

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^b Mohs Curitiba, Clínica privada, Curitiba, PR, Brasil

^c Epiphany Dermatology, Dallas, Texas, Estados Unidos

^d Departamento de Patologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: felipecerci@ufpr.br (F.B. Cerci).

Recebido em 28 de setembro de 2020; aceito em 11 de novembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.12.003>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier Espanha, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Suplementação dietética com ácidos gamalinolênico, linoleico e oleico diminui a expressão de PPAR-gama e auxilia o derivado tetraciclínico a reduzir a expressão de NOD2 em pacientes com acne vulgar^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Acne vulgar (AV) é uma dermatose imunoinflamatória de glândulas sebáceas (GS), epitélio interanexial (EI) e folículos pilosos (FP); nela, há síntese lipídicas e expressão citocínica por interação microrganismos-células. Na AV, receptores *Toll-like* tipo 2 (TLR2) e 4 (TLR4), *nucleotide oligomerization domain-like*, tipo 1 (NOD1) e 2 (NOD2) e *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARG) regulam a expressão das GS, a diferenciação celular e o metabolismo de macronutrientes.¹ Os ácidos graxos (AG) dietéticos parecem influenciar a AV pelo desequilíbrio dos AG ômega-3 e -6.² Nossa hipótese é de que a suplementação com ácidos gamalinolênico (AGL), linoleico (AL) e oleico (AO), com ou sem limeciclina (LM), interfere na expressão de TLR1, TLR2, NOD1, NOD2 e PPARG na AV.

Conduzimos estudo aberto, prospectivo, randomizado não placebo-controlado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) (protocolo 387/09) e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (229/10), no Serviço de Dermatologia da PUC-Campinas; Departamento de Dermatologia da FMUSP; Laboratório de Patologia Experimental da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Ins-

tituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE) de São Paulo, resultando nos Doutorados do primeiro e último autores. Houve apoio financeiro do Fundo de Apoio da Sociedade Brasileira de Dermatologia (Funaderm) e doação de LM (Tetralsal[®], 300 mg) e AGL/AL/OL (Tiliv L, 1.000 mg; 480 mg/dia, 1.200 mg/dia e 510 mg/dia, respectivamente, de AGL/AL/OL) por Galderma Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil, e Arese Pharma Ltda., Valinhos, SP, Brasil, respectivamente.

Quarenta e cinco pacientes do sexo masculino com acne papulopustulosa ou cística, entre 13 e 38 anos, leram, entenderam, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram randomizados em três grupos (1:1:1) terapêuticos por 90 dias: Grupo 1, LM 300 mg/dia; Grupo 2, AGL/AL/OL 1.000 mg/dia; ou Grupo 3, Grupo 1 + Grupo 2. Pápulas, pústulas e cistos foram contados nas visitas 1, dia 0 (D0); 2, D30; 3, D60; e 4, D90. Fez-se biópsia de lesão papulopustulosa em D0 e D90 para análise imuno-histoquímica de TLR1, TLR2, NOD1, NOD2 e PPARG, avaliados por três patologistas pelo seguinte escore de intensidade: inexistente (0), fraco (1), médio (2) e forte (3).

As médias obtidas antes e depois do tratamento foram comparadas entre os grupos e lesões. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão, comparando-se aquelas com distribuição simétrica por análise de variância (ANOVA), seguido de *post-hoc* de Tukey; avaliação intergrupos, com teste de Kruskal-Wallis para dados não paramétricos; e intragrupos, com Wilcoxon. Usou-se estatística descritiva, com desvio-padrão, valores mínimo e máximo e medianas com nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e pacote estatístico IBM SPSS versão 20.

Dos 45 indivíduos, 36 (80%) terminaram o estudo: 11 do grupo 1; 13 do grupo 2; e 12 do grupo 3. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,626$). A relação de sujeitos com acne papulopustular e cística para os grupos 1, 2 e 3 foi similar, e não houve diferenças para fototipos ($p = 0,548$) e tempo de evolução da doença ($p = 0,959$) – **tabela 1**.

