lojo e colaboradores (2010) com a mesma combinação, no qual o resultado foi satisfatório, pois a partir do segundo mês foi observado melhora das lesões

assim como o desaparecimento da fluorescência por meio do exame de luz de Wood. Echeverría e colaboradores (2010) relataram a resolução completa e permanente das lesões dentro de dois meses ao utilizar somente clindamicina tópica bem como quando associada ao peróxido de benzoíla. Somente um estudo (PETERSEN *et al.*, 2017) relatou o uso de forma exclusiva do peróxido de benzoíla 5% em apenas um paciente dos seis pacientes totais do estudo, o restante utilizou a associação com a limeciclina. Neste estudo, lesões residuais fracas em três pacientes foram detectáveis, embora a resposta clínica fosse satisfatória.

O uso da clindamicina foi relatado por quatro estudos (RELYVELD *et al.*, 2006; ECHEVERRÍA *et al.*, 2010; LOJO *et al.*, 2010; KWAH *et al.*, 2010), sendo que Kwah e colaboradores (2010) mencionaram o uso concomitante com UVB NB em somente um paciente dos seis pacientes totais do estudo. Neste estudo, três pacientes tiveram boa melhora e o restante teve melhora moderada. Em média, os pacientes necessitaram de 27 sessões (variação de 16 a 48) de UVB NB para obter uma melhora moderada a boa na repigmentação. O sucesso do UVB NB como monoterapia proporciona um alívio viável e relativamente seguro, embora temporário, para esses indivíduos.

Três estudos relataram o uso da minociclina, destes, em dois o medicamento foi utilizado isoladamente, em um (ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011) no grupo que tomou a medicação houve melhora clínica em 78% dos pacientes, estes foram avaliados em 30 e 90 dias após o tratamento e, assim, foram repetidos os exames clínicos com descrição da lesão, o uso da lâmpada de Wood, as fotografias padronizadas e o uso de uma escala de classificação de níveis de cor da pele; enquanto no grupo-controle 78% dos pacientes não obtiveram melhora.

No outro estudo (ALMEIDA *et al.*, 2009), nos 11 pacientes que utilizaram minociclina 100 mg/dia houve recuperação da cor nas áreas afetadas, com isso, o sucesso terapêutico pôde ser constatado em todos os pacientes incluídos no estudo, por um período mínimo de sete e um máximo de 11 meses após o fim do tratamento, dependendo do tempo de seguimento de cada paciente. No estudo de Echeverría e colaboradores (2010) a minociclina foi associada ao uso tópico de clindamicina, contudo as lesões não melhoraram após dois meses, assim, foi substituído pelo peróxido de benzoíla e, então, houve resolução completa das lesões dentro de dois meses. Um estudo experimental pré-clínico (STADEN *et al.*, 2017) relatou que as plantas medicinais *Hypericum Revolutum*, *Terminalia prunioides* e *Withania somnifera* (folhas) apresentaram potencial para futuros estudos sobre o tratamento da HMP.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo compilou evidências que contribuem para sustentar a relação entre a HMP e a bactéria *C. acnes*. Além disso, reúne importantes informações sobre o perfil epidemiológico, o diagnóstico, os achados fisiopatológicos e o tratamento, possibilitando uma visão mais abrangente desta doença.

A relação entre a HMP e bactéria *C. acnes* foi abordada de diferentes formas pelos estudos selecionados, ressaltando a grande valia da revisão integrativa ao trazer diversas perspectivas. Também possibilitou criar novos entendimentos sobre a temática em questão (SOARES *et al.*, 2014). Assim, foi possível reunir diferentes tipos de artigos científicos originais (ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos pré-clínicos).

