



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA BENTO VENTURA LUÍS

Acne Feminina Tardia: Um Desafio Terapêutico

REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA, PROFESSOR DOUTOR

JANEIRO/2023

Artigo de revisão

Título: *Acne Feminina Tardia: Um desafio terapêutico*

Autor: Ana Rita Bento Ventura Luís

Orientador: Ricardo José David Costa Vieira

Afiliação:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: anaritaluis99gmail.com

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: ricardo.jdc.vieira@gmail.com; Morada: Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000 – 548 Coimbra

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMO | 5 |
| ABSTRACT | 7 |
| GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS | 9 |
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 11 |
| 3. DESENVOLVIMENTO | 12 |
| 3.1 EPIDEMIOLOGIA | 12 |
| 3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA..... | 13 |
| 3.3 FISIOPATOLOGIA | 17 |
| 3.3.1 <i>Alterações do sebo</i> | 18 |
| 3.3.2 <i>Colonização de bactérias</i> | 18 |
| 3.3.3 <i>Hiperqueratinização folicular</i> | 19 |
| 3.3.4 <i>Processos imuno-inflamatórios</i> | 19 |
| 3.3.5 <i>Predisposição genética</i> | 19 |
| 3.3.6 <i>Dieta</i> | 19 |
| 3.3.7 <i>Hormonas</i> | 20 |
| 3.3.8 <i>Doenças endócrinas</i> | 21 |
| 3.3.9 <i>Medicamentos</i> | 22 |
| 3.3.10 <i>Stress, cansaço e alterações na qualidade do sono</i> | 22 |
| 3.3.11 <i>Tabaco</i> | 23 |
| 3.3.12 <i>Produtos Cosméticos – Maquilhagem</i> | 23 |
| 3.4 TRATAMENTO..... | 24 |
| 3.4.1 <i>Tratamentos tópicos</i> | 24 |
| 3.4.2 <i>Tratamentos sistémicos</i> | 29 |
| 3.4.3 <i>Tratamentos adjuvantes</i> | 38 |
| 3.4.4 <i>Tratamentos de manutenção</i> | 40 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.4.5 | <i>Tratamentos na gravidez</i> | 40 |
| 3.4.6 | <i>Relação médico-doente</i> | 41 |
| 3.5 | DESENVOLVIMENTO – ABORDAGEM ESPECÍFICA DA ACNE FEMININA TARDIA | 42 |
| 4. | CONCLUSÃO | 45 |
| 5. | AGRADECIMENTOS | 47 |
| 6. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |

RESUMO

Introdução: A acne é uma doença inflamatória crônica e imunomediada que afeta a unidade pilossebácea e incide sobretudo na população adolescente. A identificação desta patologia na população feminina com mais de 25 anos deu origem a um novo subtipo de acne, a acne feminina tardia cuja prevalência varia entre os 12 e os 54%. Pode ser dividida em três subtipos: acne persistente, acne de início tardio e acne recorrente. Independentemente do subtipo, caracteriza-se por uma evolução prolongada com recidivas frequentes. A apresentação clínica caracteriza-se pela presença de lesões inflamatórias e não inflamatórias com uma distribuição em U na face. A forma como a doença afeta a qualidade de vida das doentes varia de caso para caso, não estando diretamente relacionada com a gravidade da doença. A fisiopatologia é multifatorial e, os principais fatores envolvidos são: as alterações na excreção de sebo, a colonização bacteriana, a hiperqueratinização folicular, a ativação crônica do sistema imune inato e as alterações hormonais. Tendo em conta as suas características distintas, é necessária uma abordagem terapêutica dirigida.

Materiais e Métodos: Para a elaboração deste trabalho foram consultados estudos de caso, estudos retrospectivos, estudos prospetivos e artigos de revisão obtidos com recurso à plataforma PubMed. Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura.

Desenvolvimento: O tratamento da acne feminina tardia é desafiante e pode ser feito com recurso a agentes tópicos ou sistémicos, bem como a várias terapias adjuvantes. Dentro das opções tópicas, destacam-se os retinóides, o peróxido de benzoílo, o ácido azelaico e os antibióticos. Relativamente às abordagens sistémicas, podemos recorrer a antibióticos, isotretinoína e terapias hormonais (inibidores da síntese dos androgénios e bloqueadores dos recetores dos androgénios). Além destas opções, o tratamento pode ser complementado com recurso a produtos cosméticos e a outras terapias adjuvantes. Trata-se de uma doença com recidivas frequentes pelo que será necessário um tratamento de manutenção prolongado. Uma boa relação médico-doente desempenha um papel fundamental no sucesso terapêutico, sobretudo através da educação da doente para esta patologia, garantindo, assim, a máxima adesão terapêutica.

Conclusão: A acne feminina tardia é uma doença com características distintas da acne que afeta tipicamente o adolescente. A apresentação clínica e a fisiopatologia são complexas e ainda não se encontram totalmente compreendidas. Dado as suas características particulares é necessário uma abordagem terapêutica individualizada, com recurso à utilização de agentes em monoterapia ou combinados entre si. Pode ser necessário recorrer a várias combinações de fármacos a fim de encontrar o tratamento que mais se

adequa a cada doente. A educação do doente deve ser transversal a todas as fases de tratamento.

Palavras-chave: Acne, Acne Feminina Tardia, Tratamento tópico, Tratamento sistémico, Dermatologia

ABSTRACT

Introduction: Acne is an inflammatory, chronic and immune-mediated disease of the pilosebaceous unit, highly prevalent in adolescents. This pathology was identified in an increasing number of women with more than 25 years old, becoming a new disease, Adult Female Acne. This disease's prevalence varies between 12 and 54%. It can be divided into three subtypes: persistent acne, late-onset acne and recurrent acne. Regardless of the subtype, the disease has prolonged evolution with frequent relapses. The clinical presentation is characterized by the presence of inflammatory and non-inflammatory lesions in the U-zone. This disease affects the quality of life of the patients, but the impact is not directly related to acne severity. The pathophysiology is multifactorial, with the main factors involved being changes in sebum excretion, bacterial colonization, follicular hyperkeratinization, chronic activation of the innate immune system and hormonal changes. Due to its distinct characteristics, an individualized therapeutic approach is necessary.

Materials and Methods: In order to prepare this review, there have been consulted case series, retrospective studies, prospective studies, and review articles obtained using the platform Pubmed. After careful and critical analysis of the selected references, the present literature's revision was drawn up.

Development: Both topical and systemic options are available for the treatment of adult female acne and also a various range of adjuvant therapies. Topical options include retinoids, benzoyl peroxide, azelaic acid and antibiotics. Regarding systemic approaches, oral antibiotics, isotretinoin and hormonal therapies (androgen synthesis inhibitors and androgen receptor blockers) are available. In addition to these options, the treatment can be complemented using cosmetic products and other adjuvant therapies. As the disease has a prolonged evolution and frequent relapses, maintenance treatment is recommended. A good doctor-patient relationship plays a key role in therapeutic success, especially through patient education for this pathology, to ensure maximum therapeutic adherence.

Conclusion: Adult female acne is a disease with distinct characteristics from the acne that typically affects teenagers. The clinical presentation and the etiopathogenesis are complex and not yet fully understood. Given their particular characteristics, an individualized approach is required for each patient, using agents in monotherapy or combined with each other. It may be necessary to try several drug combinations in order to find the treatment that best suits each patient. Patient education should be transversal to all stages of treatment.

Key-words: Acne, Adult Female Acne, Topical treatment, Systemic treatment, Dermatology

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

AFAST – *Adult Female Acne Scoring Tool*

AFT – Acne Feminina Tardia

C. acnes – *Cultibacterium acnes*

COC – contraceptivo oral combinado

CRH – hormona libertadora das gonadotrofinas

DHT – di-hidrotestosterona

GEA – *Global Evaluation Acne*

HPI – Hiperpigmentação pós-inflamatória

IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*

IGFBP-3 – *insulin-like growth factor binding protein 3*

IL – Interleucina

SDHEA – sulfato de dihidroepiandrosterona

SOP – Síndrome dos Ovários Poliquísticos

TLR – *Tool-like receptor*

TNF – fator de necrose tumoral

1. INTRODUÇÃO

A acne é uma doença inflamatória, crônica e imunomediada que afeta a unidade pilossebácea (1-3). Esta patologia tem uma incidência superior a 85% na população adolescente. Estudos mais recentes têm mostrado um aumento significativo desta patologia na população adulta feminina (2-12). Estas conclusões permitiram identificar um novo tipo de acne que difere daquele que atinge tipicamente os adolescentes, denominando-se Acne Feminina Tardia (AFT) (1).

A Acne Feminina Tardia caracteriza-se por afetar mulheres com mais de 25 anos e tem uma apresentação clínica e evolução próprias (4, 8, 13, 14). A prevalência varia entre os 12 e os 54% (4, 14, 15). Pode ser classificada em 3 subtipos: acne de início tardio, acne persistente e acne recorrente (2, 4, 8, 9). As lesões características podem apresentar-se de duas formas: forma inflamatória ou forma retencional. (3) Esta doença apresenta uma fisiopatologia multifatorial e uma etiologia complexa. (2, 5) O impacto psicológico da acne é significativo e subestimado, traduzindo-se num impacto negativo da qualidade de vida das doentes. (2, 5-7, 10, 16)

Tendo em conta as suas características distintas preconiza-se um tratamento dirigido englobado numa abordagem holística e individualizada de cada doente. (2, 7, 10) Por ser um desafio terapêutico e uma patologia com um impacto tão negativo, este artigo de revisão pretende analisar e sintetizar a evidência científica mais recente relativamente ao tratamento da AFT.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão foram consultados estudos de caso, estudos retrospectivos, estudos prospectivos e artigos de revisão, obtidos com recurso à plataforma *PubMed* no dia 7 de julho de 2022.

Na pesquisa foram utilizados os termos Mesh “acne vulgaris”, “drug therapy”, “adult” e “female”, os quais foram conjugados em várias equações. Restringiu-se a pesquisa às línguas portuguesa e inglesa, não tendo sido encontrados artigos escritos em português. A pesquisa foi limitada temporalmente aos últimos 10 anos.

