

Acne Vulgar no Adulto

Inês Vieira da Costa¹, Glória Maria Cardoso da Cunha Velho²

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia, Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia da Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

RESUMO – Introdução: A acne vulgar é uma doença inflamatória crónica da unidade pilosebácea, de etiologia multifatorial. Trata-se de uma das doenças dermatológicas mais comuns. Afeta mais de 85% dos adolescentes, especialmente do género masculino. Apesar de infrequente na idade adulta, dados epidemiológicos recentes mostram uma prevalência crescente, cerca de 40%, predominantemente no género feminino, com impacto negativo na qualidade de vida. A acne do adulto ou acne tardia é uma entidade que está presente após os 25 anos de idade. Classifica-se como acne de início tardio e acne persistente. O tipo persistente é o mais comum, representando 70% a 80% dos casos, e caracteriza-se pela persistência da acne da adolescência, enquanto que a acne de início tardio é definida pela manifestação inaugural após os 25 anos de idade, com uma prevalência de cerca de 20% a 30%. **Objetivo:** Revisão bibliográfica da literatura científica atual, especialmente focada na fisiopatologia da acne tardia, fatores desencadeantes e agravantes, bem como nas particularidades da sua abordagem terapêutica. **Metodologia:** Foi utilizada a base de dados MEDLINE-PubMed e foram revistos artigos originais e de revisão bibliográfica publicados entre 2001 e 2017. **Discussão:** A acne pode ser uma manifestação clínica de doença sistémica, frequentemente endocrinológica, como síndrome do ovário poliquístico, hiperplasia suprarrenal, e tumores secretores virilizantes. É importante considerar estas etiologias, especialmente na mulher e na presença de outros sinais de hiperandrogenismo. Vários estudos apontam outros fatores desencadeantes ou agravantes, nomeadamente fatores genéticos, stress, tabagismo, exposição à radiação ultravioleta, obesidade, dieta hiperglicémica, fármacos, cosméticos, e colonização por estirpes resistentes de *Propionibacterium acnes*. **Conclusão:** Na maioria dos casos, a acne do adulto localiza-se na face, tem uma gravidade clínica ligeira a moderada e cursa com níveis hormonais normais. A localização exclusiva no terço inferior da face associa-se mais frequentemente a outros sinais de hiperandrogenismo e a patologia endocrinológica, bem como a um predomínio de lesões inflamatórias. A acne tardia é descrita como potencialmente refratária à terapêutica convencional, sendo muito recidivante. Assim, constitui um desafio terapêutico, que obriga a uma abordagem individualizada.

PALAVRAS-CHAVE – Acne Vulgar/epidemiologia; Acne Vulgar/etiologia; Acne Vulgar/fisiopatologia; Acne Vulgar/tratamento; Adulto.

Acne Vulgaris in Adults

ABSTRACT – Introduction: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, of multifactorial etiology. It is one of the most common dermatological diseases. It affects more than 85% of teenagers, especially of the male gender. Despite being infrequent in adulthood, recent epidemiological data show a growing prevalence, around 40%, mainly in the female gender, with a negative impact on quality of life. Acne in adulthood or late acne is present after the age of 25 and is classified as late onset acne or persistent acne. The persistent type, which is the most common, represents 70% - 80% of all cases, and is characterised by the persistence of the teenage acne, while late onset acne is defined by the onset after the age of 25, with a prevalence of about 20% to 30%. **Objective:** To review current scientific literature, especially focused on the pathophysiology of late acne, triggering and aggravating factors, as well as particularities of the therapeutic approach. **Methodology:** The MEDLINE-PubMed database was used to select original and review articles published between 2001 and 2017. **Discussion:** Acne can be a clinical sign of systemic disease, mainly with endocrinological abnormalities, as polycystic ovary syndrome, adrenal hyperplasia and virilising tumours. It is important to consider these etiologies into account, especially in women and in the presence of other signs of hyperandrogenism. Several studies point to other triggering or aggravating factors, namely genetic factors, stress, smoking, exposure to ultraviolet

Correspondência: Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto
R. Jorge de Viterbo Ferreira 228
4050-313 Porto, Portugal
E-mail: gloriacunhavelho@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.3.953>

Recebido/Received
30 Maio/May 2018
Aceite/Accepted
09 Julho/July 2018

Artigo de Revisão

radiation, obesity, hyperglycaemic diet, drugs, cosmetics and colonisation by resistant strains of Propionibacterium acnes. Conclusion: In most cases, adult acne affects the face, has mild to moderate clinical severity and is associated with normal hormonal levels. The exclusive location on the lower third of the face is most often associated with other signs of hyperandrogenism and endocrinological disease, as well as with a predominance of inflammatory lesions. Late acne is described as potentially refractory to the conventional therapy and is very relapsing. Thus, it is a therapeutic challenge, which requires an individualized approach.

KEYWORDS – Acne Vulgaris/epidemiology; Acne Vulgaris/etiology; Acne Vulgaris/physiopathology; Acne Vulgaris/therapy; Adulto.

INTRODUÇÃO

PA acne vulgar é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea¹ de etiologia multifatorial.² Trata-se de uma doença dermatológica que afeta mais de 85% dos adolescentes,³ sendo mais prevalente no gênero masculino.²

Apesar disso, dados epidemiológicos recentes mostram um número significativo de casos em adultos, particularmente no gênero feminino.⁴ A acne do adulto, ou acne tardia, é definida pela sua presença após os 25 anos de idade⁵ e apresenta dois tipos: persistente e de início tardio.⁶ A acne persistente caracteriza-se pelo início na adolescência e persistência, ou recidiva, na idade adulta; enquanto a acne de início tardio se caracteriza pela manifestação inaugural após os 25 anos de idade.⁶⁻⁸

A acne do adulto está associada a impacto moderado na qualidade de vida^{2,9} e a problemas sociais e emocionais^{9,10} comparáveis aos de outras doenças crônicas, como epilepsia e psoríase.¹⁰ Tanghetti *et al* num estudo transversal em 208 mulheres, entre os 25-45 anos, relataram impacto a nível pessoal e profissional incluindo baixa auto-estima (75%), dificuldade de concentração (43%), ansiedade (29,8%) e sintomas depressivos ligeiros a moderados (21,2%).¹⁰ Por sua vez, Khunger *et al* num estudo observacional em 280 adultos, entre os 26-50 anos, descreveram como consequências da acne, o stress (58,2%) e o desenvolvimento de cicatrizes faciais (76,4%),¹¹ sugerindo ainda que estas são mais comuns no adulto do que no adolescente, provavelmente devido ao predomínio de lesões inflamatórias e à resistência ao tratamento.¹¹ Capitanio *et al* acrescentam ainda que o seu desenvolvimento é independente da gravidade clínica.⁴ O impacto na qualidade de vida, segundo Kokandi num estudo em 112 mulheres entre os 18-40 anos, não se relaciona apenas com a gravidade clínica ($r = 0,145$, $p = 0,127$), mas também com fatores sociais e emocionais, problemas profissionais e com a presença de cicatrizes.¹²

Ainda existem várias questões por responder no âmbito desta patologia, nomeadamente a prevalência crescente na população adulta, em particular no gênero feminino. Por este motivo e pelo importante impacto na qualidade de vida, esta entidade constitui um desafio terapêutico.¹¹ Assim, pretende-se elaborar uma revisão da literatura recente que aborda os fatores desencadeantes e agravantes da acne do adulto, tendo como objetivo uma abordagem terapêutica mais individualizada e eficaz.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada consistiu na pesquisa de artigos

científicos na base de dados bibliográfica MEDLINE-PubMed utilizando as palavras-chave: *Acne vulgar, adult, female, age of onset, late onset disorders, prevalence, polycystic ovary syndrome, therapeutics.*

Os artigos foram selecionados, primariamente, com base no título e no resumo. Os critérios de inclusão foram: a) amostra de estudo na faixa etária adulta, de ambos os gêneros, ou apenas do gênero feminino; b) estudos de avaliação de fatores desencadeantes e/ou agravantes no adulto; c) estudos de abordagem diagnóstica e/ou terapêutica no adulto e em casos refratários ao tratamento convencional; d) algoritmos e orientações terapêuticas para a acne vulgar. Foram excluídos os estudos cuja amostra era exclusivamente constituída por indivíduos com idade inferior a 25 anos, nomeadamente adolescentes (idade < 18 anos).

Foram selecionados artigos originais e de revisão bibliográfica, em inglês e português, publicados entre 2001 e 2017. A pesquisa também incluiu artigos nas referências bibliográficas dos estudos analisados.

EPIDEMIOLOGIA

Diferentes estudos a nível mundial têm demonstrado uma prevalência crescente da acne no adulto (Tabela 1). Poli *et al* referem uma prevalência de 41% num estudo epidemiológico em 3305 mulheres entre os 25-40 anos.² Perkins *et al*, num estudo em 2895 mulheres de diferentes países e etnias, com uma faixa etária mais alargada (10-70 anos) obtiveram uma prevalência de 55%,¹³ com o maior pico na adolescência, nomeadamente aos 16 anos, e um declínio após os 18 anos.¹³ Apesar disso, referem uma prevalência considerável (45%) noutras faixas etárias, particularmente entre os 21-30 anos.¹³ Uma prevalência superior (52,33%) foi descrita entre os 19-30 anos, no estudo transversal retrospectivo de Cunha *et al* em 835 mulheres no Brasil.¹⁴ Khunger *et al* verificaram que apesar do declínio após os 40 anos, a acne persiste para além dos 45 anos em 2,1% dos casos.¹¹

Os resultados do estudo de Collier *et al* em 1013 adultos (gênero feminino = 540, masculino = 473) mostraram um predomínio estatisticamente significativo no gênero feminino em todos grupos etários analisados: 20-29 ($p = 0,0073$); 30-39 ($p < 0,0001$); 40-49 ($p < 0,0001$); ≥ 50 anos ($p = 0,0046$).¹⁵ Este estudo mostrou ainda uma prevalência superior entre os 20-29 anos, em ambos os gêneros¹⁵ (Tabela 2).