Embora em menor número, ensaios clínicos foram incluídos nesta revisão, os quais têm as melhores evidências de pesquisa e, assim, são bem validados para a tomada de decisão clínica (ZLOWODZKI; JONSSON; BHANDARI, 2006). Contudo a maior parte foi constituída de estudos observacionais descritivos do tipo relato de caso ou séries de casos. Estes geralmente são a primeira fonte de evidências para novas terapias (cirúrgicas ou clínicas) bem como possibilita a formação de hipóteses sobre possíveis causas para doenças, assim, não são somente aplicáveis para o estudo da resposta terapêutica a determinadas doenças raras. Contudo, estes estudos obtêm conclusões com base em poucos casos, não possuindo uma amostragem representativa e um grupo controle para comparação, além disso, a metodologia de diagnóstico não é padronizada (OLIVEIRA; VELARDE; SÁ, 2015).

Ainda que o estudo com mais pacientes tenha incluído somente 103 indivíduos, a HMP não é considerada uma doença rara (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2017; BARNARD *et al.*, 2016; WESTERHOF *et al.*, 2004), mas uma dermatose pouco diagnosticada (BARNARD *et al.*, 2016). O diagnóstico da HMP é um desafio em muitos aspectos, visto a epidemiologia não totalmente elucidada (WESTERHOF *et al.*, 2004), bem como a gama de diagnósticos diferenciais possíveis em relação a hipopigmentações adquiridas (SALEEM *et al.*, 2018). Um deles é a hanseníase, a qual é considerada, principalmente nos locais endêmicos dessa doença. O vitiligo também pode ter características parecidas, contudo as lesões na HMP são menos visíveis, não acometem as mãos e raramente são vistas no rosto (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007).

Dessa forma, para delinear as causas dos distúrbios de hipopigmentação cutânea é importante uma história completa e exame físico com base na distribuição da doença e achados morfológicos. Com isso, cabe uma abordagem sistemática para o reconhecimento dos principais

achados clínicos, visto que estudos investigacionais geralmente são inconclusivos quanto ao diagnóstico (SALEEM *et al.*, 2019). Contudo, apesar do Ministério da Saúde no Brasil recomendar a identificação de inúmeras patologias dermatológicas na atenção primária, falta treinamento para esses profissionais bem como um déficit de conhecimentos dessa especialidade na prática clínica da equipe da Estratégia da Saúde da Família, embora sejam afecções comuns. Outrossim, a sub detecção de algumas dermatopatias é corroborado pela falta de investimento em habilidades de inspeção na graduação médica (GOMES, 2012).

Deve-se investir em um diagnóstico precoce e um manejo adequado das dermatopatias a fim melhorar a qualidade de vida do paciente e interromper a progressão da doença (SALEEM *et al.*, 2019). Na HMP o impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos é variável, visto que para alguns é esteticamente perturbador enquanto outros não estão cientes que têm hipopigmentações (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007). Dessa forma, é imprescindível o cuidado com as dermatoses inestéticas, visto que podem prejudicar a autoimagem do acometido e as suas relações sociais. Portanto, cabe verificar o impacto que a doença traz ao indivíduo, pois foi verificado que quanto pior a qualidade de vida maior era o sofrimento psíquico (TABORDA *et al.*, 2010).

A apresentação clínica da doença, portanto, é muito importante para considerar ou descartar a HMP, tanto que todos os estudos incluídos nesta revisão, que mencionaram o diagnóstico da doença, relataram a avaliação clínica como parte integrante fundamental. Entretanto, dos 11 estudos que mencionaram acerca dos critérios diagnósticos, oito não mencionaram a forma clínica da lesão considerada e os três restantes foram divergentes.

Contudo, também foram realizados exames específicos adicionais, tanto para confirmar quanto para descartar a HMP. Inclusive para diferenciar de pitíriase versicolor - frequentemente confundida com HMP (BARNARD *et al.*, 2016). Petersen e colaboradores (2017) consideraram a ausência de *Malassezia* spp. em inspeções microscópicas como integrante da avaliação diagnóstica da HMP.

