

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS
INSTITUTO SUPERIOR DE MEDICINA E DERMATOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DERMATOLOGIA COM ÊNFASE EM
COSMIATRIA

RAFAEL VINÍCIUS OTSUZI

**ATUALIZAÇÃO NA ABORDAGEM E TRATAMENTO DA ACNE NA MULHER
ADULTA -
TRATAMENTO E EXAMES DIAGNÓSTICOS.**

**SÃO PAULO
2015**

RAFAEL VINÍCIUS OTSUZI

**ATUALIZAÇÃO NA ABORDAGEM E TRATAMENTO DA ACNE NA MULHER
ADULTA -
TRATAMENTO E EXAMES DIAGNÓSTICOS.**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação do Instituto Superior de Medicina e Dermatologia – ISMD, como requisito parcial à obtenção do Título de pós-graduado em Dermatologia com ênfase em cosmiaatria sob a orientação da Professora Walkyria Rodrigues Costa.

**SÃO PAULO
2015**

Otsuzi, Rafael Vinícius.

Atualização na abordagem e tratamento da acne mulher adulta -
tratamento e exames diagnósticos./ Rafael Vinícius Otsuzi. –São Paulo,
2015.

36 f. : il.

Orientadora: Walkyria Rodrigues Costa.

Monografia – (Pós-Graduação) - Faculdade de Ciências Médicas de
Minas Gerais (FCM-MG) e Instituto Superior de Medicina e Dermatologia
(ISMD/SP)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS
INSTITUTO SUPERIOR DE MEDICINA E DERMATOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DERMATOLOGIA COM ÊNFASE EM
COSMIATRIA

RAFAEL VINÍCIUS OTSUZI

**ATUALIZAÇÃO NA ABORDAGEM E TRATAMENTO DA ACNE NA MULHER
ADULTA -
TRATAMENTO E EXAMES DIAGNÓSTICOS.**

FOLHA DE APROVAÇÃO

AUTOR: _____

PÓS-GRADUAÇÃO EM: _____

Trabalho de Conclusão de Curso sob forma de _____, apresentado como
requisito para obtenção do certificado de conclusão da Pós-Graduação em _____.

Professor Orientador

Coordenador do Curso

RESUMO

Acne atinge um número substancial de adultos acima de 25 anos, principalmente mulheres.

O agravamento da acne provoca queda na qualidade de vida, além da possibilidade de deixar cicatrizes permanentes, resultando em significativo impacto social negativo. Importante reconhecer que a acne na mulher adulta pode ser sinal de uma doença endócrina oculta, como a síndrome do ovário policístico.

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura, buscando atualização a respeito dos tratamentos disponíveis, além de dados sobre abordagem e exames diagnósticos relacionados a essa patologia. Como metodologia, foi realizada revisão bibliográfica, utilizando-se os bancos de dados PubMed, Medline, Lilacs-Bireme, Scielo e Cochrane, sendo selecionados artigos de relevância clínica, publicados nos últimos dez anos.

A acne na mulher adulta pode ser de difícil tratamento, com necessidade de terapias associadas em determinados casos. Anticoncepcionais orais combinados, usados como terapia hormonal, são eficazes mesmo em mulheres com níveis de andrógenos normais. Diversos tratamentos são comprovadamente eficientes e serão revistos: tratamento tópico, antibióticos, isotretinoína oral e terapia hormonal.

Palavras chave: acne, tratamento, mulher adulta, terapia hormonal.

ABSTRACT

Acne affects a substantial number of adults over 25 years, especially women.

The worsening of acne causes a decline in quality of life, as well as the possibility of leaving permanent scars, resulting in significant negative social impact. It is important to recognize that acne in adult women may be sign of a hidden endocrine disease, such as polycystic ovary syndrome.

The aim of this study was to perform a literature review, searching for updates about the treatments available, as well as data about approach and diagnostic tests related to this disease. As methodology, literature review was conducted using the databases PubMed, Medline, Lilacs-Bireme, Scielo and Cochrane, being selected articles with clinical relevance, published in the last ten years.

Acne in adult women may be difficult to treat, requiring associated therapies in certain cases. Combined oral contraceptives, used as hormone therapy, are effective even in women with normal levels of androgens. Several treatments have proven to be efficient and will be revised: topical treatment, antibiotics, oral isotretinoin and hormonal therapy.

Keywords: acne, treatment, adult women, hormonal therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura I: Paciente adulta com acne nodulocística afetando o queixo e linha da mandíbula, tendo também pápulas, pustular e comedões14

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Exames para diagnóstico de desordens endócrinas na mulher com acne persistente.....18

Tabela II: Indicações e contraindicações da terapia hormonal na acne 24

Sumário

INTRODUÇÃO.....	10
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGIA.....	12
1. DESENVOLVIMENTO.....	13
1.1 Epidemiologia.....	13
1.2. Características clínicas.....	13
1.3. Patogêneses da acne na mulher adulta.....	14
1.3.1. Andrógenos.....	14
1.3.2. Tabagismo.....	15
1.3.3. Produtos cosméticos.....	16
1.3.4. Estresse.....	16
1.3.5. Dieta.....	16
1.4 Abordagem, investigação e diagnósticos diferenciais.....	16
1.5. Síndrome do ovário policístico.....	18
1.6. Tratamento tópico.....	19
1.6.1 Retinóides tópicos.....	19
1.6.2 Peróxido de benzoíla.....	19
1.6.3 Antibióticos tópicos.....	20
1.6.4 Dapsone.....	20
1.7. Antibióticos orais.....	21
1.7.1. Minociclina.....	21
1.7.2. Doxiciclina (subdose).....	22
1.8. Terapia hormonal.....	22
1.8.1 Contraceptivos orais combinados.....	22
1.8.2 Espironolactona.....	25
1.8.3 Ciproterona.....	26
1.8.4 Flutamida.....	26
1.9. Isotretinoína Oral.....	27

1.10. Corticóides.....	27
1.11. Terapia Adjuvante	27
1.11.1 Fototerapia e laser	27
1.11.2 Peeling.....	28
1.11.3 Procedimentos Mecânicos.....	28
1.12. Gestantes	29
1.13. Terapia de Manutenção.....	29
CONCLUSÃO.....	31
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUÇÃO

Acne na mulher adulta é definida como acne que acomete mulheres com mais de 25 anos.

Acne é uma doença da pele caracterizada pela presença de comedões e lesões inflamatórias (pápulas, pústulas e nódulos) na face, pescoço, ombros ou tronco.

Embora a alta prevalência de acne na população adolescente tenha contribuído para uma percepção de que a acne é uma doença que acomete adolescentes, acne permanece um problema significativo em muitos adultos. Dados epidemiológicos mostram que um número substancial de adultos acima de 25 anos tem acne, principalmente mulheres.

