

# Acne da mulher adulta: revisão para o uso na prática clínica diária

*Acne in adult women: a review for the daily clinical practice*

### Autores:

Beatriz de Medeiros Ribeiro<sup>1</sup>  
Ivonise Follador<sup>2</sup>  
Adilson Costa<sup>3</sup>  
Fábio Francesconi<sup>4</sup>  
Juliane Rocio Neves<sup>5</sup>  
Luiz Maurício Costa Almeida<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Mestre em ciências da saúde. Coordenadora do ambulatório de acne do Serviço de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte - Brasília (DF), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre e doutora em medicina interna. Coordenadora e preceptora do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre e doutor em dermatologia. Pesquisador no Jack Arbiser's Laboratory do Serviço de Dermatologia da Emory University School of Medicine - Atlanta (GA), EUA.

<sup>4</sup> Mestre em doenças tropicais e infecciosas. Professor-assistente de dermatologia e preceptor do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal do Amazonas (Ufam) e coordenador do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado - Manaus (AM), Brasil.

<sup>5</sup> Major-médico e chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Força Aérea do Galeão - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Mestre em medicina. Professor de dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e preceptor do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte - Belo Horizonte (MG), Brasil.

### Correspondência para:

Dr. Luiz Maurício Costa Almeida  
Av. Francisco Sales, 1463/ sala 503 -  
Funcionários  
30140-120 - Belo Horizonte - MG  
E-mail: lmc Almeida@uol.com.br

Data de recebimento: 20/08/2015

Data de aprovação: 14/09/2015

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil.

Suporte Financeiro: Global Alliance Brasil, grupo de estudos em Acne com suporte da Galderma Brasil.

Conflito de Interesse: Todos os autores são membros do "Global Alliance Acne Brazil".

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731680>

### RESUMO

A acne da mulher adulta é conceituada como o quadro acneico presente em mulheres a partir dos 25 anos. Pode iniciar-se na adolescência e persistir até a idade adulta ou surgir nesta última fase. Influencia as relações pessoais, podendo levar à introspecção e depressão. Caracteriza-se por lesões predominantemente inflamatórias, localizadas preferencialmente no mento e pescoço. As causas ainda não foram completamente elucidadas. A patogênese envolve os andrógenos circulantes em associação a outros fatores, como hereditariedade, estresse, exposição ultravioleta, obesidade, alimentação, tabagismo e presença de doenças endócrinas associadas. O tratamento engloba o arsenal para tratamento da acne vulgar associado a outras terapias.

**Palavras-chave:** acne; hiperandrogenismo; *Propionibacterium acnes*; hiperinsulinismo

### ABSTRACT

Acne in adult women is defined as an acneic picture present in women from 25 years of age. It can onset in adolescence and continue into adulthood or appear in the latter phase. It has an impact on personal relationships and can lead to introspection and depression. It is predominantly characterized by inflammatory lesions located preferentially on the chin and neck. Its causes have not yet been fully elucidated. Its pathogenesis involves circulating androgens in combination with other factors such as heredity, stress, ultraviolet exposure, obesity, diet, smoking habits and the presence of associated endocrine disorders. Treatment includes the arsenal for treating acne vulgaris combined with other therapies.

**Keywords:** acne; hyperandrogenism; *Propionibacterium acnes*; hyperinsulinism

### INTRODUÇÃO

A acne vulgar é dermatose inflamatória crônica, multifatorial e imunomediada, que acomete a unidade pilosebácea e se caracteriza por apresentar quadro clínico variado.<sup>1</sup>

É patologia muito frequente, com grande impacto epidemiológico, acometendo aproximadamente 40 a 50 milhões de indivíduos em todo o mundo.<sup>2</sup>

Ocorre principalmente na adolescência, afetando cerca de 85% dos jovens, com pico de incidência entre 12 e 24 anos, mas pode acometer recém-nascidos, crianças e adultos.<sup>1,2</sup> Apesar de ser considerada dermatose típica da adolescência, observa-se aumento de sua frequência na população adulta, principalmente em mulheres.<sup>3,4</sup>

A acne da mulher adulta é conceituada como o quadro acneico presente em mulheres a partir dos 25 anos de idade.<sup>5,6</sup> Essa dermatose tende a tornar-se crônica, com períodos de exacerbação e melhora.<sup>5,6</sup> Pode iniciar-se na adolescência e persistir até a idade adulta ou surgir posteriormente, nessa fase.<sup>6,7</sup> Ocorre em todas as raças, sendo mais frequente em mulheres brancas e menos frequente em orientais.<sup>8</sup>

A prevalência atual dessa patologia na idade adulta ainda não está bem definida, embora ensaios clínicos apontem 12% das mulheres e 3% dos homens.<sup>4</sup> Estudos epidemiológicos mostram prevalência de cerca de 41% das mulheres adultas.<sup>9</sup> Essa estatística deve ser analisada com cuidado, mas vem confirmar que se trata de quadro comum.<sup>9</sup> Há controvérsias se essa frequência vem aumentando ou se as mulheres adultas do mundo atual estão menos tolerantes ao quadro e mais bem informadas sobre tratamentos médicos.<sup>6</sup>

A acne da mulher adulta influencia negativamente as relações pessoais e profissionais, podendo levar à introspecção, ao isolamento social e à depressão.<sup>10</sup> Pacientes relatam perda da qualidade de vida comparável à provocada pela psoríase vulgar, e observa-se associação importante entre a acne e distúrbios alimentares como bulimia e anorexia nervosa.<sup>11</sup> Estudos mostram que cerca de 40% dos adultos com acne vão apresentar algum tipo de distúrbio psiquiátrico.<sup>12</sup>

A acne da mulher adulta é classificada em três subtipos de acordo com o período de início do quadro.<sup>13</sup>

1. **Acne persistente:** inicia-se na adolescência e persiste até a idade adulta. É o subtipo mais comum, correspondendo a 80% dos casos.
2. **Acne de início tardio ou acne tardia:** inicia-se após a adolescência, entre 21 e 25 anos de idade.
3. **Acne recorrente:** inicia-se na adolescência, seguida por um período de melhora do quadro e posterior agravamento após os 25 anos de idade (Quadro 1).