Entre os 675 artigos encontrados, foram selecionados consoante o título e o *abstract* aqueles com maior relevância para o tema proposto, num total de 56. Destes, após leitura integral dos artigos, foram utilizados 30 como referência bibliográfica.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia

A acne feminina tardia tem sido menos estudada que a acne juvenil, sendo o interesse por esta forma de acne crescente nas 3 últimas décadas. (1, 16)

Relativamente à prevalência, os valores descritos variam de estudo para estudo. Dos artigos analisados, a prevalência para esta doença varia entre os 12 e os 54%. (4, 6, 10) Alguns estudos avaliam a prevalência apenas para a população entre os 25 e os 40, sendo esta de 41%. (1, 8-10) Estes valores díspares devem-se, provavelmente, às diferentes metodologias aplicadas. (6, 10)

Vários estudos avaliaram a relação entre a prevalência e a idade, tendo concluído que esta diminui com a idade. (1, 4, 6, 15) De facto, a população de mulheres entre os 40 e os 50 anos apresenta uma prevalência na ordem dos 26%, ao passo que mulheres com mais de 50 anos revelam valores na ordem dos 15%. (6, 15, 17)

A prevalência da acne feminina tardia varia, também, entre grupos étnicos sendo mais frequente nas mulheres afro-americanas (37%) e nas hispânicas (32%). (6, 8, 10) Mulheres com cor de pele mais clara apresentam prevalências mais baixas (5) - (asiáticas 30%; caucasianas 24%). (6, 8, 10)

Relativamente a incidência, tem se verificado um aumento da mesma nos últimos anos. (1, 2, 4, 6, 14) Esta evidência parece estar relacionada com a mudança no estilo de vida da mulher – dia-a-dia mais stressante e cansativo associado a alterações na qualidade do sono. (6) Por outro lado, também se coloca a hipótese de que o acesso facilitado a informação médica e a preocupação crescente com a aparência física levou ao aumento da procura dos cuidados de saúde, o que se refletiu no aumento da incidência. (7)

3.2 Apresentação Clínica

A acne feminina tardia caracteriza-se classicamente pelo surgimento de lesões no terço inferior da face com uma distribuição em “U” ou em “máscara de cirurgião”, afetando, por isso, sobretudo a região da mandíbula, mento, regiões perioral e cervical anterior. No entanto, os últimos estudos têm identificado que outras regiões corporais podem ser também afetadas, nomeadamente, as regiões frontal, malar, temporal, face anterior e posterior do tórax e ombros. Existe, por isso, alguma controvérsia junto da comunidade médica de que a distribuição da acne feminina tardia se sobreponha, ou não, à acne do adolescente. (1, 2, 4, 5, 7-10, 16, 18)

Esta patologia pode ser classificada em 3 subtipos: (3)

- A acne persistente constitui a forma mais comum de AFT, atingindo 70-80% das doentes, e corresponde à continuação da acne da adolescência na vida adulta; (3)
- A acne de início tardio surge apenas após os 25 anos e é a segunda forma mais comum, correspondendo a cerca de 20-40% dos casos; (3)
- A acne recorrente é a que afeta a doente durante a sua adolescência, desaparece e volta a surgir durante a vida adulta. Estima-se que a sua prevalência ronde os 26%, havendo algumas incertezas relativamente a esta percentagem por dois motivos: por um lado, os vários estudos epidemiológicos não questionam se houve ou não, de facto, uma fase sem doença; por outro lado, o surgimento da AFT em idade adulta pode dever-se à interrupção do uso de contraceptivos orais combinados que estavam, secundariamente, a controlar a doença. (8, 16)

Estão descritos dois tipos de lesões: as lesões inflamatórias que correspondem a pápulas, pústulas e nódulos profundos; (4, 7, 16) e as lesões retencionais correspondentes a lesões não inflamatórias difusas, nomeadamente macrocomedões abertos com sinais de hiperseborreia e microquistos. (1, 5-7, 16) Independentemente do tipo de lesão, com a evolução da doença, vai-se tornando cada vez mais provável a ocorrência de alterações da pigmentação e cicatrizes, fenómeno que ocorre em cerca de 20% dos casos. (1, 6, 7, 9, 16) A hiperpigmentação pós-inflamatória (HIP) é uma hipermelanose crónica que ocorre após inflamação ou lesão da pele. (1) É mais grave e mais comum em indivíduos de pele mais escura afetando, também, mulheres com AFT. (1)

Um estudo revelou que 6,4% das mulheres tinham apenas acne do tipo inflamatório (8) e que 17,1% tinham apenas acne retencional. Nos restantes casos, verifica-se então, o padrão mais comum, correspondente à sobreposição dos dois tipos de lesões. (2, 4, 6, 16).

A classificação da gravidade da AFT é feita através da utilização da *Adult Female Acne Scoring Tool* (AFAST). (16, 19, 20)

Ao longo do tempo têm sido desenvolvidos vários métodos de avaliação da acne e de contagem de lesões, mas sempre mais direcionados para a acne adolescente, pelo que houve a necessidade de desenvolver um método que classificasse, especificamente, a AFT. Assim, um grupo de especialistas colmatou esta lacuna ao desenvolver o AFAST, uma ferramenta de medição da acne para mulheres com AFT tendo em conta a localização específica das suas lesões, permitindo, posteriormente, escolher a opção terapêutica mais adequada. (20)

Este método foi desenvolvido por um grupo de especialistas que avaliou fotografias de 54 mulheres classificando-as no que concerne à acne facial, através da escala *Global Evaluation Acne* (GEA) (*score 1*) e, no que respeita à região submandibular, recorrendo a uma nova escala (*score 2*). O processo foi repetido passadas 24 horas, para avaliar a capacidade de reproduzir a experiência, revelando-se reprodutível. (20)

O desenvolvimento desta nova classificação foi muito relevante, dado que previamente à sua realização, a gravidade da AFT não era corretamente determinada, já que se utilizavam escalas desenhadas para a acne adolescente, nas quais não são classificadas as lesões inflamatórias na região submandibular, atribuindo uma gravidade inferior à real nas mulheres com AFT. (20)

A escala atual, AFAST, inclui a GEA (*score 1*), para avaliar a acne facial, e o *score 2*, para caracterizar a região submandibular, permitindo avaliar de forma independente a gravidade das lesões nos locais respetivos. Assim, o AFAST, através do *score 2*, permitiu modular os resultados obtidos na classificação do *score 1*, com o objetivo de adequar a opção terapêutica. A escala AFAST está detalhada na Tabela 1. (20)

Tabela 1 - Adult Female acne scoring toll (AFAST) adaptado de Auffret et al. e Bagatin et al. (15, 17)

| Adult Female Acne Scoring Tool (AFAST) | | |
|--|--|--|
| Score 1: Avaliação da gravidade da acne na face (Score GEA) | | |
| 0 | Sem lesões | Pigmentação ou eritema residual |
| 1 | Quase sem lesões | Presença de poucos comedões abertos ou fechados. Presença de poucas pápulas. |
| 2 | Leve | Área envolvida inferior a metade da face Presença de poucos comedões, pápulas e pústulas |
| 3 | Moderado | Área envolvida superior a metade da face Presença de numerosos comedões, pápulas e pústulas, e no máximo um nódulo. |
| 4 | Severo | Toda a face envolvida Presença de numerosas pápulas, pústulas, comedões, e raramente nódulos. |
| 5 | Muito severo | Presença de muita inflamação em toda a face, com nódulos presentes. |
| Score 2: Avaliação da gravidade da acne na zona submandibular | | |
| 0 | Sem lesões acneiformes. Presença de eritema e hiperpigmentação pós-inflamatória | |
| 1 | Pápulas, pústulas e/ou comedões raramente presentes | |
| 2 | Presença de algumas pápulas, pústulas e/ou comedões. Área envolvida inferior a 25% da região submandibular. Poderá estar presente um nódulo ou quisto. | |
| 3 | Presença de numerosas pápulas, pústulas e/ou comedões Área envolvida igual ou superior a 25% da região submandibular. Presença de dois ou mais nódulos ou quistos. | |

A acne feminina tardia tem um impacto negativo importante na qualidade de vida das doentes. Independentemente da severidade da doença, acarreta consequências profissionais, sociais, psicológicas e emocionais estando associada a maior risco de ansiedade e depressão. (2, 4, 16) As mulheres descrevem frustração, constrangimento e angústia no seu quotidiano que, em último caso poderá ser também responsável pelo agravamento da própria AFT. (2) Tradicionalmente, a acne é uma doença apenas associada ao adolescente, facto que contribui para exacerbar o impacto psicológico que esta tem. De facto, é de referir que o impacto da acne na qualidade de vida de mulheres adultas é maior do que em jovens. (2, 6, 8, 10)

3.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da acne feminina tardia é complexa, multifatorial e ainda não está totalmente compreendida. (4, 14, 16) Sabe-se que esta doença evolui ao longo de vários anos e que o seu tratamento é prolongado, pelo que um bom conhecimento desta é a chave para um tratamento de sucesso. (16)

Na descrição clássica da fisiopatologia da acne feminina tardia identificam-se quatro mecanismos principais que interagem entre si: alterações na excreção de sebo (1, 10), colonização bacteriana do ducto pilosebáceo por *Cutibacterium acnes*, hiperqueratinização dos folículos e ativação crónica de processos inflamatórios através da ativação do sistema imune inato. (2, 4, 6, 8, 9, 14, 21)

Para além dos quatro mecanismos principais estão, ainda, descritos vários fatores desencadeantes ou agravantes da doença, nomeadamente a predisposição genética, as alterações hormonais, a dieta, os medicamentos, o *stress*, o cansaço, as alterações da qualidade do sono, o tabaco, as doenças endócrinas e os produtos cosméticos. (1, 2, 4-6, 8-10, 14, 16)

3.3.1 Alterações do sebo

O sebo é composto por triglicerídeos, ácidos gordos, colesterol e esqualeno, este composto é produzido pelos sebócitos, célula principal da glândula sebácea. Quando o sebo chega a superfície da pele desempenha várias funções como atividade antimicrobiana e anti-inflamatória. (21)