O agravamento da acne pode causar uma baixa autoestima, perda de autoconfiança, isolamento social e até mesmo depressão; além da possibilidade de deixar cicatrizes permanentes.

Uma abordagem completa deve ser feita realizando uma detalhada história clínica e exame físico apurado. Deve se questionar o uso de medicamentos, tabagismo, ciclo menstrual, e tratamentos já realizados para acne. É necessária uma abordagem no sentido de identificar sinais de hiperandrogenismo, pois a acne pode ser um sinal de uma doença endócrina oculta, como a Síndrome do Ovário Policístico (SOP).

OBJETIVOS

O objetivo geral será realizar uma revisão da literatura sobre acne na mulher adulta utilizando bases de dados eletrônicas, buscando as atualizações e novidades para tratamento dessa doença. Além de pesquisar na literatura questões a respeito da abordagem e exames diagnósticos.

Os objetivos específicos são:

- Discutir os atuais tratamentos disponíveis para a acne na mulher adulta.
- Analisar as sugestões terapêuticas de acordo com os artigos científicos recentes.
- Fornecer aos profissionais da saúde informações atualizadas e uteis sobre a acne, com a finalidade de melhorar a eficácia do tratamento dessa doença.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados Pubmed, Medline, Lilacs-Bireme, Scielo e Cochrane; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dez anos. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados em várias combinações: 1) Acne 2) mulher adulta; 3) Tratamento; 4) Terapia hormonal.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com a relevância.

1. DESENVOLVIMENTO

1.1 Epidemiologia

Acne pós-adolescente é definida quando ocorre em indivíduos com 25 anos ou mais. Ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens. (YENTZAR et al, 2010).

A prevalência da acne na mulher diminui acentuadamente com a idade. Embora a acne seja mais prevalente na idade de 16 anos (presente em quase 70 por cento dos indivíduos) e passa a declinar após a idade de 18 anos; aproximadamente metade das mulheres na faixa dos 20 anos, um quarto das mulheres na faixa dos 30 anos, e mais de 10 por cento das mulheres nos seus 40 anos, tinham acne clinicamente significativa (definida como mais do que quatro lesões inflamatórias ou comedões presentes em um lado da face). (PERKINS et al, 2012).

1.2. Características clínicas

Observação da acne na mulher adulta evidência a presença de dois grupos:

1. Acne persistente representa uma continuação da acne adolescente na idade adulta.
2. Acne de início tardio representa acne que ocorre pela primeira vez na idade adulta.

Pode ter como características a presença de lesões inflamatórias distribuídas no terço inferior da face; como ao redor do queixo, linha da mandíbula e região perioral. Pode ser acompanhada de uma exacerbação da acne pré-menstrual. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).



FIGURA 1: Paciente adulta com acne nodulocística afetando o queixo e linha da mandíbula, tendo também pápulas, pústulas e comedões.¹

Tal como acontece com acne em adolescentes, a acne em mulheres adultas geralmente se apresenta tanto como lesões de acne não inflamatórias (comedões) e lesões de acne inflamatórias (pápulas, pústulas e/ou nódulos). Acne apresentando-se com apenas lesões inflamatórias ou apenas não inflamatórias é menos comum. (DRÉNO et al, 2014).

A acne persistente é mais comum do que a acne de início tardio. (WILLIAMS; LAYTON, 2006). A gravidade da acne na mulher adulta é tipicamente leve para moderada. (CAPITANIO et al, 2010).

1.3. Patogêneses da acne na mulher adulta

A patogênese da acne em mulheres adultas é complexa, envolvendo andrógenos, além de outros fatores importantes como: a produção sebácea; obstrução folicular; *Propionibacterium acnes*; inflamação; alterações na diferenciação e queratinização folicular. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

1.3.1. Andrógenos

¹ Figura extraída de: Faranak Kamangar, BSc, and Kanade Shinkai. *Acne in the adult female patient: a practical approach*. International Journal of Dermatology, 2012, 51, 1162–1174, página 1164.

Andrógenos, são os hormônios esteróides que promovem características sexuais masculinas. Supõem-se que contribuem para o desenvolvimento da acne em mulheres. Os androgénos são capazes de estimular o crescimento de glândulas sebáceas da pele e estimulam o aumento da produção sebácea, características que podem contribuir para a formação da lesão. (YILDIZ, 2006).

O papel dos androgénos em mulheres adultas com acne tem sido bem documentado na literatura, e quatro observações clínicas destacam este papel importante:

Primeiro, os indivíduos insensíveis ao andrógeno não produzem sebo e não desenvolvem acne. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Segundo, condições de hiperandrogenismo, como a síndrome do ovário policístico, são associados com acne que é altamente responsiva a terapia hormonal. (LOLIS; BOWE; SHALITA, 2009).

Terceiro, a terapia hormonal com anticoncepcionais orais e medicamentos antiandrogênicos é efetiva para tratamento de acne, mesmo em mulheres com níveis normais de andrógenos. (LOLIS; BOWE; SHALITA, 2009).

Quarto, o aumento de DHEA é associado a um início de acne em meninas pré-menarca, e altos níveis na pré-menarca, podem predizer o desenvolvimento de uma acne mais severa na puberdade. DHEA elevado também correlaciona-se com acne clínica em um subgrupo de pacientes com síndrome do ovário policístico (SOP). (CHEN et al, 2011).

Andrógenos em mulheres derivam de três fontes: os ovários; glândulas suprarrenais; e por conversão periférica. Androgénos oriundos do ovário incluem a androstenediona e a testosterona, ao passo que as glândulas suprarrenais produzem dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona. Conversão periférica de androstenediona e DHEA também gera testosterona em mulheres. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Flutuações nos andrógenos durante o ciclo menstrual pode ser responsável por piora aguda cíclica, incluindo as exacerbações pré-menstruais da acne. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

1.3.2. Tabagismo

Vários estudos têm relacionado o tabagismo a acne na mulher adulta, incluindo um estudo que especificamente relacionou o tabagismo com a presença de lesões não inflamatórias da acne. (CAPITANIO et al, 2010).

Os efeitos da nicotina sobre a produção de sebo ou queratinização foram propostos como potenciais fatores de contribuição. (CAPITANIO et al, 2009).