No que diz respeito aos dois tipos de acne do adulto (Tabela 2), os estudos analisados revelaram que o tipo persistente é mais comum, com uma prevalência entre 68,1%¹⁶ e 80%.¹⁷

Tabela 1 - Estudos de prevalência da acne vulgar em diferentes faixas etárias.

Estudo	Ano	Amostra total (n)	Género	País	Idades (anos)	Prevalência (%)	
Poli <i>et al</i> ²	2001	3305	Feminino	França	25-40	41	
Collier <i>et al</i> ¹⁵	2008	1013	Feminino (n=540) Masculino (n=473)	EUA		Feminino	Masculino
					20-29	50,9	42,5
					30-39	35,2	20,1
					40-49	26,3	12,0
Perkins <i>et al</i> ³	2012	2895	Feminino	EUA, Inglaterra, Itália, Japão	≥50	15,3	7,3
					21-30	45	
					31-40	26	
Da Cunha <i>et al</i> ¹⁴	2013	835	Feminino	Brasil	41-50	12	
					15-18	18,08	
					19-30	52,33	
					31-40	22,15	
					>40	7,42	

Por sua vez, a prevalência da acne de início tardio variou entre 20%¹⁷ e 31,9%,¹⁶ sendo que o valor mais elevado obtido no estudo mais recente.

FISIOPATOLOGIA, FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES

A patogénese da acne inclui quatro mecanismos fisiopatológicos principais: hipersecreção sebácea, hiperqueratose folicular e consequente formação de microcomedão, colonização e proliferação microbiana de *Propionibacterium acnes* e de espécies de *Malassezia*¹⁸ e resposta inflamatória.¹⁵

Alguns fatores implicados na patogénese da acne do adulto incluem alterações endócrinas, tabagismo, stress, dieta, fármacos e cosméticos.⁶

1. Alterações endócrinas: acne, hiperandrogenemia e hiperandrogenismo

Os androgénios aumentam a secreção sebácea e promovem a hiperqueratose folicular.¹⁹ Na mulher, os androgénios têm a seguinte origem: ovários, glândula suprarrenal e conversão periférica, nomeadamente na unidade pilosebácea.²⁰

Estes incluem a testosterona, o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e a Δ 4-androstenediona.²⁰ Posteriormente, na unidade pilosebácea ocorre conversão de testosterona num androgénio mais potente, a dihidrotestosterona (DHT), pela enzima 5 α reductase¹⁹ (Fig. 1). Assim, uma atividade aumentada desta enzima nas glândulas sebáceas, bem como níveis elevados de testosterona e DHEAS, podem contribuir para o desenvolvimento da acne no adulto.²⁰ Adicionalmente, sabe-se que a testosterona circula ligada à globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG)²¹ e apenas a fração livre é biologicamente ativa.²² Portanto, uma diminuição sérica da SHBG conduz a um aumento relativo da fração livre.²²

A causa mais comum de hiperandrogenismo na mulher é a síndrome do ovário poliquístico (SOP),²³ a endocrinopatia mais frequente em idade fértil²⁴ e inclui distúrbios das funções reprodutiva, endócrina e metabólica.²⁴ Schmidt *et al* verificaram que 91,7% das mulheres com SOP (n = 276) tinham pelo menos uma manifestação cutânea: acne (61,2%), hirsutismo (53,3%), acantose nigricante (AN) (36,9%), seborreia (30,4%) e alopecia androgenética (22,4%).²⁵ Além disso, verificaram

Tabela 2 - Prevalência dos tipos de acne vulgar no adulto: persistente e tardia.

Estudo	Ano	Amostra total (n)	Género	País	Idades (anos)	Acne persistente (%)	Acne tardia (%)
Schmitt <i>et al</i> ¹⁷	2009	103	Feminino	Brasil	28,0 ± 5,1	80	20
Khunger <i>et al</i> ¹¹	2012	280	Feminino (n=230) Masculino (n=50)	Índia	26-50	73,2	26,8
Tanghetti <i>et al</i> ¹⁰	2014	208	Feminino	EUA	25-45	75,5	24,5
Dréno <i>et al</i> ⁵	2015	374	Feminino	Internacional: 15 países (*)	25-66	75	25
Di Landro <i>et al</i> ¹⁶	2016	248	Feminino	Itália	≥25	68,1	31,9

(*) Dinamarca, Itália, França, Alemanha, Itália, Rússia, Espanha, Argentina, Chile, EUA, Austrália, Japão, Coreia, Filipinas, Singapura.

Artigo de Revisão

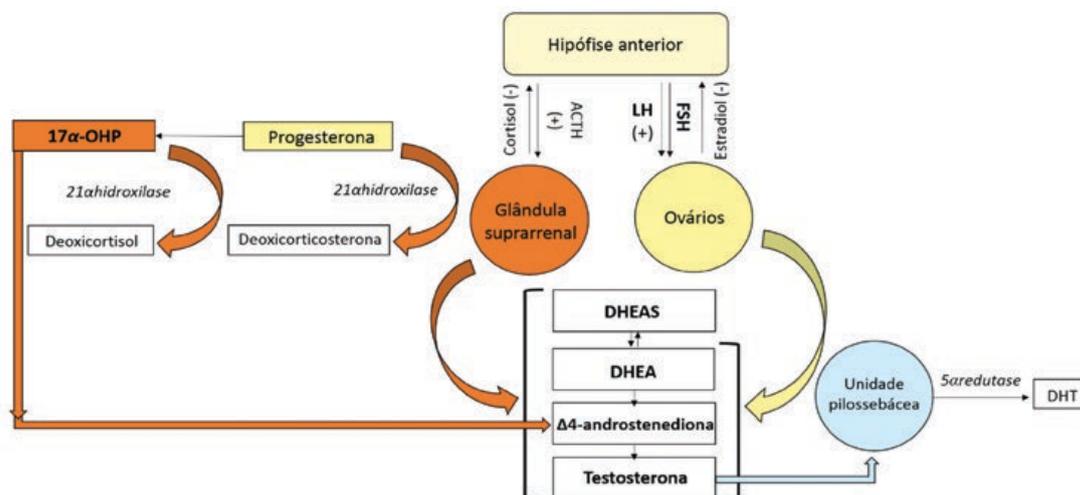


Figura 1 - As três principais fontes de androgénios na mulher: ovários, glândula suprarrenal e unidade pilosebácea.^{54, 55} (Adaptado) ACTH= Hormona adrenocorticotrófica; DHEA= Dehidroepiandrosterona; DHEAS= Sulfato de dehidroepiandrosterona; DHT= Dihidrotestosterona; FSH= Hormona foliculoestimulante; LH= Hormona luteinizante; 17α-OHP= 17α-hidroxi progesterona; (+) estimulação; (-) inibição.

que o hirsutismo localizado no tronco é significativamente ($p \leq 0,03$) mais específico de SOP, comparativamente à localização na face ou nos membros, o mesmo se verificando com o envolvimento axilar da AN ($p = 0,01$), relativamente à localização cervical, torácica, inframamária ou inguinal.²⁵ Nas mulheres com SOP, a presença de hirsutismo (43,9% vs 30,9%, $p = 0,04$) ou AN (53,3% vs 27,0%, $p < 0,001$) foi significativamente associada a níveis mais elevados de testosterona livre, assim como a diversas alterações metabólicas incluindo insulinoresistência, dislipidemia e valores mais elevados de índice de massa corporal (IMC).²⁵

Uysal *et al* estudaram a relação entre acne e hiperandrogenemia em 207 mulheres com acne, de idades entre os 18-45 anos. Os parâmetros avaliados incluíram DHEAS, Δ4-androstenediona, testosterona total, progesterona, 17α-hidroxi progesterona (17α-OHP), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol e perfil lipídico.²⁶ Verificaram que apenas 28% das mulheres tinham acne isoladamente, sem hiperandrogenemia e sem outros sinais de hiperandrogenismo. Observaram hiperandrogenemia associada à acne em 63,3% das mulheres, sendo a causa mais comum a SOP (39,6%), seguida de hiperandrogenemia idiopática (23,7%). Acne e hirsutismo idiopático, sem hiperandrogenemia, foram observados em 8,7% dos casos.²⁶

Seirafi *et al* avaliaram os níveis de andrógenios (DHEAS, Δ4-androstenediona, testosterona total, testosterona livre) e de SHBG em mulheres com acne de início tardio, num estudo caso controlo composto por três grupos de 35 doentes cada:²⁷

- Grupo 1) Acne, hirsutismo e 28,6% de casos com irregularidades menstruais;
- Grupo 2) Acne, sem hirsutismo e 20% de casos com irregularidades menstruais;
- Grupo 3) Controlo: ausência de acne, hirsutismo e irregularidades menstruais.