As mulheres com AFT apresentam alterações na qualidade e quantidade do sebo (21), sendo que a hiperseborreia está presente em cerca de 70% dos mulheres adultas com AFT. (1, 2) Todavia, o aumento da produção de sebo não é suficiente para ativar os processos inflamatórios presentes na acne, as alterações na qualidade do sebo é que contribuem para este mecanismo fisiopatológico. (21)

Deste modo, há uma diminuição relativa do ácido linoleico (ácido gordo). Esta redução relativa favorece a hiperqueratinização folicular que, por sua vez, provoca uma diminuição na eficiência da barreira epidérmica, permitindo o aumento do crescimento bacteriano. (4, 16) Por outro lado, o esqualeno, ácido gordo integrante do sebo, é facilmente oxidado. A *Cutibacterium acnes*, a radiação ultravioleta e o fumo do tabaco oxidam este composto, os produtos de que daí resultam conduzem a processos de hiperqueratinização folicular e inflamação da derme. (4, 16) Como veremos mais à frente há ainda, uma produção aumentada de sebo devido à hiperestimulação pelos androgénios. (4)

3.3.2 Colonização de bactérias

A *Cutibacterium acnes* é a principal bactéria envolvida na fisiopatologia da acne. (21) É Gram positiva anaeróbia que constitui a maior parte do microbioma da pele. (16)

Na pele das mulheres com acne feminina tardia há uma disbiose que favorece a seleção de estirpes resistentes da *C. acnes* que degradam os triglicerídeos do sebo em ácidos gordos livres que, por sua vez, perpetuam a colonização por *C. acnes* e promovem a estimulação crónica do sistema imune inato exacerbando as lesões inflamatórias. (1, 4, 6, 21)

A *C. acnes* está envolvida em vários mecanismos fisiopatológicos: contribui para a hiperqueratinização folicular, altera a composição do sebo e contribui para a resposta inflamatória através da ativação dos Toll-Like Receptors 2 e 4 (TLR) da imunidade inata. (1, 5, 7) É responsável, ainda, pela produção de várias enzimas (lípsases, proteases, hialuronidases, endogliceramidase, sialidase e proteinases) que contribuem para a rutura folicular e para a degradação do tecido epitelial. (16)

3.3.3 Hiperqueratinização folicular

A *C. acnes* ativa os recetores TLR 2 e 4 da imunidade inata. Quando estes recetores são ativados estimulam citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 alfa (IL-1 alfa). A ativação do processo inflamatório estimula a hiperqueratinização folicular que é uma proliferação anormal de queratinócitos que resulta na oclusão do folículo pilosebáceo levando à formação de comedões. (21) As alterações do sebo, as doenças endócrinas, o *stress*, a dieta, a medicação e o tabaco também levam a hiperqueratinização folicular (16).

3.3.4 Processos imuno-inflamatórios

A inflamação é considerada a peça chave da fisiopatologia sendo detetada através de exames histopatológicos e imunohistoquímicos. Estas alterações podem ser encontradas mesmo em lesões subclínicas e em lesões acneicas não inflamatórias, como os comedões. (1, 16)

Quando os TLR 2 e 4 são ativados, desencadeia-se uma cascata inflamatória com produção de citocinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) que, por sua vez, recrutam neutrófilos e macrófagos que mantêm o ciclo da inflamação (2). Uma segunda via é ativada com libertação das metaloproteinases 1, 3 e 9 que levam à consequente degradação da matriz dérmica que conduz à formação de cicatrizes. (2, 16)

Os sebócitos, as doenças endócrinas, o *stress*, a dieta, a medicação e o tabaco ativam o sistema imunitário contribuindo para o aumento do processo inflamatório (16).

3.3.5 Predisposição genética

A predisposição genética é um fator muito importante na fisiopatologia da acne feminina tardia. (4, 6, 16) Por um lado, influencia o número, o tamanho e a atividade das glândulas sebáceas, por outro, medeia a ação das hormonas, promove a hiperqueratinização dos folículos e regula a imunidade inata. (4, 16)

Um estudo em mulheres com acne feminina tardia mostrou que 67% das doentes tinham um parente em primeiro grau com a patologia. (6, 8)

3.3.6 Dieta

A dieta tem, também, um papel de relevo na evolução da doença. Dietas ricas em carne, suplementos proteicos, alimentos com alto teor glicémico e gordura podem desencadear ou

agravar a acne em indivíduos predispostos, tendo sido verificado que o aumento do IMC agravava a acne. (1, 3, 4, 8, 14) Por outro lado, a associação entre a doença e os produtos lácteos ainda não está completamente estabelecida, havendo estudos que demonstram uma associação e outros que a refutam. (1, 3, 4, 8)

O consumo excessivo destes alimentos culmina num aumento dos níveis de insulina e consequentemente no aumento dos níveis de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) e diminuição do *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3). (4, 14, 16) Estas hormonas atuam diretamente na proliferação e apoptose dos queratinócitos e dos sebócitos. (14) O desequilíbrio entre a IGF-1 e a IGFBP-3 culmina na hiperproliferação das células, bem como na promoção da inflamação da glândula sebácea e na comedogénese. (14, 16) Para além disto, existem recetores para a insulina e para o IGF-1 a nível gonadal e das glândulas sebáceas, resultando num aumento da produção de testosterona e inibição da ação da aromatase (enzima conversora da testosterona em estradiol), condicionando um desequilíbrio da relação androgénios-estrogénios que, como mencionado anteriormente, aumenta a produção de sebo. (4, 14, 16)

Desta forma, podem ser postas em prática algumas medidas higiénico-dietéticas cujo objetivo será controlar a gravidade da doença, nomeadamente dieta com baixo teor glicémico, redução do consumo de carne e de gorduras e evicção dos suplementos proteicos. (7, 8, 14)

3.3.7 Hormonas

As hormonas têm um papel fundamental na fisiopatologia da AFT. Os androgénios, tais como, a testosterona, o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) e a di-hidrotestosterona (DHT) representam um papel relevante na fisiopatologia desta doença, ao estimularem o crescimento da glândula sebácea e, consequentemente, a produção de sebo. Por outro lado, os estrogénios têm o efeito oposto, ao inibirem a secreção dos androgénios e modularem os genes envolvidos no crescimento da glândula sebácea. Assim, a atividade da glândula sebácea depende da relação estrogénio/androgénio. (3, 4, 16, 22)

Estudos sobre o nível de androgénios no soro da mulher com AFT não mostraram a existência de um padrão típico para esta patologia, podendo ocorrer tanto em mulheres com hiperandrogenismo como normoandrogénicas. Há mulheres que têm hiperandrogenismo que se pode dever a um distúrbio endocrinológico, que será abordado posteriormente, enquanto que outras são normoandrogénicas. (4, 6, 8)

Tal facto, deve-se a que nesta doença exista uma maior sensibilidade da glândula sebácea aos androgénios, dado que há um aumento do número e da sensibilidade dos recetores localizados nos sebócitos e nos queratinócitos. (4, 16) Ou seja, no caso das mulheres

normoandrogénicas, podem existir manifestações tipicamente hiperandrogénicas, como a acne. (6, 8) Para além disso, estas células apresentam um sistema enzimático (5-alfa redutase, 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase e 17-hidroxiesteróide desidrogenas) capaz de sintetizar as hormonas androgénicas (testosterona e DHT) a partir de pré-hormonas (SDHEA, androstenediona e estradiol). Este sistema enzimático encontra-se hiperativado em doentes com AFT, elevando, assim, a conversão de pré-hormonas em hormonas androgénicas. (4) Por estes motivos, as terapêuticas hormonais são eficazes em doentes com AFT. (4, 9)

As mulheres com AFT relatam que ao longo de determinadas fases da doença existem períodos de agravamento, nomeadamente durante o período pré-menstrual, a pré-menopausa, a gravidez e durante o uso de anticoncepcionais compostos por progestativos isolados. (2, 23) Esta crise deve-se à existência de uma flutuação hormonal com aumento relativo dos androgénios em relação aos estrogénios nestes períodos. (2-4, 6, 9, 10, 16)

Chanyachailert et al. realizou um estudo com 208 mulheres com AFT em que 72,6% das doentes relatou um agravamento da doença durante o período menstrual, contribuindo para a demonstração da premissa que as hormonas são um fator agravante da AFT. (3)

3.3.8 Doenças endócrinas

A acne feminina tardia está associada a distúrbios endocrinológicos que cursam com hiperandrogenismo. Além da acne, podem apresentar outros sinais clínicos, tais como: hirsutismo, alopecia androgénica, amenorreia ou oligoamenorreia, síndrome metabólica e virilização (alterações da voz, aumento das massas musculares e diminuição do tamanho das mamas). (3, 7, 14)

O hiperandrogenismo é causado em 80% dos casos por síndrome dos ovários poliquísticos (SOP). (1, 3, 4) As restantes causas desta desregulação hormonal incluem: hiperplasia congénita da suprarrenal não clássica, disfunção da glândula suprarrenal ou tumores do ovário, glândula suprarrenal, hipotálamo ou hipófise. (16)

Para o diagnóstico de AFT devem ser avaliados os sinais de hiperandrogenismo. Em caso de ausência de sinais, a mulher será considerada normoandrogénica, podendo iniciar terapêutica dirigida à acne. Na presença de sinais de aumento das hormonas masculinas é necessário investigar a presença de SOP através dos Critérios de Roterdão. (16) É importante que os dermatologistas estejam atentos a estes sinais, uma vez que são muitas vezes os primeiros médicos a diagnosticarem essa condição nas mulheres. (16) Todavia, *Carnina et al.* concluiu que devem ser medidos os níveis dos androgénios séricos (testosterona total, testosterona livre e SDHEA) em todas as doentes com AFT. (21)

Relativamente à SOP, esta origina, frequentemente, hiperinsulinémia e resistência periférica à insulina por mecanismos semelhantes aos descritos na secção Dieta, pelo que quando as doentes têm esta síndrome é mandatório avaliar o seu risco cardiovascular, a presença de resistência periférica à insulina, dislipidémia, hipertensão arterial. (3, 16)