1.3.3. Produtos cosméticos

O papel dos cosméticos na acne é continuamente debatido. Há uma evidência significativa que vários ingredientes cosméticos – particularmente *lanolins*, *petrolatum*, e certos óleos vegetais, levam a formação de comedões tanto em animais como em estudos em humanos. Entretanto, não foi encontrado correlação entre a duração do uso de cosméticos e a gravidade da acne. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

1.3.4. Estresse

O estresse é frequentemente reportado como um possível gatilho para acne em mulheres adultas. Os fatores emocionais levariam a acne por uma alteração no eixo adrenal-pituitária. Dessa forma, o estresse poderia estar associado a um aumento da produção adrenal de andrógenos e um subsequente estímulo de secreção sebácea e comedogênese. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

1.3.5. Dieta

De acordo com uma revisão sistemática de atualização entre 2011-2012, os autores concluíram que, por ora, um paciente com acne, pode ser aconselhado a limitar a ingestão diária de ingestão de leite enquanto estiver complementando sua dieta com cálcio e vitamina D. No entanto, os resultados devem ser tratados com cautela, recomendações estavam sendo feitos em um estudo observacional limitado, o que evidencia a necessidade de explorar a relação entre os produtos lácteos ou outros fatores dietéticos, como a carga glicêmica e acne em melhores estudos longitudinais. (BHATE; WILLIAMS, 2011-2012).

1.4 Abordagem, investigação e diagnósticos diferenciais

É importante realizar uma completa abordagem inicial para avaliação da acne e conhecer os diagnósticos diferenciais da acne na mulher adulta. A avaliação médica do paciente com acne deve consistir de uma história médica completa e exame físico apurado. As

informações devem incluir o uso de medicamentos e suplementos, a história social com perguntas específicas sobre o tabagismo, o uso de drogas, história menstrual (idade de início e regularidade, história de infertilidade), e tratamentos anteriores ou atuais para acne. Uma revisão completa dos sistemas é necessária para identificar sinais de hiperandrogenismo ou outro distúrbio endócrino. Enquanto limitações de tempo representam um desafio especial para coleta de informações necessárias, um questionário escrito pode servir como uma ótima ferramenta para aumentar a eficiência e para evitar perder pistas importantes de diagnóstico. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Os diagnósticos diferenciais mais comuns da acne na mulher adulta incluem: Rosácea; dermatite seborreica; acne cosmética; acne induzida por medicação (danazol, testosterona, progesterona, glicocorticóides, lítio, inibidor seletivo de recaptção de serotonina, isoniazida, fenitoína, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, quimioterapia); e hiperandrogenismo (incluindo SOP). (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Uma desordem endócrina subjacente, especialmente hiperandrogenismo, é uma consideração importante para o diagnóstico em qualquer paciente com acne, e um dado da história que é sugestivo, é a recorrência rápida de acne após um tratamento com isotretinoína. (NORMAN et al, 2007).

Sinais e sintomas de hiperandrogenismo incluem: amenorréia ou oligomenorréia (definido como menos de oito ciclos menstruais por ano), e virilização, evidenciado pelo engrossamento da voz, clitoromegalia, aumento da massa muscular, e diminuição do tamanho da mama. Sinais cutâneos de hiperandrogenismo incluem acne, hirsutismo, seborréia e alopecia. O hirsutismo é a manifestação mais comum (70-80%) e é altamente associada com níveis elevados de testosterona livre. Cerca de 70% das mulheres com hirsutismo têm hiperandrogenismo. Essas características devem levar a uma avaliação diagnóstica para uma desordem hormonal subjacente. A causa mais comum de hiperandrogenismo é SOP (80%), mas o diagnóstico diferencial inclui tumores secretores de andrógenos (glândula adrenal ou ovário), hiperplasia adrenal congênita não clássica e andrógenos exógenos (esteróides anabolizantes). (LOLIS; BOWE; SHALITA, 2009).

Exames de rastreio para uma desordem hormonal pode incluir o valor sérico de dehidroepiandrosterona (DHEA), testosterona total, testosterona livre, relação entre hormônio luteinizante (LH): hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina, androstenediona, e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Esses testes devem ser obtidos durante os dias 1 a 5 do ciclo menstrual. DHEA sérico e 17-hidroxiprogesterona podem ser usados para screening de uma fonte adrenal de excesso de produção de andrógeno. Uma fonte ovariana de

excesso de andrógeno pode ser suspeitada nos casos onde o nível de testosterona total é elevado. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

Tabela que sumariza os exames diagnósticos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

Tabela I. Exames para diagnóstico de desordens endócrinas na mulher com acne persistente

Causa	Investigação
Síndrome do ovário policístico	Testosterona total e livre, relação entre hormônio luteinizante: hormônio folículo-estimulante
Hiperplasia Adrenal Congênita	DHEA sérico, 17-hidroxiprogesterona
Síndrome de Cushing	Teste de supressão com dexametasona irá ajudar a identificar Síndrome de Cushing ou hiperplasia adrenal congênita
Tumores adrenais e ovarianos	Testosterona total e livre, DHEA

DHEA= dehidroepiandrosterona

1.5. Síndrome do ovário policístico

Estudos têm mostrado que o equilíbrio hormonal androgênico pode estar perturbado em algum grau em cerca de 50 a 75% de pacientes mulheres com acne. Síndrome do ovário policístico (SOP) tornou-se um dos distúrbios mais comuns em mulheres, afetando 5 a 10% na faixa etária reprodutiva. A doença manifesta-se como hirsutismo, obesidade, distúrbios menstruais, acne vulgaris, alopecia androgenética, aborto recorrente, infertilidade (anovulação). (ABDULLAH et al, 2013).

Em maio de 2003 em Rotterdam (Holanda) no encontro da European Society for Human Reproduction (ESHRE) e da American Society of Reproductive Medicine (ASRM), novos critérios para o diagnóstico da SOP foram sugeridos. Para confirmar o diagnóstico, dois destes três achados devem estar presentes: hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial), anovulação crônica (oligo ou amenorréia) e ovários policísticos (presença ao exame ecográfico de 12 ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro médio ou volume ovariano de 10³ cm ou mais (apenas um ovário é suficiente para o diagnóstico). (MARTINS et al, 2006).

1.6. Tratamento tópico

1.6.1 Retinóides tópicos

Retinóides tópicos são usados para tratamento de acne inflamatória e não inflamatória. Em mulheres adultas o retinóide tópico é recomendado para tratamento de acne comedonal leve e acne inflamatória leve/moderada. Agentes de terceira geração, como exemplo adapaleno, são geralmente melhores tolerados. (THIELITZ, 2008).

Os retinóides contribuem para normalizar a queratinização folicular e diminuem a coesividade dos queranócitos, resultando em uma redução da oclusão folicular e formação de microcomedões. (GRABER; ZAENGLIN; THIBOUTOT, 2006). Em adição a esse efeito direto dos retinóides na comedogênese, eles melhoraram o processo inflamatório por outros mecanismos, envolvendo a competição em um receptor de retinóide que transcreve uma proteína envolvida no processo inflamatório. (KANG; VOORHEES, 2008).