Do ponto de vista clínico caracteriza-se por lesões predominantemente inflamatórias, sobretudo pápulas e pústulas, localizadas em geral no mento, linha da mandíbula e pescoço.<sup>6</sup> As lesões ocorrem na zona descrita como zona U, que é também chamada de “região da barba” ou da “máscara cirúrgica”.<sup>6</sup> Tende

a ser leve ou moderada e refratária ao tratamento.<sup>6</sup> As lesões nodulares também podem estar presentes e localizam-se no terço inferior da face. Elas podem ocorrer isoladamente, sem a presença de outras lesões inflamatórias.<sup>14</sup> Quando se verifica a rara presença de comedões, eles são raros e fechados, com aspecto de microcistos.<sup>14</sup> Pelo caráter inflamatório, é comum a evolução do quadro com cicatrizes e hiperpigmentações<sup>14</sup> (Figuras 1).

Até o momento, a acne da mulher adulta era considerada, do ponto de vista clínico, entidade distinta da acne do adolescente, mas estudo recente publicado por Dréno e colaboradores vem questionando esse real padrão clínico em mulheres adultas com acne.<sup>15</sup> Neste estudo, esse padrão clínico não se manteve, e 90% das mulheres estudadas apresentaram distribuição facial global das lesões e grau de gravidade semelhantes aos referentes a adolescentes com lesões inflamatórias e não inflamatórias.<sup>15</sup> Cerca de 90% das mulheres apresentavam comedões, e só 6,4% apresentaram apenas lesões inflamatórias.<sup>15</sup> Somente 11,2% das mulheres apresentaram lesões exclusivamente mandibulares e relacionaram o agravamento do quadro aos períodos de estresse.<sup>15</sup> No estudo, o estereótipo da mulher adulta com acne inflamatória na região mandibular não foi encontrado.<sup>15</sup>

#### ETIOPATOGENIA DA ACNE DA MULHER ADULTA

As causas da acne na idade adulta ainda não foram completamente elucidadas.

A patogênese desse quadro envolve os andrógenos circulantes em associação a outros fatores.<sup>13</sup> Os quatro processos etiopatogênicos incluídos na formação da acne vulgar, também estão presentes na idade adulta; hiperqueratinização folicular, hipersecreção sebácea, colonização bacteriana, principalmente pelo *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) e inflamação dérmica periglandular.<sup>13</sup>

Vários outros fatores têm sido postulados como causais, destacando-se dentre eles a hereditariedade, o estresse, a exposição à radiação ultravioleta, a obesidade, a alimentação, o tabagismo e a presença de doenças endócrinas associadas.<sup>6</sup>

Na mulher, a maior produção de androgênios ocorre na glândula adrenal e nos ovários.<sup>16</sup> Destaca-se, também, a produção periférica desses hormônios na unidade pilosebácea.<sup>16</sup>

O funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas

Quadro 1: Classificação clínica da acne da mulher adulta

Acne da mulher adulta	Idade	Características gerais	Tipo e distribuição das lesões
Acne persistente	Início na adolescência e persistência até a idade adulta	Subtipo mais comum; 80% dos casos	Podem manter o padrão anterior ou mudar para o seguinte
Acne de aparecimento tardio	Início após adolescência, entre 21-25 anos		Lesões predominantemente inflamatórias; mento, linha da mandíbula e pescoço; comedões raros e tipo microcistos; caráter inflamatório favorece hiperpigmentações e cicatrizes
Acne recorrente	Início na adolescência, melhora e retorna com agravamento após 25 anos		Iguais aos do tipo anterior



**FIGURA 1: A E B.**

Pápulas, pústulas e hiperchromia pós-inflamatória na região mandibular e mentoniana (Zona U) em paciente com diagnóstico de acne da mulher adulta

e adrenais assim como a atividade hormonal periférica irão regular a vida hormonal das mulheres.<sup>16</sup> Podem ocorrer alterações em cada órgão envolvido ou na rede periférica hormonal levando a distúrbios clínicos e/ou laboratoriais.<sup>16</sup> O mais comum é o achado de mulheres com evidências clínicas de hiperandrogenismo, com ciclos menstruais regulares e com avaliação laboratorial inteiramente normal, caracterizando o hiperandrogenismo chamado idiopático ou por sensibilidade terminal.<sup>16</sup>

A pele é importante alvo dos hormônios androgênicos, e, portanto, o dermatologista é fundamental no diagnóstico precoce das doenças endócrinas.<sup>17</sup> As endocrinopatias devem ser lembradas nos casos de mulher adulta com acne.<sup>17</sup> Elas parecem, contudo, constituir apenas um cofator nesse universo de sinais e sintomas.<sup>17</sup> Das doenças endócrinas relacionadas a esse eixo, as mais comuns são a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e, em segundo lugar, a hiperplasia adrenal frustra ou secundária, de aparecimento tardio.<sup>17-19</sup>

Os hormônios hipofisários, o hormônio luteinizante ou luteotrófico (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH) são controladores da síntese ovariana de androgênicos e estrogênio.<sup>16</sup> A testosterona é importante androgênio circulante, proveniente das glândulas adrenais (30%), dos ovários (20%) e da conversão periférica na pele (50%) a partir de outros hormônios, como sulfato de deidroepiandrosterona (Sdhea) e androstenediona.<sup>16</sup> O Sdhea é relevante precursor da testosterona (T) e é produzido em 90% do total pelas suprarrenais.<sup>16</sup> A androstenediona, produzida também nos ovários, adrenais e periféricamente, por sua vez, é andrógeno significativo e precursor da di-hidrotestosterona (DHT), que é um andrógeno potente<sup>17</sup> (Tabela 1).