Notou-se que houve diminuição significativa do número de comedões e cistos ao longo da pesquisa ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos e sem alteração em comedões e cistos. As pústulas diminuíram significativamente ($p < 0,001$), sem interferência do tempo, diferença entre os grupos ($p = 0,049$) (**tabela 2**). Contudo, pápulas e o total de lesões de AV variaram entre os grupos no estudo ($p = 0,049$ e $p = 0,011$; interação grupo \times visita) – **tabela 2**. Houve diminuição de comedões e pústulas em todos os grupos e visitas em relação à D0, exceto entre as D60 e

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.12.003>

[☆] Como citar este artigo: Prati C, Pilar EF, Cartel A, Pitoni JB, Vasconcellos C, Costa A. Dietary supplementation with gamma-linolenic, linoleic and oleic acids decreases PPAR-gamma expression and helps the tetracycline derivative to reduce NOD2 expression in patients with acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2022;97:253-7.

^{☆☆} Trabalho realizado no Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil; Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil; e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tabela 1 Características dos pacientes com AV incluídos no estudo

Variáveis	Grupos de tratamento			valor de p
	Grupo 1 (n = 11)	Grupo 2 (n = 13)	Grupo 3 (n = 12)	
<i>Idade (anos)</i>				0,626
Média (DP)	17,5 (3,9)	17,7 (4,7)	19,6 (6,2)	
Mediana (mín-máx)	17 (13 – 28)	16,5 (16 – 31)	17 (15 – 38)	
<i>Grau da AV</i>				0,327
Papulopustular	9 (81,8)	11 (84,6)	10 (83,3)	
Cistos	2 (18,2)	2 (15,4)	2 (16,7)	
<i>Fototipo</i>				0,548
II	3 (27,2)	3 (23,1)	3 (25)	
III	4 (36,4)	2 (15,4)	3 (25)	
IV	4 (36,4)	8 (61,5)	6 (50,0)	
<i>Tempo de doença (anos)</i>				0,959
Média (DP)	5,3 (2,8)	5,6 (3,6)	6,4 (4,4)	
Mediana (mín-máx)	4,5 (2 – 12)	4,5 (2 – 15)	5,0 (3 – 18)	

DP, desvio-padrão; Mín, mínimo; Máx, máximo; n, número; p, probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira; AV, acne vulgar.

as D90 ($p=0,966$). Para cistos, houve diminuição, exceto a partir da D30 (tabela 3).

Pela imuno-histoquímica, em D0 inexistiu diferença entre os grupos e sítios histológicos analisados. No D90, houve diferença NOD2 no IE entre os grupos (grupo 1 com valores maiores que 2 e 3). A mediana de NOD2 no IE foi 2 nos três grupos, com valor máximo no grupo 1 superando os demais, indicando distribuição de valores algo mais alto no grupo 1. Nas comparações intragrupos, houve diminuição do PPARG na GS no grupo 2 ($p=0,016$) e aumento significativo do NOD2 no FP no 1 ($p=0,011$) – tabela 4.

A redução de lesões inflamatórias nos grupos com LM no tratamento (grupos 1 e 3) era prevista, pois é uma das tetraciclina escolhidas na abordagem da AV inflamatória, com grande penetração cutânea.^{3,4}

Costa et al., em 2007, apontaram uma não resposta clínica no uso da suplementação de AGL/AL/AO, comparada a placebo, na AV, mas possível melhora no tamanho da GS, vista em biópsias pré e pós-tratamento.⁵ Nosso estudo, contudo, indicava uma possível utilidade do AGL/AL/AO para comedões e cistos, confirmando as suposições remotas de Rustin.⁶

Os NODs são ativados por peptídeoglicanos muramílicos bacterianos, combinados ou não aos TLR. Assim, o resultado observado em NOD2 pode vir do controle da inflamação microrganismo-mediada, já que a superexpressão de NOD2 reduz a proliferação clonal.^{7,8}

O PPARG age na modulação sebocítica. Sua redução na GS, induzida por AGL/AL/AO, pode ser a causa do aumento dos ácidos láurico, mirístico e palmítico sob igual terapêutica, sugerindo o mesmo papel sobre os efeitos de redução de NOD2 no EI.⁹

Nos grupos 2 e 3, usou-se AGL/AL/AO. Logo, sugerimos que sua administração cause redução de PPARG nos sebócitos no grupo 2 e do NOD2 no EI de ambos os grupos 2 e 3, reforçando a hipótese de suplementação benéfica com AGL/AL/AO para AV comedoniana e cística.⁵⁻⁷ Logo, os

AG com grande potencial bactericida poderiam reduzir as concentrações de *Cutibacterium acnes* e, assim, a expressão dos receptores bactéria-ativados. Curiosamente, a LM isolada aumentou a marcação de NOD2 nos FP, necessitando de mais estudos elucidativos. Sobre PPARG e NOD2, como estão inversamente relacionados às pápulas no grupo 3, talvez eles possam ser recrutados nas fases iniciais da dermatose.