Além disso, os retinóides podem aumentar a penetração de outros medicamentos tópicos para acne. (THIELITZ et al, 2008). Múltiplos estudos demonstram a eficácia de retinóides tópicos no tratamento da acne vulgar. (EICHENFIELD et al, 2010).

Além de tratar a acne ativa, os retinóides aceleram a resolução da pigmentação pós-inflamatória. (KANG; VOORHEES, 2008). A apresentação tópica, também é útil como terapia de manutenção em pacientes que responderam bem ao tratamento inicial. (ALIREZAI et al, 2007). Eles causam irritação, pele seca e descamação da pele, efeitos mais notáveis durante o primeiro mês de uso. Mulheres adultas revelam serem mais propensas a ter irritação com uso de retinóides. Caso haja ocorrência de irritação, aplicar o retinóide esperando pelo menos 20 minutos após ter lavado e secado a face, pode ajudar. E se a irritação for um problema, diminuir a frequência para dias alternados ou a cada três dias. A frequência de aplicação poderá ser aumentada de acordo com a tolerância. (ZAENGLIN, 2008).

1.6.2 Peróxido de benzoíla

A pele de mulheres adultas exibe uma sensibilidade aumentada para irritação com retinóides tópicos e antibacterianos, porém é mais resistente aos efeitos irritativos do peróxido de benzoíla. Peróxido de benzoíla é um potente agente antimicrobiano que rapidamente destrói organismos bacterianos e leveduras. Ele proporciona uma boa eficácia contra lesões

inflamatórias superficiais, com rápida ação bacteriostática e possivelmente ação bactericida. E também tem a vantagem de não ser associado à resistência bacteriana e ser ativo contra ambas as cepas sensíveis e resistentes de *P. Acnes*. Além disso, peróxido de benzoíla pode ser combinado eficientemente com antibióticos tópicos e sistêmicos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

O aumento das concentrações de peróxido de benzoíla pode levar a um aumento da irritação da pele. A irritação pode aparecer como eritema, descamação, xerose, ardor ou sensações de queimadura. (BOWE; SHALITA, 2008).

Não parece haver nenhuma vantagem adicional de se utilizar dosagens mais elevadas de peróxido de benzoíla, e concentrações mais baixas, tais como 2,5% têm poucos efeitos colaterais irritativos. (BHATE; WILLIAMS, 2011-2012).

1.6.3 Antibióticos tópicos

Terapia com antibióticos tópicos contendo clindamicina ou eritromicina são disponíveis para tratamento de acne predominantemente inflamatória. (WILLIAMS; LAYTON, 2006). Eles agem reduzindo a concentração de *P. acnes* nos folículos sebáceos, conseqüentemente diminuindo o processo inflamatório. (LEYDEN; DEL ROSSO; WEBSTER, 2009). Eles não devem ser usados como monoterapia, devido ao início lento de resposta terapêutica e pelo potencial de resistência bacteriana se usado por longos períodos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

A eritromicina e clindamicina são muitas vezes usadas em concentrações de 2% e 1%, respectivamente. Esses dois antibióticos comprovadamente apresentam melhor eficácia do tratamento quando são combinados com retinóides ou peróxido de benzoíla. (LEYDEN; DEL ROSSO; WEBSTER, 2009).

1.6.4 Dapsone

A Dapsona 5% gel é um recente tratamento eficaz para acne vulgar. Tanto as lesões de acne inflamatória como não inflamatória melhoram com tratamento, porém com melhora mais acentuada em lesões inflamatórias. Um estudo de longo prazo de rótulo aberto de pacientes tratados com o mesmo regime de até 12 meses (em média 253 dias) encontraram uma redução nas lesões inflamatórias de 58%. (LUCKY et al, 2007).

1.7. Antibióticos orais

Múltiplos estudos têm demonstrado a eficácia de antibióticos orais no tratamento da acne e que podem ser uma alternativa para tratamentos de mulheres adultas com acne. A utilização desses medicamentos deve ser primariamente indicada em casos de acne inflamatória moderada para grave. Antibióticos orais devem ser prescritos por um tempo limitado para evitar a resistência antimicrobiana. De preferência, devem ser prescritos para uso diário por menos do que seis meses, com subsequente descontinuação assim que a acne melhore. (DEL ROSSO; KIM, 2009).

Embora os antibióticos sistêmicos não sejam recomendados como monoterapia, a combinação de antibióticos sistêmicos com terapias tópicas pode apresentar efeitos sinérgicos, acelerando assim a resposta e diminuindo a duração da terapia. (OCHSENDORF F, 2006).

A adição de peróxido de benzoíla ajuda a limitar o potencial para desenvolvimento de resistência bacteriana. (NEWMAN et al, 2011).

O grupo das tetraciclina é recomendado como antibiótico sistêmico de primeira escolha para terapia em mulheres adultas, em combinação com peróxido de benzoíla 2,5 a 5%. (DRENO et al, 2013).

Tetraciclina de segunda geração, tais como linciciclina e doxiciclina estão associados com menos interações alimentares e, melhora da aderência do paciente devido ao seu regime de dosagem única diária. (JOHNSON; NUNLEY, 2000).

O uso de eritromicina deve ser restringido a menos do que um mês, devido ao surgimento freqüente de cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina. (DRENO et al, 2013).

Um retinóide tópico pode ser utilizado no início do tratamento com um antibiótico oral. (THIBOUTOT et al, 2009).

1.7.1. Minociclina

Minociclina é eficaz no tratamento da acne moderada a grave, mas não tem superioridade sobre outras terapias comumente usadas. Minociclina está associado com uma reação lúpus-símile, e tem um pior perfil de efeitos colaterais. A minociclina tem um início mais rápido de ação, mas esta eficácia não é sustentada e o efeito do tratamento não dura mais do que a de outras tetraciclina. (BHATE; WILLIAMS, 2011-2012).

1.7.2. Doxíciclina (subdose)

O tratamento de pacientes com acne moderada, utilizado 20 mg ou 100 mg de doxíciclina duas vezes por dia, exibiram numericamente reduções semelhantes em lesões inflamatórias de acne, evidenciado em um estudo randomizado com 100 pacientes (TOOSSI et al, 2008).

1.8. Terapia hormonal

1.8.1 Contraceptivos orais combinados

Contraceptivos orais combinados contêm um estrógeno (etinilestradiol) e um progestágeno. O uso de contraceptivos orais combinados resulta em diminuição da secreção das gonadotrofinas (hormônio luteinizante [LH] e hormônio folículo-estimulante [FSH]). Isso bloqueia a ovulação e bloqueia a liberação de LH, diminuindo a produção ovariana de andrógenos. Estrógeno também provoca um aumento na síntese hepática de Globulina Ligadora de Hormônio Sexual (SHBG), que se liga a testosterona livre, tornando-a indisponível para ser transformada em dihidrotestosterona ou para se vincular ao receptor de andrógeno. Alguns tipos de progestágenos podem inibir a 5-alfa-redutase, que converte a testosterona em dihidrotestosterona que é o mais potente e ativo andrógeno na pele. (HARPER, 2009).