A 17 hidroxiprogesterona (17-OH) é usada para *rastreamento* da hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica (HAC-NC) por defeito da 21-hidroxilase.<sup>17</sup> Esse hormônio deverá ser solicitado, principalmente se o Sdhea estiver elevado ou em condições específicas.<sup>17</sup> Na SOP, sua alteração é pouco encontrada.<sup>17</sup> Após a SOP, a HAC-NC é a segunda doença mais detectada nesse grupo de mulheres com acne, nesses casos a 17-OH está aumentada assim como nos casos de hiperprolactinemia.<sup>17</sup> Entre

**Tabela 1: Percentagem de produção de andrógenos em relação aos ovários e adrenais**

Hormônios	Ovários	Adrenais
Androstenediona	50%	50%
Testosterona total	5-20%	0-30%
DHEA	1-10%	90%
SDHEA	5%	95%

25% e 50% dos casos de SOP, com variações na literatura, acontece algum hiperandrogenismo funcional adrenal.<sup>17</sup>

Em relação à acne na mulher adulta, destacam-se quatro fatores etiopatogênicos.

1) Aumento da sensibilidade da glândula sebácea aos hormônios androgênicos:<sup>20</sup> observa-se hipersensibilidade dos receptores encontrados nos sebócitos e queratinócitos aos hormônios androgênicos circulantes.<sup>20</sup> Essa hipótese é baseada em análises clínicas como o agravamento do quadro acneico no período pré-menstrual, na pré-menopausa, na gravidez e durante o uso de contraceptivos progestínicos.<sup>21</sup> Nesses períodos ocorre aumento relativo dos hormônios com maior atividade androgênica, em relação ao estradiol.<sup>20,21</sup>

2) Aumento da conversão hormonal periférica: hiperatividade e atividade anormal de enzimas relacionadas ao metabolismo de hormônios androgênicos como a 5-alfarredutase, a 3-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase e a 17-hidroxiesteróide-desidrogenase, com aumento da conversão periférica dos pré-hormônios (Sdhea, androstenediona e testosterona) em hormônios androgênicos mais potentes (testosterona e DHT).<sup>21</sup>

3) Deficiência da imunidade inata com atividade anormal dos receptores *toll-like* ou defensinas, que induziriam a redução da resistência ao *P.acnes* e inflamação crônica das glândulas sebáceas.<sup>22</sup> A deficiência da imunidade inata é determinada geneticamente, e essa pode ser a explicação da ocorrência familiar do

quadro clínico de acne.<sup>22</sup>

4) Participação do fator de crescimento insulina símile 1 (IGF 1) como estimulador da produção hormonal androgênica ovariana e cofator na disponibilidade dos hormônios circulantes, a partir de sua ação como redutor da produção hepática da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG)<sup>13</sup> (Quadro 2).

Atualmente, diversos outros fatores têm sido associados ao surgimento da acne na mulher adulta, dando a esse quadro caráter multifatorial.

A predisposição genética tem-se mostrado importante fator predisponente, influenciando no número, no tamanho e na ati-

**Quadro 2: Fatores etiopatogênicos da acne da mulher adulta**

1-	Aumento da sensibilidade da glândula sebácea aos hormônios androgênicos
2-	Aumento da conversão hormonal periférica
3-	Deficiência da imunidade inata com atividade anormal dos receptores toll-like
4-	Participação do fator de crescimento insulina símile 1 (IGF 1)

vidade da glândula sebácea.<sup>22</sup> Observa-se, também, sua influência sobre o controle hormonal e sobre o processo de hiperqueratinização folicular.<sup>22</sup>

Certos medicamentos são associados ao desenvolvimento da acne, como benzodiazepínicos, lítio, ciclosporina, corticosteroides, ramipril, isoniazida, complexos vitamínicos do tipo B e anticoncepcionais progestínicos.<sup>23</sup> As progesteronas de primeira geração, como o norgestrel, têm efeito androgênico similar ao da testosterona.<sup>13</sup>

A dieta rica em alimentos com alta carga glicêmica, a resistência insulínica, o uso de cosméticos oclusivos, o estresse emocional e a puberdade precoce são outros fatores importantes no desenvolvimento da acne.<sup>24</sup>

Observamos, também, na prática diária, a associação da acne ao uso de suplementos alimentares ricos em aminoácidos de cadeia ramificada.<sup>25</sup> Os aminoácidos do tipo *wheyprotein*, usados para ganho de massa muscular,<sup>25</sup> são compostos por aminoácidos derivados do soro do leite.<sup>25</sup>

Estudo realizado com 30 participantes que faziam uso de *wheyprotein* mostrou que, após dois meses de uso, 100% dos usuários desenvolveram acne inflamatória do grau III ou apresentaram agravamento de algum quadro preexistente.<sup>25</sup> Tese de dissertação de mestrado realizada com mulheres adultas com acne mostrou que as usuárias de suplemento alimentar apresentam sete vezes mais chance de desenvolver acne.<sup>26</sup> Aminoácidos, como a lisina, arginina, leucina, iso-leucina e caseína, são capazes de estimular os sebócitos, e alguns desses suplementos apresentam fatores de crescimento que podem estar relacionados ao surgimento da acne.<sup>25,26</sup>

O estresse crônico tem sido considerado possível causa de acne na mulher adulta.<sup>27</sup> A glândula sebácea é órgão neuroendócrino e é modulada por neuropeptídeos, como a substância P, que estimula sua atividade.<sup>28</sup> O estresse estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias e do hormônio liberador de corticotropina, levando ao aumento dos níveis de cortisol.<sup>28</sup> Goulden et al. relataram que 71% das pacientes referiam o estresse como importante fator de piora do quadro.<sup>3</sup>

Estudos recentes mostram estreita relação entre o tabagismo e o surgimento da acne em mulheres adultas,<sup>29,30</sup> apontando o tabaco como o principal fator responsável pelo surgimento da acne não inflamatória nessa fase.<sup>29,30</sup> Observa-se diferença significativa entre a acne de mulheres fumantes e não fumantes, com predomínio da forma comedoniana nas tabagistas, o que levou os autores a descrever a forma clínica como *smoker's face*, caracterizada pela presença de micro e macrocomedões, e poucas lesões inflamatórias.<sup>30</sup> A glândula sebácea é sensível à acetilcolina, que é estimulada pela nicotina.<sup>30</sup> A acetilcolina leva à modulação, diferenciação e influi na produção e composição do sebo, além de promover a redução dos agentes antioxidantes e aumentar a peroxidação de componentes do sebo, como o escaleno.<sup>30</sup>