Seirafi *et al* verificaram que 57,1% das mulheres com acne e hirsutismo (grupo 1) tinham pelo menos um parâmetro hormonal anormal (testosterona livre e/ou DHEAS).²⁷ A prevalência desta alteração foi inferior nos restantes grupos sendo 28,6% no grupo 2), com um valor anormal de testosterona livre e 8,6% no grupo de controlo.²⁷

Neste estudo verificaram que o valor médio de SHBG era significativamente inferior no grupo 1, relativamente aos controlos ($46,46 \pm 19,54$ vs $58,00 \pm 17,11$, $p = 0,01$). No grupo 1, os níveis médios de testosterona livre também foram significativamente mais elevados relativamente aos controlos ($4,99 \pm 3,88$ vs $2,75 \pm 1,37$, $p = 0,02$), assim como os de DHEAS ($280,83 \pm 135,56$ vs $201,14 \pm 120,32$, $p = 0,01$). Concluíram assim, que níveis elevados de testosterona livre e DHEAS, e baixos de SHBG, estão associados a acne de início tardio, na presença de hirsutismo.²⁷ Relativamente ao grupo 2, somente o parâmetro DHEAS se encontra significativamente aumentado relativamente aos controlos ($266,26 \pm 126,29$ vs $201,14 \pm 120,32$, $p = 0,03$). Assim, DHEAS é o único marcador androgénico significativamente aumentado nos dois grupos com acne relativamente ao controlo.²⁷

A ecografia ovárica foi consistente com SOP em 28,6% dos casos no grupo 1, em 11,4% no grupo 2 e em apenas 5,7% no grupo de controlo.²⁷

Da Cunha *et al* verificaram uma prevalência de hiperandrogenemia de 56,52% numa amostra de 835 mulheres.¹⁴ A amostra de estudo incluiu:

- Mulheres entre os 15-18 anos com acne pápulo-pustulosa ligeira a moderada associada a sinais de hiperandrogenismo (tais como hirsutismo e dermatite seborreica), acne pápulo-pustulosa grave ou nódulo-quística;
- Mulheres com idade acima dos 18 anos, com acne pápulo-pustulosa ou nódulo-quística, independentemente da gravidade clínica ou extensão.¹⁴

Os parâmetros hormonais avaliados incluíram DHEAS, DHEA, Δ 4-androstenediona, testosterona total, DHT. Concluíram que, na amostra total, os níveis de dehidroepiandrosterona (DHEA) estão mais frequentemente elevados (39,6%) seguidos dos de Δ 4-androstenediona (21,3%), testosterona total (10,7%), DHT (7,37%), DHEAS (6,9%).¹⁴

Os vários estudos analisados não encontraram uma correlação significativa entre a presença de alterações hormonais ou os valores das diferentes hormonas doseadas no sangue periférico e a gravidade da acne.²⁶⁻²⁸ Dréno *et al* verificaram que a acne com localização exclusivamente mandibular, se encontrava mais frequentemente associada a sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia androgenética, AN) em comparação com outras regiões da face (17,1% - 26,3% vs 10,8%).⁵

Ianosi *et al* analisaram a prevalência de distúrbios hormonais em mulheres com acne pápulo-pustulosa ou nódulo-quística, moderada a grave, resistente à terapêutica convencional (agentes tópicos: retinóides, peróxido de benzoílo, antibióticos; agentes sistêmicos: antibiótico, isotretinoína oral) ou associada a hiperandrogenismo.²⁸ Foram estudados dois grupos etários: grupo I) 15-22 anos ($n = 40$); grupo II) 23-36 anos ($n = 32$).²⁸ O estudo hormonal realizado entre o primeiro e o terceiro dia do ciclo menstrual incluiu DHEAS, testosterona total, FSH, LH, estradiol, prolactina e cortisol plasmático.²⁸ No grupo I, os valores de testosterona total estavam aumentados em 15% dos casos. Por sua vez, os de DHEAS estavam aumentados em 10% das doentes, as quais também tinham oligomenorreia e hiperseborreia.²⁸ No grupo II, 50% tinham acne refratária e pelo menos um sinal de hiperandrogenismo (ciclos menstruais irregulares, hiperseborreia associada a engrossamento da voz e alopecia androgenética ou hirsutismo). Neste grupo, verificaram valores aumentados de testosterona total e de DHEAS em igual percentagem (56,25%). Em oito dos casos de hiperandrogenismo do grupo II observaram-se valores normais de testosterona total e DHEAS, sendo a clínica de hiperandrogenismo atribuída a aumento do número ou da sensibilidade dos receptores cutâneos dos androgénios.²⁸

Ianosi *et al* relataram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os dois grupos, com valores médios superiores no grupo II nos níveis de testosterona total ($0,64 \pm 0,35$ vs $0,97 \pm 0,50$ ng/mL, $p < 0,0001$), DHEAS ($0,85 \pm 0,27$ vs $1,05 \pm 0,33$ mg/24 horas, $p = 0,001$), prolactina ($281,85 \pm 91,113$ vs $353,969 \pm 102,841$ mUI/mL, $p = 0,002$), LH ($14,8 \pm 6,7$ vs $20,1 \pm 8,2$ mUI/mL; $p = 0,002$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de estradiol ($p = 0,588$) e cortisol ($p = 0,182$).²⁸

Assim, observaram uma correlação direta entre idade e aumento de DHEAS e testosterona total em pacientes com acne refratária.²⁸ Observaram ainda uma correlação positiva entre a acne pápulo-pustulosa e a presença de sinais de virilização.²⁸

Além disso, no grupo II, a diminuição da FSH ($4,545 \pm 3,566$ mUI/mL, $p = 0,041$) e o aumento da LH ($20,156 \pm 8,215$ mUI/mL, $p = 0,004$) foram estatisticamente

significativos, sugerindo que o hiperandrogenismo se desenvolveu em contexto de hiperandrogenismo ovárico funcional. Concluíram então, que a acne refratária pode constituir o primeiro sinal de uma doença sistémica, nomeadamente SOP.²⁸ Porém, os autores não apresentaram os valores individuais do rácio LH/FSH.

2. Relação com o ciclo menstrual

Perkins *et al* relataram uma maior prevalência de acne em mulheres em idade fértil e um declínio gradual nas idades próximas da menopausa, acompanhando a diminuição progressiva das hormonas ováricas e da produção sebácea.¹³ Esta evidência sugere uma associação entre as hormonas ováricas e a patogénese da acne no adulto¹³ (Fig. 1).

Vários estudos apontam uma correlação entre períodos de agravamento da acne e diferentes fases do ciclo menstrual. No estudo de Poli *et al*, 78% das mulheres ($n = 3305$) associaram o cataménio a um agravamento clínico.² Esta associação também foi descrita por Collier *et al*, em 62,2% das mulheres ($n = 540$).¹⁵

Geller *et al* caracterizaram mais detalhadamente a exacerbação perimenstrual num estudo em 105 mulheres entre os 18-49 anos.²⁹ O agravamento perimenstrual foi reportado em 65% destas, das quais 56% reportaram um agravamento na fase pré-menstrual, nomeadamente na semana anterior ao início do cataménio, 17% durante o cataménio, 3% após o cataménio e 24% sem variação ao longo de todo o ciclo menstrual.²⁹ Uma semana após o cataménio, ocorria resolução do quadro em 77% dos casos.²⁹

3. Tabagismo

Encontra-se descrito na literatura um efeito de hiperqueratinização e hiperplasia do epitélio infundibular pelo agonismo da nicotina aos receptores colinérgicos dos queratinócitos.⁴ Yang *et al* sugeriram um envolvimento do tabagismo na patogénese da acne no adulto, nomeadamente através do aumento do stress oxidativo, formação de peróxido lipídico (LPO) e sua acumulação nos comedões. Este, por sua vez, conduz a aumento local dos níveis de interleucina 1- α (IL-1 α) que induz queratinização folicular anormal ou inflamação. Neste estudo em 50 adultos (género feminino = 27, masculino = 23) entre os 25-45 anos, os autores concluíram que os fumadores ($n = 28$) tinham níveis significativamente mais elevados de IL-1 α e LPO nos comedões ($p < 0,05$) relativamente aos não fumadores ($n = 22$). Apesar disso, não encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de IL-1 α e LPO e a distribuição ou gravidade da acne.³⁰ Relativamente a outros fatores indutores de stress oxidativo estudados (exposição solar, distúrbios de sono e stress) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, entre fumadores e não fumadores.³⁰

Esta associação foi também estudada por Capitano *et al* em 226 mulheres entre os 25-50 anos com acne comedónica (85%) ou pápulo-pustulosa (15%).⁴ As fumadoras ($n = 150$) foram divididas em três grupos consoante o número de cigarros consumidos por dia (< 10 , 10-20, > 20).⁴

Artigo de Revisão

Verificaram uma prevalência superior de fumadoras no grupo com acne comedónica ($n = 192$) relativamente ao com acne pápulo-pustulosa ($n = 34$), 72,9% vs 29,4% ($p < 0,0001$).⁴ Verificaram ainda que a prevalência de fumadoras foi significativamente superior ($p = 0,04$) no grupo de início tardio ($n = 102$) comparativamente ao grupo com o tipo persistente ($n = 124$), 83,3% vs 51,5%.⁴ Foi ainda encontrada uma correlação positiva entre a gravidade da acne comedónica e o número de cigarros consumidos por dia ($p = 0,002$).⁴ No entanto, neste estudo não foram considerados os diferentes fototipos, a idade de início dos hábitos tabágicos, o tabagismo passivo, nem outros potenciais fatores agravantes, como dieta e stress.⁴

