

Uso da Própolis na Prevenção e Tratamento da Acne Vulgar

Use of Propolis for Prevention and Treatment of Acne *Vulgaris*

Hugo Leonardo Pereira Matsuchita^{a*}; Ana Silvia Pereira Matsuchita^b

^aUniversidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia Geral, PR, Brasil

^bCentro Universitário Filadélfia UNIFIL, Londrina, PR, Brasil

*E-mail: hugo.matsuchita@hotmail.com

Resumo

A acne vulgar - AV é uma inflamação cutânea de etiologia multifatorial que pode acometer jovens e adultos. Pode ser caracterizada por lesões leves do tipo comedogênicas até lesões graves, podendo causar cicatrizes grandes e inestéticas. Vários fármacos já têm sido empregados no tratamento da AV, entretanto, ainda há grande interesse em desenvolver tratamentos tópicos que apresentem baixos níveis de toxicidade e maior faixa de segurança aos pacientes. Neste contexto, os tratamentos alternativos e compostos naturais são grandes alvos destas pesquisas. Um destes compostos é a própolis. A própolis é uma substância natural, produzida por abelhas, através da coleta de ramos, flores, pólen, brotos e exsudatos de plantas que, acrescidos de secreções salivares, ceras e produto resultante da digestão do pólen dão origem à própolis. Este trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica, elucidando a etiopatogenia da AV, seus principais tratamentos e sugerindo a utilização da própolis como princípio ativo na formulação de dermocosméticos usados no combate a AV. A indústria cosmética tem investido na utilização da própolis utilizada no tratamento da acne, principalmente em cosmeceuticos. Entretanto, ainda são poucos os estudos demonstrando o mecanismo de ação exato na profilaxia e no tratamento dessa inflamação. Com base nos dados encontrados na literatura científica, conclui-se que devido às diversas atividades terapêuticas, bem como efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios, adstringentes, cicatrizantes e anestésicos, a própolis pode ser um grande aliado no tratamento da AV.

Palavras-chave: Acne Vulgar. Própole. Cosméticos.

Abstract

Acne vulgaris - AV is a multifactorial skin inflammation that can affect young people and adults. It is characterized from slight to severe injuries, with large and unsightly scars. Although various drugs have been used in the treatment of AV, there is still great interest in developing topical treatments with low toxicity levels and greater safety for patients. Thus, alternative treatments and natural compounds are major targets of these searches. One of these compounds is propolis. It is a natural substance produced by bees, by collecting branches, flowers, pollen, buds and exudates of plants, which together with salivary secretions, wax, and pollen digestion products result on propolis. This study aimed to elucidate in the literature the pathogenesis of AV and its main treatments, suggesting the use of propolis as an active principle in the formulation of skin care products used to combat AV. It is understood that cosmetic industry has invested in the use of propolis for acne treatment, especially in cosmeceuticals. However, there are few studies demonstrating the exact action mechanism in the prophylaxis and treatment of this inflammation. Based on data from the scientific literature, it is concluded that propolis can be a great ally in the treatment of AV by presenting various therapeutic activities, as well as antimicrobial, anti-inflammatory, astringent, healing, and anesthetic effects.

Keywords: *Acne Vulgaris. Propolis. Cosmetics.*

1 Introdução

A acne vulgar - AV é uma inflamação crônica que atinge a unidade pilosebácea da pele, e que pode apresentar-se de várias formas clínicas, desde lesões mínimas até formas graves, com cicatrizes e deformidades inestéticas. A acne vulgar é comumente observada na adolescência, devido a diversos fatores relacionados a sua patogenia, embora mais estudos ainda sejam necessários para que se comprove sua causa básica (THIBOUTOT *et al.*, 2009; SAKAMOTO *et al.*, 2010).

A AV é uma condição extremamente comum, e chega a afetar quase 70% dos adolescentes e adultos jovens. O que determina a distribuição desta doença na face, tórax e dorso é a grande concentração de unidades pilosebáceas nestas áreas (SAKAMOTO *et al.*, 2010).

É doença é multifatorial e envolve um grande número de fatores etiológicos que atuam sinergicamente (THIBOUTOT *et al.*, 2009). Para o seu desenvolvimento, faz-se necessários uma herança genética e vários outros fatores desencadeantes e promotores, bem como a atividade androgênica, aumento na produção de sebo, alteração na qualidade dos lipídeos sebáceos, interação com neuropeptídeos, hiperqueratinização do folículo, processo inflamatório e proliferação de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dentro do folículo (KUROKAWA *et al.*, 2009).