Os medicamentos principais da terapia hormonal para acne são os contraceptivos orais combinados e a espirolactona. Contraceptivo oral combinado é o tratamento que tem a maior quantidade de dados em suporte de eficácia e, normalmente, é a escolha inicial para tratamento hormonal. (AROWOJOLU, 2012).

Contraceptivos orais com progestágenos antiandrogênicos são uma subclasse dos contraceptivos orais combinados. Incluem agentes que contêm acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, drospirenona e dienogeste. (HUBER; WALCH, 2006).

Um contraceptivo oral contendo etinilestradiol 30 mcg / dienogest 2 mg foi superior ao placebo em um ensaio randomizado. (PALOMBO-KINNE et al, 2009).

Um contraceptivo oral contendo etinilestradiol 30 ug mais drospirenona 3 mg (Yasmin®) foi testado em um estudo multicêntrico, comparado com 35 µg etinilestradiol mais 2 mg de acetato de ciproterona (Diane-35). As lesões totais de acne foram reduzidas nos dois grupos. Ambos os tratamentos resultaram em redução da produção de sebo e redução do

crescimento de pêlos no lábio superior e queixo, bem como um aumento de três vezes na SHBG com diminuição concomitante dos níveis de andrógenos e hormônio luteinizante. (TOBECHI et al 2009).

Um contraceptivo oral recentemente disponível combina etinilestradiol 20 ug mais 3mg drospirenona (Yaz®). A drospirenona é um progestágeno que tem propriedades antiandrogenicas. O Tratamento com Yaz® demonstrou reduções significativas na contagem de lesões totais, e significativa redução nos níveis séricos de testosterona livre e androstenediona e aumento dos níveis de SHBG. (MALONEY et al, 2008).

Os resultados da primeira meta-análise comparando a eficácia da terapia com contraceptivo oral combinado e terapia com antibiótico oral, sugerem uma eficácia semelhante para o tratamento de acne. A terapia antibiótica pareceu induzir uma resposta mais rápida do que o tratamento contraceptivo oral. No entanto, os resultados desse estudo sugerem uma eficácia semelhante de contraceptivos orais e antibióticos orais ao fim de seis meses e apoia os contraceptivos orais como terapias eficazes para acne. (KOO; PETERSEN; KIMBALL, 2014).

Entre as mulheres com níveis de andrógenos normais, a terapia hormonal é normalmente usada para adolescentes pós-menarca e adultos do sexo feminino com acne moderada a grave que não planejam engravidar e que não podem ser geridos de forma eficaz com terapia tópica. A experiência clínica sugere que a terapia hormonal pode ser particularmente eficaz em mulheres adultas que apresentam acne inflamatória envolvendo a face inferior e pescoço e exacerbação pré-menstrual da acne. (RICH, 2008).

Tabela II. Indicações e contraindicações da terapia hormonal na acne

	COC	Espironolactona
Indicações:		
Quando um contraceptivo oral é desejado	X	
Durante o tratamento com isotretinoína oral	X	
Na mulher, como uma alternativa quando são necessários cursos repetidos de isotretinoína	X	X
Mulher com grave exacerbação pré-menstrual	X	X
Mulher com acne não respondendo a terapia convencional	X	X
Síndrome do ovário policístico	X	X
Mulher com sinais clínicos de hiperandrogenismo, como alopecia androgénica, seborréia, acne, hirsutismo)	X	X
Hiperandrogenismo ovariano confirmado	X	X
Hiperandrogenismo adrenal confirmado	X	X
Contraindicações:		
Gravidez	X	X
Amamentação	X	X
<6 meses de pós-parto	X	
História de acidente vascular cerebral	X	
História de infarto agudo do miocárdio	X	
Tabagismo com idade maior que 35 anos	X	
Hipertensão não controlada (PAS >160, PAD < 100	X	
História de migrânea com sintomas focais/aura	X	
História de migrânea e idade maior que 35 anos	X	
História prévia ou atual de câncer de mama	X	
Hipercolesterolemia (LDL > 160	X	
Diabetes e idade maior que 35 anos	X	
Insuficiência Renal, Insuficiência Hepática	X	X
Hepatite Viral ou Cirrose	X	
Tumor hepático (qualquer tipo)	X	
Previsão de cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (contraindicação relativa por ser um fator de risco para trombose venosa profunda	X	

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica;

Tabela II: (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Contraindicações para Contraceptivos Orais são vistas na tabela II. Contraindicações consideráveis incluem fatores de risco para eventos trombóticos vasculares. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Contraceptivos orais contendo menos do que 50 microgramas de etinilestradiol tem sido associado a uma elevação de risco de 04 vezes para desenvolvimento de tromboembolismo em mulheres. The World Health Organization (WHO) estabelece que o risco de tromboembolismo em contraceptivos orais combinados contendo menos do que 50 microgramas de etinilestradiol não é relacionado à dose. Questionar os pacientes sobre história pessoal ou familiar de eventos tromboembólicos é essencial. (HARPER, 2009).

Médicos devem ficar atentos e aconselhar os pacientes a respeito de fatores de risco cardiovascular como tabagismo, diabetes e hipertensão. Outras contraindicações incluem pacientes de qualquer idade com migrânea com aura ou mulheres com mais de 35 anos com história de migrânea. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) está associado principalmente a fatores de risco como hipertensão não controlada, cigarro e migrânea. Alguns estudos demonstraram não haver aumento de risco de AVC em pacientes com pressão arterial controlada em uso de COC com dose de etinilestradiol menor do que 50 microgramas. Outros estudos mostraram que mulheres com menos de 35 anos usando COC não estão sobre risco aumentado de AVC. (HARPER, 2009).

A associação de câncer de mama em usuárias de contraceptivos orais combinados continua controversa. A história de câncer de mama atual ou prévio é atualmente uma contraindicação para uso de COC. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Contraceptivos orais combinados são fortemente contraindicados em mulheres com mais de 35 anos que fumam. No entanto, a OMS relata que os contraceptivos orais combinados não estão associados a um aumento do risco de infarto do miocárdio em mulheres saudáveis, não tabagistas, sem diabetes e hipertensão, em qualquer idade. (HARPER, 2009).

Contraceptivos orais combinados são eficazes no tratamento de acne não inflamatório e acne inflamatória, e não foi encontrada nenhuma evidência de que os contraceptivos orais combinados contendo ciproterona foram mais eficazes do que outros COC para acne.