Perkins *et al* também concluíram que a acne é mais frequente em fumadoras, nomeadamente a forma comedónica ($p < 0,0001$).¹³ Posteriormente, Dréno *et al* observaram uma proporção significativamente superior de casos de acne grave em fumadoras comparativamente a não fumadoras (17,4% vs 8,0, $p < 0,05$).⁵

Assim, diferentes estudos concluem que o tabagismo constitui um potencial fator desencadeante e agravante da acne no adulto.^{4, 30}

4. Stress

O stress foi um dos fatores de agravamento mais reportados, em 50% dos casos no estudo de Poli *et al*² e 25,7% da população no estudo de Khunger *et al*.¹¹

Dréno *et al* reportaram stress diário de nível moderado (nível 4 numa escala de 0-10) ou superior em 83,2% das mulheres ($n = 374$), 15,5% das quais com um nível elevado (8-10). Adicionalmente, 58,8% relataram uma profissão associada a stress, sendo esta mais prevalente nos casos de acne grave (65,9%), em comparação com os de gravidade ligeira (56,7%) ou moderada (62,8%).⁵ Paralelamente, as mulheres com acne de localização mandibular ($n = 42$) reportaram, em média, um nível superior de stress diário (5,8 vs 5,1) e maior prevalência de stress profissional (71,4% vs 57,5%), em comparação com as mulheres com acne noutras regiões da face ($n = 332$).⁵

Os resultados da análise multivariável de Di Landro *et al* são consistentes com os anteriores, pois mostraram uma associação entre acne e níveis elevados de stress (OR = 2,95; 95% IC: 1,57-5,53; $p = 0,001$) durante o mês precedente à avaliação clínica, comparativamente a baixos níveis ou ausência de stress.¹⁶

5. Dieta

A literatura descreve uma relação entre acne e a dieta ocidental,³¹ nomeadamente devido ao consumo de carboidratos com elevada carga glicémica, leite, produtos lácteos e gorduras saturadas, bem como pelo défice de ácidos gordos ómega 3 poli-insaturados (PUFAs).³² A dieta hiperglicémica encontra-se associada a níveis elevados de insulina e de fator de crescimento tipo 1 semelhante à insulina (IGF-1) que aumentam a produção sebácea.²²

Di Landro *et al* avaliaram o papel do estilo de vida no

desenvolvimento da acne no adulto e encontraram associações com baixa ingestão semanal (menor ou igual a três dias por semana) de frutas e vegetais (OR = 2,33; 95% IC: 1,20-4,53; $p = 0,01$) e de peixe (OR = 2,76; 95% IC: 1,31-5,81; $p = 0,008$).¹⁶ Estes resultados possivelmente refletem o efeito antioxidante protetor destes alimentos. Não encontraram associações com o consumo de leite, produtos lácteos, doces e chocolate.¹⁶

Dréno *et al* verificaram uma prevalência ligeiramente superior de acne moderada a grave em consumidoras de lácteos relativamente a não consumidoras (46,4% vs 41,5%), porém discretamente inferior em consumidoras de leite comparativamente a não consumidoras (45,36% vs 47,53%).⁵

6. Obesidade e excesso ponderal

Perkins *et al* descreveram um IMC médio superior em mulheres com acne, relativamente àquelas sem acne (25,6 kg/m² vs 23,9 kg/m²; $p < 0,0001$).¹³ Verificaram ainda que a presença de hirsutismo facial se associa a maior produção sebácea ($p < 0,04$), orifícios foliculares maiores ($p < 0,03$) e IMC mais elevado ($p < 0,001$).¹³

Tanghetti *et al* constataram também obesidade e excesso ponderal (IMC ≥ 25 kg/m²) em 52% das mulheres com acne, maioritariamente do tipo persistente,¹⁰ mas Di Landro *et al* não encontraram diferenças estatisticamente significativas no valor de IMC médio entre o grupo de mulheres com acne e o grupo controlo (22,6 \pm 3,9 vs 22,4 \pm 3,9; $p = 0,48$).¹⁶

7. Fatores genéticos

Dréno *et al*⁵ e Khunger *et al*¹¹ encontraram história familiar positiva, nomeadamente em familiares de primeiro grau, respetivamente em 56,8% e 38,6% dos casos. No estudo de Adalatkhah *et al*, 50% das mulheres referiram história familiar positiva em irmãs, 40% em irmãos e menos de 10% nos pais.³³ Posteriormente, Di Landro *et al* mostraram que a história de acne em familiares de primeiro grau, pais (OR = 3,02; 95% IC: 1,80-5,06; $p < 0,001$) ou irmãos (OR = 2,40; 95% IC: 1,46 - 3,94; $p = 0,001$), estava significativamente associada ao desenvolvimento de acne tardia em mulheres.¹⁶

8. Fármacos

Vários fármacos foram descritos como potenciais desencadeantes de acne no adulto, nomeadamente corticosteróides (tópicos, inalatórios, sistémicos), antiépiléticos (fenitoína, carbamazepina), antidepressivos (lítio, sertralina), antipsicóticos (risperidona), antituberculosos (isoniazida, pirazinamida), antivíricos (ritonavir, ganciclovir), bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipina, nilvadipina), antineoplásicos (dactinomicina), vitaminas (B12) e compostos halogenados.³⁴

Khunger *et al* observaram três casos de acne em adultos ($n = 280$) desencadeada por fármacos, nomeadamente antituberculosos (dois casos) e antipsicóticos (um caso).¹¹ Neste estudo, os corticosteróides tópicos foram identificados como fator agravante em todos os seus utilizadores.¹¹

Poli *et al* verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,02$) no uso de benzodiazepinas, sendo superior

no grupo com acne ($n = 1353$) comparativamente ao grupo sem acne ($n = 1952$), (10% vs 8%).²

9. Cosméticos

Dréno *et al* descreveram uma associação significativa ($p < 0,05$) entre o uso de cosméticos e o agravamento clínico, em mulheres.⁵ Na população do estudo de Khunger *et al*, 63,5% dos adultos referiram o uso regular de cosméticos, dos quais 22,4% os associava a agravamento clínico.¹¹ A maior utilização destes produtos pelo género feminino pode ser um dos contributos para a maior prevalência de acne neste grupo.¹¹

10. Outros fatores

Khunger *et al* descreveram outros fatores agravantes, nomeadamente a exposição solar (33,2%), referindo um agravamento em diferentes estações do ano, nomeadamente no verão (36,4%), no outono (5,0%) e no inverno (1,4%).¹¹ A possível associação com a exposição solar pode explicar-se pela indução de stress oxidativo.³⁰

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A acne manifesta-se por comedões, abertos e/ou fechados, pápulas, pústulas e/ou cistos localizados em regiões ricas em glândulas sebáceas, nomeadamente face, tronco e dorso.^{35,36} Pode ser classificada segundo o tipo de lesão predominante, em acne comedónica, acne pápulo-pustulosa e acne nódulo-quística,² ou consoante a extensão e gravidade clínica, como ligeira, moderada ou grave.³⁷

Na população adulta descrevem-se duas formas clínicas, inflamatória e retencional,² também denominadas acne pápulo-pustulosa e acne comedónica, respetivamente.⁴ A forma inflamatória é composta por pápulas, pústulas e nódulos, que frequentemente originam cicatrizes,² distribuídos pelo terço inferior da face, região mentoniana e pescoço, associados a escassos comedões,⁴ e apenas ocasionalmente cursa com hiperseborreia.² A forma retencional inclui numerosos comedões abertos e fechados, microcistos e um pequeno número de lesões inflamatórias.² Nesta forma, a hiperseborreia encontra-se sempre presente e as lesões distribuem-se homoganeamente pela face, com maior atingimento do terço superior (regiões frontal, malar e supramandibular).^{2,4}

Tanto Di Landro *et al*¹⁶ como Dréno *et al*⁵ relataram uma prevalência superior da forma inflamatória em mulheres com idade igual ou superior a 25 anos, respetivamente 75,2% e 82,9%.

Por sua vez, outros estudos mostraram que as mulheres com a forma clínica inflamatória são, em média, mais jovens comparativamente àquelas com a forma comedónica: 23,3 anos (95% IC 22,5-24,3) vs 27,2 anos (95% IC 26-28,3, $p \leq 0,001$)¹³ e 32 vs 39 anos ($p = 0,08$).⁴ Perkins *et al* procuraram explicar este fenómeno com a redução fisiológica da inflamação e com o declínio gradual da secreção sebácea com a idade, o que também reduz a inflamação.¹³

Da Cunha *et al* descreveram uma localização facial em cerca de 78,32% das mulheres com acne inflamatória,¹⁴ seguido de face e dorso (11,85%); face e tronco (6,10%); dorso (1,07%); tronco (0,47%); face, tronco e dorso (2,15%).¹⁴ Poli *et*

al descreveram um predomínio facial em mulheres, sobretudo nas regiões mentoniana (49%) e supramandibular (25%),² enquanto Dréno *et al* descrevem o envolvimento de múltiplas regiões da face (frontal, malar, zigomático-temporal e mandibular) em 88,8% dos casos, com uma distribuição semelhante das lesões nas regiões malar e mandibular, sendo mais escassas nas regiões frontal e zigomático-temporal.⁵ Notaram ainda uma localização exclusivamente mandibular em 11,2%,⁵ apresentação que aumentava com a idade, sendo observada em 15% das mulheres com mais de 40 anos.⁵ (Tabela 3)

Quanto à gravidade clínica, existem diferentes classificações que combinam o número e o tipo de lesões, bem como a sua localização e extensão.³⁷ A gravidade clínica na idade adulta geralmente varia entre ligeira a moderada.^{2,5,38}

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

As diferenças observadas entre o adolescente e o adulto, realçam a eventual necessidade de abordagens diagnósticas e, também, terapêutica distintas^{17,38} (Tabela 3).