Estudos mostraram que entre 60 e 70% das mulheres relatam agravamento do quadro no período pré-menstrual.<sup>31</sup> Isso se deve ao aumento relativo dos níveis de progesterona na fase lútea do ciclo menstrual.<sup>28</sup>

A presença de acne em uma endocrinopatia normalmente vem associada a outros sinais clínicos de hiperandrogenismo, como hirsutismo, seborreia, alopecia, distúrbios menstruais, disfunção ovulatória, infertilidade, puberdade precoce, síndrome metabólica (SM) e virilização.<sup>17,32</sup> A intensidade e extensão dessas manifestações clínicas dependem de vários fatores, e não existe correlação estrita entre a intensidade do quadro clínico e as alterações bioquímicas.<sup>17</sup> As principais endocrinopatias que cursam com o hiperandrogenismo feminino são a SOP, a hiperplasia adrenal congênita tardia ou frustra e, mais raramente, tumores ovarianos, adrenais, hipofisários e hipotalâmicos.<sup>17</sup>

A SOP é considerada a principal causa de hiperandrogenismo no sexo feminino e tem prevalência de 5 a 10% na população em geral.<sup>18</sup> Primeiro estudo conduzido no Brasil e América do Sul para estimar a prevalência da SOP numa população randomizada vem confirmar esse número, com 8,5% de prevalência na população estudada.<sup>33</sup> Seu diagnóstico é feito a partir da presença de critérios clínicos, de acordo com o consenso de Rotterdam 2004.<sup>18</sup>

A presença de dois dos três critérios relatados a seguir define o diagnóstico: amenorreia ou oligomenorreia, alteração bioquímica ou clínica de hiperandrogenismo e documentação ultrassonográfica que mostre aumento da contagem dos folículos (> 12) ou do volume folicular (> 10cm<sup>3</sup>) por ovário.<sup>18</sup> A acne é um sinal cutâneo comum nos quadros de SOP, mas frequentemente associa-se a outros sinais clínicos de hiperandrogenismo, como hirsutismo (sinal clínico mais comum e presente em percentual que varia de 65 a 73% dos casos), alopecia, seborreia e acantose nigricans.<sup>18</sup>

Na SOP pode ocorrer aumento do valor da relação LH/

FSH; alguns autores relatam 3:1, outros 2:1, não sendo mais critério diagnóstico, embora dado que pode ser de valiosa ajuda na avaliação diagnóstica.<sup>17</sup>

As síndromes hiperprolactinêmicas podem levar à alteração dos andrógenos por essa via ou mesmo por estímulo indiferenciado dos macrorreceptores.<sup>17</sup> A prolactina estimula a secreção de sulfato de diidroepiandrosterona (Sdhea).<sup>17</sup> O Sdhea é produzido quase exclusivamente pelas adrenais; portanto, seu valor não se altera normalmente na SOP.<sup>17</sup>

Quadro frequentemente associado à acne da mulher adulta com SOP inclui o hiperinsulinismo e a resistência periférica aumentada à insulina (RI).<sup>17</sup> Tudo indica que o hiperinsulinismo seja a alteração bioquímica mais importante da SOP.<sup>17</sup> A insulina atua através de ligações aos receptores de insulina (pertencentes à família dos receptores tirosina-quinase) que estão distribuídos nos ovários, assim como com receptores do IGF-1 (também da família da tirosina-quinase) e híbridos dos dois tipos de receptores.<sup>17</sup>

A hiperinsulinemia leva a aumento da produção de andrógenos pelos ovários (principalmente de androstenediona e de testosterona) e dos fatores de crescimento insulínico I e II (IGFs) no fígado.<sup>17</sup> O aumento de IGF-1 inibe a aromatase [o Volp não registra aromatase; favor confirmar] e impede a conversão da testosterona em estrógeno.<sup>17</sup> Nesse quadro de hiperinsulinemia há ainda diminuição da produção hepática da SHBG, favorecendo elevação dos andrógenos livres, que é a forma ativa.<sup>17</sup> Existem muitas mulheres obesas e com resistência periférica aumentada à insulina e que não desenvolvem SOP, provavelmente por questões genéticas nos mecanismos pós-receptores de ação da insulina.<sup>17</sup>

Nessas mulheres adultas com acne e SOP, é importante também avaliar a possibilidade de intolerância à glicose, pois a SOP é fator de risco mais importante do que raça ou etnia para essa situação.<sup>17</sup> Na SOP o colesterol total está aumentado à custa de aumento da fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL), porém com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL).<sup>17</sup> Os triglicérides costumam também estar aumentados assim como a concentração do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI).<sup>17</sup> Essas alterações de lípidos na SOP, associadas ao aumento do PAI, favorecem hipertensão arterial, doença coronariana e trombose.<sup>17</sup>

Em mulheres com acne, obesidade e SOP, é muito frequente a instalação da síndrome metabólica (SM) que se caracteriza por<sup>17</sup>

1. Obesidade abdominal (circunferência da cintura) > 88cm;
2. Triglicérides > 150mg/dL;
3. HDL < 50mg/dL;
4. Pressão sanguínea > 130/ > 85mm Hg;
5. Glicemia rápida = 110-126mg/dL e glicemia duas horas após o teste de tolerância a glicose = 140-199mg/dL.