Mais estudos comparando os COC são necessários, e também ensaios comparando com outros CCOs com terapia tópica e outros tratamentos orais. (BHATE; WILLIAMS, 2014).

1.8.2 Espironolactona

Espironolactona é um antagonista de aldosterona (diurético poupador de potássio), um antiandrogênico e progestágeno fraco. Ela inibe competitivamente o receptor de andrógenos em doses mais elevadas, e inibe a atividade da 5-alfa redutase em menor extensão. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

Os contraceptivos orais e espironolactona são sinérgicos e podem aumentar as taxas de resposta em 75% com o uso desta combinação. Por via oral, a dose recomendada é de 50-100 mg após a refeição, mas muitos pacientes mostram resposta com uma dose mais baixa de 25 mg uma vez ou duas vezes por dia. Os efeitos colaterais incluem sensibilidade mamária, ciclos menstruais irregulares, e alterações nos eletrólitos (hipercalcemia observada com doses elevadas). É contraindicada durante a gravidez, uma vez que tem sido relatado que pode causar hipospádia no feto do sexo masculino. Pode induzir ginecomastia e é contraindicada em mulheres com risco aumentado de câncer de mama. (LAKSHMI, 2013). Dessa forma é aconselhável ser administrada em conjunto com um contraceptivo oral, até mesmo devido as irregularidades menstruais que podem ocorrer durante o tratamento. (GEORGE; CLARKE; THIBOUTOT, 2008).

1.8.3 Ciproterona

Ciproterona é um progestágeno antiandrogênico que bloqueia o receptor de andrógeno. É combinado em pílulas anticoncepcionais com estrógeno (Diane® 35). O Tratamento frequentemente requer seis meses até que uma resposta considerável seja percebida. Ciproterona isoladamente tem demonstrado ser efetiva numa dosagem de 50-100mg/dia para acne e hirsutismo em estudos científicos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

1.8.4 Flutamida

Flutamida bloqueia o receptor de andrógeno e é aprovado para tratamento de câncer de próstata. Em mulheres com acne e hirsutismo tem sido usado na dose de 250mg 2x ao dia em combinação com anticoncepcionais. Dosagens maiores que 500mg por dia tem sido associado a 1-5% de risco de hepatotoxicidade e o monitoramento da função e enzimas hepáticas é necessário em todas as dosagens. Assim como todos antiandrogênicos a gravidez deve ser evitada pelo risco de feminização de fetos masculinos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

1.9. Isotretinoína Oral

Isotretinoína é um retinóide oral usado para tratamento da acne grave, nódulo-cística e conglobata, e quadros de acne resistente a outras formas de tratamento. Entre 1922 e 2000 seu uso cresceu 250%, o que pode ser atribuído por sua amplamente conhecida eficácia na acne grave refratária, e na taxa de remissão a longo prazo, que tem sido reportada em torno de 70 a 90%. A eficiência da isotretinoína está em atingir múltiplos fatores na patogênese da acne. Isotretinoína reduz a secreção de sebo, diminuiu o tamanho da glândula sebácea, previne o desenvolvimento dos comedões, diminui a colonização pelo *P. acnes*, possui propriedades anti-inflamatórias e reduz os níveis de metaloproteinases no sebo. (NEWMAN et al, 2011).

É inicialmente prescrita na dose de 0.5 mg/kg/dia no primeiro mês de tratamento, e subsequentemente pode ser aumentada para 1mg/kg/dia. Dosagem pode ser uma ou duas vezes ao dia. A dose acumulativa total padronizada é de 120-150mg/kg, atingida entre 04 a 06 meses (comumente com uma duração de tratamento de 20 semanas). (STRAUSS et al, 2007).

Embora a isotretinoína seja um dos tratamentos mais efetivos para acne, é importante lembrar que está associada a uma série de efeitos adversos com diferentes níveis de gravidade. (NEWMAN et al, 2011).

1.10. Corticóides

Corticóide em baixa dose (2,5 – 5mg/dia) pode suprimir a produção adrenal de andrógenos. Eles são indicados para pacientes que tem um elevado DHEA sérico ou nível aumentado de 17- hidróxiprogesterona associado a uma de deficiência de 11 ou 21-hidroxilase. Uma combinação de corticosteróides e estrógenos tem sido usada para acne recalcitrante em mulheres, baseado na inibição da produção sebácea. Ocasionalmente, injeções intralesionais de corticosteroides (triancinolona) são efetivas para uma melhora mais rápida no tratamento de nódulos inflamatórios na acne nodular grave. (NEWMAN et al, 2011).

1.11. Terapia Adjuvante

1.11.1 Fototerapia e laser

Fototerapia e laser inclui lasers, LED Azul, LED vermelho, luz intensa pulsada, e terapia fotodinâmica, usando ou não um agente fotossensibilizante (ácido 5-aminolevulínico [5-ALA] ou metilaminolevulinato [MAL]). (DRENO et al, 2013).

Evidências atuais sugerem que a fototerapia é melhor usada como um tratamento adjuvante, e, portanto, não é recomendada como tratamento de primeira linha para acne na mulher adulta. (THIBOUTOT et al, 2009).

Estudos revelam que terapia fotodinâmica apresenta resultados mais consistentes na acne inflamatória, com melhora de até 68% para ALA, MAL and LED vermelho. (HAEDERSDAL; TOGSVERD-BO; WULF, 2007).

Benefícios crescentes são observados com tratamentos múltiplos. (ONG; BASHIR, 2012).

1.11.2 Peeling

Peelings de ácido glicólico tem sido relatado como um tratamento adjunto que promove uma rápida melhora na acne comedonal quando realizado em mulheres 13-40 anos. (WILLIAMS; LAYTON, 2006).

O ácido salicílico e ácido glicólico teve um benefício significativo no tratamento da acne comedonal em quatro estudos, com redução de comedões que variam entre 35-50%, embora na maior parte destes estudos, os participantes foram autorizados a usar outros medicamentos para acne juntamente com os peelings. (BHATE; WILLIAMS, 2011-2012).

Uma revisão de 13 estudos encontraram evidências que apoia a utilização de peelings superficiais como terapia adjuvante ou em terapia de manutenção. O ácido glicólico (30, 35, 50 ou 70%), ácido salicílico (20-30%) e solução de Jessner são recomendados para o tratamento da acne leve a moderada na mulher adulta. (DRENO et al, 2013).

Pelos estudos há evidência de que os peelings são seguros, mas há poucos dados para apoiar isso. É necessário mais estudos para investigar como os peelings são comparados com terapias para acne mais tradicionais, e se ocorre qualquer efeito sinérgico. (BHATE; WILLIAMS, 2011-2012).