Além disso, a lâmpada de Wood sobre as lesões da HMP é utilizada frequentemente como uma ferramenta para o diagnóstico, como visto por nove estudos desta revisão, sendo que Saleem *et al.* (2019) mencionaram a fluorescência folicular vermelha restrita à lesão da pele como patognomônica da doença, contudo Almeida, Nei e Almeida (2011) relataram apenas que essa fluorescência não é observada nos portadores de pitíriase alba ou pitíriase versicolor. Nesta revisão foi possível atestar que 81% dos acometidos pela HMP são mulheres, convergindo com a maioria dos achados da literatura (DUARTE *et al.*, 2010; MAULEÓN *et al.*, 2010), embora atinja ambos os sexos (BARNARD *et al.*, 2016). Entretanto, deve-se

analisar com cuidado esse resultado, visto que os homens não são educados para a prática do autocuidado e, assim, têm dificuldade em procurar serviços que contemplem a sua saúde (BOTTON; CÚNICO; STREY, 2017).

Quanto ao tempo das lesões, a média ponderada foi de 4,3 anos de tempo das lesões até o diagnóstico da HMP, fato que converge com a evolução da doença citada na literatura de progressão lenta e contínua das lesões hipocrômicas (MAULEÓN, *et al.*, 2010) a ponto de serem perceptíveis e/ou gerar incômodo. Outrossim, discute-se acerca da idade de início das lesões da HMP bem como se há a regressão destas após determinado período, visto que a idade máxima dos pacientes foi de 50 anos (CAVALCANTI *et al.*, 2011b). Saleem *et al.* (2018) descrevem a HMP como benigna e autolimitada. Alguns autores acreditam que a HMP pode desaparecer espontaneamente após a meia idade (BARNARD *et al.*, 2016). Com isso, acredita-se que a evolução da doença esteja correlacionada com a atividade das glândulas sebáceas que aumenta ao longo da idade adulta jovem, mas diminui depois dos 50 anos (CAVALCANTI *et al.*, 2011b). Contudo, Mauléon e colaboradores (2010) acreditam que as lesões geralmente aumentam progressivamente de tamanho e número.

A distribuição da HMP é mundial (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007), como também pode ser evidenciado no presente estudo pelos inúmeros casos de diferentes países, contudo essa patologia é mais frequentemente identificada em pessoas com a cor de pele preta residentes ou originários de países tropicais (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007), fato que pode ser verificado com a ausência de pacientes com o fototipos I e II nos estudos desta revisão e o predomínio do fototipo IV (35%) e III (34%). Entretanto, surge o questionamento se os indivíduos com fototipos I e II realmente são menos acometidos pela doença ou menos diagnosticados pelo fato das lesões hipocrômicas serem menos visíveis, embora existam hipóteses iniciais de que a HMP ocorra em pessoas com mistura racial (DUARTE *et al.*, 2010), visto que até mesmo ficou conhecida como a hipomelanose do mestiço (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2017). Entretanto, a doença foi relatada em outros países não relacionada à mistura racial (RELYVELD; MENKE; WESTERHOF, 2007).

Dessa forma, há várias teorias para a etiologia da HMP e embora a causa subjacente dessa condição permaneça incerta, existem evidências crescentes que sugerem que a bactéria cutânea *C. acnes* pode desempenhar um papel importante na etiologia da condição. A bactéria *C. acnes* é atribuída como uma das causas da acne, assim, dois estudos (WESTERHOF *et al.*, 2004; AYRES *et al.*, 2014) tentaram verificar se ocorria alguma relação entre a HMP e a acne ou a pele oleosa, mas os resultados foram inconclusivos e discordantes, contudo o estudo com mais pacientes concluiu que a grande maioria dos indivíduos tinha pele oleosa e/ou acne ativa

(AYRES *et al.*, 2014).

Muitos estudos discutiram acerca dos possíveis filogrupos existentes na espécie *C. acnes* e, dessa forma, cada doença seria ocasionada por um filogrupo específico: a acne associada ao filogrupo IA e a HMP ao filogrupo III (PETERSEN *et al.*, 2015; BARNARD *et al.*, 2016), fato que traz impacto sobretudo ao tratamento, visto que pode-se investir em terapias probióticas para tratar a HMP (BARNARD *et al.*, 2016).