O diagnóstico é essencialmente clínico. Na anamnese devem constar a idade de início, o número e o tipo de lesões, e a sua distribuição.³⁹ O registo clínico deve incluir informação sobre a medicação habitual (incluindo contraceção hormonal e tratamentos dirigidos à acne, prévios e atuais), a história ginecológica (idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, história de infertilidade), os hábitos tabágicos^{4,39} e a história familiar. No exame físico devem ser pesquisados sinais de hiperandrogenismo tais como hirsutismo, seborreia e alopecia androgenética.³⁹

O estudo hormonal não é realizado por rotina. A avaliação hormonal está indicada em determinadas situações, nomeadamente²²:

- Acne de início súbito ou grave;
- Acne tardia (persistente ou de início tardio);
- Acne tardia e outros sinais de hiperandrogenismo na mulher, dada a elevada probabilidade de se tratar de um distúrbio endócrino;
- História de exacerbações cíclicas, com agravamento pré-menstrual;
- História sugestiva de SOP;
- Acne refratária, especialmente após tratamento com isotretinoína ou recidiva pouco tempo após a sua descontinuação;
- Acne refratária e evidência de ovários poliquísticos em ecografia transvaginal.²⁸

Os anticoncepcionais orais (ACO) devem ser descontinuados cerca de quatro a seis semanas antes da avaliação hormonal.⁴⁰ O estudo a realizar não está padronizado,²² porém deve incluir^{28,41}:

- Testosterona livre e total
- $\Delta 4$ -androstenediona
- Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)
- 17α -OHP
- SHBG
- Hormona foliculoestimulante (FSH)
- Hormona luteinizante (LH)
- Prolactina

Artigo de Revisão

Tabela 3 - Principais diferenças entre a acne do adolescente e a acne do adulto.^{11,34,38} (Adaptado).

	Adolescente	Adulto
Idade	Adolescência e puberdade	>25 anos
Género predominante	Masculino	Feminino
Entidade clínica	Desde comedónica ligeira a nódulo-quística grave	Habitualmente pápulo-pustulosa ligeira
Localização	- Face (zona T: região frontal, nariz e mento; malar) - Tronco (comum)	- Face (zona U: regiões mandibular, perioral, mentoniana; supramandibular e malar) - Tronco (rara)
Tipo de lesões	Comedões (lesões predominantes)	Comedões (escassos, porém comuns em fumadores; fre- quentemente macrocomedões)
	Pápulas e pústulas (comuns)	Pápulas e pústulas (predominantes)
	Cistos	Cistos (raros)
Cicatrizes	Dependentes da gravidade	Comum
Distúrbio hormonal	Possível	Mais comum
Erupção Pré-menstrual	Não é comum	Frequente
Resposta ao tratamento convencional	Adequada	Frequentemente refratária, com recidivas frequentes

Na interpretação dos resultados, em contexto de acne e hiperandrogenismo no adulto, os diagnósticos mais comuns a considerar são: SOP e hiperplasia suprarrenal benigna. Outros diagnósticos diferenciais incluem neoplasia secretora de androgénios (suprarrenal ou ovárica) e síndrome de Cushing (Tabela 4).

Uma elevação discreta da testosterona total, mas inferior a 200 ng/dL, é compatível com patologia benigna como SOP^{22,28} ou hiperplasia suprarrenal.²² Quando associada a um rácio LH/FSH superior a dois sugere SOP.²² Perante um valor de testosterona total superior a 200 ng/dL, deve suspeitar-se de uma neoplasia secretora de androgénios, ovárica ou suprarrenal.²⁸ Níveis elevados de DHEAS sugerem uma causa suprarrenal.²² Uma elevação entre 4000-8000 ng/dL sugere uma hiperplasia suprarrenal benigna, enquanto que níveis superiores a 8000 ng/dL são compatíveis com uma neoplasia suprarrenal.²² Um valor basal elevado de 17 α -OHP, o substrato imediato⁴² da enzima 21 α hidroxilase, é sugestivo de hiperplasia suprarrenal congénita não clássica (NCAH), que cursa com deficiência parcial desta enzima e consequente acumulação do seu substrato²² (Fig. 1). Em casos de NCAH ligeira, os esteróides suprarrenais basais podem ser normais, sendo recomendado realizar o teste de estimulação com ACTH.⁴² Esta entidade pode ser confirmada com um aumento dos níveis de androgénios após o teste.²² Outros dados analíticos são solicitados em situações particulares, tais como o doseamento do cortisol urinário perante uma suspeita de síndrome de Cushing e posterior confirmação com teste de supressão com dexametasona²² (Tabela 4).

A avaliação imagiológica complementa o estudo, nomeadamente uma ecografia transvaginal para avaliação ovárica, e

uma tomografia computadorizada para visualização das suprarrenais.²²

Perante uma suspeita de SOP, e após exclusão de outras patologias, o diagnóstico definitivo realiza-se na presença de pelo menos dois critérios do Consenso de Rotterdam (2003)⁴³:

- Oligomenorreia ou amenorreia;
- Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia;
- Visualização de ovários poliquísticos em ecografia transvaginal (≥ 12 folículos com diâmetro entre 2-9 mm em cada ovário e/ou volume ovárico aumentado, superior a 10 cm³).⁴³

ABORDAGEM TERAPÉUTICA

As modalidades disponíveis incluem terapêutica convencional, tópica e sistémica, e terapêutica hormonal.

1. Terapêutica tópica

Os agentes tópicos incluem retinóides (adapaleno, isotretinoína e tretinoína), antimicrobianos (peróxido de benzoílo) e antibióticos (clindamicina e eritromicina).⁴⁴ Os retinóides inibem a comedogénese e têm uma ação anti-inflamatória.⁴⁵ Por impedirem a hiperqueratose, facilitam a penetração de outros agentes tópicos.⁴⁶ Todos os retinóides têm potencial irritativo e fotossensibilizante, sendo o adapaleno o melhor tolerado.^{44,45} O peróxido de benzoílo (PBO) tem ação antimicrobiana e anti-inflamatória, e não origina resistência bacteriana.⁴⁵ Os antibióticos tópicos têm ação antibacteriana e anti-inflamatória,⁴⁵ mas não são recomendados em monoterapia, pelo potencial desenvolvimento de resistências bacterianas, sendo aconselhada a associação com PBO para minimizar este efeito.⁷

Tabela 4 - Diagnósticos diferenciais de acne e hiperandrogenismo no adulto.^{22,28,34,42} (Adaptado).

Diagnóstico	SOP	NCAH	Tumores virilizantes	Síndrome de Cushing
Características clínicas	Acne, hirsutismo, irregularidades menstruais, infertilidade, obesidade, insulinoresistência, acantose nigricans.	Acne resistente ao tratamento, hirsutismo, alopecia, oligomenorreia ou amenorreia, diminuição da fertilidade.	Síndrome de virilização abrupto (que pode incluir acne), amenorreia, dor abdominal ou dorsal, febre, perda ponderal.	Acne, hirsutismo, obesidade central, oligomenorreia ou amenorreia, insulinoresistência, acantose nigricans, estrias vinosas.
Perfil hormonal	- LH/FSH > 2 - testosterona 150-200 ng/dL	- testosterona < 200 ng/dL - DHEAS 4000-8000 ng/dL - 17 α -OHP > 200 ng/dL - teste de estimulação com ACTH (gold standard)	- testosterona > 200 ng/dL - DHEAS normal (tumor ovárico) - DHEAS > 8000 ng/dL (tumor suprarrenal)	- cortisol urinário - teste de supressão com dexametasona

ACTH= Hormona adrenocorticotrófica; DHEAS= Sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH= Hormona folículoestimulante; LH= Hormona luteinizante; 17 α -OHP= 17 α -hidroxiprogesterona.

