




Associação de *Cutibacterium acnes* na patogênese da hipomelanose macular progressiva: uma revisão integrativa

Association of *Cutibacterium acnes* in the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis: an integrative review

Larissa Fernandes Nogueira Ganças¹ 
Teresinha Silva de Brito² 
Caio Augusto Martins Aires² 

¹ Acadêmica do Curso de Medicina –
Universidade Federal Rural do Semi-Árido,
Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

² Docente do Departamento de Ciências
da Saúde da Universidade Federal
Rural do Semi-Árido, Mossoró,
Rio Grande do Norte, Brasil

Autor correspondente:

Caio Augusto Martins Aires
E-mail: caio.aires@outlook.com

Recebido em 22/06/21

Aprovado em 17/02/22

RESUMO

Introdução: a Hipomelanose Macular Progressiva é uma dermatose caracterizada pelo surgimento de lesões hipocrômicas assintomáticas, contudo, prejudicam as relações sociais e autoestima dos acometidos. Sua etiologia é desconhecida e sugere-se a participação da bactéria *Cutibacterium acnes* na sua fisiopatogenia.

Objetivo: investigar a relação entre a fisiopatogenia da Hipomelanose Macular Progressiva e a *Cutibacterium acnes*.

Método: revisão integrativa sem recorte temporal.

Resultados: foram incluídos 19 estudos, que indicam que esta doença é comum e mundialmente encontrada, acometendo principalmente mulheres jovens. Existem dificuldades em seu diagnóstico, necessitando da utilização de ferramentas adicionais, como a lâmpada de Wood. Foram encontradas evidências relevantes de *C. acnes* do filogruppo III no desenvolvimento da Hipomelanose Macular Progressiva. O uso de antimicrobianos tem sido eficaz, porém apresentando recidivas.

Conclusão: ressalta-se a necessidade de mais estudos, especialmente ensaios clínicos controlados, para melhor elucidar a etiologia bacteriana bem como melhorar o diagnóstico e o tratamento da Hipomelanose Macular Progressiva.

Palavras-chave: *Cutibacterium acnes*; Hipopigmentação; Etiologia.

ABSTRACT

Introduction: Progressive Macular Hypomelanosis is a dermatosis characterized by the appearance of asymptomatic hypochromic lesions, however, it impairs the social relationships and self-esteem of those affected. Its etiology is unknown and the participation of the *Cutibacterium acnes* bacteria in its physiopathogenesis is suggested.

Objective: to investigate the relationship between the pathophysiology of Progressive Macular Hypomelanosis and *C. acnes*.

Methods: integrative review without time frame.

Results: 19 studies were included, that indicate that this disease is common and found worldwide, affecting mainly young women. There are difficulties in its diagnosis, requiring the use of additional tools, such as the Wood's lamp. Relevant evidence of *C. acnes* of phylogroup III was found in the development of Progressive Macular Hypomelanosis. Still, the use of antimicrobials has been effective, however, with relapses.

Conclusion: we emphasize the need for more studies, especially controlled clinical trials, to better elucidate the bacterial etiology as well as improvements in the diagnosis and treatment of Progressive Macular Hypomelanosis.

Keywords: *Cutibacterium acnes*; Hypopigmentation; Etiology.

INTRODUÇÃO

A Hipomelanose Macular Progressiva (HMP) é uma doença de pele caracterizada pelo surgimento de múltiplas manchas (lesões com alteração da cor da pele, sem relevo) hipocrômicas de tamanhos variados, arredondadas, confluentes, não descamativas, simétricas e assintomáticas que acometem principalmente regiões como tronco¹. Trata-se de uma dermatose comum e mundialmente encontrada, embora seja pouco diagnosticada e frequentemente confundida com pitíriase versicolor². Na prática clínica há dificuldades desde o diagnóstico até prognóstico da HMP, visto que existem poucas informações acerca da evolução dessa doença³.

As dermatoses, incluindo a HMP, por serem aparentes, ocasionam repercussões na vida pessoal e social dos seus portadores, visto que prejudicam a autoimagem e podem estar associadas a doenças, como ansiedade e depressão⁴. Na HMP, a distinção entre a pele com a lesão e a normal, ocasiona um profundo impacto psicossocial na vida das pessoas acometidas, principalmente em casos graves e em indivíduos com pele mais escura⁵.

A HMP foi descrita primeiramente em 1980 por Guillet e colaboradores como uma desordem de pigmentação ocasionada pela mistura racial².