Podemos então concluir que a administração diária de LM e/ou AGL/AL/AO interfere em marcadores pró-inflamatórios na AV e a suplementação com AGL/AL/AO poderia ser adjuvante no tratamento da AV.

Suporte financeiro

Esta publicação foi possível graças ao Fundo de Apoio da Sociedade Brasileira de Dermatologia (Funaderm), à Galderma Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil, e Arese Pharma Ltda., Valinhos, SP, Brasil.

Contribuição dos autores

Clarissa Prati: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Emily Ferreira Salles Pilar: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Andre Cartel: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

João Bayma Galvão Pitoni: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Cidia Vasconcelos: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Tabela 2 Estatística descritiva das lesões segundo grupo e tempo de tratamento

Visita	Número de lesões	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Valor de p
D0	Comedões				0,328
	Média (DP)	18,4 (5,7)	23,2 (10,7)	25,5 (13,0)	
	Mediana (mín-máx)	18,5 (12-29)	23,0 (5-38)	27,0 (5- 46)	
	Pápulas				0,162
	Média (DP)	11,3 (4,9)	13,6 (4,6)	14,3 (7,3)	
	Mediana (mín-máx)	9,5 (6-22)	12,0 (8-25)	12,0 (6-35)	
D30	Pústulas				0,290
	Média (DP)	7,3 (4,9)	10,1 (5,4)	9,4 (6,5)	
	Mediana (mín-máx)	8 (2-18)	9 (3-22)	8 (2-26)	
	Cistos				0,496
	Média (DP)	1,0 (2,0)	0,4 (0,9)	2,9 (5,5)	
	Mediana (mín-máx)	0 (0-6)	0 (0-3)	0 (0-16)	
D60	Qualquer lesão				0,156
	Média (DP)	38,0 (14,5)	47,2 (16,4)	52,1 (23,0)	
	Mediana (mín-máx)	38 (20-71)	41,5 (24-83)	49 (18-99)	
	Comedões				0,175
	Média (DP)	14,8 (4,6)	18,9 (8,7)	20,3 (9,1)	
	Mediana (mín-máx)	14 (8-22)	18 (4-32)	22 (3-33)	
D90	Pápulas				0,156
	Média (DP)	7,3 (4,2)	9,5 (3,4)	8,1 (5,3)	
	Mediana (mín-máx)	7 (2-16)	9 (4-16)	7 (3-24)	
	Pústulas				0,374
	Média (DP)	3,8 (3,5)	5,6 (3,0)	5,4 (4,4)	
	Mediana (mín-máx)	3 (0-10)	5,5 (1-11)	4 (0-15)	
D30	Cistos				0,160
	Média (DP)	0,3 (0,9)	0,0 (0,0)	1,5 (3,5)	
	Mediana (mín-máx)	0 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-12)	
	Qualquer lesão				0,142
	Média (DP)	26,1 (10,3)	33,9 (14,0)	35,4 (15,3)	
	Mediana (mín-máx)	26,5 (10-49)	31,5 (12-57)	36 (12-67)	
D60	Comedões				0,296
	Média (DP)	12,8 (4,0)	17,5 (9,0)	15,6 (6,6)	
	Mediana (mín-máx)	13 (8-20)	16 (4-33)	16 (3-26)	
	Pápulas				0,009
	Média (DP)	5,1 (2,5)	8,9 (3,7)	5,1 (3,9)	
	Mediana (mín-máx)	5 (1-10)	8,5 (3-15)	5 (0-16)	
D90	Pústulas				0,022
	Média (DP)	2,6 (1,9)	5,6 (3,2)	2,4 (2,9)	
	Mediana (mín-máx)	3,5 (0-5)	5 (1-12)	1 (0-8)	
	Cistos				0,149
	Média (DP)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,6 (1,7)	
	Mediana (mín-máx)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-6)	
D30	Qualquer lesão				0,060
	Média (DP)	20,4 (6,7)	31,9 (12,9)	23,8 (10,6)	
	Mediana (mín-máx)	22,5 (9-27)	32,5 (13-55)	25,5 (7-43)	
	Comedões				0,19
	Média (DP)	11,8 (3,8)	16,7 (8,0)	13,4 (6,3)	
	Mediana (mín-máx)	12 (6-20)	14 (5-30)	12 (3-25)	
D60	Pápulas				0,003
	Média (DP)	4,5 (2,7)	8,4 (4,2)	3,8 (2,3)	
	Mediana (mín-máx)	3,5 (1-10)	9 (3-18)	3 (0-8)	
	Pústulas				0,003
	Média (DP)	2,2 (2,6)	6,2 (4,1)	1,6 (1,7)	
	Mediana (mín-máx)	1,5 (0-9)	7 (1-13)	1 (0-4)	
D90	Cistos				< 0,001
	Média (DP)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,6 (1,7)	
	Mediana (mín-máx)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-6)	
	Qualquer lesão				0,006
	Média (DP)	18,4 (6,5)	31,4 (11,6)	18,8 (9,0)	
	Mediana (mín-máx)	18,5 (8-27)	36 (11-48)	18,5 (6-32)	