Chanyachailert et al. realizou um estudo com 208 mulheres com AFT, no qual se identificou que 48,1% das doentes tinham SOP, demonstrando assim que esta síndrome é uma das principais causas de hiperandrogenismo nestas doentes.(3)

3.3.9 Medicamentos

Existem medicamentos que estão associados ao agravamento da doença, nomeadamente os corticosteróides e os progestativos, os primeiros por estimularem a hiperqueratinização folicular e aumentarem a expressão dos TLR-2 e 4 (1, 16) e, os segundos por terem um efeito androgénico semelhante à testosterona. (1) Conclui-se, assim, que os dispositivos intrauterinos de levonorgestrel e os implantes subcutâneos de etonorgestrel devem ser evitados em mulheres predispostas ao desenvolvimento da acne. (1, 16, 17)

3.3.10 Stress, cansaço e alterações na qualidade do sono

O *stress* é, também, um fator de agravamento da acne pela estimulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e da Hormona Libertadora da Corticotrofina (CRH), levando ao aumento dos níveis de cortisol.(2, 3) O CRH, o cortisol e outros glucocorticoides ligam-se a recetores na pele e agravam as lesões da acne através do aumento da síntese de lípidos nos sebócitos. (2, 4) O *stress* pode levar a escoriações da pele que causam inflamação, cicatrizes e hiperpigmentação, sobretudo em mulheres de pele escura. (2) *Chanyachailert et al.* realizou um estudo com 208 mulheres com AFT em que 53,8% das doentes relatou um agravamento da AFT durante períodos de maior *stress*. (3)

A privação do sono e o cansaço têm, igualmente, um impacto importante no eixo hipotálamo-hipófise, cursando com aumento da secreção de hormonas relacionados com o *stress*, pelo que são, também, fatores que agravam a acne. (1, 2, 4, 16)

3.3.11 Tabaco

O tabaco é o principal fator para o aparecimento da acne do tipo não inflamatório. (3) Todavia, não se sabe se o tabaco agrava a acne pré-existente ou se a desencadeia em indivíduos predispostos. (8)

A nicotina presente no tabaco é responsável pela estimulação da libertação da acetilcolina. Esta, por sua vez, induz hiperqueratinização folicular e estimula a produção de sebo pelas glândulas sebáceas, sensíveis à acetilcolina. (16)

3.3.12 Produtos Cosméticos – Maquilhagem

Os produtos de maquilhagem na maioria das vezes não provocam acne, mas a má utilização dos mesmo pode agravar a doença. (3) Se estes não forem retirados corretamente ou se os utensílios de aplicação não estiverem limpos, podem acumular-se na pele poeiras, células mortas, sebo e restos de produto que promovem a proliferação de bactérias. (8) Um estudo mostrou que o uso inadequado destes produtos pode agravar a acne em 62% dos casos. (8) Assim, é importante usar maquilhagem não comedogénica e garantir uma boa limpeza da pele após a sua utilização. (8)

3.4 Tratamento

Em virtude da sua fisiopatologia multifatorial, o tratamento da AFT torna-se desafiante, exigindo, por isso, uma abordagem global e individualizada de cada doente. (2, 4, 7, 10) Esta otimização terapêutica é apenas possível se previamente for feita uma avaliação clínica e um exame físico adequados. (1, 7)

O tratamento de eleição depende de vários fatores, entre os quais: idade da doente; extensão e duração da doença; características e gravidade das lesões; sensibilidade da pele; secura, hiperpigmentação, envelhecimento da pele e a fase do projeto reprodutivo em que a mulher se encontra. É, ainda, importante ter em consideração o impacto da AFT na qualidade de vida da doente, a resposta a tratamentos prévios e o seu projeto reprodutivo. (2, 4, 6-8, 10, 16, 17)

O tratamento pode ser feito com recurso a fármacos tópicos ou sistémicos. Os principais agentes tópicos são os retinóides, o peróxido de benzoílo, o ácido azelaico e os antibióticos. Relativamente aos fármacos sistémicos existem antibióticos orais, isotretinoína e terapias hormonais. Consoante as características da doente podemos usar e combinar os agentes mencionados de modo a garantir o sucesso terapêutico. (16)

Os produtos cosméticos como a maquilhagem, os cremes hidratantes e os protetores solares podem ser utilizados como complemento da terapêutica. (7)

Esta patologia caracteriza-se por ter um carácter persistente e recidivas frequentes, pelo que, o tratamento é de longa duração e com resultados clínicos visíveis apenas ao fim de alguns meses. (10, 16) Em muitos casos, há necessidade de instituir tratamentos de manutenção. Estas características da evolução terapêutica da doença, tornam ainda mais importante uma boa relação médico-doente, com informação relativa às várias opções terapêuticas, do seu custo e duração, de modo a garantir a adesão da doente ao tratamento e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico. (1, 4, 5, 7)

3.4.1 Tratamentos tópicos

Os fármacos tópicos são os mais utilizados para o tratamento da acne feminina tardia. A sua eficácia e tolerabilidade contribuem para uma maior adesão e satisfação da doente. (16) A terapêutica tópica apresenta as seguintes opções: retinóides, peróxido de benzoílo, ácido azelaico e antibióticos. (1, 4, 8)

Estes agentes tópicos podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros produtos. (8) O plano terapêutico a aplicar em cada doente vai depender das suas características específicas e do seu tipo de pele. (8)

Os tratamentos tópicos podem cursar com algumas reações adversas, sendo a mais comum a dermatite irritativa, caracterizada por eritema, secura, descamação e prurido. (1, 17) Na AFT estes efeitos são tão mais graves e precoces quanto mais sensível for a pele da doente, pelo que, se recomenda que estes agentes sejam usados em conjunto com hidratantes e géis de limpeza suaves. (1).

3.4.1.1 Retinóides

Os retinóides são a escolha de primeira linha para a maioria dos casos de acne feminina tardia. (2, 7, 11) A monoterapia tópica com retinóides é recomendada em mulheres com acne comedonal leve ou em associação nos casos de acne de gravidade leve a moderada do tipo inflamatório. (6-8).

Os retinóides tópicos aprovados para o uso na AFT são o adapaleno (0,1%, e 0,3%), o tazaroteno (0,025%, 0,05% creme) e a tretinoína (0,005%). (1, 2, 4, 7, 16) Estes agentes têm vários mecanismos de ação:

- 1) Reduzem a oclusão dos folículos e a formação dos comedões; (1, 2, 4)
- 2) Têm uma ação anti-inflamatória através da modulação dos TLR 2 e 4; (1)
- 3) Aceleram a resolução da hiperpigmentação pós-inflamatória; (2, 4)
- 4) Ajudam na reconstrução do tecido papilar da matriz. (4)

Os retinóides têm como principal efeito secundário a secura da pele, pelo que, em doentes mais velhas ou com pele mais suscetível à irritação, o uso destes agentes deve ser ajustado. (11) Apresentam, ainda, um efeito teratogénico, pelo que não devem ser usados no 1º trimestre da gravidez (2, 4, 7, 16)

Um estudo em mulheres com idades entre os 18 e os 41 anos revelou que o adapaleno (0,3%) é eficaz na redução da contagem total de lesões ao fim de 12 semanas de tratamento, reduzindo tanto as lesões inflamatórias como as não inflamatórias em 61% e 51%, respetivamente. (4, 8, 16, 17)

3.4.1.2 Peróxido de benzoílo

O peróxido de benzoílo (gel a 2,5, 4, 5, 8 e 10%) tem vários mecanismos de ação, entre os quais: ação bactericida, ação anti-inflamatória, ação anti-hiperqueratinizante e propriedades comedolíticas. (1, 2, 4, 7, 8) Está recomendado em monoterapia para o tratamento da AFT leve a moderada. (1, 4, 7)

Relativamente às suas reações adversas, pode causar irritação e secura da pele quando usado em concentrações superiores a 5%, pelo que não são recomendadas. (2, 4, 7, 11, 16) Pode causar também fotossensibilidade e branquear a roupa. (7, 16, 18) A sua utilização é segura durante a gravidez. (2)

Associação adapaleno 0,1% e peróxido de benzoílo 2,5%

Stein-Gold et al. realizou uma meta-análise baseada em dados de vários ensaios clínicos que incluíam mulheres com mais de 25 anos, cujo objetivo foi comparar os resultados do tratamento da AFT com a associação de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoílo 2,5%, em gel, com um placebo, de modo a avaliar a sua eficácia e segurança. Foram estudadas 254 mulheres e concluiu-se que as doentes que tinham sido tratadas com a associação obtiveram mais frequentemente o sucesso terapêutico (39,2%), em comparação com as submetidas a placebo (18,5%). Este estudo contribui para afirmar a premissa de que a utilização de uma dose fixa diária da associação de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoílo 2,5% é eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento de AFT moderada. (24)

3.4.1.3 Ácido azelaico

O ácido azelaico, ácido C9-dicarboxílico saturado, (20% creme ou 15% gel ou espuma) é eficaz no tratamento da acne feminina tardia. É recomendado como 1º linha em monoterapia, dado que tem um bom perfil de tolerabilidade e eficácia, com altas taxas de satisfação. (1, 2, 4, 7, 16, 25)

Além das suas ações antibacteriana e anticomedogénica tem, também, uma importante ação anti-inflamatória, através da modulação da expressão dos TLR-2, bem como atividade anti-tirosinase, eficaz no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória. (1, 2, 4, 7, 16, 25, 26)

Por ser um composto que existe naturalmente no organismo, não apresenta reações adversas de relevo, podendo, inclusivamente, ser usado com segurança durante a gravidez. (2, 4, 7, 16, 25) Permite, também, a sua combinação com outros agentes tópicos (adapaleno e

peróxido de benzoílo), bem como algumas classes de fármacos sistêmicos (contracetivos orais combinados e isotretinoína). (16)