1.11.3 Procedimentos Mecânicos

Procedimentos mecânicos incluem a extração do comedão, cauterização e dermoabrasão. Um recente estudo em mulheres adultas com acne pré-menstrual descobriu que

a extração do comedão no momento da ovulação, pode contribuir para uma redução em lesões inflamatórias. (STEVENTON, 2011).

1.12. Gestantes

O tratamento de acne na gestante ou em mulheres tentando engravidar merece considerações especiais. A segurança de tratamentos tópicos ou tratamentos sistêmicos tem que ser cuidadosamente considerada. (KAMANGAR; SHINKAI, 2012).

Se possível, o tratamento durante o primeiro trimestre de gravidez deve ser evitado, ou um tratamento com o perfil mais seguro baseado em evidência deve ser utilizado. (MURASE, 2011).

Em pacientes que não estão grávidas, mas que estão planejando engravidar uma terapia tópica com ácido azelaico (15% ou 20%) ou peróxido de benzoila é sugerida como monoterapia. Uma alternativa seria o tratamento tópico com eritromicina mais peróxido de benzoila ou zinco. Não há adequados estudos em mulheres grávidas, entretanto, nenhum efeito deletério sobre o feto foi relatado durante duas décadas de experiência clínica com ácido azelaico tópico (15% ou 20%). Para casos graves de acne ou em pacientes não controlados com terapia tópica, antibióticos (eritromicina ou clindamicina) ou corticóides, podem ser usados, depois da avaliação do risco-benefício, após o primeiro trimestre de gestação. (DRENO et al, 2013).

1.13. Terapia de Manutenção

A terapia de manutenção é necessária para minimizar a probabilidade de recaída após o tratamento em que as recorrências de acne são frequentes. Fatores como a eficácia, tolerabilidade e adesão do paciente devem ser levados em conta quando se considera a duração da terapia de manutenção. Retinóides tópicos como adapaleno 0,1% ou tazarotene 0,1% são recomendados como terapia de manutenção de primeira linha para acne da mulher adulta, com ácido azelaico 15 ou 20% como alternativa. Antibióticos tópicos ou sistêmicos não são recomendados como terapia de manutenção. (DRENO et al, 2013).

Além da capacidade de combater a acne ativa através propriedades comedolíticas e anti-inflamatória, os retinóides tópicos têm um papel preventivo através da inibição da

formação do microcomedão, a lesão precursora na acne vulgar. (THIELITZ; SIDOU; GOLLNICK, 2007).

Para alguns pacientes, a monoterapia com um retinóide tópico pode não ser suficiente para sustentar melhora clínica. Nestes casos, um peróxido de benzoíla contendo agente antimicrobiano pode ser adicionado ao regime de tratamento. (POULIN et al, 2011).

A resposta ao tratamento da acne pode ser lenta; portanto, para incentivar a adesão, os pacientes devem ser informados sobre o período de tempo necessário para atingir melhora em qualquer tratamento. (SMITH et al, 2008). Em adição, simplificar esquemas com combinações de dose fixa também pode resultar em melhor adesão. (YENTZER et al, 2009).

Possíveis efeitos colaterais devem ser explicados de forma proativa. Desta forma, os pacientes podem ser totalmente engajados na tomada de decisão sobre a melhor terapia para eles. (DRENO et al, 2013).

CONCLUSÃO

Acne afeta um grande número de mulheres adultas e pode estar associada a um considerável impacto negativo no bem-estar geral.

Na fase adulta, a acne tem diferenças em relação à acne em adolescentes, e dessa forma, demanda uma abordagem diferente para o tratamento.

O excesso de produção sebácea pode ser resultado de um aumento nos níveis de circulação de andrógenos e/ou um aumento da produção local de andrógenos. Sendo importante procurar e perguntar por sintomas e sinais de hiperandrogenismo e excluir uma anormalidade endócrina oculta (exemplo: Síndrome do Ovário Policístico) através de uma completa história clínica, exame físico e se necessário investigação laboratorial ou por imagem.

Os princípios do tratamento da acne na mulher adulta não diferem acentuadamente do tratamento da doença na adolescência. Entretanto, há algumas diferenças que devem ser de conhecimento dos médicos, inclusive o fato de que a acne pode ser refratária, de difícil tratamento.

Uma terapia que combine a segunda geração de tetraciclinas orais com tratamento tópico com retinóides e/ou peróxido de benzoíla pode ser utilizada em mulheres adultas. A terapia hormonal é efetiva, mesmo quando os níveis de andrógenos são normais. Anticoncepcionais orais podem ser úteis, devendo o médico conhecer as indicações e contraindicações para uso dos contraceptivos orais combinados como terapia hormonal para acne.

Alguns casos refratários ou de maior gravidade podem necessitar de tratamento com isotretinoína oral.

É necessário reconhecer que a acne leva a um significativo prejuízo na qualidade de vida de mulheres adultas. Dessa forma, é vital que o médico tenha conhecimentos amplos e atualizados para tentar identificar o melhor tratamento personalizado para cada tipo de paciente.

BIBLIOGRAFIA

ALIREZAI, M; GEORGE, S. A; COUTTS, I, et al. **Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline.** Eur J Dermatol 2007; 17:45.

AROWOJOLU, A.O; GALLO, M. F; LOPEZ, L.M; GRIMES, D. A. **Combined oral contraceptive pills for treatment of acne.** Cochrane Database Syst Rev., 2012; 6: CD004425.

ASCENSO, A; MARQUES, H. C. **Acne in the adult.** Mini Rev Med Chem, 2009; 9: 1–10.

BOWE, W. P; SHALITA, A. R. **Effective over-the-counter acne treatments.** Semin Cutan Med Surg., 2008; 27(3):170.

CAPITANIO, B; SINAGRA, J. L; BORDIGNON, V; et al. **Underestimated clinical features of postadolescent acne.** JAm Acad Dermatol, 2010; 63:782.

CAPITANIO, B; SINAGRA, J. L; OTTAVIANI, M; et al. **Acne and smoking.** Dermatoendocrinol, 2009; 1:129.

CHEMBOLLI, Lakshmi. **Hormone therapy in acne.** Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, May-June 2013, Vol 79, p. 322-337

CHEN, M. J; CHEN, C. D; YANG, J. H; et al. **High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome.** Human Reprod, 2011; 26: 227–234.

WILLIAMS, Christina; LAYTON, Alison, M. **Persistent Acne in Women Implications for the Patient and for Therapy.** Am J Clin Dermatol, 2006; 7 (5): 281-290.

DEL ROSSO, J. Q; KIM, G. **Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris.** Dermatol Clin. 2009; 27(1):33.

DRENO, B; A. Layton, C.C. Zouboulis, J.L. Lopez-Estebanz, A. Zalewska-Janowska, E. Bagatin, V.A. Zampeli, Y. Yutskovskaya, J.C. Harper⁸. **Adult female acne: a new paradigm.** J EADV, 2013, 27, 1063–1070.