Ainda há diversos questionamentos, um exemplo é o entendimento do mecanismo exato que ocasiona as hipopigmentações na HMP, Relyveld e colaboradores (2008) mencionaram que há uma diminuição na síntese de melanina levando a uma distribuição alterada dos melanossomas, assim, pode-se descartar outros motivos, como defeitos estruturais da tirosinase, enzima chave para a biossíntese de melanina (defeitos funcionais não podem ser demonstrados por microscopia eletrônica), distúrbios na transferência de melanossomas (as pontas dos dendritos dos melanócitos não apresentaram nenhum acúmulo de melanossomas e os queratinócitos não foram desprovidos de melanossomas), defeitos na degradação do melanossoma (não havia sinais de melanossomas desintegrados nos compartimentos lisossômicos). Contudo, ainda não há informações do porquê ocorreria essa diminuição na síntese de melanina bem como a relação da *C. acnes* nesse processo.

Barnard *et al.* (2016) relataram que embora a alta taxa de recuperação de *C. acnes*, especialmente do filogrupo tipo III, das lesões de HMP por si só não provoque causalidade, a evidência circunstancial que liga essa bactéria à etiologia da doença é forte, especialmente a baixa taxa de recuperação da forma de *C. acnes* na pele perilesional e a resolução de sintomas (repigmentação) com terapêutica antibacteriana. Dessa forma, a associação de cepas do tipo III à HMP fornece evidências de que essa divisão genética pode estar ligada à doença humana e não representar comensais associados apenas à saúde da pele.

Uma outra indicação de que o subtipo III da *C. acnes* está envolvida na patogênese da HMP foi revelada pela comparação de amostras de pacientes antes e depois do tratamento com limeciclina e peróxido de benzoíla a 5% que demonstrou uma proporção diminuída do tipo III após a terapêutica, paralelamente ao desaparecimento de lesões clínicas de HMP. Contudo, lesões residuais foram observadas em cerca de metade dos pacientes, embora a resposta clínica fosse satisfatória (PETERSEN *et al.*, 2017).

A limeciclina e o peróxido de benzoíla também são utilizadas no tratamento da acne com o objetivo de reduzir a inflamação dos folículos e diminuir a colonização bacteriana pela *C. acnes* na epiderme. O uso combinado desses fármacos é importante para reduzir o risco de resistência da *C. acnes* (BARROS *et al.*, 2020). A limeciclina atua inibindo a síntese proteica

bacteriana e o peróxido de benzoíla possui radicais livres produtores de moléculas de oxigênio que reagem com a parede celular bacteriana, eliminando a *C. acnes*. Um outro exemplo é a minociclina, uma tetraciclina que atua inibindo a síntese proteica bacteriana, contudo sua utilidade diminui pela resistência generalizada ao fármaco (RANG *et al.*, 2012).

A combinação de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% (que inibe a síntese proteica bacteriana) foi considerada eficaz no tratamento da HMP em estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (SANTOS *et al.*, 2011). Essa combinação também foi realizada por mais três estudos (RELYVELD *et al.*, 2006; LOJO *et al.*, 2010; ECHEVERRÍA *et al.*, 2010) com resultados satisfatórios, contudo o período máximo de acompanhamento dos resultados foi realizado até três meses após a interrupção da terapêutica. Dessa forma, embora não haja uma medicação de primeira linha estabelecida para a HMP (SANTOS *et al.*, 2011), é válido ressaltar que o tratamento antifúngico tópico ou sistêmico e o uso de esteróides tópicos são ineficazes (WESTERHOF *et al.*, 2004), visão corroborada por Relyveld e colaboradores (2006) ao concluírem que a terapia antibacteriana foi mais eficaz do que a terapia anti-inflamatória no tratamento da HMP, resultado que corrobora com a possível etiologia bacteriana da doença.