A compreensão em nível molecular da AV sugere que esta doença envolve o sistema imune inato, adquirido e eventos inflamatórios. Portanto, tratamentos que tenham estes três alvos são potencialmente pesquisados. Muitos mecanismos ainda precisam ser descobertos e novos alvos

para o tratamento precisam ser identificados (THIBOUTOT *et al.*, 2009).

A princípio, a comedogênese ocorre quando a descamação anormal do estrato córneo acumula-se no interior folículo sebáceo. Assim sendo, os folículos passam a ficar cheios de lipídeos, bactérias e fragmentos celulares. Logo, aparecem as lesões clínicas, como lesões não inflamatórias ou lesões inflamatórias, caso ocorra proliferação do *P. acnes* e, conseqüentemente, produção de mediadores inflamatórios (KUROKAWA *et al.*, 2009).

P. acnes é o microrganismo predominante na região sebácea da pele. É uma bactéria anaeróbica que localiza-se no folículo piloso, sendo levado a superfície da pele pelo fluxo sebáceo. Metaboliza as frações de triglicerídeos do sebo e ocorre mais na adolescência, sendo raro na infância (THIBOUTOT *et al.*, 2009). Não é uma bactéria de caráter infeccioso, mas é um dos fatores fundamentais no desenvolvimento da AV.

A AV é uma condição prevalente que causa significativa morbidade. Inúmeros tratamentos são efetivos, porém mais pesquisas precisam ser realizadas para definir quais pacientes podem ser beneficiados com esquemas de tratamento específicos, em tempo mais curto e com menos efeitos colaterais. Entretanto, customizar estes processos e métodos para alcançar estas metas ainda pode levar um longo tempo (HARALD *et al.*, 2003).

O impacto da AV no paciente não é facilmente julgado pelos clínicos. Por exemplo, mesmo na AV leve, alguns pacientes apresentam problemas emocionais significantes, com diminuição na qualidade de vida e, em alguns casos, no convívio social. A ansiedade e a depressão são bastante frequentes nos portadores da AV e, em casos extremos, o suicídio já foi descrito em pacientes com formas graves da doença (MULDER *et al.*, 2001). Felizmente, o tratamento da AV melhora drasticamente a qualidade de vida do paciente.

Diante destes fatos, faz-se necessário o desenvolvimento e a pesquisa de novas modalidades de tratamento para AV. Logo, a utilização da própolis como agente preventivo e curativo nos quadros clínicos de AV deve ser considerada, devido suas propriedades anti-inflamatória, antibacteriana e imunomoduladora (KHAYYAL *et al.*, 2003).

2 Desenvolvimento

2.1 Acne vulgar

A acne é uma doença da unidade pilosebácea da pele, caracterizada no início por um comedão, formado pela sua obstrução (BRENNER *et al.*, 2006). Apresenta alta prevalência entre adolescentes e adultos jovens, podendo acometer homens e mulheres.

Na maioria dos casos as relações interpessoais podem ser afetadas diretamente pela presença da acne, gerando afastamento do convívio social, auto-estima baixa, podendo até ser recomendado acompanhamento psiquiátrico juntamente

com o tratamento da doença em si (LUDWING *et al.*, 2006).

A acne pode manifestar-se em todas as idades, inclusive após a segunda idade, principalmente após eventos como alta taxa de estresse, tratamento farmacológico ou durante a menstruação (PELLERANO, 2003; VAZ, 2003).

Possui alta prevalência entre os jovens e menor incidência em indivíduos com mais de 30 anos do sexo feminino. Em muitos casos sua patogenia pode estar relacionada aos hormônios femininos, estresse e a utilização de produtos cosméticos. Já no sexo masculino, a prevalência é de 40% aos 12 anos e 95% aos 16 anos. A acne também pode estar relacionada com alterações hormonais e, conseqüentemente, aumento da produção sebácea (SHALITA, 2004; HERANE, 2005; HAGHEDOOREN *et al.*, 2006).