Diante de uma mulher adulta com acne, portanto, é im-

portante a avaliação clínica e laboratorial detalhada em busca de outros sinais de hiperandrogenismo, obesidade, acantose nigricans, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e insulinemia. Assim podemos colaborar no diagnóstico de uma doença de maior risco de base como SOP, RI e SM.<sup>17</sup>

Do ponto de vista laboratorial, os trabalhos relacionados com a investigação dos hormônios androgênicos em mulheres adultas com acne não são unânimes em relatar hiperandrogenismo laboratorial.<sup>3,19,20,34</sup> Observa-se que é cada vez mais frequente o aparecimento do quadro acneico nessa fase da vida, sem hormonopatias associadas.<sup>19</sup> Esse quadro sem correspondência laboratorial é o que se denomina idiopático ou por sensibilidade terminal.<sup>20</sup> Talvez no futuro se possam detectar e documentar mais adequadamente alterações em receptores ou enzimas relacionados a esse metabolismo.<sup>20</sup>

### AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Toda mulher adulta portadora de acne deve ser submetida à anamnese detalhada, questionando-se sobre o período de início do quadro, irregularidade menstrual, intenção de engravidar e sobre os fatores causais acima citados, como o uso de medicamentos, cosméticos e suplementos alimentares, tabagismo e estresse.<sup>6</sup> Deve ser também submetida a exame físico detalhado em busca de sinais clínicos de hiperandrogenismo.<sup>13</sup>

A avaliação hormonal deve ser feita em mulheres que apresentem algum sinal ou sintoma de hiperandrogenismo, virilização, irregularidade menstrual, esterilidade, acne resistente às terapias convencionais, agravo súbito do quadro e recidiva rápida após o término do tratamento com isotretinoína oral.<sup>13</sup> É importante investigar a história de uso de contraceptivo; tipo, tempo de uso, ocorrência de interrupção do uso e há quanto tempo, pois é muito comum o aparecimento ou agravamento da acne da mulher adulta após suspensão do contraceptivo.<sup>13</sup> O uso do dispositivo intrauterino com progestínico pode levar, em mulheres sensíveis aos andrógenos, a aparecimento ou agravamento da acne, principalmente no primeiro ano de uso.<sup>35</sup>

Deve ser feita a dosagem hormonal sérica na fase folicular do ciclo menstrual, com dosagens do Sdhea, testosterona total e livre, FSH, LH, prolactina e 17-hidroxi-progesterona.<sup>13</sup> As mulheres devem descontinuar o uso do anticoncepcional oral e terapias hormonais durante quatro a seis semanas antes da avaliação laboratorial<sup>13</sup> (Quadro 3).

Na suspeita de SOP deve ser solicitado exame ultrassonográfico pélvico ou transvaginal, e as pacientes devem ser orientadas a realizar o exame entre o 25º dia do ciclo atual e o terceiro do próximo ciclo.<sup>17</sup>

A maioria das mulheres apresentará exames normais, mas isso não afasta o benefício da terapia hormonal devido ao detalhado acima sobre etiopatogenia, aumento da sensibilidade terminal e aumento de conversão periférica.<sup>6</sup>

Quando presentes, as alterações laboratoriais podem conduzir em relação à presença de endocrinopatias associadas ao quadro.<sup>13,17</sup> (Quadro 4).

Quadro 3: Avaliação clínico-laboratorial na mulher adulta com acne

- 1- História clínica: anamnese detalhada, menarca, regularidade dos ciclos, gravidez, infertilidade, uso de contraceptivo, uso de hormônios orais e/ou implantes, uso de medicamentos com potencial androgênico, tipo de dieta, peso atual, anterior, variações do peso, estresse
- 2- Exame físico: estado geral e nutricional, padrão da acne, pele seborreica, dermatite seborreica de couro cabeludo, tipo de lesões e localização, presença de comedões e tipos, presença de lesões ativas, pápulas ou nódulos, hiper Cromia e cicatrizes, acantose nigricans, hipertricoso, hirsutismo, obesidade, tipo de voz, cabelos – presença de alopecia androgenética
- 3- Se evidências de hiperandrogenismo ou agravo abrupto do quadro, não resposta à isotretinoína oral e mesmo pelo padrão clínico da acne, pedir avaliação hormonal laboratorial: FSH, LH, Prolactina, Dhea, Sdhea, 17OH, testosterona total e frações, androstenediona, SHBG
- 4- Casos de possibilidade de RI e SM: glicemia jejum, insulina jejum, Homa r e Homa b, teste de tolerância à glicose de 2 horas, colesterol total e frações, triglicérides
- 5- Ultrassonografia transvaginal preferencialmente ou abdominal, de preferência entre o 25o dia do ciclo atual e o terceiro do próximo ciclo

Quadro 4: Exames laboratoriais e suas respectivas referências usados para avaliação de mulheres com acne da mulher adulta

Exames laboratoriais	Valores	Endocrinopatia
Testosterona total	> 150ng/dl > 200ng/dl	SOP Tumor ovariano
Testosterona livre	Aumentada	Hiperandrogenismo
Sdhea	> 8000mcg/dL 4000-8000mcg/dl	Tumor adrenal Hiperplasia adrenal
Androstenediona	Aumentada	Síndrome de Cushing Hiperplasia adrenal Congênita SOP
17 OH-progesterona	> 200ng/ml	Hiperplasia adrenal
LH/FSH	> 2:1	SOP
Prolactina	Normal ou levemente aumentada > 100ng/ml	SOP Tumor hipofisário (adenoma)

## TRATAMENTO

O tratamento no geral deve seguir o algoritmo do tratamento da acne vulgar.<sup>36</sup> Na acne comedoniana prioriza-se o uso dos retinoides, mas, nos demais graus, deve-se preferir as combinações com mecanismos complementares e também lançar mão das terapias sistêmicas hormonais.<sup>13</sup>

### Tratamento tópico

É opção na acne leve a moderada.<sup>6</sup>

Por se tratar de quadro crônico, que vai exigir tratamento prolongado, deve-se priorizar um tratamento simples, bem tolerado e de preferência com uma aplicação diária; isso aumenta a adesão ao tratamento em comparação àqueles com duas aplicações diárias.<sup>37</sup> Como normalmente a terapia isolada não é capaz de agir em todas as fases de formação da acne, deve-se optar pelas terapias tópicas combinadas.<sup>37</sup>