2. Terapêutica sistêmica

A terapêutica sistêmica inclui antibióticos, retinóides (isotretinoína) e terapêutica hormonal.⁴⁴

2.1. Antibióticos

Para além de antibacterianos, a sua ação anti-inflamatória é fundamental no tratamento da acne.⁴⁵ Para evitar a monoterapia antibiótica⁴⁶ está recomendada a combinação de antibiótico oral com agentes tópicos, nomeadamente PBO, reduzindo assim a duração do tratamento e o desenvolvimento de resistências bacterianas.⁷ Por este motivo, está também contraindicada a associação de antibioterapia sistêmica com antibioterapia tópica.⁴⁶

As tetraciclina são recomendadas como primeira linha.⁷ As tetraciclina de segunda geração tais como a doxiciclina e minociclina, em doses de 100-200 mg/dia, estão associadas a menos interações alimentares e melhor adesão terapêutica devido ao regime de toma diária única.⁴⁵ Contudo, devem ser evitadas na gravidez por inibirem o crescimento do esqueleto fetal⁷ e durante a amamentação.⁷ A fotossensibilidade é um efeito adverso importante da doxiciclina e é dose-dependente.⁴⁵ Os efeitos adversos da minociclina incluem: cefaleias (dose-dependente), hiperpigmentação cutânea, hepatite autoimune e síndrome lúpus eritematoso-like.⁴⁵ Portanto, a doxiciclina deve ser usada preferencialmente.⁴⁵ Como segunda linha estão recomendados os macrólidos, nomeadamente eritromicina³⁴ (500 mg, duas vezes por dia),⁴⁵ mas a crescente emergência de estirpes bacterianas resistentes e a conseqüente diminuição da eficácia terapêutica limitam o seu uso,⁴⁵ cuja duração deve ser curta, inferior a um mês.⁷ Alguns efeitos adversos são náuseas e diarreia.⁴⁵

2.2. Isotretinoína oral

Tem efeito anti-inflamatório, diminui o tamanho e a secreção da glândula sebácea, normaliza a queratinização folicular, prevenindo a comedogênese, e inibe a colonização por *Propionibacterium acnes* através de alterações no meio folicular.⁴⁵

A dose recomendada para acne pápulo-pustulosa grave ou nodular moderada é 0,3-0,5 mg/kg/dia, enquanto que para a nodular grave pode ser necessária uma dose entre 0,5-1,0 mg/

kg/dia,^{44,45} durante pelo menos seis meses, podendo ser prolongada em caso de resposta insuficiente.⁴⁴ Uma dose cumulativa total de 120 mg/kg minimiza as recidivas.⁴⁷ A teratogenicidade é o seu principal efeito adverso,⁷ pelo que está contraindicada durante a gravidez,⁷ sendo aconselhada a associação com um ACO,⁴⁵ o qual deve ser iniciado um mês antes e prolongado até um mês após o término desta.⁷ Os efeitos adversos dose-dependente⁷ incluem secura mucocutânea, queilite e dermatite facial, alterações do humor, depressão e ideação suicida, hiperlipidemia e alterações das enzimas hepáticas.⁴⁵ Está recomendado realizar estudo analítico da função hepática e do perfil lipídico antes de iniciar o tratamento, repetir após um mês e, posteriormente, a cada três meses,⁴⁵ se necessário.

Tendo em conta que alguns efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependente, têm sido realizados estudos para avaliar a eficácia de doses mais baixas. Rademaker *et al* realizaram um estudo clínico randomizado em adultos, de idades entre os 25-55 anos, com acne ligeira.⁴⁸ A amostra inicial (n = 60) foi dividida aleatoriamente em dois grupos: grupo 1 sob isotretinoína 5 mg/dia durante 32 semanas; grupo 2 sob placebo durante 16 semanas, seguidas de 16 semanas sob isotretinoína 5 mg/dia. A segunda metade do tratamento foi realizada em estudo aberto em ambos os grupos. Às 10 semanas após o término, foi efetuada reavaliação.⁴⁸ Não foi autorizado qualquer tratamento, tópico ou sistêmico, para a acne nas quatro semanas anteriores ao início, nem durante o estudo, com a exceção de terapêutica com estrogénio e/ou progesterona (incluindo dispositivo intra-uterino com levonorgestrel) em dose estável, pelo menos nos seis meses prévios.⁴⁸ No grupo 1 o número de lesões reduziu significativamente durante as primeiras quatro semanas e continuou a diminuir nas restantes semanas de tratamento ($p < 0,0001$). Após 16 semanas de tratamento, verificaram-se diferenças significativas ($p < 0,0001$) em comparação com o grupo 2, no qual se verificou uma redução significativa da contagem de lesões apenas a partir da vigésima semana, ou seja, quatro semanas após o início da terapêutica com isotretinoína. No final das 32 semanas, a contagem de lesões foi inferior no grupo 1, e às 42 semanas, os dois grupos continuaram a ter contagens significativamente

Artigo de Revisão

inferiores às iniciais ($p < 0,0001$, grupo 1; $p = 0,007$, grupo 2).⁴⁸ Assim, a melhoria clínica evidente após as primeiras 4 semanas de tratamento com isotretinoína em baixa dose (5 mg/dia) pode justificar-se pela gravidade ligeira, ou refletir diferenças no modo de ação da isotretinoína em doses muito baixas.⁴⁸ Os efeitos adversos foram mínimos e incluíram: no grupo 1, um caso de elevação moderada de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e gamaglutamiltransferase) e um caso de queilite durante a primeira metade do tratamento, que obrigaram à sua suspensão; no grupo 2, um caso de alteração de humor durante a fase de estudo aberto, que motivou a sua cessação; na amostra total, foi registado apenas um caso de agravamento clínico ligeiro de curta duração. Não foram observadas alterações do perfil lipídico.⁴⁸

2.3. Terapêutica hormonal

Esta terapêutica coadjuvante é benéfica nas mulheres com hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo, com acne inflamatória persistente e refratária ao tratamento convencional.^{22,28} Na mulher adulta, os agentes hormonais são recomendados como alternativa a ciclos repetidos de isotretinoína e em doentes com seborreia grave, alterações hormonais incluindo SOP, erupções pré-menstruais, e acne de início tardio.⁴⁵ Esta terapêutica pode ser eficaz mesmo perante níveis hormonais normais,^{22,45} como por exemplo em casos de hipersensibilidade dos recetores de androgénios,²² e pode ser usada a longo prazo, uma vez que não está associada a resistência bacteriana.⁴⁵

A terapêutica hormonal engloba inibidores da produção de androgénios ováricos, do recetor de androgénios e da produção de androgénios pela suprarenal.²²

a) Inibidores da produção de androgénios ováricos

Os ACO compostos por estrogénio, sob a forma de etinilestradiol (EE), combinado com um progestativo com atividade anti-androgénica estão recomendados como tratamento coadjuvante da acne ligeira ou moderada, na mulher adulta.⁷ O componente estrogénio inibe a produção de androgénios ováricos por inibição da secreção de gonadotropinas hipofisárias, através de um mecanismo de feedback negativo²⁹ (Fig. 1) e aumenta a síntese hepática de SHBG, diminuindo assim os níveis de testosterona livre.²² O componente progestativo inibe a enzima 5α reductase⁴⁹ (Fig. 1). O efeito adverso mais grave dos ACO é o tromboembolismo. Outros efeitos adversos incluem: metrorragia, náuseas, vômitos, mastalgia, cefaleias, edemas periféricos, ganho ponderal.⁵⁰ Algumas contraindicações são: tabagismo e idade superior a 35 anos, distúrbios da coagulação, doença cardiovascular, enxaqueca,⁵⁰ risco de neoplasia dependente de estrogénios.⁵¹

Vários ACO têm sido usados, mas apenas três estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da acne. Contêm baixas doses de estrogénio associadas a progestativo em diferentes composições: EE + noretindrona (20/30/35 μ g + 1 mg), EE + norgestimato (35 μ g + 180/215/250 μ g), EE + drospirenona (20 μ g + 3 mg). Destes, apenas o último está disponível em Portugal.⁴⁹

Koltun *et al* realizaram um ensaio clínico randomizado e duplamente cego num grupo de 534 mulheres com idades entre os 14-45 anos com acne facial inflamatória moderada, para avaliar a eficácia da terapêutica apenas com ACO contendo EE e drospirenona (20 μ g + 3 mg) em regime 24/4 (24 dias de substância ativa e 4 dias de placebo) durante 6 ciclos.⁵² Em comparação com o grupo de placebo ($n = 268$), as mulheres sob tratamento ($n = 266$) tiveram uma redução superior do número total de lesões (inflamatórias e retencionais), com efeitos notórios a partir do terceiro ciclo de tratamento.⁵² Verificaram que o regime 24/4, com mais 3 dias de substância ativa em relação ao esquema convencional 21/7, tem uma eficácia cerca de quatro vezes superior ao placebo (OR 4,31; 95% IC: 2,11-9,60; $p = 0,001$).⁵²

b) Inibidores do recetor de androgénios

Incluem a espironolactona, o acetato de ciproterona e a flutamida. Estes agentes bloqueiam os efeitos dos androgénios nas glândulas sebáceas, diminuindo a produção sebácea.⁴⁹ No entanto, não estão aprovados pela FDA para o tratamento da acne,⁴⁹ sendo prescritos *off-label*. Ianosi *et al* consideraram estes agentes como a melhor opção em casos de SOP, hirsutismo, alopecia androgénica e acne refratária.²⁸

b1) A espironolactona é um esteróide sintético⁴⁹ que bloqueia o recetor de androgénios e inibe a enzima 5α reductase⁴⁵ (Fig. 1). A dose habitual na mulher varia entre 50-200 mg/dia, e deve ser administrada em combinação com ACO.⁴⁹ Os seus efeitos adversos são dependentes da dose e incluem irregularidades menstruais, hipercalcemia, mastalgia, cefaleias, edemas periféricos e efeitos feminizantes.⁴⁵ Está aconselhada a monitorização do potássio sérico⁴⁵: antes de iniciar o tratamento, no primeiro mês, a cada três meses e no final.²¹ Está contraindicada durante a gravidez pelo potencial efeito feminizante em feto masculino.⁴⁹