Desde então, inúmeras associações foram estabelecidas, e hoje, é investigada a participação de uma subespécie da bactéria *Cutibacterium acnes* (antigamente referida como *Propionibacterium acnes*) no desenvolvimento da HMP⁶. 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*⁷. Contudo, a *C. acnes* atua como um patógeno ou comensal de acordo com a cepa e o equilíbrio entre os elementos metagenômicos⁸.

A HMP é uma doença de difícil diagnóstico que ainda não é completamente compreendida. Assim, uma maior compreensão da fisiopatologia da HMP proporcionará diagnóstico e tratamento mais adequados, podendo contribuir para uma melhor qualidade de vida dos acometidos. Com isso, o presente estudo se propôs a investigar a relação entre a fisiopatologia da HMP e *C. acnes*, visando reunir evidências científicas sobre a epidemiologia, etiopatologia, diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

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 evidências para o assunto escolhido⁹.

O presente estudo utilizou bases de dados disponíveis na Internet, e a população foi constituída de 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*.

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

Foram identificados 71 artigos no total: 31 na Scopus, 25 na BVS e 15 na PubMed. Na etapa de triagem, 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; foram analisados os títulos e resumos para selecionar os estudos que foram lidos na íntegra pelos revisores, totalizando 22 estudos. Destes, três não se enquadraram na proposta dessa revisão, por não conterem dados próprios. Assim, 19 estudos foram incluídos nesta revisão integrativa.

Os dados foram interpretados mediante análise estatística descritiva com distribuição da frequência simples, expressa em percentuais ou médias aritméticas simples ou ponderada com auxílio do software Microsoft Office Excel®. A avaliação de títulos, resumos e do texto completo foi realizada por dois revisores de forma independente com base nos critérios de inclusão. Em caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor. Com a leitura dos artigos selecionados foi possível delimitar quatro categorias temáticas, que 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 a correlação de *C. acnes* com a HMP; e a categoria IV ao tratamento. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos artigos que compõem este estudo.

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 e 2017, sendo a maior parte (11 = 58%) estudos descritivos tipo relato de caso ou séries de casos conforme dispostos no Quadro 1.

Categoria temática I: perfil epidemiológico

Das 19 publicações, 16 continham a temática relacionada ao perfil epidemiológico, que 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 e a máxima foi de 50 anos¹⁰.

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%) e fototipo VI com 6 (2,7%)¹⁰⁻¹⁶.

Quanto ao tempo das lesões até o momento da realização do diagnóstico, seis estudos relataram esse parâmetro, totalizando 38 pacientes^{14,17-21}, cuja média ponderada foi de 4,3 anos de tempo das lesões da HMP.

Categoria III: diagnóstico para HMP

O diagnóstico dos pacientes com HMP foi relatado na maioria dos estudos selecionados, totalizando 13 estudos¹²⁻²⁴. Todos eles mencionaram os achados clínicos como integrante do diagnóstico, com isso, as lesões clinicamente características foram critério para diagnóstico em 11 estudos^{12-17,20-24}, destes, Relyveld e colaboradores²² consideraram máculas hipopigmentadas mal definidas numulares (em forma de moeda) localizadas simetricamente em áreas da pele ricas em sebo; Kwah e colaboradores²⁰ 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 colaboradores¹⁶ 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^{12-13,15,17,21,23-24}. Três estudos^{16,21,23} relataram que as lesões foram analisadas por dermatologistas e um estudo considerou a história do paciente²⁴. Um estudo acatou o diagnóstico da HMP após descartar outras causas de hipopigmentação adquirida, tais como pitíriase alba ou pitíriase versicolor¹⁸. Mauleón e colaboradores¹⁹ realizaram uma análise geral, com hemograma e perfil hepático e renal, cujos resultados estavam dentro da normalidade.

Oito estudos^{12-17,21,23} mencionaram o uso da lâmpada de Wood para verificar a ocorrência de fluorescência folicular vermelha sobre as áreas afeta-

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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	2010	Holanda	Observacional descritivo prospectivo tipo séries de casos	Identificar 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 <i>et al.</i>	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.	I, II, III e IV
Hipomelanosis macular progresiva y confluyente.	Actas Dermosifili ogr.	LOJO <i>et al.</i>	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
PHM Successfully Treated with Topical Clindamycin and Benzoyl Peroxide.	Actas Dermosifili ogr.	ECHEVERRÍA <i>et al.</i>	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
Hipomelanosis Macular Progresiva.	Acta Pediatr Esp.	MAULEÓN <i>et al.</i>	2010	Espanha	Observacional descritivo tipo relato de caso	Apresentar um caso de HMP.	I, II e IV
Treatment of PHM with narrow-band ultraviolet B phototherapy.	Photodermatol Photoimmunol Photomed.	KWAH <i>et al.</i>	2010	Singapura	Observacional descritivo retrospectivo tipo relatos de casos	Avaliar a eficácia do NBUVB no tratamento da HMP.	I, II, III, IV