Ácido azelaico no tratamento de fase aguda e de manutenção da AFT

Vargas-Diez *et al.* relatou a eficácia do ácido azelaico para o tratamento da AFT leve a moderada através de 8 casos clínicos, dos quais um correspondia a uma jovem de 31 anos com acne moderada (pápulas, pústulas e nódulos) e pele com hiperseborreia que fez um tratamento de fase aguda durante 4 semanas com recurso a dois produtos: uma combinação de 0,1% de adapaleno e 2,5% de peróxido de benzoílo e outro de clindamicina a 1%. Após este tratamento a melhoria da acne foi visível, tendo, posteriormente, iniciado uma terapêutica de manutenção durante 12 semanas com creme de ácido azelaico a 20%, 2 vezes ao dia. Este tratamento levou a uma melhoria adicional dos resultados obtidos com o tratamento de fase aguda tendo sido bem tolerado pela doente. Outro caso descreveu, uma mulher de 35 anos com acne há 5, localizada preferencialmente ao nível do queixo com hiperseborreia facial e cujas crises de acne ocorriam principalmente no período pré ou trans-menstrual. Esta doente tinha, ainda, artrite reumatoide e experienciava altos níveis de stress no seu quotidiano. A doente experimentou vários agentes tópicos e sistêmicos que não mostraram melhorias significativas. Deste modo, foi orientada a aplicar gel de ácido azelaico a 15%, duas vezes ao dia durante 6 meses. Em associação a este tratamento tópico realizou limpezas de pele e alguns tratamentos com laser para cicatrizes e quistos. Apesar de ter descrito ardor na face após a aplicação do produto durante as primeiras utilizações, a acne foi reduzindo gradualmente desaparecendo após 6 meses. Concluiu-se que o ácido azelaico é um tratamento tópico útil no tratamento de fase aguda e de manutenção da AFT tanto nas lesões inflamatórias como nas não inflamatórias. (26)

3.4.1.4 Antibióticos tópicos

Os antibióticos são uma das classes farmacológicas do tratamento tópico da AFT tendo atividade anti-inflamatória e antibacteriana. (1, 4, 7, 16) Apesar da sua eficácia comprovada no tratamento desta doença, existe a necessidade de recorrer a vários ciclos de antibioterapia para o concluir, sendo que esta utilização prolongada se relaciona diretamente com um aumento da incidência da resistência bacteriana.(1, 4, 6, 13)

Assim, dentro dos vários compostos tópicos disponíveis, o único recomendado é a clindamicina (1 ou 1,2%), já que está associada a uma menor resistência bacteriana. Todavia, não deve ser utilizada em monoterapia nem combinada com outros antibióticos, independentemente da via de administração. (1, 2, 4, 7, 16) Está recomendada a sua prescrição

juntamente com outros agentes tópicos, como o peróxido de benzoílo (2,5%) ou os retinóides. (1, 2, 4, 16, 18)

Associação fosfato de clindamicina 1,2% e peróxido de benzoílo 3,75%

A. *Zeichner et al.* investigou a eficácia e segurança da utilização da associação de fosfato de clindamicina 1,2% e peróxido de benzoílo 3,75% em gel, comparando com placebo, para o tratamento da AFT. Realizou um estudo que incluiu 72 doentes com AFT moderada a grave. As doentes foram divididas em 2 grupos e tratadas durante 12 semanas: um que foi tratado com a associação e outro com placebo. O estudo revelou que a eficácia da associação foi significativamente superior à do placebo, sendo que no grupo tratado com a associação houve uma redução de 68,7% das lesões inflamatórias e 60,4% das lesões não inflamatórias. A associação revelou ser bem tolerada pelas doentes. Este estudo contribui para afirmar a premissa de que a utilização da associação de fosfato de clindamicina 1,2% e peróxido de benzoílo 3,75% é eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento de AFT moderada. (27)

Associação clindamicina (1% ou 1,2%) e tretinoína (0,025%)

A associação clindamicina 1% (como fosfato de clindamicina 1,2%) /tretinoína 0,025% é um novo tratamento tópico combinado de dose fixa que se revelou seguro num estudo com mais de 4500 mulheres tratadas durante 12 semanas com esta combinação. Esta associação revelou-se significativamente mais eficaz na redução de lesões não inflamatórias do que a clindamicina em monoterapia em mulheres adultas. Além da sua eficácia, é de destacar a sua utilidade, dado que não se associa a um aumento da resistência antibiótica. (6)

3.4.1.5 Cetoconazol

O cetoconazol tópico é um creme antifúngico frequentemente utilizado no tratamento de infeções por *Malassezia pachydermatis*, fungo responsável pelo aparecimento de dermatite seborreica, uma possível sequela da acne. (11, 13) Este agente terapêutico apresenta ainda ações anti-inflamatória e anti-androgénica. (11, 13)

O cetoconazol atua contra estirpes resistentes aos antibióticos e inibe o crescimento da *C. acnes*, dado que este microrganismo possui uma enzima (lipase), que produz inflamação e hiperplasia folicular, para a qual este fármaco tem ação inibitória. (11, 13) Ao inibir a atividade da lipase, o cetoconazol contribui para a diminuição dos componentes dos ácidos gordos livres

no sebo, impedindo a formação de comedões. (11, 13) A segurança deste fármaco é elevada, sendo os principais efeitos secundários descritos a secura da pele e o prurido. (11)

Anwar et al. realizou um estudo com 60 mulheres com AFT no qual testou a eficácia do cetoconazol creme a 2%. (13) Durante a realização do estudo a população foi dividida em dois grupos, sendo que num foi administrado cetoconazol, duas vezes por dia, durante 8 semanas, e no outro grupo foi utilizado placebo. (13) O estudo concluiu que houve uma redução na contagem total de lesões de acne (inflamatórias e não inflamatórias) no grupo tratado com cetoconazol 2%. (13) Este estudo demonstrou a eficácia deste fármaco no tratamento de formas leves de AFT. (13)

3.4.1.6 Clascoterona

A clascoterona (2%) é uma nova abordagem tópica aprovada para o tratamento da AFT. (1, 4) Trata-se de um antagonista androgénico com ação anti-inflamatória, atuando ao ligar-se aos recetores androgénicos nas glândulas sebáceas e nos folículos pilosos, de forma a impedir a ligação do DHT. (1, 4) Apresenta boa eficácia (reduzindo as lesões inflamatórias e não inflamatórias), segurança e tolerabilidade. (1, 4)

3.4.2 Tratamentos sistémicos

O recurso a formulações sistémicas para o tratamento da AFT deve ser realizado nas formas de doença moderada a grave e, na forma leve quando esta se associa à presença de cicatrizes, a uma duração prolongada e a recidivas da doença. (2, 6, 7, 15) Os tratamentos sistémicos disponíveis são: antibióticos orais, isotretinoína e as terapêuticas hormonais. (4, 8).

3.4.2.1 Antibióticos orais

Os antibióticos orais estão recomendados para tratar a AFT inflamatória moderada a grave, pois inibem a proliferação de *C. acnes* e têm uma ação anti-inflamatória. (4, 16) No entanto, o uso contínuo desta terapêutica contribui para o aumento da incidência de resistências antibióticas, pelo que o seu uso deve ter uma duração máxima de 3 a 4 meses, não devendo ser usado em monoterapia ou como tratamento de manutenção. (1, 2, 4, 6, 16) A antibioterapia está, portanto, recomendada em associações duplas ou triplas, sendo as combinações mais

comuns com agentes tópicos e/ou sistêmicos, como as terapêuticas hormonais. (2) Estas combinações aumentam a eficácia dos produtos, reduzem a duração do tratamento e podem ser usadas independentemente do projeto reprodutivo da mulher. (1, 4, 16) Estes regimes podem ser usados como primeira linha na acne papulopustular moderada a grave e, como segunda linha para o tratamento da acne nodulocística, nos casos em que existe contraindicação para isotretinoína oral. (1)

Os antibióticos são uma classe farmacológica com elevada segurança, apresentando, além da mencionada resistência antibiótica, poucos efeitos adversos, sendo os mais frequentes de baixa gravidade, como alterações gastrointestinais e erupções cutâneas. As reações adversas mais graves são raras. (4) Outra desvantagem, é a elevada frequência de recidivas após a descontinuação do fármaco.

As tetraciclinas e seus derivados são os antibióticos usados como primeira linha para o tratamento da AFT. As tetraciclinas de segunda geração, como a limeciclina, a doxiciclina e a minociclina, são melhor absorvidas quando ingeridas durante a refeição e são um regime de dose única pelo que garantem uma melhor adesão à terapêutica. (1, 2, 4, 7, 16)

Os macrólidos, como a eritromicina, são a segunda linha no tratamento da acne inflamatória, dado que este composto está associado a maior resistência bacteriana. (1, 2, 7) Todavia, durante a gestação e a amamentação, os macrólidos são a primeira linha, já que as tetraciclinas estão contraindicadas durante esses períodos, bem como em mulheres que pretendam engravidar, uma vez que essa classe farmacológica se associa a uma alteração da coloração dentárias e a um comprometimento do crescimento do esqueleto fetal. (1, 2, 4, 7, 16) Em alternativa aos macrólidos, é possível optar por amoxicilina ou cefalexina associada ao ácido azelaico. (16) Como terceira linha pode ser prescrito Trimetoprim/sulfametoxazol. (1)

Por fim, a medicina baseada na evidência concluiu que os antibióticos orais devem ser prescritos em conjunto com o peróxido de benzoílo, isoladamente ou em associação com o adapaleno, pois apresenta uma eficácia sinérgica. (1, 2, 7, 16) Estas combinações reduzem o aparecimento de estirpes resistentes de *C. acnes* e aceleram a resposta terapêutica. (1, 2, 7, 16)

3.4.2.2 Isotretinoína

A isotretinoína constitui outra opção terapêutica para a AFT, podendo ser utilizada em monoterapia. Este fármaco atua contra vários dos mecanismo fisiopatológicos desta doença: reduz o tamanho e atividade das glândulas sebáceas pela indução da apoptose dos sebócitos e modula a expressão dos TLR-2 e 4 pela sua ação anti-inflamatória. (1, 16)

Este fármaco pode ser utilizado em casos de acne moderada a grave ou nos casos mais leves, quando refratários a outros tratamentos médicos. (6, 7, 16) É considerada a primeira linha de tratamento para a acne nodulocística grave ou moderada e como terapêutica alternativa para acne papulopustular grave ou moderada. (1, 2, 4, 7, 16)