#### a) Retinóides

Recomendados na acne comedoniana e na acne leve a moderada inflamatória.<sup>38</sup> Podem ser usados como monoterapia ou associados a outros tópicos, como o peróxido de benzoíla e tratamentos orais.<sup>6</sup>

Os diversos retinoides tópicos podem ser utilizados com resultados similares de eficácia tanto nas lesões não inflamatórias quanto inflamatórias.<sup>39</sup> O adapaleno mostrou-se mais bem tolerado.<sup>39</sup> Todo retinoide tópico depende da orientação médica inicial esclarecedora, para que o paciente tenha adesão adequada e supere a fase inicial de possível irritação.<sup>40</sup> Estudos mostram que sua associação à espironolactona pode potencializar o efeito do tratamento tópico isolado.<sup>40</sup>

#### b) Peróxido de benzoíla

Devido a suas propriedades bactericidas, anti-inflamatórias e queratolíticas, é recomendado como parte das combinações em quase todos os tratamentos tópicos.<sup>41</sup> Deve-se optar pelas menores concentrações, pois têm ação similar à das maiores e provocam menos irritação.<sup>41</sup>

Por apresentar toxicidade contra *Pacnes*, deve ser usado na tentativa de reduzir a resistência bacteriana.<sup>41</sup>

Os antibióticos tópicos e os orais, como monoterapia, devem ser evitados no tratamento da acne, devido à chance de resistência bacteriana.<sup>6</sup>

#### c) Ácido azelaico

Não é considerado primeira linha no tratamento da acne<sup>42</sup>, sendo alternativa devido às propriedades bactericidas, anti-inflamatórias e queratolíticas<sup>43</sup>. Não se observa agentes mutantes resistentes após o uso tópico de ácido azelaico<sup>43</sup>.

Melhor absorção em gel e apresenta efeito colateral de “pínicção” inicial que pode dificultar a adesão do paciente, se não for bem orientado.<sup>43</sup> Excluindo esse aspecto, que pode ser superado com uso de pequena quantidade e às vezes associado com hidratante, tem-se boa tolerância e também efeito na hiper Cromia pós-inflamatória devido a sua ação de inibição da tirosinase.<sup>6</sup>

### Tratamento sistêmico

Indicado na acne moderada ou grave, associada a cicatrizes, extensa e resistente ao tratamento tópico.<sup>44</sup>

#### a) Antibióticos

As melhores opções são os antibióticos lipofílicos como as tetraciclina, linciciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, trimetropim e macrolídeos.<sup>44</sup>

Normalmente observa-se boa resposta, mas não devem ser usados nem mantidos como monoterapia devido ao risco de

desenvolvimento de resistência bacteriana.<sup>44</sup>

Devem ser utilizados de acordo com as mesmas orientações do tratamento da acne vulgar.<sup>44</sup> Em caso de uso tópico, devem ser de preferência associados ao peróxido de benzoíla ou ácido azelaico.<sup>43</sup> O uso oral não deve ser concomitante ao uso tópico de antibiótico, com exceção do peróxido de benzoíla, ácido azelaico ou mesmo retinoide tópico.<sup>44</sup> Os retinoides tópicos são as melhores opções em relação à manutenção.<sup>39</sup>

#### b) Isotretinoína

Retinoide oral indicado no tratamento da acne grave, recidivante, nodular e não responsivo às terapias tradicionais.<sup>45</sup> Indicações iguais às referentes à acne vulgar, com chance de recidiva em 32% das mulheres adultas.<sup>13</sup>

Existem alguns sinais que podem indicar maior chance de sucesso com o uso da isotretinoína oral em mulheres adultas: baixo índice de massa corporal, dieta de baixa carga glicêmica, não tabagistas, ausência de acne precocemente e lesões cervicais.<sup>45</sup> Muitas vezes as mulheres preferem os regimes com doses baixas pela menor chance de efeitos colaterais.<sup>13</sup>

#### c) Terapia hormonal

A terapia hormonal inclui três tipos de medicações.<sup>46</sup> 1- Bloqueadores dos receptores de andrógenos ou antiandrogênicos propriamente ditos; 2- Inibidores da produção androgênica e/ou adrenal; 3- Inibidores das enzimas metabolizadoras de andrógenos.<sup>46</sup>

Indicada em mulheres que apresentam sinais clínicos de hiperandrogenismo, mulheres com diagnóstico de hiperandrogenismo adrenal ou ovariano, não responsivas às terapias tradicionais, com história de irregularidade menstrual ou que desejem a anticoncepção.<sup>46</sup>

Podem ser usadas como monoterapia, mas normalmente são associadas a outras terapias sistêmicas e tópicas.<sup>44</sup>

##### c.1) Acetato de ciproterona

O acetato de ciproterona (ACP) é um potente bloqueador de receptores androgênicos e também inibidor da ovulação.<sup>47</sup> Apresenta ação progestínica e por isso é habitualmente associado ao etinilestradiol como contraceptivo.<sup>47</sup>

Pode ser utilizado isoladamente em doses de 25 a 100mg ao dia do quinto ao 14º dia do ciclo menstrual, porém a preferência é para doses baixas (2mg) combinadas com o etinilestradiol (35µg).<sup>47</sup> A utilização dessa combinação vai provocar a melhora da acne da mulher adulta de modo lento, cerca de 30% ao final de três meses de uso, com excelente resposta (90%) ao final de 12 meses de uso e melhora de praticamente 100% ao final de 36 meses de uso.<sup>47</sup> Relatos isolados de carcinoma hepatocelular em ratos não se comprovaram em humanos em estudos maiores.<sup>47</sup> O uso de contraceptivos com ACP é aprovado na Europa, Canadá e Brasil, mas não nos EUA.<sup>47</sup>

##### c.2) Espironolactona

A espironolactona é antagonista da aldosterona, utilizada como diurético poupador de potássio, e também age como blo-

queador de receptor de andrógenos.<sup>46,48</sup>

Demonstra efeito inibidor da enzima 5- $\alpha$ -redutase assim como da 17-beta hidroxisteroide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD).<sup>47</sup> Sua dose varia de 50 a 200mg ao dia, e a melhora é notada a partir do terceiro mês.<sup>47</sup> Absorção oral de 40 a 70% com metabolismo hepático. Deve-se iniciar com doses baixas e aumentos progressivos a intervalos de 15 a 30 dias.<sup>47</sup>