Título	Periódico	Autoria	Ano	País	Tipo de estudo	Objetivos	Categoria Temática
Estudo duplo-cego randomizado e comparativo entre minociclina e placebo no tratamento da HMP.	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>P. acnes</i> in lesional and non-lesional skin of patients with PMH by real-time PCR.	Braz. J. Microbiol.	CAVALCANTI <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.	I, II, III
Investigation of <i>P. acnes</i> in PHM using real-time PCR and culture.	Int J Dermatol.	CAVALCANTI <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	I, II, III
O uso de limeciclina e peróxido de benzoíla no tratamento da HMP: um estudo prospectivo.	Bras. Dermatol.	CAVALCANTI <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%.	IV
PHM: 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.	I
Draft Genome Sequences of Two <i>P. 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>P. 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> .	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 PHM.	South African Journal of Botany.	STADEN, <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 para HMP; categoria III: correlação de *C. acnes* com a HMP; Categoria IV: tratamento. HMP: Hipomelanose Macular Progressiva. *P. acnes*: *Propionibacterium acnes*. PHM: Progressive Macular Hypomelanosis.

das 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^{13-14,16-17,20-22,24} e um estudo¹⁹ realizou uma cultura para verificar a negatividade das amostras das lesões quanto a presença de fungos.

Quanto aos achados histofisiopatológicos, sete estudos^{12-14,16-17,19-20} relataram sobre o uso de técnicas histopatológicas para investigação diagnóstica da doença. Sendo que Relyveld e colaboradores¹³ também verificaram a ausência de esporos e micélios no exame histológico, esta verificação também foi utilizada por mais quatro estudos^{14,16-17,20} com o objetivo de excluir possíveis diagnósticos diferenciais

Acerca dos achados histopatológicos quatro estudos mencionaram a diminuição da melanina epidérmica^{5,12-13,17}. Relyveld e colaboradores¹³, através da microscopia eletrônica, também relataram a presença de melanossomas menores e menos melanizados na pele lesionada de todos os oito pacientes. O comprimento mediano e o diâmetro mediano dos melanossomas foram maiores na pele normal do que na pele lesionada de todos os tipos de pele, exceto na pele tipo IV.

Outros achados histopatológicos relatados foram dermatites perivasculares superficial com infiltrado inflamatório com ausência de atipia celular (realizada a biópsia em dois dos seis pacientes do estudo)²⁰, ou do tipo linfomononuclear discreto¹⁴. A infiltração de linfócitos foi relatada na derme por dois estudos, sendo que em um deles foi realizada biópsia em todos os 18 pacientes¹⁴, e no segundo foi realizada a biópsia em somente uma mulher chinesa sem características especiais observadas¹⁷.

Outros dois estudos afirmaram que não havia alterações na derme^{16,19}. Cavalcanti e colaboradores¹⁶ realizaram a biópsia em 36 pacientes e Mauleón e colaboradores¹⁹ relataram que a biópsia cutânea corada com hematoxilina-eosina, apresentou derme e epiderme sem alterações em uma amostra de biópsia de uma adolescente de 15 anos. Contudo, não foram efetuadas colorações especiais. Dois estudos indicaram que os achados histológicos foram inespecíficos^{17,20}.

3 Categoria III: correlação de *C. acnes* com a HMP

Dez estudos relataram sobre a correlação de *C. acnes* com a HMP^{5,11,13-16,22-25}.

Os principais fatores citados associando à bactéria e a doença HMP identificados nesta revisão foram: a presença de bactérias gram-positivas no ducto pilosebáceo em todas as amostras de biópsia colhidas da pele lesionada de oito mulheres¹¹, sendo que a *C. acnes* foi isolada a partir de amostras de cultura obtidas do folículo da pele lesionada de todas as pacientes, exceto em uma. Nesta, no entanto, a imagem histológica dos folículos capilares em sua pele lesionada demonstrou bactérias gram-positivas típicas de *C. acnes*. Além disso, peles foliculares saudáveis não mostraram bactéria nos cortes histológicos e culturas não cultivaram bactérias anaeróbicas. Achado ratificado por Relyveld e colaboradores¹³ que identificaram bactérias no ducto sebáceo próximo ao folículo piloso da pele lesionada, 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^{5,16} mostraram que houve um predomínio significativo de *C. acnes* na pele lesionada, em comparação com a não lesionada, como demonstrado pela cultura e PCR em tempo real.

Lojo e colaboradores¹⁵ 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 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 quatro 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.