Vários fatores causadores da acne têm sido estudados, tais como: idade, genética, tabagismo, etnia, uso de fármacos. Entretanto, a herança genética e a idade tem-se apresentado como as causas mais importantes. O tabagismo também é um desencadeante, uma vez que fumantes ativos apresentam mais acne quando comparados com não-fumantes¹². Ocorre em todas as etnias, embora seja menos intensa em orientais e negros, e manifesta-se mais gravemente no sexo masculino (HERANE, 2005).

A etiopatogênese da acne é multifatorial, envolvendo distúrbios de queratinização, secreção hormonal e imunidade. Seu início normalmente ocorre no período pré-puberal, quando hormônios andrógenos estimulam as glândulas sebáceas e, possivelmente, o epitélio folicular. Posteriormente, na puberdade, hormônios masculinos e femininos estimulam efeitos que levam a uma maior coesão das células, formando microcomedões, que são os precursores de todas as lesões acneicas. Estes folículos podem ser colonizados por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), uma bactéria anaeróbica da microbiota normal da pele. Assim, os microcomedões podem evoluir para lesões não-inflamatórias, bem com comedões abertos e/ou fechados, ou ainda, lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos (CHALITA, 2004; HERANE, 2005; WEBSTER, 2001).

As alterações hormonais da puberdade quase sempre estão relacionadas com a etiologia da acne. Essas alterações levam ao aumento das glândulas sebáceas, culminando com a erupção de acne nessa faixa etária (SCHMITT *et al.*, 2009).

Fatores externos também desempenham um papel importante no desenvolvimento das lesões de acne, tais como produtos cosméticos, roupas ou acessórios, pois a remoção de qualquer desses fatores pode auxiliar na atenuação desta disfunção (KNUTSEN-LARSON *et al.*, 2012)¹⁶.

Segundo a Portaria SAS nº143, 2010 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), a AV é classificada em cinco graus e também pode ser classificada como acne não-inflamatória, sem sinais inflamatórios, quando apresenta somente cravos (grau I) e acne inflamatória (graus II, III, IV e V).

A acne leve, comedogênica ou de Grau I é caracterizada pela presença de alguns comedões, poucas pápulas e raras

pústulas, sem lesões inflamatórias, podendo apresentar comedões fechados ou abertos (SHALITA, 2004). A acne leve-moderada, acne pápulo-pustulosa ou de Grau II é caracterizada por uma maior quantidade de comedões, pápulas eritematosas e pústulas (SHALITA, 2004). A acne moderada, acne nódulo-cística ou de Grau III é representada pela presença comedões, pápulas e pústulas. A inflamação das cavidades onde se localizam os pelos e as glândulas sebáceas leva à produção de cistos. Apresentam-se lesões maiores, mais profundas, dolorosas e inflamadas (SHALITA, 2004). A acne moderada-grave, acne conglobata ou de Grau IV apresenta comedões, pápula, pústulas e grandes lesões císticas comunicantes, denominadas de acne conglobata, com muita inflamação e aspecto desfigurante. Os cistos tornam-se numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas. Esta forma, em geral, atinge o rosto, pescoço, faces anterior e posterior do tórax, podendo chegar até a região glútea (SHALITA, 2004). A acne grave, acne fulminante ou de Grau V é uma manifestação bastante grave, de raro aparecimento, a qual pode ocorrer durante a evolução da acne vulgar. Manifesta-se, principalmente em adolescentes do sexo masculino de 13 a 16 anos, que já apresentam acne leve a moderada. Sua etiologia ainda não é completamente esclarecida. A acne fulminante pode ocorrer por mecanismo hereditário, mas podem ser fatores desencadeantes as reações imunológicas exacerbadas, as infecções bacterianas e a utilização de determinadas drogas e hormônios como a testosterona (SHALITA, 2004; ZANELATO *et al.*, 2011).

É necessário classificar a acne vulgar de acordo com sua gravidade para orientar o planejamento terapêutico para que haja melhor eficácia no tratamento BAGNOLI *et al.*, 2010).

Além da classificação clínica, a AV também pode ser classificada por meio de seus quatro mecanismos fisiopatológicos, sendo eles a hiperqueratinização folicular, aumento de produção de sebo pelas glândulas sebáceas, colonização bacteriana de *P. acnes* no folículo e liberação de mediadores inflamatórios no folículo e da região adjacente (WALTON *et al.*, 1998).