A eficácia e a tolerância do tratamento combinado de ACO (EE + drospirenona, 30 μ g + 3 mg) com espironolactona (100 mg/dia) foram avaliadas por Krunic *et al* num pequeno estudo prospetivo em 27 mulheres, entre os 18-43 anos, com acne facial pápulo-pustulosa grave e nódulo-quística, que não respondeu a pelo menos uma tentativa prévia de tratamento convencional.⁵³ Foram autorizadas a manter os agentes tópicos utilizados previamente para o tratamento da acne. Após seis meses de *follow-up* mostraram uma melhoria clínica excelente ($\geq 75\%$) em 74% das mulheres, ligeira a moderada (25% - 75%) em 7,4%, e resolução completa em 11%. No entanto, 7,4% não sofreram qualquer alteração clínica. Não foi encontrada uma elevação significativa do potássio sérico, avaliado antes do início da terapêutica e após quatro a seis semanas, nem outros efeitos adversos que justificassem a suspensão da terapêutica. Assim, concluíram que esta combinação é eficaz e bem tolerada.⁵³

b2) O acetato de ciproterona (ACP) é um esteróide sintético com efeitos antiandrogénicos e progestativos.⁵¹ Atua por inibição competitiva dos recetores de androgénios nas

células-alvo e como inibidor da ovulação.⁵⁰ O ACP pode ser usado isoladamente (50-100 mg/dia)^{45,49} ou em combinação com EE (EE + ACP, 35 µg + 2 mg).³⁴ Os efeitos adversos incluem hepatotoxicidade,⁴⁹ alterações da coagulação,⁴⁵ efeitos feminizantes,⁴⁵ cefaleias e náuseas.⁵¹ É aconselhada a monitorização da função hepática e dos fatores de coagulação.⁵¹

b3) A flutamida é um bloqueador não esteróide do receptor de androgénios.⁴⁵ Foi aprovada pela FDA para o tratamento do cancro da próstata, mas tem sido usada *off-label* no tratamento da acne, alopecia androgenética e hirsutismo.⁴⁹ No tratamento da acne do adulto associada a hirsutismo são eficazes doses de 125-250 mg/dia,⁴⁵ e em mulheres com hiperandrogenemia são recomendadas doses de 250-500 mg/dia^{22,34,45} em combinação com ACO, durante seis meses.³⁴ O principal efeito adverso é a hepatotoxicidade, sendo aconselhada a monitorização da função hepática.⁴⁵

Adalatkah *et al* realizaram um ensaio clínico randomizado em 49 mulheres jovens com acne moderada, com idade média de 22 anos, das quais 57% já referiam tratamento prévio, nomeadamente terapêutica combinada, tópica e sistémica, em mais de 90% dos casos.³³ A amostra foi dividida em dois grupos, com diferentes abordagens, durante 21 dias em cada mês: um sob flutamida oral 250 mg/dia (n = 24); outro (n = 25) sob EE + ACP (50 µg + 2 mg). Ambos realizaram tratamento com clindamicina tópica a 1%. Após seis meses de tratamento, ambas as abordagens resultaram em melhoria clínica significativa (p < 0,05), sendo que 96% do grupo sob flutamida e 72% do grupo sob combinação de EE + ACP evoluíram de acne moderada para ligeira. Deste modo, a flutamida parece apresentar uma eficácia superior, embora não seja estatisticamente significativa. Os efeitos adversos foram escassos, sem diferenças significativas entre os dois grupos.³³ Dados os resultados promissores dos fármacos isoladamente, Adalatkah *et al* sugeriram que uma combinação de flutamida com ACO, em ensaios futuros, poderá permitir uma redução da sua dose, maior eficácia clínica e minimização dos efeitos adversos.³³

c) Inibidores da produção de androgénios pela suprarrenal

Baixas doses de glucocorticóides, tais como prednisolona (2,5-5 mg/dia),⁴² inibem a produção suprarrenal de androgénios e estimulam a síntese hepática de SHBG.⁵⁰ Estão recomendadas nas erupções agudas de acne no adulto, no tratamento de curta duração de acne grave⁷ e na hiperplasia suprarrenal congénita clássica e não clássica.³⁴ A duração desta terapêutica não deve ser superior a seis meses pelo risco de osteoporose.⁵⁰ Deve monitorizar-se a tensão arterial, a glicemia e os eletrólitos séricos.³⁴ Está ainda recomendado um teste de estimulação com ACTH dois a três meses após o início do tratamento, pelo risco de supressão adrenal.²²

ALGORITMO DE TRATAMENTO

Dado que se trata de uma patologia crónica, a abordagem deve incluir tratamento de indução e de manutenção.

1. Indução

De acordo com as orientações europeias para o tratamento da acne, o algoritmo varia consoante a forma e a gravidade clínica.⁴⁴

Para as formas comedónica e pápulo-pustulosa ligeira a moderada está recomendado o tratamento tópico.⁴⁴ A terapêutica tópica em monoterapia geralmente é suficiente para a acne ligeira.⁴⁵ Para a acne pápulo-pustulosa moderada está recomendada a associação de retinóides tópicos com tratamento sistémico, nomeadamente antibióticos orais, idealmente por um período limitado de três meses.⁴⁴ Para a acne pápulo-pustulosa grave ou nodular moderada a grave, está fortemente recomendado o tratamento sistémico com isotretinoína oral em monoterapia.⁴⁴ Para além dos casos graves, a isotretinoína oral também pode ser administrada em casos de menor gravidade,⁴⁴ após a falência de outras terapêuticas, dado ser o tratamento mais eficaz disponível.⁴⁸

2. Manutenção

Os retinóides tópicos são a opção de primeira linha. O seu objetivo é minimizar as recidivas após o tratamento de indução.⁴⁶ A duração recomendada é de três a seis meses, embora em casos de acne tardia possa ser necessária terapêutica individualizada a longo prazo.⁴⁴

Nas formas mais graves de acne pápulo-pustulosa ou nodular pode ser usada isotretinoína oral em baixa dose (até 0,3 mg/kg/dia).⁴⁴ Para as mulheres, os agentes anti-androgénicos, como os ACO,⁴⁹ em combinação com agentes tópicos são uma alternativa.⁴⁴ De salientar que antibióticos tópicos e sistémicos, em monoterapia ou em combinação, não estão recomendados como terapia de manutenção.⁴⁶

CONCLUSÃO

Apesar da maior prevalência em adolescentes, verifica-se consistentemente em diferentes estudos a nível global, uma prevalência considerável da acne vulgar em adultos, particularmente entre os 20-30 anos (42,5% - 52,3%) e, progressivamente, um declínio gradual com a idade. A prevalência crescente (41%) em adultos pode, em parte, explicar-se pelo maior número de casos registados, dada a consciencialização desta patologia crónica e do seu importante impacto na qualidade de vida.

Esta revisão reforça o predomínio da acne tardia no género feminino, essencialmente do tipo persistente (68,1% - 80%). Apesar disso, os estudos mais recentes apontam para uma tendência crescente do tipo de início tardio. O predomínio na mulher pode estar associado a fatores hormonais, bem como ao maior uso de cosméticos que parecem constituir um fator agravante. Assim, a maioria dos estudos analisados são no género feminino, pelo que as respetivas conclusões podem não ser aplicáveis ao género masculino.

De acordo com os estudos analisados, verifica-se que o *cut-off* mais consensual de início tardio são os 25 anos de idade, embora alguns deles considerem 18,¹⁰ 21³⁸ e 23² anos. Esta discrepância pode explicar-se pelas diferentes metodologias de análise utilizadas, tais como a idade de início clínico

Artigo de Revisão

real versus a idade na primeira consulta de dermatologia, ou ainda pelas diferenças geográficas na definição de adolescente e adulto. Adicionalmente, alguns estudos englobam faixas etárias mais amplas, onde incluem adolescentes, podendo assim constituir um fator confundidor na sua análise.

O fator etiológico hormonal é sugerido pela associação da acne com o ciclo menstrual e respetivas exacerbações cíclicas,^{2,15,27,29} e pela descrita associação da acne pápulo-pustulosa a sinais de virilização²⁸ e a ovários poliquísticos.^{27,28} No entanto, Seirafi *et al* e Uysal *et al* verificaram que a acne tardia isolada apenas se associa a hiperandrogenemia, nomeadamente valores elevados de testosterona livre,²⁷ numa minoria dos casos (28,6%²⁷ e 23,7%²⁶). Por outro lado, os estudos analisados referem uma prevalência considerável de hiperandrogenemia (valores elevados de testosterona livre,²⁷ testosterona total²⁸ e/ou DHEAS,^{27,28} assim como de DHEA e Δ 4-androstenediona¹⁴), em mais de metade dos casos de mulheres com acne e outros sinais de hiperandrogenismo,^{27,28} e em casos refratários à terapêutica convencional.²⁸

Conclui-se assim, que a maioria dos casos de acne isolada se associa a parâmetros hormonais normais, embora possa existir um hiperandrogenismo relativo, pela diminuição de SHBG circulante e aumento da fração livre de testosterona ou uma maior sensibilidade do receptor da unidade pilosebácea aos androgénios. Deste modo, a hiperandrogenemia parece constituir um fator etiológico apenas num subgrupo de doentes, com acne inflamatória e outros sinais de hiperandrogenismo. Apesar disso, os estudos analisados concluíram que os valores hormonais não se relacionam com a gravidade clínica. De salientar a necessidade de investigação adicional em casos de hirsutismo localizado no tronco ou AN axilar, que segundo Schmidt *et al*²⁵ são mais específicos de SOP.