Barnard e colaboradores²³ 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 lesionada e pele não lesionada pareada dos pacientes quanto à presença de linhagens dos tipos IA1, IA2, IB e II.

O mesmo estudo²³ revelou que os níveis de *C. acnes* na pele lesionada 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 colaboradores²² 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 à HMP pode ser do gênero *Cutibacterium*, mas de uma espécie ainda não definida.

Além disso, Petersen e colaboradores²⁵, 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 outros tipos 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. Ademais, outro estudo²⁴ utilizando análise comparativa do genoma, também identificou várias regiões genômicas específicas ou ausentes de cepas do tipo III em comparação com outros filogrupos. Além disso, 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 colaboradores¹⁴ pela eficácia do tratamento com minociclina 100 mg/dia no seu tratamento, mesmo sem exposição solar associada. Ademais, Petersen e colaboradores²⁴, observaram redução na proporção de *C. acnes* tipo III de uma média de 80% antes do tratamento para 22% após o tratamento. Em todos os 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.

4 Categoria temática IV: tratamento

O tratamento dos pacientes com HMP foi relatado na maioria dos estudos selecionados, totalizando 11 estudos^{12,14-15,17-21,24,26-27}. Destes, sete estudos mencionaram o uso do peróxido de benzoíla 5%, o qual foi associado com diferentes fármacos: dois estudos relataram o uso com limeciclina^{24,26}, um com a fototerapia UVB NB¹⁷ (UVB de banda estreita) e um com fototerapia UVB¹⁹ e três com clindamicina a 1%^{12,15,18}. Dois mencionaram o uso da minociclina^{14,21} de forma isolada e em um¹⁸ a minociclina foi associada ao uso tópico de clindamicina, contudo foi substituída pelo peróxido de benzoíla. Além disso, um estudo realizou a terapêutica com UVB NB de forma isolada em cinco pacientes e em um paciente houve associação com a clindamicina²⁰. Além disso, um estudo relatou o uso de plantas medicinais²⁷.

Relyveld e colaboradores¹² compararam os resultados da utilização do peróxido de benzoíla a 5% + loção de clindamicina a 1% + radiação UVA com a utilização do creme de fluticasona 0,05% + UVA. Cada um dos tratamentos foi realizado em um lado diferente do corpo com as mesmas lesões em 45 pacientes. A primeira combinação obteve melhor repigmentação e as máculas hipopigmentadas após três meses não reapareceram. Esse resultado foi ratificado por Lojo e colaboradores¹⁵ com a mesma combinação (peróxido de benzoíla a 5% + loção de clindamicina a 1% + UVA), 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 com a lâmpada de Wood.

Echeverría e colaboradores¹⁸ relataram a resolução completa e permanente das lesões dentro de dois meses ao utilizar somente clindamicina tópico bem como quando associada ao peróxido de benzoíla. Somente um estudo²⁴ relatou o uso de forma exclusiva do peróxido de benzoíla 5% em apenas um paciente dos seis pacientes 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^{12,15,18,20}, sendo que Kwah e colaboradores²⁰ mencionaram o uso concomitante com UVB NB em somente um paciente dos seis pacientes do estudo, sendo que o restante recebeu a UVB NB de forma isolada. 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 de moderada a boa na repigmentação. Assim, o sucesso do UVB NB como monoterapia proporcionou um alívio viável e relativamente seguro, embora temporário, para esses indivíduos.

No estudo de Wu e colaboradores¹⁷ foi aplicado peróxido de benzoíla a 5% hidrogel à noite por duas semanas e posteriormente utilizou-se a UVB NB, duas vezes na semana, durante 12 sessões. Com a aplicação do peróxido de benzoíla as lesões melhoraram ligeiramente, quando observadas à luz de Wood, não havia folículos fluorescentes vermelhos. Com o uso subsequente de UVB NB foram observadas melhorias significativas nas lesões.

Três estudos relataram o uso de minociclina, em dois o medicamento foi utilizado isoladamente^{14,21} e em um foi utilizado juntamente com o uso tópico de clindamicina¹⁸.

Em um destes estudos, 78% dos pacientes do grupo que fez uso da medicação (minociclina 100 mg/dia) apresentou melhora clínica, sendo reavaliados em 30 e 90 dias após o tratamento, enquanto no grupo-controle 78% dos pacientes não obtiveram melhora²¹.

No outro estudo, nos 11 pacientes que utilizaram minociclina (100 mg/dia por três meses), observou-se recuperação da cor nas áreas afetadas, com isso, o sucesso terapêutico pôde ser constatado em todos os pacientes incluídos no estudo, por um período de 7-11 meses após o fim do tratamento, dependendo do tempo de seguimento de cada paciente¹⁴. No estudo de Echeverría e colaboradores¹⁸ a minociclina foi associada ao uso tópico de clindamicina em uma paciente, contudo as lesões não melhoraram após dois meses, assim, foi substituído pelo peróxido de benzoíla e, então, houve resolução completa e permanente das lesões dentro de dois meses.