A dosagem convencional é de 0,5-1,0 mg/kg/dia, devendo ser tomada com as refeições, exceto nos casos em que se utilize isotretinoína-lidose, dado que tem ação, mesmo em períodos de jejum. (1) A dosagem pode ser aumentada até uma dose total de 120-150 mg/dia, por um período de 6 a 12 meses. (1, 16) A terapêutica deve ser mantida, no mínimo, durante 1 a 2 meses após a resolução total das lesões. (1) O sexo feminino e a SOP constituem os fatores que mais frequentemente implicam a utilização de mais do que um ciclo de tratamento bem como uma resposta mais lenta. (1, 2, 16) Nestes casos, a isotretinoína deve ser associada a um contraceptivo oral combinado (COC) ou, um bloqueador dos recetores dos androgénios e a terapêutica deve ser mantida entre 6 meses a 2 anos. (16)

A dose inicial recomendada para a acne severa é de 0,5mg/kg/dia e deve ser ajustada consoante a tolerabilidade e eficácia demonstrada em cada doente. As respostas completas surgem, geralmente, entre 4 a 6 meses após o início do tratamento. Um estudo que envolveu 32 mulheres medicadas com 0,5 mg/kg/dia de isotretinoína, administrada durante 6 meses apresentou resolução completa da acne na face em 59% das doentes, no tronco em 80% e na face e no tronco de 43%, contribuindo para confirmar a utilidade deste fármaco na terapêutica da AFT. (6)

Em doentes cuja acne seja leve, mas que tenha sido refratária a outros tratamentos, podem ser prescritas doses diárias de isotretinoína inferiores (10-20 mg/dia) ou em regimes intermitentes. Um estudo que incluiu 80 mulheres com acne refratária a antibioterapia, instituiu uma terapêutica com 0,5 mg/kg/dia de isotretinoína durante 6 meses, aplicada apenas uma semana por mês. Os resultados mostraram resolução completa da acne em 88% dos casos, comprovando a eficácia, em regime intermitente, da isotretinoína em casos de AFT refratária a outros fármacos. (6)

Apesar de *off-label*, a prescrição de doses diárias mais baixas (0,1–0,5 mg/kg, até 5 mg) durante 18 meses para o tratamento da acne moderada é uma tendência recente. (1) Os estudos mostraram uma redução dos efeitos adversos para uma taxa igual de eficácia e recorrência quando comparado com o regime habitual. (1, 16)

Relativamente aos efeitos adversos da isotretinoína, os mais frequentes são pouco graves e são dose-dependentes, tais como a queilite, a xeroftalmia, a conjuntivite, a secura nasal, a epistáxis e a dermatite irritativa. (1) Para mitigar estes efeitos, está recomendada a

utilização de hidratantes cutâneos, labiais e oculares desde o início da terapêutica. (1, 7) Mais raramente (2% dos doentes), são observadas alterações laboratoriais: aumento das enzimas hepáticas, dos triglicerídeos e do colesterol. Estas alterações laboratoriais são revertidas com a redução da dose ou com a suspensão do fármaco, sendo que esta só está indicada quando existem aumentos superiores ao triplo dos valores de referência para esse doente, numa análise de monitorização. Estas devem ser realizadas mensalmente ou de 2 em 2 meses, sendo que em casos de existência de outros fatores de risco associados, como a síndrome metabólica ou o uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos, devem ser realizadas mais frequentemente. (4, 16).

Anteriormente estava descrito que a isotretinoína oral poderia originar doença inflamatória intestinal, mas atualmente sabe-se que não há associação causal, sendo que está descrita a relação desta patologia com outra classe farmacológica (tetraciclinas) a que os doentes também recorrem frequentemente. (1, 16)

Do ponto de vista psiquiátrico, estudos mais antigos registam associação entre a toma deste fármaco e o aparecimento de sintomatologia psiquiátrica. No entanto, estudos mais recentes apontam para que este fármaco não tenha, de facto, relação com maiores taxas de suicídio ou psicose do que a população em geral. Efetivamente, ao melhorar a qualidade de vida dos doentes, associa-se a uma diminuição dos sintomas depressivos. (1, 16) Ainda assim, havendo esta controvérsia, é aconselhável que em doentes com antecedentes pessoais ou familiares de depressão, deva ser prescrita isotretinoína em doses baixas, recomendando-se também a monitorizar do seu comportamento e alterações de humor. (1, 16)

Este fármaco está contraindicado na gravidez, dado o seu potente efeito teratogénico, independentemente da dose administrada. (1, 2, 4, 6, 7, 16, 17) As mulheres devem ser alertadas para esta reação adversa e ser fortemente aconselhadas a cumprir um método contraceptivo durante todo o tratamento e até um mês após a conclusão do mesmo. (1, 16, 17)

3.4.2.3 Tratamentos Hormonais

O tratamento hormonal (bloqueadores dos recetores dos androgénios e inibidores da síntese dos androgénios) bloqueia o funcionamento da glândula sebácea, interrompendo assim a produção de sebo. (1, 2, 4, 9, 22) Esta opção terapêutica é aconselhada nas doentes com SOP (e outras condições hiperandrogénicas) e nas pacientes normoandrogénicas pelas razões que foram explanadas na secção da fisiopatologia. (1, 4, 7, 9, 16, 22) São boas opções para

uma terapêutica a longo prazo, sendo uma boa alternativa aos antibióticos, já que não induzem resistência bacteriana. (7, 16, 22)

São especialmente recomendados quando há seborreia grave, surtos antes da menstruação, distúrbios endócrinos com hiperandrogenismo, acne inflamatória refratária aos tratamentos padrão, acne de início tardio, alopecia androgénica e quando a contraceção oral também é desejada. (2, 4, 7, 9, 16, 22)

3.4.2.3.1 Inibidores da síntese dos androgénios

Os inibidores da síntese dos androgénios mais comuns são os contraceptivos orais combinados. Estes são compostos por estrogénio e progesterona e, pertencem à primeira linha de tratamento na AFT leve a moderada, podendo ser utilizados de forma isolada ou em complemento com outras terapêuticas. (7-9, 16, 17) Embora sejam fármacos eficazes no tratamento das lesões inflamatórias e não inflamatórias da AFT, é de extrema importância que as doentes sejam corretamente avaliadas durante a consulta, devido às várias contraindicações absolutas e relativas destes fármacos. (1, 4, 6-9, 16, 17, 22)

Os COC mais usados são os que contém etinilestradiol (estrogénio). (1) A progesterona, dadas as suas propriedades androgénicas, pode exacerbar ou desencadear a acne e, portanto, para o tratamento da AFT deve-se recorrer a COC com progesterona de terceira geração (como por exemplo: desogestrel, gestodeno e o norgestimato), pois são as que têm menor atividade androgénica. (4, 7) Por outro lado, há progestativos com atividade antiandrogénica como a drospirenona pelo que o efeito antiacne sinérgico dos componentes associados (progesterona e estrogénios) deve ser tido em consideração no momento da prescrição do COC. (1, 16)

Algumas dos COC existentes e aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) que podem ser usados no tratamento da acne são o etinilestradiol e drospirenona; o norgestimato e etinilestradiol; o etinilestradiol, acetato de noretindrona e fumarato ferroso e o etinilestradiol, drospirenona e levomefolato. (1, 17)

A ação dos COC estabelece-se através de vários mecanismos, entre eles: a secreção pulsátil de gonadotrofinas; a ativação de recetores de estrogénios na glândula sebácea, tendo efeito antagonista dos androgénios e reduzindo os TLR-2 na pele. (1, 4, 7, 22)

Esta classe farmacológica culmina na inibição da produção de sebo, pelo que, ao ser associada com outros agentes terapêuticos, deve-se optar por incluir fármacos que atuem num

mecanismo fisiopatológico diferente, como os antibióticos, o peróxido de benzoílo, os retinóides e o ácido azelaico. (2, 4, 7, 16)

As principais reações adversas dos COC são irregularidades menstruais, náuseas, aumento do volume mamário, dores de cabeça e ganho de peso (1, 17).

Comparação entre um COC e o ácido azelaico na melhoria da qualidade de vida

Rocha et al. avaliou o efeito de dois tratamentos da AFT na qualidade de vida de 38 mulheres. As mulheres com acne leve a moderada foram divididas em dois grupos, um recebeu um COC que continha 20ug de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona num regime de 24 dias e outro grupo recebeu ácido azelaico em gel a 15% duas vezes ao dia, ambos os grupos foram tratados durante 6 meses. A qualidade de vida das doentes foi avaliada no início e no fim do tratamento através do mesmo questionário que corresponde a uma escala própria para a avaliação da qualidade de vida em mulheres com acne (Acne-QoL). Este questionário contém 19 perguntas divididas em 4 categorias: auto percepção, sintomas da acne, papel da acne na vida social e impacto da acne no estado emocional. Antes de iniciar o tratamento, o score na escala Acne-QoL era baixo, representando uma baixa qualidade de vida. Após ambos os tratamentos, houve um aumento significativo em todas as categorias, representando uma melhoria na qualidade de vida. O grupo tratado com COC apresentou melhores resultados na categoria da auto percepção e na dos sintomas de acne do que as doentes tratadas com ácido azelaico. Clinicamente, os dois grupos mostraram uma melhoria significativa na contagem das lesões sendo que o resultados foram superiores no grupo tratado com o COC. Este estudo contribui para afirmar a premissa do impacto da acne na qualidade de vida das mulheres é um fator muito importante e que deve ser tido em conta aquando na prescrição de uma terapêutica. (28)

3.4.2.3.2 Bloqueadores dos recetores de androgénios

Os bloqueadores dos recetores de androgénios incluem a espironolactona, o acetato de ciproterona e a flutamida. (4, 6, 7, 16) Estes compostos podem ser associados aos COC, quando após 3 a 6 ciclos da sua utilização não resulta melhoria clínica (6)