2.1.1 Tratamentos

O tratamento da AV tem como principal objetivo a minimização de desconfortos físicos e estéticos provenientes das inflamações acneicas, prevenindo e reduzindo as marcas e cicatrizes que podem acarretar, dependendo da intensidade, danos psicológicos, emocionais e sociais (VAZ, 2003; GONTIJO *et al.*, 1995).

No início do século XX, eram poucas as opções de tratamento e estes eram de baixa efetividade, pois normalmente eram utilizados como monoterapia, destacando-se o enxofre, resorcina e o ácido salicílico. Ao passar do tempo começaram a usar, via sistêmica como quimioterápicos, antibióticos, corticóides e os antiandrógenos (SAMPAIO *et al.*, 2008).

Entre as décadas de 60 e 90, foram incorporados, no mercado farmacêutico, produtos tópicos mais eficazes, tais

como peróxido de benzoila, eritromicina, clindamicina, ácido azelaico e alguns retinóides como a tretinoína (SAMPAIO *et al.*, 2008).

Atualmente, os tratamentos tópicos e sistêmicos são associados a outros tratamentos alternativos, como exemplo os procedimentos estéticos, terapia fotodinâmica, acupuntura, auriculoacupuntura, fitoterapia, laserterapia, entre outros (VAZ, 2003).

O tratamento da AV tem, como principal objetivo, a minimização de desconfortos físicos e estéticos provenientes das inflamações acneicas, prevenindo e reduzindo as marcas e cicatrizes que podem acarretar, dependendo da intensidade, danos psicológicos, emocionais e sociais (VAZ, 2003; GONTIJO *et al.*, 1995).

2.2 Efeitos biológicos da própolis

A própolis é uma substância natural, produzida por abelhas, através da coleta de ramos, flores, pólen, brotos e exsudatos de plantas que, acrescido de secreções salivares, ceras e produto resultante da digestão do pólen, dão origem a própolis. Esta substância resinosa é usada nas colmeias como agente esterilizante, em vedação das paredes, proteção, além de ajudar na termorregulação (PEREIRA *et al.*, 1985).

Os diferentes extratos de própolis possuem coloração e consistência variada, dependendo da espécie de planta visitada, espécie de abelha, época de coleta e substância utilizada para sua extração (WATSON *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2003). Assim, a composição química da própolis é dependente da biodiversidade de cada região visitada pelas abelhas e, geralmente, compostos biologicamente ativos como os flavonoides podem ser identificados. Normalmente, o própolis tem, em sua constituição, 50-60% de resinas e bálsamos aromáticos, 30-40% de ceras, 5-10% de óleos essenciais e 5% de grãos de pólen. Podem estar presentes, ainda, microelementos como alumínio, cálcio, estrôncio, ferro, cobre, manganês, magnésio, silício, titânio, bromo, zinco e vitaminas B1, B2, B6, C e E (GHISALBERTI, 1979).

Dos vários compostos presentes na própolis, os flavonóides merecem atenção especial. Estes são compostos fenólicos que compreendem um amplo grupo de substâncias naturais (MANACH *et al.*, 2004). A ingestão de flavonóides atua em vários processos fisiológicos, uma vez que estes compostos auxiliam na absorção e no mecanismo de ação de várias vitaminas, atuando nos processos de cicatrização como antioxidantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana e imunomoduladora (WILLIAMS *et al.*, 2004).

Apesar dos flavonóides serem os componentes da própolis mais extensivamente estudados, eles não são os únicos responsáveis pelas suas propriedades farmacológicas (AWALE *et al.* 2005).

Atualmente a indústria cosmética tem investido na utilização da própolis no tratamento da acne, principalmente em cosmeceúticos. Entretanto, ainda são poucos os estudos demonstrando o mecanismo exato de ação na profilaxia e

no tratamento dessa inflamação. A concentração usual do extrato de própolis em formulações cosméticas é de até 4% (BATISTUZZO *et al.*, 2006).

A capacidade da própolis em inibir o crescimento de microrganismos é a atividade farmacológica mais conhecida e comprovada cientificamente.

Ensaio antibacteriano com a própolis, frente a 10 bactérias gram-positivas e 20 gram-negativas, constataram que a atividade antibacteriana da própolis é mais efetiva sobre as Gram-positivas (ANTUNES *et al.*, 1996), embora seu mecanismo de ação ainda não esteja elucidado.