Um estudo experimental pré-clínico²⁷ relatou que as plantas medicinais *Hypericum Revolutum*, *Terminalia prunioides* e *Withania somnifera* (folhas)

apresentaram potencial para futuros estudos sobre o tratamento da HMP.

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 questão²⁸. 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 são bem validados para a tomada de decisão clínica²⁹. 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, portanto, 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 padronizada³⁰.

Ainda que o estudo com maior número de pacientes tenha incluído 103 indivíduos, a HMP não é considerada uma doença rara^{11,23,31}, mas uma dermatose pouco diagnosticada²³.

O diagnóstico da HMP é um desafio em muitos aspectos, visto que a epidemiologia não está totalmente elucidada¹¹, e existe uma gama de diagnósticos diferenciais possíveis em relação à hipopigmentações adquiridas³², como a Hanseníase, por exemplo, que é considerada, principalmente nos locais endêmicos dessa doença. O vitiligo também pode ter características parecidas, contudo as le-

sões na HMP são menos visíveis, não acometem as mãos e raramente são vistas no rosto².

Dessa forma, para delinear as causas dos distúrbios de hipopigmentação cutânea é importante uma história completa e exames físicos 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 diagnóstico³². 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. A subdetecção de algumas dermatopatias é corroborada pela falta de investimento em habilidades de inspeção na graduação médica³³.

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 doença³². 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 hipopigmentações².

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 da doença na vida do indivíduo, pois sabe-se que quanto pior a qualidade de vida maior é o sofrimento psíquico⁴.

A apresentação clínica da doença 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^{12-17,20-24}, que mencionaram os critérios diagnósticos, oito não mencionaram a forma clínica da lesão considerada e os três^{16,20,22} restantes foram divergentes.

Também foram realizados exames específicos adicionais, tanto para confirmar, quanto para descartar a HMP. Inclusive para diferenciar de pitíriase versicolor – frequentemente confundida com HMP²³. Petersen e colaboradores²⁴ 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 e colegas³² mencionaram a fluorescência folicular vermelha restrita à lesão da pele como patognomônica da doença, contudo Almeida, Nei e Almeida²¹ relataram apenas que essa fluorescência não é observada nos portadores de pitíriase alba ou pitíriase versicolor. É importante citar que um resultado negativo da lâmpada de Wood não descarta a presença de *C. acnes*, apenas que os níveis de microorganismos estão abaixo do limite de detecção de densidade ($\sim 10^3$ organismos). Além disso, destaca-se que as cepas da *C. acnes* do tipo II e III produzem níveis muito baixos de porfirina em comparação com o tipo I³⁴.

Nesta revisão foi possível atestar que 81% dos acometidos pela HMP são mulheres, convergindo com a maioria dos achados da literatura^{3,19}, embora a doença atinja ambos os sexos²³. Deve-se analisar com cuidado esse resultado, visto que os homens não são educados para a prática do autocuidado e, têm dificuldades para procurar serviços de saúde³⁵.

Quanto ao tempo, a média ponderada de aparecimento das lesões até o diagnóstico da HMP foi de 4,3 anos, fato que converge com a evolução das lesões hipocrômicas¹⁹, que segundo a literatura apresentam progressão lenta e contínua até serem perceptíveis e/ou gerar incômodo.

Discute-se acerca da idade de início das lesões da HMP, bem como se há regressão destas lesões após uma determinada idade, visto que a idade máxima dos pacientes foi de 50 anos¹⁶. Saleem e colegas³² descrevem a HMP como benigna e autolimitada. Alguns autores acreditam que a HMP pode desaparecer espontaneamente após a meia idade²³. Acredita-se que a evolução da doença esteja correlacionada com a atividade das glândulas sebáceas, que aumentam ao longo da idade adulta, mas diminuem depois dos 50 anos¹⁶. Mauléon e colaboradores¹⁹ acreditam que as lesões geralmente aumentam progressivamente de tamanho e número.

A distribuição da HMP é mundial², como 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 tropicais², fato que pode ser verificado com a ausência de pacientes com o fototipos I e II nos estudos desta revisão e o predomínio do fo-

totipo IV (35%) e III (34%). Entretanto, surge o questionamento se os indivíduos com fototipos I e II realmente são menos acometidos pela doença ou se esta é menos diagnosticada pelo fato das lesões hipocrômicas serem menos visíveis. Existem hipóteses de que a HMP ocorra em pessoas com mistura racial³, visto que ficou conhecida como a hipomelanose do mestiço³¹. Entretanto, a doença foi relatada em outros países não relacionada à mistura racial².