O uso da minociclina apresentou uma melhora estatisticamente significativa das lesões após o tratamento e durante o período de seguimento (30 e 90 dias) dos pacientes (ALMEIDA; NEI; ALMEIDA, 2011), mas após esse período não se sabe se as lesões recidivaram, fato que ocorreu com a maioria dos estudos. Ademais, a resposta não duradoura da fototerapia, como a NBUVB, foi mencionada, embora apresentasse uma boa resposta (KWAH *et al.*, 2010). Saleem e colaboradores (2018) também relataram a recorrência das lesões após o tratamento da HMP em 72% dos pacientes, entretanto não mencionaram quais terapêuticas foram consideradas.

Limitações do estudo

Embora ressalta-se a importância da presente revisão para uma melhor compreensão da HMP, existem algumas limitações a serem consideradas ao analisar os resultados do presente estudo. Uma delas refere-se à quantidade de 35 pacientes de uma publicação (CAVALCANTI *et al.*, 2011a) que não foi considerada nas categorias (perfil epidemiológico e diagnóstico) por se tratarem da mesma amostra de outro estudo incluído (CAVALCANTI *et al.*, 2011b).

Para alguns parâmetros analisados como média de idade, fototipo, tempo das lesões, não foi possível incluir todos os estudos, visto que alguns dados estavam incompletos como, por exemplo, um estudo que só mencionou o intervalo da idade dos 34 pacientes: entre 18 e 42

anos (BARNARD *et al.*, 2016). Este mesmo estudo apenas mencionou que os fototipos IV e V foram os mais comuns, não fornecendo dados quantitativos.

Quanto ao tempo da lesão, Cavalcanti e colaboradores (2011b) apenas mencionaram a variação entre um mês e 19 anos, não fornecendo dados individuais dos 36 participantes. Ayres e colaboradores (2014) também só mencionaram intervalos, eles verificaram que o tempo das lesões no diagnóstico variou de dois meses a 240 meses: em 46,0% dos pacientes, a duração da doença variou de 1 a 4 anos, em 16% menos de 1 ano antes do diagnóstico e 18% entre 5 e 9 anos. Nesses casos, estes estudos foram desconsiderados para as análises estatísticas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HMP é uma doença cutânea caracterizada por máculas hipocrômicas localizadas simetricamente em áreas ricas em sebo, principalmente, na região abdominal e dorsal inferior. Essa doença acomete com maior frequência mulheres jovens com fototipo III e IV. O diagnóstico da HMP enfrenta desafios, pois na prática clínica há doenças com a apresentação semelhante. Assim, destaca-se o uso de ferramentas para auxiliar no diagnóstico, como o exame micológico direto para excluir uma infecção fúngica e a lâmpada de Wood sobre as áreas afetadas. Há evidências plausíveis de que a etiologia da HMP esteja correlacionada com a *C. acnes*. Visto que há inúmeros filogrupos da *C. acnes*, a presente revisão destaca o papel dos estudos genômicos que direcionam cada vez mais que a *C. acnes* do filogrupo III esteja envolvida no desenvolvimento dessa doença e, então, medicamentos com ação contra essa bactéria têm sido utilizados com sucesso, porém, em alguns deles, a recidiva das lesões da HMP é comum. Salienta-se, portanto, que mais estudos são necessários para melhor elucidar essa relação do filogrupo III da *C. acnes* com a HMP bem como para padronização do diagnóstico e tratamento dessa doença.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Ada Regina Trindade de; NEI; Daniela Satiko Yoshida; ALMEIDA, Janete Gonçalves de Almeida. Estudo duplo-cego randomizado e comparativo entre minociclina e placebo no tratamento da hipomelanose macular progressiva. **Surg Cosmet Dermatol**. São Paulo, v. 3, n. 3, p.219-25, 2011. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/149/Estudo-duplo-cego-randomizado-e-comparativo-entre-minociclina-e-placebo-no-tratamento-da-hipomelanose-macular-progressiva>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2020.