A atividade anti-inflamatória da própolis é atribuída à presença de alguns compostos, tais como o ácido cafeico, a quercetina, a narigenina e o éster fenílico do ácido cafeico (CAPE), entre outros. A atividade anti-inflamatória seria resultante da supressão da síntese de prostaglandinas e de leucotrienos pelos macrófagos (MIRZOEVA *et al.*, 1996).

A inibição na geração de óxido nítrico por macrófagos é também apontada como um dos fatores responsáveis pela atividade anti-inflamatória da própolis (NAGAOKA *et al.*, 2003).

Além dos polifenóis, que possuem alta atividade antioxidante, a própolis contém uma grande variedade de outros compostos com a propriedade de sequestrar as espécies reativas de oxigênio em excesso no organismo (MARQUELE *et al.*, 2005). A atividade antioxidante da própolis deve-se aos flavonóides, principalmente o CAPE. A remoção dos radicais livres gerados por neutrófilos poderia ser um mecanismo antioxidante da própolis, que resultaria em uma atividade anti-inflamatória (MORENO *et al.*, 2000).

A ação da própolis sobre os macrófagos resulta em aumento da capacidade fagocitária (ORSI *et al.*, 2000), estimulação da secreção de citocinas, tais como TNF- α , além de melhorar a ação microbiana (KHAYYAL *et al.*, 2003; ORSI *et al.*, 2000).

Várias outros efeitos biológicos da própolis são relatados, bem como propriedades hepatoprotetivas (LIN *et al.*, 1997), analgésicas (PAULINO *et al.*, 2003), atividade estrogênica (SONG *et al.*, 2002), efeito hipoglicêmico (MATSUI *et al.*, 2004) e atividade regenerativa de cartilagem e ossos (CARDILE *et al.*, 2003). Além disso, as propriedades de regeneração tecidual como cicatrização de úlceras, feridas e hepatoproteção, possivelmente estão relacionadas com a atividade antioxidativa da própolis.

3 Conclusão

Conclui-se, portanto, que o profissional de estética tem papel fundamental no sucesso do tratamento, pois tem a autonomia de orientar o paciente em relação as diferentes formas e alternativas de prevenção e tratamentos estéticos, para amenizar ou eliminar marcas e cicatrizes inestéticas deixadas pela AV.

Por fim, sugere-se que a aplicação de dermocosméticos contendo a própolis como princípio ativo principal, em

concentração de até 4%, pode ter um papel significativo na prevenção e no tratamento da acne vulgar, devido às ações anti-inflamatória, antibacteriana, cicatrizante e imunomoduladora, entre outras.

Referências

- ANTUNES, R.M.P.; CATAO, R.M.R.; CEVALLOS, B.S.O. Antimicrobial activity of propolis. *Rev. Bras. Farm.*, v.77, p.15-19, 1996.
- AWALE, S. *et al.* Neoflavonoids and related constituents from nepalese propolis and their nitric oxide production inhibitory activity. *Nat. Prod. J.* v.68, n.6, p.858-864, 2005.
- BAGNOLI, V.R. *et al.* Tratamento hormonal da acne baseado em evidências. *Femina*, v.38, n.11, p.565-574, 2010.
- BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M.; ETO, Y. *Formulário Médico Farmacêutico*. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº143, de 31 de março de 2010. Brasília, DF, 2010.
- BRENNER, F.M. *et al.* Acne: Um tratamento para cada paciente. *Rev. Ciênc. Méd.*, v.15, n.3, p.257-266, 2006.
- CARDILE, V. *et al.* Effect of propolis on human cartilage and chondrocytes. *Life. Sci.* v.73, n.8, p.1027-1035, 2003.
- CHEN, C.N. *et al.* Cytotoxic prenylflavanones from Taiwanese propolis. *Nat. Prod. J.*, v.66, p.503, 2003.
- GHISALBERTI, E.L. Propolis: a review. *Bee. World*, v.60, n.2, p.59-84, 1979.
- GONTIJO, B. *et al.* Acne vulgar no tratamento da acne vulgar leve e moderada: experiência clínica brasileira. *An. Bras. Dermatol.*, v.70, n.6, p.517-522, 1995.
- HAGHEDOOREN, E. *et al.* Investigation of degradation products in a topical gel containing erythromycin and benzoyl peroxide by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.41, p.165-175, 2006.
- HARALD, G. *et al.* Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.49, p.1-38, 2003.
- HERANE, M.I. Actualización terapéutica en acne vulgaris. *Dermatol. Pediatr. Lat.*, v.3, n.1, p.5-19, 2005.
- KHAYYAL, M.T. *et al.* A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* v.17, p.93-102, 2003.
- KNUTSEN-LARSON, S. *et al.* Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol. Clin.*, v.30, n.1, p.99-106, 2012.
- KUROKAWA, I. *et al.* New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp. Dermatol.*, v.18, n.10, p.821-832, 2009.
- LIN, S.C. *et al.* The influence of propolis ethanol extract on liver microsomal enzymes and glutathione after chronic alcohol administration. *Am. J. Chin. Med.* v.27, p.83-93, 1997.
- LUDWIG, M.W.B. *et al.* Aspectos psicológicos em dermatologia: avaliação de índices de ansiedade, depressão, estresse e qualidade de vida. *Vet. Ed. Psi-pedag.*, v.7, n.2, p.69-76, 2006.
- MANACH, C. *et al.* Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.79, n.5, p.727-747, 2004.
- MARQUELE, F.D. *et al.* Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.39, n.3-4, p.455-462, 2005.