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 doença. Sugere-se uma etiologia de herança multifatorial, influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais, que podem incluir cepas específicas de *C. acnes* e influências hormonais, devido aparentemente a sua maior incidência em mulheres e a descrição de uma aceleração da hipopigmentação em uma paciente após a gravidez³⁴.

A bactéria *C. acnes* é atribuída como uma das causas da acne, assim, dois estudos¹⁰⁻¹¹ 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 ativa¹⁰.

McDowell, McLaughlin e Layton³⁴ destacam que a falta de envolvimento facial na HMP, apesar das altas concentrações de *C. acnes* neste local, como um dos desafios para a associação dessa bactéria no desenvolvimento da HMP.

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^{23,25}, fato que traz impacto sobretudo ao tratamento, visto que se pode investir em terapias probióticas para tratar a HMP²³. O fato das cepas do tipo III normalmente estarem ausentes ou encontradas em baixa quantidade no rosto da maioria das pessoas³⁴, ajuda a explicar a associação do filogrupo III com a HMP.

Ainda há diversos questionamentos, como o entendimento do mecanismo exato que ocasiona as hipopigmentações na HMP. Relyveld e colaboradores¹³ 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, não há informações sobre a razão da ocorrência dessa diminuição na síntese de melanina, bem como a relação da *C. acnes* nesse processo.

McDowell, McLaughlin e Layton³⁴ discutiram acerca da possibilidade do uso de modelos de cultura de células *in vitro* para estudar propriedades de interação com o hospedeiro para determinar se a *C. acnes*, e particularmente o filogrupo tipo III, tem a capacidade de interferir na melanogênese via fator(es) de despigmentação ou estimulação de uma resposta específica do hospedeiro³⁴.

Barnard e colegas²³ relataram que embora a alta taxa de recuperação de *C. acnes* do filogrupo tipo III a partir das lesões de HMP, por si só não provoquem 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 área perilesional da pele 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.

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 satisfatória²⁴.

A limeciclina e o peróxido de benzoíla também são utilizados no tratamento da acne com o objetivo de reduzir a inflamação dos folículos e di-

minuir a colonização bacteriana pela *C. acnes* na epiderme. O uso combinado desses fármacos é importante para reduzir o risco de resistência da *C. acnes*³⁶. A linciciclina 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*. Outro exemplo é a minociclina, uma tetraciclina que atua inibindo a síntese proteica bacteriana, mas sua utilidade diminui pela resistência generalizada ao fármaco³⁷.

A combinação de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% (inibidor da síntese proteica bacteriana) foi considerada eficaz no tratamento da HMP em estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado³⁸. Essa combinação também foi realizada por mais três estudos^{12,15,18} com resultados satisfatórios, contudo o período máximo de acompanhamento dos resultados foi de até três meses após a interrupção da terapêutica. Embora não haja uma medicação de primeira linha estabelecida para a HMP³⁸, é válido ressaltar que o tratamento antifúngico tópico ou sistêmico e o uso de esteroides tópicos são ineficazes¹¹, visão corroborada por Relyveld e colaboradores¹² 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 pacientes²¹, mas após esse período não se sabe se as lesões recidivaram, fato que ocorreu com a maioria dos estudos. A resposta não duradoura da fototerapia, como a NBUVB, foi mencionada, embora apresentasse uma boa resposta²⁰. A NBUVB demonstrou, *in vitro*, ter efeitos antibacterianos nas cutibactérias³⁴. Saleem e colaboradores³² 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 se ressalte 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 pacientes de uma publicação⁵ que não foi considerada nas categorias

(perfil epidemiológico e diagnóstico) por se tratar da mesma amostra de outro estudo¹⁶ incluído.

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 anos²³. 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 colaboradores¹⁶ apenas mencionaram a variação entre um mês e 19 anos, não fornecendo dados individuais dos 36 participantes. Ayres e colaboradores¹⁰ também só mencionaram intervalos, eles verificaram que o tempo das lesões no diagnóstico variou de dois meses a 240 meses: em 46% 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.

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 existem doenças com apresentação semelhante.

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, medicamentos com ação contra essa bactéria têm sido utilizados com sucesso, porém, em alguns casos, a recidiva das lesões da HMP é comum.