ALMEIDA, Ada Regina de Trindade de et al. Estudo piloto para avaliar a eficácia da minociclina no tratamento da hipomelanose macular progressiva (HMP). **Surg. cosmet. dermatol.**, v. 1, n.1, p.25-28, Jan.-Mar. 2009. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884542>>. Acesso em 22 de janeiro de 2020.

AUBIN, Guillaume Ghislain et al. Interaction of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes with bone cells: a step toward understanding bone and joint infection development. **Sci Rep**, v. 7, n. 42918, fevereiro de 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep42918>>. Acesso em 22 de janeiro de 2020.

AYRES, Eloisa Leis et al. Progressive macular hypomelanosis: an epidemiological study of 103 cases in Southeast Brazil. **Surg. cosmet. dermatol.** v. 7, n.1, p.56-60, jan.-mar. 2015. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/375/Hipomelanose-macular-progressiva--estudo-epidemiologico-com-103-casos-da-Regiao-Sudeste-do-Brasil>>. Acesso em 02 de março de 2020.

AZULAY, Rubem David; AZULAY, David Rubem; ABULAFIA, Luna Azulay. **Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BAGATIN, Edileia et al. Acne em mulheres adultas: um guia para prática clínica. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 1, p. 62-75, Fev. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962019000100011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 de agosto de 2020.

BARNARD, Emma et al. A. Strains of the Propionibacterium acnes type III lineage are associated with the skin condition progressive macular hypomelanosis. **Sci Rep**. v. 6, 31968, agosto 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep31968>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2020.

BARROS, Amanda Beatriz de et al. Acne vulgar: aspectos gerais e atualizações no protocolo de tratamento. **BWS Journal**, v. 3, n.1, p. 1-13, Out 2020. Disponível em: <<https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/125>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2021.

BOTTON, Andressa; CÚNICO, Sabrina Daiana; STREY, Marlene Neves Strey. Diferenças de gênero no acesso aos serviços de saúde: problematizações necessárias. **Mudanças – Psicologia**

da Saúde, v. 25, n.1, p. 67-72, Jan.-Jun. 2017. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869142>>. Acesso em 28 de janeiro de 2021.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro De Almeida; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2 dez 2011. Disponível em: <<https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220>>. Acesso em 14 de fevereiro de 2020.

CAVALCANTI, Silvana Maria de Moraes et al. A quantitative analysis of *Propionibacterium acnes* in lesional and non-lesional skin of patients with Progressive Macular Hypomelanosis by real-time polymerase chain reaction. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo, v. 42, n. 2, pág. 423-429, junho de 2011a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822011000200002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15 de fevereiro de 2020.

CAVALCANTI, Silvana Maria de Moraes et al. Investigation of *Propionibacterium acnes* in progressive macular hypomelanosis using real-time PCR and culture. **Int J Dermatol.**, v. 50, n. 11, p. 1347-52, novembro de 2011b. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004486/>>. Acesso em 14 de fevereiro de 2020.

CAVALCANTI, Silvana Maria de Moraes et al. O uso de limeciclina e peróxido de benzoíla no tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo prospectivo. **A. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, pág. 813-814, agosto de 2011c. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000400034&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 de fevereiro de 2020.

CORVEC, S.; DAGNELIE, M.; KHAMMARI, A.; DRENÓ, B. Taxonomy and phylogeny of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* in inflammatory skin diseases. **Annales de Vénéréologie**. V. 146, n. 1, p. 26-30, jan. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818312687?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 de jan. 2020.

DUARTE, Ida et al. Qual é o tipo de fototerapia mais comumente indicada no tratamento da psoríase? UVB banda estreita e PUVA: comportamento da prescrição. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 3, p. 244-248, julho de 2009. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000300005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 de outubro de 2020.

DUARTE, Ida et al. Hipomelanose macular progressiva: estudo epidemiológico e resposta terapêutica à fototerapia. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, p.621-624, out. de 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 fev. 2019.