DP, desvio-padrão; Mín, mínimo; Máx, máximo; n, número; p, probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Tabela 3 Comparações múltiplas dos números de lesões nas visitas para os grupos de tratamento

Lesão	Comparação	Diferença média estimada	Erro padrão	Valor de p
Comedões	D0 vs. D30	4,450	0,674	< 0,001
	D0 vs. D60	7,175	1,095	< 0,001
	D0 vs. D90	8,500	1,232	< 0,001
	D30 vs. D60	2,725	0,556	< 0,001
	D30 vs. D90	4,050	0,748	< 0,001
	D60 vs. D90	1,325	0,368	0,005
Pústulas	D0 vs. D30	4,000	0,473	< 0,001
	D0 vs. D60	5,425	0,669	< 0,001
	D0 vs. D90	5,625	0,916	< 0,001
	D30 vs. D60	1,425	0,434	0,012
	D30 vs. D90	1,625	0,702	0,113
	D60 vs. D90	0,200	0,429	0,966
Cistos	D0 vs. D30	0,850	0,224	0,001
	D0 vs. D60	1,225	0,301	< 0,001
	D0 vs. D90	1,450	0,352	< 0,001
	D30 vs. D60	0,375	0,224	0,341
	D30 vs. D90	0,600	0,301	0,197
	D60 vs. D90	0,225	0,224	0,747

D30, 30 dias de estudo; D60, 60 dias de estudo; D90, 90 dias de estudo; p, probabilidade de se observar um resultado tão ou mais extremo que o da amostra, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

Tabela 4 Tabela comparativa entre e dentro dos grupos para a avaliação pelo escore