Salienta-se, 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

1. Guillet G, Helenon R, Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE, Plantin P, Sassolas B. Progressive macular hypomelanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. *J Cutan Pathol*. 1988 [acesso em 10/02/19]; 15:286-9. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3209765/>>.
2. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2007 [Accessed 15/01/21]; 8(1):13-9. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298102/>>.
3. Duarte I, Nina BID, Gordiano MC, Buense R, Lazzarini R. Hipomelanose macular progressiva: estudo epidemiológico e resposta terapêutica à fototerapia. *An Bras Dermatol*. outubro de 2010 [acesso em 12/02/19]; 85:621-4. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500004&lng=en&nrm=iso>.
4. Tabora ML, Weber MB, Teixeira KAM, Lisboa AP, Welter E de Q. 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*. fevereiro de 2010 [acesso em 13/02/20]; 85:52-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000100007&lng=en&nrm=iso>.
5. Cavalcanti SM de M, França ER de, Magalhães M, Lins AK, Brandão LC, Magalhães V. 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*. junho de 2011 [Accessed 15/02/20]; 42:423-9. Available from: <<https://www.scielo.br/j/bjm/a/hrNqt33rwdX6nNxxkMHBdLMb/?lang=en>>.
6. Corvec S, Dagnelie M-A, Khammari A, Dréno B. Taxonomy and phylogeny of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1o de janeiro de 2019 [Accessed 22/01/20]; 146(1):26-30. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818312687?via%3Dihub>>.
7. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Research*. 19 de dezembro de 2018 [acesso em 20/01/20]; 7:1953. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/329796875_Recent_advances_in_understanding_P>.
8. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. julho de 2019 [Accessed 22/01/20]; 8(7):987. Available from: <<http://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/987>>.
9. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – enferm*. dezembro de 2008 [acesso em 08/01/20]; 17:758-64. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso>.
10. Ayres EL, Magrin PF, Bentivoglio F, Costa A. Hipomelanose macular progressiva: estudo epidemiológico com 103 casos da Região Sudeste do Brasil. *Surg cosmet dermatol (Impr)*. 2015 [acesso em 02/03/20]; 56-60. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/375/Hipomelanose->>.
11. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, de Man P, Menke HE. Propionibacterium acnes and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol*. fevereiro de 2004 [Accessed 17/02/19]; 140(2):210-4. Available from: <<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480243>>.
12. Relyveld GN, Kingswijk MM, Reitsma JB, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in progressive macular hypomelanosis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol*. novembro de 2006 [Accessed 04/02/20]; 55(5):836-43. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17052490/>>.

13. Relyveld GN, Dingemans KP, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008 [Accessed 04/03/20]; 22(5):568–74. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266692/>>.
14. Almeida ART de, Bedani TP, Debs EAF, Ferreira JAD. Estudo piloto para avaliar a eficácia da minociclina no tratamento da hipomelanose macular progressiva (HMP). *Surg cosmet dermatol (Impr)*. 2009 [acesso em 22/01/20]; 25–8. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884542>>.
15. Rodríguez-Lojo R, Vereá MM, Velasco D, Barja JM. Hipomelanosis macular progresiva y confluyente. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1o de abril de 2010 [acesso em 04/06/20]; 101(3):268–9. Disponível em: <<https://www.actasdermo.org/es-hipomelanosis-macular-progresiva-confluyente-articulo-S0001731010000827>>.
16. Cavalcanti SMM, de França ER, Lins AK, Magalhães M, de Alencar ERB, Magalhães V. Investigation of *Propionibacterium acnes* in progressive macular hypomelanosis using real-time PCR and culture. *International journal of dermatology*. 2011 [Accessed 14/02/20]; 50(11):1347–52. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004486/>>.
17. Wu X-G, Xu A-E, Luo X-Y, Song X-Z. A case of progressive macular hypomelanosis successfully treated with benzoyl peroxide plus narrow-band UVB. *J Dermatolog Treat*. novembro de 2010 [Accessed 17/03/20]; 21(6):367–8. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524876/>>.
18. Echeverría B, Botella-Estrada R, Escutia B, Guillén C. Progressive Macular Hypomelanosis Successfully Treated with Topical Clindamycin and Benzoyl Peroxide. *Actas Dermosifiliogr*. 1o de agosto de 2010 [Accessed 02/02/20]; 101(6):565–7. Available from: <<https://www.actasdermo.org/en-estadisticas-S1578219010708507>>.
19. Mauleón C, Valdivielso M, Chavarría E, Cueva P de la, Silvente C, Balbín E, *et al*. Hipomelanosis macular progresiva. *Acta pediatri esp*. 2010 [acesso em 14/01/20]; 34–5. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-85911>>.
20. Kwah Y-C, Chong W-S, Thiam-Seng Theng C, Goh B-K. Treatment of progressive macular hypomelanosis with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. junho de 2010 [Accessed 22/02/20]; 26(3):153–5. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584255/>>.
21. Almeida ART de, Nei DSY, Almeida JG de. Estudo duplo-cego randomizado e comparativo entre minociclina e placebo no tratamento da hipomelanose macular progressiva. *Surg cosmet dermatol (Impr)*. 2011 [acesso em 02/02/20]; 219–25. 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>>.
22. Relyveld GN, Westerhof W, Woudenberg J, Kingswijk M, Langenberg M, Vandenbroucke-Grauls CM, *et al*. Progressive macular hypomelanosis is associated with a putative *Propionibacterium* species. *J Invest Dermatol*. abril de 2010 [Accessed 12/04/20]; 130(4):1182–4. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043017/>>.
23. Barnard E, Liu J, Yankova E, Cavalcanti SM, Magalhães M, Li H, *et al*. Strains of the *Propionibacterium acnes* type III lineage are associated with the skin condition progressive macular hypomelanosis. *Sci Rep*. 24 de agosto de 2016 [Accessed 02/02/20]; 6(1):31968. Available from: <<https://www.nature.com/articles/srep31968>>.
24. Petersen RLW, Scholz CFP, Jensen A, Brüggemann H, Lomholt HB. *Propionibacterium Acnes* Phylogenetic Type III is Associated with Progressive Macular Hypomelanosis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. março de 2017 [Accessed 12/02/20]; 7(1):37–45. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386469/>>.