Seus efeitos colaterais mais comuns são o efeito diurético, irregularidade menstrual, mastalgia, hipotensão postural, hipercalemia (raro).<sup>48</sup> O ideal é que a espironolactona seja utilizada concomitante com o contraceptivo para evitar a concepção ou evitar os sangramentos interciclos (*spots*).<sup>44</sup> Não tem qualquer associação com malignidade e é o antiandrogênio mais utilizado nos EUA.<sup>49</sup>

##### c.3) Flutamida

A flutamida é antiandrogênio utilizado no tratamento de câncer de próstata e já foi empregada de modo *off label* no tratamento de distúrbios ligados a hiperandrogenismo em mulheres, mas esse uso foi totalmente proscrito pelos riscos maiores de hepatite fulminante.<sup>49</sup>

##### c.4) Finasterida

A finasterida é droga inibidora da 5- $\alpha$ -redutase, indicada para tratamento de doenças da próstata e em dermatologia para tratamento de alopecia androgênica (AAG) masculina bem como alguns casos específicos de AAG feminina com uso *off label*.<sup>47</sup> Não tem utilização em acne vulgar nem em acne da mulher adulta.<sup>47</sup>

##### c.5) Agonistas da liberação de gonadotrofinas

Existem substâncias (buseralin, nafarelin ou leuprolide) na forma injetável ou de *spray* nasal que atuam de modo similar ao hormônio liberador de gonadotrofinas, bloqueando a ovulação através da inibição da liberação de FSH e LH pela hipófise.<sup>50</sup>

Essas drogas levam à supressão da ovulação, poderiam melhorar a acne da mulher adulta, mas levam também a sintomas de hipoestrogenismo, menopausa precoce, enxaqueca, perda de massa óssea e outros. Por isso suas indicações são muito específicas e restritas.<sup>50</sup>

##### d) Metformina

A metformina não é um antiandrogênico, mas um agente sensibilizante da insulina (assim como a tiazolidinediona) que aumenta a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina.<sup>51</sup> A metformina reduz a gluconeogênese hepática e aumenta a sensibilidade do músculo à insulina, diminuindo a concentração da insulina sérica e, conseqüentemente, diminuindo a produção de andrógenos pelas células da teca.<sup>51</sup> Não é hipoglicemiante, por não aumentar a secreção de insulina.<sup>51</sup>

A metformina diminui a concentração de colesterol total, LDH e triglicérides, e aumenta a concentração de HDL.<sup>51</sup> Parece que essa droga influencia diretamente a esteroidogênese ovariana, reduzindo a produção dos andrógenos.<sup>51</sup> A dose recomendada é de 500mg 3x dia ou 850mg 3x/dia.<sup>51</sup>

A resposta ao tratamento com agentes sensibilizadores da insulina é diretamente proporcional ao IMC, insulina de jejum, glicemia jejum, Homa, colesterol total e LDL - colesterol e pressão arterial.<sup>51</sup> O uso da metformina está indicado em casos de resistência periférica aumentada à insulina e, associado ao SOP, nos casos de acne da mulher adulta.<sup>51</sup> Os efeitos colaterais mais habituais são diarreia, náuseas, vômitos, flatulência e anorexia.<sup>51</sup> As contraindicações são: doença renal, acidose metabólica, insuficiência cardíaca congestiva e hipersensibilidade à metformina.<sup>51</sup>

#### d) Contraceptivos

Os contraceptivos orais (CO) são compostos habitualmente de dois componentes: 1- estrógeno (habitualmente o etinilestradiol, no passado doses altas de até 100µ e atualmente de 35, 30, 20 e 15µ) e 2- progestágeno.<sup>52</sup>

O estrógeno estimula a produção hepática da proteína carreadora de andrógenos (SHBG – *sex hormonebindingglobulin*), favorecendo indiretamente a diminuição dos níveis de testosterona livre e, conseqüentemente, seus efeitos periféricos.<sup>52</sup> O estrógeno inibe o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e reduz também a atividade da 5- $\alpha$ -redutase.<sup>52</sup>

Os progestínicos são derivados da testosterona, e os mais antigos, de primeira geração (norgestrel, levonorgestrel), são potencialmente androgênicos, podendo desencadear efeitos androgênicos como acne, hirsutismo, alopecia e alterações metabólicas lipídicas e glicêmicas e/ou piorar a acne na mulher adulta.<sup>52</sup> Os progestínicos mais novos de segunda ou terceira geração tendem a ser mais antiandrogênicos.<sup>52</sup> Há relatos de aumento do risco de infarto agudo do miocárdio em mulheres em uso de CO, principalmente obesas e fumantes.<sup>52</sup> Esse perfil de mulher deverá evitar o uso de CO.<sup>52</sup>

Os anticoncepcionais orais suprimem a produção hipofisária de gonadotrofinas, bloqueiam a ovulação e diminuem a

produção ovariana de andrógenos.<sup>53</sup> As melhores associações para tratamento da acne da mulher adulta são do etinil-estradiol e acetato de ciproterona ou componentes progestínicos de segunda, terceira ou última geração como a drospirenona ou clormadinona.<sup>53</sup> Os progestínicos mais novos são mais bem tolerados, porém têm eficácia antiandrogênica um pouco menor do que o acetato de ciproterona.<sup>53</sup>

Existem variações individuais nas respostas, e, portanto, se uma mulher está bem com um contraceptivo, mesmo antigo, não há indicação de mudança com relação ao tratamento da acne da mulher adulta.<sup>53</sup> O contrário também se aplica: se a mulher está em uso há mais de seis meses de um contraceptivo bem indicado para acne e não responde bem, poderá ser tentada a mudança para outro, de diferente classe de progestínico.<sup>53</sup> Um bom marcador de resposta ao contraceptivo é a dosagem da SHBG, que aumenta com o uso do estrógeno.<sup>53</sup>