	Grupo 1 (n = 11)			Grupo 2 (n = 13)			Grupo 3 (n = 12)			PDO ^d	PD90 ^d
	D0	D90	P ^c	D0	D90	P ^c	D0	D90	P ^c		
<i>Epitélio</i>											
PPARG	2 (0-3)	2 (0-3)	0,603	2 (0-3)	1 (0-3)	0,088	3 (0-3)	1 (0-3)	0,184	0,340	0,482
NOD1	3 (2-3)	3 (2-3)	0,317	3 (2-3)	3 (1-3)	0,480	3 (1-3)	3 (1-3)	0,180	0,797	0,177
NOD2	2 (1-3)	2 (2-3) ^a	0,063	2 (0-3)	2 (1-2) ^b	0,102	1,5 (0-3)	2 (1-2) ^b	0,999	0,500	0,001 ^d
TRL2	2 (0-3)	2 (1-3)	0,317	1 (1-3)	2 (0-3)	0,480	1 (1-3)	1 (0-3)	0,739	0,370	0,794
TRL4	1 (0-3)	1 (0-2)	0,999	1 (0-3)	1 (0-3)	0,627	1 (0-3)	1 (0-3)	0,720	0,404	0,503
<i>Glândula</i>											
PPARG	2 (1-3)	2 (1-3)	0,180	2 (2-3)	2 (0-3)	0,016 ^c	2 (1-3)	2 (1-3)	0,132	0,146	0,091
NOD1	2 (1-3)	2 (1-3)	0,366	2 (1-3)	2 (0-3)	0,589	2 (1-3)	2 (2-3)	0,096	0,696	0,197
NOD2	2 (0-3)	2 (1-3)	0,107	2 (0-3)	2 (1-3)	0,317	1 (1-2)	2 (1-3)	0,107	0,331	0,560
TRL2	1 (0-3)	1 (0-2)	0,084	0 (0-3)	1 (0-2)	0,480	1 (0-2)	1 (0-3)	0,271	0,083	0,777
TRL4	0 (0-2)	0 (0-2)	0,999	0 (0-2)	0 (0-2)	0,890	0 (0-3)	1 (0-3)	0,546	0,440	0,067
<i>Folículo</i>											
PPARG	0 (0-3)	1 (0-2)	0,739	1 (0-3)	0 (0-3)	0,429	1 (0-2)	1 (0-3)	0,454	0,941	0,299
NOD1	3 (1-3)	3 (1-3)	0,705	2 (0-3)	2 (0-3)	0,874	2 (0-3)	2 (1-3)	0,386	0,405	0,499

Tabela 4 (Continuação)

	Grupo 1 (n = 11)			Grupo 2 (n = 13)			Grupo 3 (n = 12)			PD0 ^d	PD90 ^d
	D0	D90	P ^c	D0	D90	P ^c	D0	D90	P ^c		
NOD2	1 (0-2)	2 (0-3)	0,011 ^c	1 (0-2)	1 (0-2)	0,705	0,5 (0-1)	1 (0-2)	0,084	0,082	0,092
TRL2	1 (0-3)	1 (0-2)	0,236	0 (0-3)	1 (0-2)	0,999	1 (0-1)	1 (0-2)	0,206	0,388	0,449
TRL4	0 (0-2)	1 (0-2)	0,480	0 (0-2)	0 (0-3)	0,726	0,5 (0-3)	1 (0-2)	0,850	0,565	0,304

Dados apresentados pela mediana (mínimo-máximo).

^a Letras diferentes representam distribuições diferentes estatisticamente.

^b Letras diferentes representam distribuições diferentes estatisticamente.

^c Teste de Wilcoxon.

^d Teste de Kruskal Wallis.

Adilson da Costa: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:3-11.
- Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology*. 2005;210:36-8.
- Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinoti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1480-90.
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004;12:391-9.
- Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An Bras Dermatol*. 2007;82:129-34.
- Rustin MH. *Dermatology*. *Postgrad Med J*. 1990;66:894-905.
- Grimes CL, Ariyananda Lde Z, Melnyk JE, O'Shea EK. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. *J Am Chem Soc*. 2012;134:13535-7, <http://dx.doi.org/10.1021/ja303883c>.

- Velloso FJ, Sogayar MC, Correa RG. Expression and in vitro assessment of tumorigenicity for NOD1 and NOD2 receptors in breast cancer cell lines. *BMC Res Notes*. 2018;11:222.
- Costa A, Siqueira AT, Duarte OCP, Pereira CS, Weimann ETS, Matos LS, et al. Evaluation of the quantitative and qualitative alterations in the fatty acid contents of the sebum of patients with inflammatory acne during treatment with systemic lymecycline and/or oral fatty acid supplementation. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:120475.

Clarissa Prati ^{a,*}, Emily Ferreira Salles Pilar ^b,
André Cartel ^b, João Bayma Galvão Pitoni ^c,
Cidia Vasconcelos ^a
e Adilson da Costa ^{a,*}

^a Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^c International Pediatric Clinics, Atlanta, EUA

* Autores para correspondência.

E-mails: cprati2018@gmail.com (C. Prati),
adilson_costa@hotmail.com (A. Costa).

Recebido em 8 de setembro de 2020; aceito em 14 de novembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.01.011>
2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).