25. Petersen R, Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H. Draft Genome Sequences of Two *Propionibacterium acnes* Strains Isolated from Progressive Macular Hypomelanosis Lesions of Human Skin. *Genome Announc.* 5 de novembro de 2015 [Accessed 08/03/20]; 3(6). Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543110/>>.
26. Cavalcanti SM de M, Querino MCD, Magalhães V, França ER de, Magalhães M, Alencar E. Uso da limeciclina associada com o peróxido de benzoila no tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo prospectivo. *An Bras Dermatol.* agosto de 2011 [acesso em 14/02/20]; 86:813–4. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365->.
27. Blom van Staden A, De Canha M, Nqephe M, Rademan S, Kumar V, Lall N. Potential medicinal plants for progressive macular hypomelanosis. *South African Journal of Botany.* 1o de julho de 2017 [Accessed 12/03/20]; 111:346–57. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629916339370>>.
28. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Integrative Review: Concepts and Methods Used In Nursing. *Rev esc enferm USP.* abril de 2014 [Accessed 02/02/20]; 48:335–45. Available from: <<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/3ZZqKB9pVhmMtCnsvVW5Zhc/?lang=en>>.
29. Zlowodzki M, Jonsson A, Bhandari M. Common pitfalls in the conduct of clinical research. *Med Princ Pract.* 2006 [Accessed 06/04/21]; 15(1):1–8. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16340221/>>.
30. Oliveira MAP, Velarde GC, Sá RAM de. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. *Femina.* 2015;235–8 [acesso em 12/05/20]. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-771219?lang=fr>>.
31. Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. *Dermatologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
32. Saleem MD, Oussedik E, Picardo M, Schoch JJ. Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* maio de 2019 [Accessed 02/02/21]; 80(5):1233-1250.e10. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236514/>>.
33. Gomes, TM. *Dermatologia na Atenção Primária: desafios para a abordagem das lesões de pele na ESF no Rio de Janeiro.* Tese (Mestrado em Saúde da Família) – Universidade Estácio de Sá, 2012.
34. McDowell A, McLaughlin J, Layton AM. Is *Cutibacterium* (previously *Propionibacterium*) *acnes* a potential pathogenic factor in the aetiology of the skin disease progressive macular hypomelanosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Fevereiro 2021 [Accessed 10/02/22]; 35(2):338-344. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603510/>>.
35. Botton A, Cúnico SD, Strey MN. Diferenças de gênero no acesso aos serviços de saúde: problematizações necessárias. *Mudanças.* 2017 [acesso em 28/01/21]; 67–72. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869142>>.
36. Barros AB de, Sarruf FD, Fileto MB, Velasco MVR. Acne vulgar: aspectos gerais e atualizações no protocolo de tratamento. 1. 19 de outubro de 2020 [acesso em 02/02/21]; 3:1–13. Disponível em: <<https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/125>>.
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
38. Santos JB, Almeida OLS, Silva LMda, Barreto ERM. Eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoila 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. *An Bras Dermatol.* fevereiro de 2011 [acesso em 12/03/21]; 86:50–4. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abd/a/mXyd3rRVdtRfKGsj8GdWK4p/?lang=pt>>.