- MATSUI, T. *et al.* Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tri-*o*-caffeoylquinic acid. *Biol. Pharm. Bull.*, v.27, n.11, p.1797-1803, 2004.
- MIRZOEVA, O.K.; CALDER, P.C. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during inflammatory response. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* v.55, p.441-449, 1996.
- MORENO, M.I.N. *et al.* Comparison of the free radical scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *J. Ethnopharmacol.*, v.71, p.109-114, 2000.
- MULDER, M. *et al.* Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state. *Dermatol.*, v.203, n.2, p.124-130, 2001.
- NAGAOKA, T. *et al.* Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biol. Pharm. Bull.*, v.26, n.4, p.487-491, 2003.
- ORSI, R.O. *et al.* Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis.*, v.6, n.2, p.205-219, 2000.
- PAULINO, N. *et al.* Bulgarian propolis induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits in vitro contraction of airway smooth muscle. *J. Pharmacol. Sci.*, v.93, n.3, p.307-313, 2003.
- PELLERANO, G. Acné ¿qué hacer? *Arc. Arg. Psiq.*, v.101, n.6, p.510-512, 2003.
- PEREIRA, C.A.C. *et al.* Tratamento da acne vulgar pela eritromicina tópica. *An. Bras. Dermatol.*, v.60, n.6, p.411-414, 1985.
- SAKAMOTO, F.H.; LOPES, J.D.; ANDERSON, R.R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.63, n.2, p.183-193, 2010.
- SAMPAIO, S.A.P.; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An. Bras. Dermatol.*, v.83, n.4, p.361-367, 2008.
- SCHMITT, J.V.; MASUDA, P.Y.; MIOT, H.A. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. *An. Bras. Dermatol.*, v.84, n.4, p.349-354, 2009.
- SHALITA, A.R. Acne: Clinical Presentations. *Clin. Dermatol.*, v.22, p.385-386, 2004.
- SONG, Y.S. *et al.* Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *J. Ethnopharmacol.*, v.82, n.2, p.89-95, 2002.
- THIBOUTOT, D. *et al.* New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.60, n.5, p.1-50, 2009.
- VAZ, A.L. Acne vulgar: bases para o seu tratamento. *Rev. Port. Clín.*, v.19, p.561-570, 2003.
- WALTON, S.; WYATT, E.; CUNLIFFE, W.J. Genetic control of sebum excretion and acne: a twin study. *Br. J. Dermatol.*, v.18, p.393-396, 1998.
- WATSON, D.G. *et al.* Application of principal components analysis to H-1-NMR data obtained from propolis samples of different geographical origin. *Phytochem. Anal.*, v.17, p.323-331, 2006.
- WEBSTER, G.F. Acne Vulgaris and Rosacea: evaluation and management. *Clin. Cornerstone.* v.4, n.1, p.15-22, 2001.
- WILLIAMS, R.J.; SPENCER, J.P.; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free. Radic. Biol. Med.*, v.36, n.7, p.838-849, 2004.
- ZANELATO, T.P. *et al.* Acne fulminans incapacitante. *An. Bras. Dermatol.*, v.86, n.4, p.9-12, 2011.