Os efeitos colaterais dos antiandrogênicos são aumento de peso, cefaleia, distúrbios gástricos, depressão, diminuição da libido, edema, feminilização de feto masculino, irritabilidade, mastodínia, melasma, sangramento uterino e alterações hepáticas.<sup>54</sup>

As contraindicações para o uso dos antiandrogênicos são doença cardiovascular, fenômenos tromboembólicos, gravidez, sangramento genital e transtornos hepáticos.<sup>54</sup>

#### CONCLUSÃO

A acne não é patologia que apresenta risco de vida; provoca, contudo, tanto alterações físicas como psicológicas, pois pode deixar cicatrizes na face ou no tronco. Isso ocorre em todas as faixas etárias. Quando, entretanto, lidamos com mulheres de 20 a 40 anos, econômica e socialmente ativas, esse quadro pode trazer insegurança, inibição social, depressão e ansiedade. A abordagem adequada da acne da mulher adulta pelo dermatologista, tanto investigativa quanto terapêutica, pode ter impacto positivo muito grande, físico e emocional, na vida dessas mulheres. ●

## REFERÊNCIAS

- Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(4):889-903.
- Yenter BA, Hick JR, Reese EL, Ulhas A, Feldman SR, Balkrishnan R. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis*. 2010; 86(2):94-9.
- Goulden V, Clark S, Cunliffe W. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997;136(1):66-70.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(4):577-80.
- Jansen T, Janben OE, Plewig G. Acne tarda. Acne in adults. *Hautarzt*. 2013; 64(4):241-51.
- Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, Lopez-Estebanans JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9): 1063-70.
- Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in female. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014; 27(Suppl 1): 3-8.
- Perkins A, Cheng C, Hillebrand G, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(9): 1054-60.
- Poli F, Dréno 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(6):541-5.
- Yazici K, BAZ K, Yzazici AE, Kokturk A, Tot S, Demirseren D, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(4):435-9.
- Callender VD, Alexis AF, Daniels SR, Kawata AK, Burk CT, Wilcox TK, et al. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7(7):19-31.
- Zaraa I, Belghith I, Ben Alaya N, Trojjet S, Mokni M, Ben Osman A. Severity of acne and its impact on quality of life. *Skinmed*. 2013;11(3):148-53.
- Zeichner J. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12(12):1418-27.
- Kim GK, Michaels BD. Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(6): 708-13.
- Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 29(6):1096-106.
- Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1041.
- Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Talarico Filho S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica a insulina. *An Bras Dermatol*. 2005;80(4):395-410.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
- Kamangar F, Shinkai K. Acne in adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol*. 2012; 51(10): 1162-74.
- Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):335-41.
- Dumont-Wallon G, Dréno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med*. 2008;37(1):585-91.
- Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLTD, Aboui-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgar em gêmeos. *An Bras Dermatol*. 2007; 72(5):225-8.
- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol*. 2014; 32(1):24-34.
- Preneau S, Dreno B. Female acne – a diferente subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):277-82.
- Pontes TC, Filho GMCF, Trindade ASP, Filho JFS. Incidência de acne vulgar em adultos jovens usuários de suplementos protéico-calóricos na cidade de João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(6):909-14.
- Ribeiro, BM. Acne da mulher adulta: análise clínica, etiológica e de imagem. Brasília. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – ESCS/FEPECS/SES/DF; 2014.
- Albuquerque RG, Rocha MA, Bagatin E, Tufik S, Andersen ML. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res*. 2014; 306(8):683-8.
- Emil AT, Ariane KK, Valerie DC. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7(2):22-30.
- Capitaino B, Sinagra JL, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):129-35.
- Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol*. 2014; 26(1):11-6.
- Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7(8):30-4.
- Clark CM, Rudolph J, Gerber DA, Click S, Shalita AR, Lowenstein EJ. Dermatologic manifestation of hyperandrogenism: a retrospective chart review. *Skinmed*. 2014; 12(2):84-8.
- Gabrielli L, Aquino EML. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:96.
- Da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology*. 2013;226(2):167-71.
- Balem EMF, Dardes RCM, Carneiro ALB, Haidar MA. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for hormone replacement therapy in the peri and postmenopausal women. *Femina*. 2010;38(3): 141-146.
- Rzany B, Nast A. Acne treatment in the field: how guidelines and other sources can be included in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(Suppl 2):2-5.
- Thomas B, Tan JKL. Adherence optimization in acne management. *Skin Ther Lett*. 2011;7(1):1-3.
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
- Berson D, Alexis A. Adapalene 0,3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6(10):32-5.
- Lessner E, Fisher S, Kobrael K, Osleber M, Lessner R, Elliot L, et al. Spirolactone and topical retinoids in adult female cyclical acne. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2):126-9.
- Sagransky M, Yentzel BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2555-2562.

42. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5 Suppl):S1-50.
43. Sieber MA, Hegel JK. Azelaic acid: properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(1):9-17.
44. Dréno 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; 14(6):391-9.
45. Preneau S, Dessinioti C, Nguyen JM, Katsambas A, Dréno B. Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol*. 2013; 23(4):478-86.
46. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;20(1):57-67.
47. Ramos e Silva M. *Fundamentos da Dermatologia*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2010.
48. Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications. *Hautarzt*. 2014;64(10):762-7.
49. Smith EV, Grindley DJ, Willians HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(2):119-22.
50. Meyer BH, Muller FO, de la Rey N, Luus HG, Rosenkranz B. The effects of buserelin microparticles on ovarian function in healthy women. *S Afr Med J*. 1995; 85(8):766-77.
51. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med*. 2014; 2(6):56.
52. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Set*. 2014; 5(5): 201-13.
53. Buzney E, Sheu J, Busney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(5): 859.
54. Krausz A, Friedman AJ. Cutaneous hyperandrogenism: role of antiandrogen therapy in acne, hirsutism and androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12(11): 1297-300.