3.4.2.3.3 Espironolactona

A espironolactona é um antagonista da aldosterona com efeitos antiandrogénicos, atuando como diurético poupador de potássio, sendo que a sua principal indicação terapêutica é a hipertensão arterial. Recentemente, tem despertado interesse como uma possível opção para o tratamento da AFT, já que desde 1980 é, amplamente, utilizada *off-label* para o tratamento da acne, nos Estados Unidos da América. (1, 17, 18) O uso deste diurético não está, atualmente, aprovado para a acne na Europa. (12) No entanto, nas diretrizes terapêuticas têm um baixo nível de recomendação, uma vez que há um reduzido número de ensaios clínicos realizados. No entanto, os estudos mais recentes têm mostrado resultados promissores. (3, 22, 23, 29)

O seu interesse na AFT está relacionado com a sua atividade anti-androgénica, ao competir com a di-hidrotestosterona pelo recetor dos androgénios. Alguns autores também descrevem que há uma diminuição da atividade da 5-alfa redutase. (12) Contudo, ao contrário da sua atividade antagonista da aldosterona, presente em doses baixas de espironolactona (25 mg/dia), a atividade anti-androgénica apenas existe em doses mais elevadas do fármaco (50-100 mg/dia), o que se associa a um aumento dos efeitos adversos clinicamente significativos, podendo impedir o seu uso generalizado na prática clínica. (9, 23)

Em doses altas podem surgir, mais frequentemente, irregularidades menstruais e, mais raramente: tonturas, edema, hipersensibilidade mamária, fadiga, dor de cabeça e redução da pressão arterial, que tendem a desaparecer com o uso continuado. (1, 7, 8, 16)

Embora este fármaco seja um diurético poupador de potássio e haja um risco teórico de hipercaliémia, os estudos mostram que a toma das doses supramencionadas, na ausência de alterações hepáticas ou renais ou da toma de outros fármacos hipercaliémicos, não justifica a monitorização laboratorial. (1, 8, 16, 17). O controlo analítico torna-se mandatário no caso de doentes renais, cardíacos ou no caso de mulheres com idade superior a 45 anos. (9, 17, 18)

Este medicamento é teratogénico pelo que está contraindicado durante a gravidez, mas é seguro no período da amamentação. (1, 2, 6, 7, 9) As irregularidades menstruais causadas pela espironolactona são minimizadas pelo uso concomitante de COC ou dispositivo intrauterino. (9)

Para tratar a AFT moderada a grave refratária ao tratamento convencional, a espironolactona poderá vir a ser usada, numa dose de 50 a 100 mg/dia, como alternativa aos antibióticos e poderá ser administrada em monoterapia ou em terapia combinada com outros agentes, como está descrito nos estudos que se seguem. (2, 7, 23)

Avaliação da eficácia da espironolactona no tratamento da acne

Roberts *et al.* realizou um estudo retrospectivo das mulheres que foram tratadas na Mayo Clinic em Rochester, Estados Unidos da América, durante os anos compreendidos entre 2007 e 2017, tendo feito parte do estudo 395 mulheres. Nesta população, 327 fizeram espironolactona em monoterapia, 31 fizeram espironolactona associada a um antibiótico oral, 29 fizeram espironolactona em combinação com um COC e 8 fizeram uma terapêutica tripla de COC, antibiótico e espironolactona. A dose média de espironolactona administrada por dia foi de 100mg durante um período de 13 meses. Os tempos médios para resposta inicial e resposta máxima foram de 3 e 5 meses, respetivamente. A espironolactona é um tratamento seguro, eficaz e bem tolerado com poucas reações adversas para o tratamento da acne em mulheres. Foram relatos efeitos adversos em 10,4% das doentes, os mais comuns foram as tonturas, as irregularidades menstruais e a fadiga. Só 6,3% das doentes que entraram no estudo é que descontinuaram o tratamento devido aos efeitos adversos. A eficácia foi observada em todos os subtipos de gravidade da acne, incluindo aqueles com acne papulopustular e nodulocística, sendo que aproximadamente dois terços das pacientes (66,1%) tiveram uma resposta completa. Estes dados suportam o aumento do uso da espironolactona no tratamento da acne. Pode ser útil no tratamento da acne moderada a severa papulopustular ou nodulocística, sendo uma boa alternativa quando a isotretinoína esta contraindicada. (29)

Isvy-Joubert *et al.* avaliou retrospectivamente a eficácia do tratamento com espironolactona (≤ 150 mg/dia) na acne em 70 mulheres com mais de 20 anos que foram tratadas entre 2010 e 2015. Os resultados confirmaram a eficácia e a segurança deste fármaco no tratamento da acne facial e troncular, revelando que 71% das mulheres responderam bem ao tratamento com uma duração média de 6 meses. A severidade da seborreia diminuiu confirmando assim a sua ação anti-androgénica. Concluiu-se que a espironolactona pode ser uma alternativa terapêutica em mulheres com contraindicação à isotretinoína oral ou quando outros tratamentos sistémicos não foram eficazes. (12)

Associação espironolactona em baixa dose (25mg) e peróxido de benzoilo tópica diária (2,5%)

Patiyasikunt et al. realizou um ensaio clínico com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da associação de espironolactona em baixa dose (25mg/dia) com o peróxido de benzoílo tópico diária (2,5%) e, da espironolactona em média dose (50mg/dia), comparando com placebo. O estudo incluiu 63 mulheres com AFT moderada, que foram tratadas durante 12 semanas, tendo sido divididas em três grupos: um que foi tratado com a associação, outro com espironolactona em média dose e outro com placebo. O estudo revelou que, embora todos os

grupos demonstrassem melhoria relativamente à contagem total de acne, o grupo submetido a espironolactona em média dose foi o que apresentou uma maior taxa de sucesso. O estudo também mostrou que a associação de espironolactona em baixa dose (25mg) e peróxido de benzoílo tópico diária (2,5%) era eficaz na melhoria da AFT moderada, com um perfil de segurança aceitável. Em ambos os grupos submetidos a espironolactona existiram efeitos secundários leves e transitórios, dose-dependentes, tais como: irregularidades menstruais, hipersensibilidade mamária e tontura. O estudo contribuiu para afirmar a utilização da associação espironolactona em baixa dose (25mg) e peróxido de benzoílo tópico diária (2,5%) como uma opção no tratamento da AFT moderada. (23)

3.4.2.3.4 Flutamida

A flutamida é um bloqueador não-esteróide dos recetores dos androgénios, usada no tratamento do cancro da próstata. (9) Recentemente, um ensaio clínico mostrou ser, pelo menos, tão eficaz como a associação de estradiol e acetato de ciproterona para o tratamento de lesões de acne inflamatórias e não inflamatórias. No entanto, é ainda necessário realizar mais estudos sobre esta possível opção terapêutica no tratamento da acne. (9) Relativamente às suas reações adversas, estão descritas alterações gastrointestinais, distúrbios hematológicos, câibras musculares, ginecomastia e insuficiência hepática aguda, sendo esta o efeito adverso mais relevante, dada a eventual necessidade de um transplante hepático. (9, 30)

3.4.2.3.5 Acetato de Ciproterona

O acetato de ciproterona é um agente anti-androgénico esteróide, com capacidade de bloquear os recetores da testosterona e de diminuir a secreção de gonadotrofinas. (30) É utilizado em patologias que cursam com o aumento dos androgénios, em ambos os sexos. (30) Estudos mais recentes têm mostrado a sua eficácia no tratamento da acne feminina tardia leve a moderada, embora as evidências ainda sejam limitadas e díspares. (1, 4, 7, 16) A sua utilização pode ser feita de forma isolada ou combinada com etinilestradiol, na forma de COC (1, 4, 7, 16, 30).

Este composto, em doses mais elevadas, tem sido associado a algumas reações adversas como alterações menstruais, hipersensibilidade mamária, náuseas, vômitos, aumento da retenção de líquidos, hepatotoxicidade e aumento do risco de desenvolver meningioma, pelo que doses acima das 3 mg/dia não estão recomendadas. (16) Num estudo de 2002, foi mostrado que a combinação de etinilestradiol com acetato de ciproterona e a

associação de etinilestradiol com drospirinona foram igualmente eficazes no tratamento da acne reduzindo a contagem de lesões em 59% e 62%, respectivamente. (9)

3.4.3 Tratamentos adjuvantes

3.4.3.1 Procedimentos mecânicos

Os procedimentos mecânicos podem ser úteis no tratamento da AFT. Incluem a infiltração de lesões com corticosteróides, a extração manual de comedões, a cauterização de comedões, a microdermoabrasão e a drenagem de cistos e abscessos. (7, 16).

A infiltração de lesões com corticosteróides tem indicação na acne nodulocística. Preconiza-se a infiltração com acetonido de triancinolona (2,5mg/mL). Apresenta resultados visíveis em 48-72h. A infiltração de cicatrizes hipertróficas e queloides apresenta, também, bons resultados, com regressão total ou parcial das lesões. Na presença de múltiplas lesões, a infiltração com acetonido de triancinolona não deve exceder os 5mg, valor a partir do qual se verificam efeitos sistêmicos do fármaco. (2, 7, 16)

A extração manual de comedões é útil na desobstrução do folículo, permitindo uma melhor penetração dos agentes tópicos. Esta técnica reduz a inflamação e evita a manipulação desadequada das lesões pelas doentes (16).

A eletrocauterização de macrocomedões fechados, além de evitar a sua manipulação, é útil na prevenção da sua evolução para lesões inflamatórias. Deve ser realizada com muita precaução. Se a cauterização for demasiado profunda corre-se o risco de causar lesões cicatriciais (16).

Nalguns casos, as lesões da acne poderão acabar por dar origem a lesões quísticas ou, em caso de infeção dar origem a abscessos. A drenagem destas lesões, associada a antibioterapia oral, reduz o tempo de evolução e acelera a cicatrização da lesão (16).

A microdermoabrasão constitui um método esfoliativo equivalente a um *peeling* superficial, utilizando, para o efeito, um jato de cristais de alumínio. Dois a três dias após a sua aplicação ocorre uma descamação fina da pele. Não apresenta resultados tão bons quanto os *peelings* químicos, mas é melhor tolerado. Está indicado no tratamento de cicatrizes atróficas superficiais. É um procedimento simples e seguro e com a realização de sessões semanais poderá ser responsável pelo aumento da densidade do colagénio cutâneo (16).