DRENO, B; THIBOUTOT, D; LAYTON, A. M; et al. **Largescale international study enhances understanding of na emerging acne population: adult females.** J Eur Acad Dermatol Venereol 2014.

EICHENFIELD, L. F; JARRATT, M; SCHLESSINGER, J; KEMPERS, S; MANNA, V; HWA, J; LIU, Y; GRAEBER, M. **Adapalene Lotion Study Group J Drugs Dermatol.** 2010; 9(6):639.

KAMANGAR, Faranak; SHINKAI, Kanade. **Acne in the adult female patient: a practical approach.** International Journal of Dermatology, 2012, 51, 1162–1174

Fernandez [Graber] EM, Zaenglein A, Thiboutot D. Acne Treatment Methodologies. In: Cosmetic Formulation of Skin Care Products, Taylor and Francis Group, New York 2006. p.273.

GEORGE, R; CLARKE, S; THIBOUTOT, D. **Hormonal therapy for acne.** Semin Cutan Med Surg, 2008; 27:188.

HAEDERSDAL, M; TOGSVERD-BO, K; WULF, H. C. **Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris.** J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007; 22: 267–278.

HEBER, J; WALCH, K. **Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses.** Contraception, 2006; 73:23.

JOHNSON B. A; NUNLEY, J. R. **Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris.** Am Fam Physician, 2000; 62: 1823–1830.

JULIE, C. Harper. **Should dermatologists prescribe hormonal contraceptives for acne?** Dermatologic Therapy, Vol. 22, 2009, 452–457

K. BHATE; H. C. Williams. **What's new in acne? An analysis of systematic reviews.** Clinical and Experimental Dermatology, 2011–2012. (2014) 39, 273–278

KANG S; VOORHEES J. J. **Topical retinoids.** In: Fitzpatrick's. Dermatology in General Medicine, 7th ed, Wolff Goldsmith LA, Katz SI, et al (Eds), McGraw Hill, New York 2008. p.2106.

KOO E. B; PETERSEN, T. D; KIMBALL A. B. **Metaanalysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris.** J Am Acad Dermatol, 2014; 71:450.

LEYDEN, J. J; DEL ROSSO; J. Q; WEBSTER, G. F. **Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: a status report.** Dermatol Clin, 2009; 27:1.

LOLIS, M. S; BOWE, W. P; SHALITA, A. R. **Acne and systemic disease.** Med Clin North Am, 2009; 93: 1161–1181.

LUCKY, A. W; MALONEY, J. M; ROBERTS, J; et al. **Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and of long-term (1 year) treatment.** J Drugs Dermatol 2007; 6:981.

MALONEY, J. M; DIETZE, P, Jr; WATSON, D; et al. **Treatment of acne using a 3milligram drospirenone/20microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol, 2008; 112:773.

MARISSA, D. Newman; WHITNEY, P. Bowe; CAROL, Heughebaert; ALAN, R. Shalita. **Therapeutic Considerations for Severe Nodular Acne.** Am J Clin Dermatol, 2011; 12(1): 7-14

MURASE, J. **Fulfilling great expectations: caring for new mothers and mothers-to-be American Academy of Dermatology 69th Annual Meeting.** New Orleans, LA, 2011.

NEWMAN, M. D.; BOWE, W. P; HEUGHEBAERT, C. et al. **Therapeutic considerations for severe nodular acne.** Am J Clin Dermatol, 2011; 12: 7–14.

NORMAN, R. J., et al. **Polycystic ovary syndrome.** Lancet, 2007; 370: 685–697.

OCHSENDORF, F. **Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris.** J Dtsch Dermatol Ges, 2006; 4: 828–841.

ONG, M. W. S; BASHIR, S. **Fractional Laser Resurfacing for Acne Scars: A Review.** Br J Dermatol, 2012; 166: 1160–1169.

PALOMBO-KINNE, E; SCHELLSCHMIDT, I; SCHUMACHER, U; GRÄSER, T. **Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate.** Contraception 2009; 79:282.

PERKINS, A. C.; MAGLIONE, J; HILLEBRAND, G. G; et al. **Acne vulgaris in women: prevalence across the life span.** J Womens Health (Larchmt), 2012; 21:223.

POULIN, Y; SANCHEZ, N. P; BUCKO, A. **6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results randomized controlled trial.** Br J Dermatol, 2011; 164:1376.

RICH, P. **Hormonal contraceptives for acne management.** Cutis, 2008; 13.

SMITH, R. N; BRAUE, A; VARIGOS, G. A; et al. **The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides.** J Dermatol Sci 2008; 50: 41–52

STEVENTON, K. **Expert opinion and review article: The timing of comedone extraction in the treatment of premenstrual acne—a proposed therapeutic approach.** Int J Cosmet Sci, 2011; 33: 99–104.

STRAUSS, J. S; KROWCHUK, D. P; LEYDEN, J. J; LUCKY, A. W; et al. **Guidelines of care for acne vulgaris management.** J Am Acad Dermatol, 2007; 56(4):651.

THIBOUTOT, D; GOLLNICK, H; BETTOLI, V; 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.

THIELITZ, A; ABDEL-NASER, M. B; FLUHR, J. W; et al. **Topical retinoids in acne an evidence-based overview.** J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 1023–1031.

THIELITZ, A; SIDOU, F; GOLLNICK, H. **Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%.** J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007; 21:747.

TOBECHI L. EBEDE, MD; EMILY L. ARCH, MD; DIANE BERSON, MD. **Hormonal Treatment of Acne in Women.** (J Clin Aesthetic Dermatol. 2009;2(12):16–22.)

TOOSSI, P; FARSHCHIAN, M; MALEKZAD, F; et al. **Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne.** J Drugs Dermatol, 2008; 7:1149.

MARTINS, Wellington de Paula; FRANCISCO, Mauad-Filho; et al. **Síndrome dos Ovários Policísticos.** FEMINA, 2006 vol. 34 nº 10, p. 659-665.

YENTZER, B. A; ALIKHAN, A; TEUSCHLER, H; et al. **An exploratory study of adherence to topical benzoyl peroxide in patients with acne vulgaris.** J Am Acad Dermatol, 2009; 60: 879–880.

YENTZER, B. A, HICK, J; REESE, E. L; et al. **Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology.** Cutis, 2010; 86:94.

YILDIZ, B. O. **Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006; 20:167.

ZUBAIR, Abdullah; QAZI, Masood; IFFAT, Hassan; OMAR, Kirmani. **Hormonal profile and polycystic ovaries in women with acne vulgaris.** Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 2013, Vol 79, 422-423.

ZAENGLEIN, Andrea L. **Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris.** Semin Cutan Med Surg, 2008; 27(3):177.