Adicionalmente, outros fatores parecem estar envolvidos na patogénese da acne no adulto, nomeadamente o tabagismo, como fator desencadeante e agravante, sobretudo da acne comedónica e acne de início tardio, correlacionando positivamente o número de cigarros consumidos por dia com a gravidade clínica. Pode coexistir a influência de outros fatores como fototipo, idade de início dos hábitos tabágicos, tabagismo passivo, stress e dieta.

O contributo dos fatores genéticos é sugerido pela existência de história familiar. O papel do stress é questionável, pois pode constituir um fator desencadeante, agravante, ou uma consequência da acne, assim como a exposição solar, pelo descrito agravamento clínico mais notório no verão. A exposição solar, tal como o stress e o tabaco, é um potencial indutor de stress oxidativo.

Parece existir uma tendência para o excesso ponderal em mulheres com acne, particularmente do tipo persistente e na presença de hirsutismo. A associação entre acne, dieta hiperglicémica e consumo de leite e laticínios não foi comprovada em estudos na população adulta, apesar de Dréno *et al*⁵ sugerirem que o consumo de laticínios é um potencial fator agravante.

Importa ainda considerar a iatrogenia, pelo uso de alguns fármacos como corticosteróides, antituberculosos,

antipsicóticos, e eventualmente as benzodiazepinas, possivelmente usadas para alívio da ansiedade, que podem constituir, por si só, um fator desencadeante ou agravante da acne.

A maioria dos adultos tem uma distribuição das lesões predominantemente facial, de gravidade clínica ligeira a moderada. O estereótipo de acne na mulher adulta, localizado exclusivamente na região mandibular, foi encontrado apenas numa minoria dos casos e sobretudo na presença de outros sinais de hiperandrogenismo.

As mulheres com a forma inflamatória são, em média, mais jovens comparativamente àquelas com acne comedónica, sugerindo que esta diferença assenta em mecanismos fisiológicos.

O afastamento da puberdade e o desvio das alterações hormonais fisiológicas, bem como a presença de hiperandrogenemia ou de patologia endocrinológica contribuem para a refratoriedade ao tratamento convencional, justificando a necessidade de terapêutica dirigida e individualizada para este tipo de acne.

A abordagem da acne tardia continua a ser um desafio, pela sua patogénese multifatorial e pela refratoriedade à terapêutica convencional. No entanto, os princípios gerais da terapêutica assentam nas mesmas orientações existentes para a acne vulgar. Dos fármacos disponíveis, a isotretinoína é o mais eficaz, mas apresenta efeitos adversos dose-dependente. Rademaker *et al* verificaram uma resposta eficaz e sustentada com baixa dose (5 mg/dia) e efeitos adversos mínimos.⁴⁸ A terapêutica hormonal pode ser associada, como coadjuvante ao tratamento tópico, quer no tratamento de indução, quer no de manutenção. Contudo, a melhoria clínica com o ACO composto por EE e drospironona (20 μ g + 3 mg) pode demorar cerca de três meses, sendo o regime de 24/4 potencialmente mais eficaz que o convencional 21/7, pela superior supressão hormonal ovárica. A combinação de espironolactona em baixa dose (100 mg/dia) com ACO parece ser eficaz e bem tolerada na acne inflamatória grave e refratária, embora sejam necessários estudos com amostras mais representativas. Entre outros agentes anti-androgénicos, a flutamida (250 mg/dia) é pelo menos tão eficaz como a combinação de EE com ACP (50 μ g + 2 mg), e sugere-se a avaliação da combinação de flutamida, em menor dose, com ACO em ensaios futuros com maior dimensão amostral.

Deste modo, no futuro será necessário comprovar a eficácia e a tolerabilidade de novas abordagens terapêuticas, dirigidas aos diferentes fatores desencadeantes ou agravantes, através de ensaios clínicos exclusivamente na população adulta.

Esta revisão bibliográfica tem várias limitações, nomeadamente a inclusão de estudos em faixas etárias distintas, amostras de estudo com tipo, gravidade e forma clínica de acne distintos, diferentes métodos de classificação da gravidade clínica e avaliação de parâmetros hormonais distintos. Estas limitações constituem possíveis fatores de enviesamento da sua análise comparativa.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Preneau S, Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:277-82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.
2. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:541-5.
3. James WD. Acne. *N Engl J Med.* 2005;352:1463-72. doi: 10.1056/NEJMcip033487.
4. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:782-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.021.
5. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1096-1106. doi: 10.1111/jdv.12757.
6. Jansen T, Janßen OE, Plewig G. Acne tarda. *Akne im erwachsenalter. Hautarzt.* 2013;64:241-51. doi: 10.1007/s00105-012-2458-0.
7. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Estebanz JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1063-70. doi: 10.1111/jdv.12061.
8. Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:33-7.
9. Teixeira V, Vieira R, Figueiredo A. Impacto psicossocial da acne. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012;70:291-6.
10. Tanghe EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:22-30.
11. Khunger N, Kumar C. A clinic-epidemiological study of adult acne: Is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:335-41. doi: 10.4103/0378-6323.95450.
12. Kokandi A. Evaluation of acne quality of life and clinical severity in acne female adults. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:1-3. doi: 10.1155/2010/410809.
13. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health.* 2012;21:223-30. doi: 10.1089/jwh.2010.2722.
14. Da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology.* 2013;226:167-71. doi: 10.1159/000347196
15. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:56-9. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.045
16. Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, Bonci A, Carla C, Musumeci ML, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1134-41. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.060.
17. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. *An Bras Dermatol.* 2009;84:349-354.
18. McCarty M. Evaluation and management of refractory acne vulgaris in adolescent and adult men. *Dermatol Clin.* 2016;34:203-6. doi: 10.1016/j.det.2015.11.007.
19. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N England J Med.* 2005;353:2578-88.
20. Danby FW. New, relevant information and innovative interventions in the management of acne. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011;146:197-210.
21. Kim GK, Del Rosso JQ. Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: Practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5:37-50.
22. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol.* 2014;59:107-15. doi: 10.4103/0019-5154.127667.
23. Harper JC. Evaluating hyperandrogenism: a challenge in acne management. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:527-30.
24. Gowri BV, Chandravathi PL, Sindhu PS, Naidu KS. Correlation of skin changes with hormonal changes in polycystic ovarian syndrome: A cross-sectional study clinical study. *Indian J Dermatol.* 2015;60:419. doi: 10.4103/0019-5154.160505.
25. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016;152:391-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4498.
26. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

Artigo de Revisão

- 2017;211:21-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.054.
27. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol.* 2007;46:1188-91. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03411.x
 28. Ianosi S, Ianosi G, Neagoe D, Ionescu O, Zlatian O, Docea AO, et al. Age-dependent endocrine disorders involved in the pathogenesis of refractory acne in women. *Mol Med Rep.* 2016;14:5501-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5924.
 29. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:30-4.
 30. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014;26:11-6. doi: 10.5021/ad.2014.26.1.11.
 31. Da Silva JP, Velho GM. Influência do índice de massa corporal e da dieta na fisiopatologia da acne vulgaris. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2017;75:241-9.
 32. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:371-88. doi: 10.2147/CCID.S69135.
 33. Adalatkah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4:117-21. doi: 10.2147/CCID.S20543.
 34. Kaur S, Verma P, Sangwan A, Dayal S, Jain VK. Etiopathogenesis and therapeutic approach to adult onset acne. *Indian J Dermatol.* 2016;61:403-7. doi: 10.4103/0019-5154.185703.
 35. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol.* 2014;32:24-34. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.023.
 36. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL, Mills OH. Post-adolescent acne. *Int J Cosmet Sci.* 2004;26:129-38. doi: 10.1111/j.1467-2494.2004.00210.x.
 37. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:323-6. doi: 10.4103/0378-6323.51258.
 38. Choi CW, Lee DH, Kim HS, Kim BY, Park KC, Youn SW. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:454-61. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03813.x.
 39. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol.* 2012;51:1162-74. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05519.x.
 40. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:199-204. doi: 10.3109/00016340903353284.
 41. Kubba R, Bajaj AK, Thappa DM, Sharma R, Vedamurthy M, Dhar S, et al. Acne in India: guidelines for management-IAA consensus document. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:1-62.
 42. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32:389-96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.005.
 43. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
 44. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1261-8. doi: 10.1111/jdv.13776.
 45. Savage LJ, Layton AM. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3:563-80. doi: 10.1586/ecp.10.27.
 46. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, 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.* 2009;60:S1-50. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
 47. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162-169.
 48. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris-a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:747-54. doi: 10.1111/jdv.12170.
 49. Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2:16-22. doi: 10.2147/CCID.S114830.
 50. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:17-23. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.006.
 51. Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther.* 2015;28:166-72. doi: 10.1111/dth.12231
 52. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception.* 2008;77:249-56. doi: 10.1016/j.contraception.2007.11.003.
 53. Krunic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:60-2. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.024
 54. Fernandes CE, Rennó Jr J, Nahas EA, Melo NR, Ferreira JA, Machado RB, et al. Síndrome de insuficiência androgénica - critérios diagnósticos e terapêuticos. *Rev Psiquiatr Clín.* 2006;33:152-61.
 55. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia Elsevier; 2008.