ECHEVERRÍA, B et al. Progressive Macular Hypomelanosis Successfully Treated with Topical Clindamycin and Benzoyl Peroxide. **Actas Dermosifiliogr.** Espanha, v. 101, n. 3, p. 268–283, Abril de 2010. Disponível em: <<https://www.actasdermo.org/en-estadisticas-S1578219010708507>>. Acesso em: 02 de fev. 2020.

GOMES, Tatiana Maciel. **Dermatologia na Atenção Primária: desafios para a abordagem**

das lesões de pele na ESF no Rio de Janeiro, 2012. Tese (Mestrado em Saúde da Família) – Universidade Estácio de Sá, 2012.

HUNTER, J. A. A., SAVIN, J. A., DAHL, M. V. **Clinical Dermatology**, 3 ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2002.

JUNIOR, Walter Belda Junior; CHIACCHIO, Nilton di; CRIADO, Paulo Ricardo. **Tratado de Dermatologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

KWAH, Yung-Chien. Treatment of progressive macular hypomelanosis with narrow-band ultraviolet B phototherapy. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. v. 26, n. 3, p.153-155, junho de 2010. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584255/>>. Acesso em: 22 de fev 2020.

LEE, Young Bok; BYUN, Eun Jung; KIM, Hei Sung. Papel potencial do microbioma na acne: uma revisão abrangente. **J. Clin. Med.** v. 8, n. 7, p. 987, 2019. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/987>>. Acesso em: 22 de jan 2020.

LOJO, R. Rodríguez et al. Hipomelanosis macular progresiva y confluyente. **Actas Dermosifiliogr.** v. 101, n. 3, p. 268-269, abril de 2010. Disponível em <<https://www.actasdermo.org/es-hipomelanosis-macular-progresiva-confluyente-articulo-S0001731010000827>>. Acesso em: 04 de junho 2020.

MAULEÓN, C. et al. Hipomelanosis macular progressiva. **Acta Pediatr Esp.** v. 68, n.1, p. 34-35, 2010. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-85911>>. Acesso em: 14 de jan. 2020.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 jan. 2020.

MOTA, Jociely Parrilha; CARVALHO, Jorge Luis C.; BARJA, Paulo Roxo. Identificação dos fototipos de pele através de medidas fotoacústicas in vivo. Ver. **Eng. Bioméd.** v. 28, n. 3, p. 288-293, 2012. Disponível em: <https://rbejournal.org/doi/10.4322/rbeb.2012.030>. Acesso em: 10 Jan 2020.

NAMITHA, Prabhu; SACCHIDANAND, S. Dyschromias: A Series of Five Interesting Cases from India. **Indian J Dermatol.** v. 60 n. 6, p. 636, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681223/>>. Acesso em: 09 jan. 2020.

OLIVEIRA, Cassiara Boeno Borges de et al. Experiências de adoecimento por condições crônicas transmissíveis: revisão integrativa da literatura. **Saúde soc.**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 510-520, jun 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902017000200510&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 jan. 2020.

OLIVEIRA, Marco Aurelio Pinho; VELARDE, Guillermo Coca; SÁ, Renato Augusto Moreira de. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. **Femina.** v. 43, n. 5, p. 235-238,

set-out. 2015. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-771219?lang=fr>>. Acesso em: 12 maio 2020.

O'NEILL, Allan M.; GALLO, Richard L. Interações hospedeiro-microbioma e progresso recente na compreensão da biologia da acne vulgar. **Microbiome** 6, v.177, 2018. Disponível em <<https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0558-5#citeas>>. Acesso em: 02 setembro 2020.

PETERSEN, Rolf et al. Draft Genome Sequences of Two Propionibacterium acnes Strains Isolated from Progressive Macular Hypomelanosis Lesions of Human Skin. **Genome Announc.** v. 3, n. 6, nov. 2015. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543110/>>. Acesso em: 08 março 2020.

PETERSEN, L. W. Rolf et al. Propionibacterium Acnes Phylogenetic Type III is Associated with Progressive Macular Hypomelanosis. **Eur J Microbiol Immunol (Bp).** v. 7, n. 1, p. 37-45, fev. 2017. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386469/>>. Acesso em: 12 Fev 2020.

PLATSIDAKI, Eftychia; DESSINIOTI, Clio. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. v. 7 F1000 Faculty Ver 1953,2018. **F1000Research.** Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/329796875_Recent_advances_in_understanding_Propionibacterium_acnes_Cutibacterium_acnes_in_acne>. Acesso em: 20 jan 2020.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012

RELYVELD, Germaine N.; MENKE, Henk E; WESTERHOF, Wiete. Progressive macular hypomelanosis: an overview. **Am J Clin Dermatol.** v. 8, n. 1, p. 13-9, 2007. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298102/>>. Acesso em 15 de jan 2021.

RELYVELD, Germaine N et al. Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in progressive macular hypomelanosis: a randomized study. **J Am Acad Dermatol.** v. 55, n. 5, p. 836-843, 2006. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17052490/>>. Acesso em 04 de fev 2020.

RELYVELD, Germaine N et al. Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 22, n.5, p.568-574, 2008. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266692/>>. Acesso em 04 de março de 2020.

RELYVELD, Germaine N et al. Progressive macular hypomelanosis is associated with a putative Propionibacterium species. **J Invest Dermatol.** v. 130, n.4, p.1182-1184, 2010. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043017/>>. Acesso em 12 de abril de 2020.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. **Histologia texto e atlas.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALEEM Mohammed D et al. Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. **J Am Acad Dermatol.** v. 80, n. 5, p. 1233-1250, maio de 2019. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236514/>>. Acesso em 02 de Fev 2021.

SANTOS, Jussamara Brito et al . Eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoíla 5% e

clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 50-54, Feb. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 Mar. 2021.

SEGRE, Julia A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. **The Journal of Clinical Investigation**, Estados Unidos da América, v. 115, n. 5, p. 1150-1158, Maio, 2006. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/28521>>. Acesso em 13 Set. 2020.

SILVA, Juliana Dors Tigre da; MULLER, Marisa Campio. Uma integração teórica entre psicossomática, stress e doenças crônicas de pele. **Estud. psicol. (Campinas)**, Campinas, v. 24, n. 2, p. 247-256, June 2007. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-166X2007000200011&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 02 março 2021.

SOARES, Cassia Baldini et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 335-345, Apr. 2014. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000200335&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 fev. 2020.

STADEN, A. Blom van et al. Potenciais plantas medicinais para hipomelanose macular progressiva. **South African Journal of Botany**. v. 111, p. 346-357, julho de 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629916339370>. Acesso em 12 março 2020.

TABORDA, Maria Laura et al. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 52-56, fev. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 fev. 2019.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

VIDEIRA, Inês Ferreira dos Santos; MOURA, Daniel Filipe Lima; MAGINA, Sofia. Mechanisms regulating melanogenesis. **An Bras Dermatol.** v. 88, n.1, p. 76-83, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abd/v88n1/0365-0596-abd-88-1-0076.pdf>>. Acesso em: 12 jul. de 2020.

WESTERHOF, Wiete et al. Propionibacterium acnes and the Pathogenesis of Progressive Macular Hypomelanosis. **Arch Dermatol.**, v. 140, n.2, p. 210–214, fev. 2004. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480243>>. Acesso em: 17 fev. 19.

WU, Xin-Gang Wu XG, Xu AE, Luo XY, Song XZ. A case of progressive macular hypomelanosis successfully treated with benzoyl peroxide plus narrow-band UVB. **J Dermatolog Treat.** v. 21, n.6, p. 367-8, nov. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524876/>>. Acesso em 17 de abril 2020.

ZLOWODZKI, Michael; JONSSON, Anders; BHANDARI, Mohit, 2006. Common pitfalls in

the conduct of clinical research. **Medical Principles Practice.** v. 15, n. 1, p. 1-8, 2006.
Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16340221/>>. Acesso em 06 de abril 2020.