3.4.3.2 *Peelings* químicos

Os *peelings* químicos da face são uma possível abordagem no tratamento adjuvante da AFT, realizando-se através da aplicação de um ou mais agentes na pele, com o objetivo de produzir uma descamação leve, removendo a pele danificada de forma controlada, suavizando e melhorando a sua textura. (2, 7, 16, 25)

Chilicka et al. realizou um estudo que comparou o efeito clínico dos *peelings* de ácido azelaico e de ácido pirúvico no tratamento da acne, sendo que os primeiros mostraram ser mais eficazes na melhoria da aparência da pele, por reduzirem a acne papulopustular. Relativamente ao segundo agente estudado, as suas propriedades queratolíticas, antibacterianas e ação inibitória da produção de sebo, bem como a sua capacidade de estimular a formação colagénio e fibras elásticas revelou utilidade e segurança como *peelings* em indivíduos com acne inflamatória, cicatrizes e alterações pigmentares. (25)

3.4.3.3 Fototerapia

A fototerapia inclui *lasers*, luz azul e azul-vermelha, luz pulsada intensa, *laser* de corante pulsado e terapia fotodinâmica. A evidência mais recente sugere que a fototerapia tem apenas um papel como terapia adjuvante e não como terapia de 1ª linha na AFT. A terapia fotodinâmica parece ser a que produz resultados mais consistentes, nomeadamente nos casos de acne com lesões inflamatórias. Já os *lasers* mostraram eficácia no tratamento de cicatrizes. (7)

3.4.3.4 Cuidados de pele

Os tratamentos tópicos e sistémicos abordados anteriormente são terapêuticas eficazes e seguras no tratamento da AFT. Todavia, é importante mencionar que estas abordagens devem ser aplicadas concomitantemente com outras terapias adjuvantes, não sujeitas a prescrição médica, com o objetivo de potenciar os resultados, melhorar a adesão terapêutica, aumentar a tolerabilidade e reduzir a irritação e *secura* da pele (16). São, também, uma boa opção durante a gravidez e a amamentação. (1, 4)

Os produtos cosméticos como a maquilhagem, os produtos de limpeza não comedogénicos (pH 4-6) e isentos de óleos, os hidratantes e os protetores solares devem fazer parte do regime terapêutico para todas as formas clínicas e graus de severidade da AFT. (1, 2, 6, 8, 16) O seu uso está recomendado tanto no tratamento de fase aguda como no de manutenção

No entanto, alguns autores consideram que os produtos cosméticos têm algumas desvantagens, pelo que, poderão ser contraproducentes. Apesar de serem úteis no tratamento, a população não está capacitada a aplicá-los da forma mais correta. De facto, as publicidades são, por vezes, enganosas, as mulheres criam as suas próprias rotinas, que são ineficazes, e não procuram ajuda dos profissionais (16). Os produtos cosméticos apropriados devem melhorar a autoestima e a qualidade de vida, devem ser compatíveis com os medicamentos prescritos e devem atenuar alguns fatores fisiopatológicos. (2)

Os protetores solares constituem uma das mais importantes terapias adjuvantes. A sua função principal é bloquear a radiação ultravioleta, um dos maiores fatores de risco para cancro da pele. No caso da AFT, o uso de protetor solar previne as recidivas e o surgimento de comedões. Assim sendo, o uso de protetor solar é aconselhado a toda a população, sobretudo nas mulheres com acne. Está, ainda, indicado como adjuvante dos retinoides tópicos, tetraciclina, peróxido de benzoílo e em mulheres suscetíveis a hiperpigmentação.

Os produtos de proteção solar não devem ser comedogénicos ou emolientes. Idealmente, devem ser emulsões fotoprotetoras com boa tolerabilidade e fáceis de enxaguar.

3.4.4 Tratamentos de manutenção

Dada a natureza recorrente desta doença, está recomendada uma terapêutica de manutenção para minimizar a probabilidade de recidiva após o tratamento. (2, 7, 16, 25)

Na escolha do fármaco e duração da terapêutica de manutenção devem ser tidos em conta fatores como a eficácia, tolerabilidade e adesão da doente. (2, 7, 16) A terapêutica de manutenção de 1ª linha são os retinoides tópicos (adapaleno 0,1% e o tazaroteno 0,1%). O ácido azelaico (15 ou 20%) é uma opção terapêutica de 2ª linha.

O adapaleno tem a vantagem da sua ação se prolongar mesmo após o fim do tratamento e o ácido azelaico demonstrou uma eficácia não inferior ao adapaleno com bom perfil de segurança. Os antibióticos tópicos ou sistémicos não estão recomendados como terapêutica de manutenção.

3.4.5 Tratamentos na gravidez

À data da elaboração desta revisão, não existiam estudos realizados em mulheres grávidas, porém existem algumas opções terapêuticas que, pela sua segurança, podem ser prescritas nestes casos ou quando exista o desejo de engravidar. (7, 9)

Relativamente aos tratamentos tópicos, o ácido azelaico (15 ou 20%), o peróxido de benzoílo (2,5–5%) e a clindamicina podem ser usados; quanto às terapias sistémicas está disponível a eritromicina, a amoxicilina e a cefalexina. (7, 9, 17) Nos casos de acne nodulocística podem ser usados corticosteróides durante um curto período. (7, 9) Todos os agentes referidos anteriormente são classe B quanto ao seu uso durante a gravidez, excetuando o peróxido de benzoílo e os corticosteroides orais que são classe C. (17)

As terapias adjuvantes, como os produtos cosméticos, procedimentos mecânicos e *peelings* químicos superficiais estão recomendados. (7, 9)

3.4.6 Relação médico-doente

O tratamento da acne feminina tardia é um desafio terapêutico, não só pelo curso longo da doença, mas também pelas falências terapêuticas e recidivas. (9) Pode, inclusivamente, ser necessário experimentar várias combinações de terapêuticas até encontrar a mais adequada a cada doente. (9) Para que este longo percurso suceda da melhor forma, deve ser construída uma boa relação médico-doente, sendo crucial que o médico demonstre empatia e compreensão pela perceção que a doente tem da sua doença e do impacto que esta tem na sua vida. (7) Desta forma, com o objetivo de aumentar a adesão e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico, o médico deve: (2, 7, 9)

- Explicar à doente que o curso da doença é longo e os resultados são demorados;
- Avaliar o projeto reprodutivo da doente;
- Alertar para as reações adversas de cada tratamento;
- Reavaliar a doente de forma regular (intervalos de 6 a 8 semanas);
- Desencorajar a auto-manipulação das lesões;
- Ouvir as preocupações e esclarecer as dúvidas da doente;
- Simplificar os regimes terapêuticos.

3.5 Desenvolvimento – Abordagem específica da Acne Feminina Tardia

As características específicas da acne feminina tardia exigem um tratamento distinto do utilizado na acne juvenil. Embora ainda não existam muitos estudos dirigidos para este subtipo de doença em particular, a tabela 2 reúne indicações para uma abordagem dirigida ao tratamento para a fase aguda da AFT. (7, 9, 16, 19)

Antes de recorrer à tabela apresentada abaixo, é necessário conhecer o atual projeto reprodutivo da doente (desejo de engravidar, gravidez ou período de amamentação), dado a necessidade de nesses casos, ajustar a terapêutica. Se a doente não se enquadrar em nenhuma das situações anteriores, é possível iniciar um tratamento de acordo com as indicações abaixo mencionadas na Tabela 2. (7, 9, 16, 19)

É importante salientar que não existe um algoritmo terapêutico consensual, pelo que na literatura analisada foram encontrados várias abordagens com algumas diferenças entre si sendo a proposta a combinação das indicações mais consensuais. Para além disto, é de referir que as abordagens existentes nem sempre tem em consideração a existência ou não de uma doença endocrinológica. Carmina *et al.* na sua investigação retirou algumas conclusões a ter em conta na abordagem das doentes com acne e hiperandrogenismo, tais como: independentemente do grau de severidade da acne, estas doentes devem adicionar a seu plano terapêutico um COC e no caso da gravidade ser moderada ou severa ainda pode ser adicionado ao plano de base, para além do COC, a espironolactona. (21)

Tabela 2 - Abordagem terapêutica específica a acne feminina tardia (7, 9, 16, 19)

| Apresentação clínica | Tratamento de fase aguda | |
|---|---|---|
| Acne retencional | 1ª linha - Retinóides tópicos 2ª linha - Ácido azelaico (20% creme ou 15% gel ou espuma) ou peróxido de benzoílo (2,5-5% em gel) | |
| Acne inflamatória - Leve com pápulas | 1ª linha – Retinóides tópicos, peróxido de benzoílo e ácido azelaico em monoterapia 2ª linha – Retinóides tópicos + ácido azelaico | |
| Acne inflamatória - leve a moderada papulopustular | <p style="text-align: center;"><u>LEVE</u></p> 1ª linha - Terapêutica tópica combinada: <ul style="list-style-type: none"> • Retinóides + peróxido de benzoílo • Antibioterapia tópica + (Peróxido de benzoílo ou retinóides) • Retinóides tópicos e ácido azelaico 2ª linha – Associação de terapêutica sistêmica à 1ª linha: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-androgénicos • Contraceptivo oral combinado | <p style="text-align: center;"><u>MODERADO</u></p> Tratamentos tópicos em associação com: <ul style="list-style-type: none"> • Antibioterapia sistêmica • Contraceptivo oral combinado • Espironolactona (50-100 mg/dia) |
| Acne inflamatório: severo papulopustular | 1ª linha - Isotretinoína oral 2ª linha – terapêutica hormonal + antibioterapia sistêmica + peróxido de benzoílo 3ª linha - anti-androgénicos + (tratamento tópico ou antibioterapia sistêmica) | |
| Nódulos | <p style="text-align: center;"><u>TÓPICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibioterapia sistêmica + peróxido de benzoílo ou retinóides tópicos • Retinóides + (Peróxido de benzoílo ou ácido azelaico) | <p style="text-align: center;"><u>SISTÉMICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Isotretinoína oral • Espironolactona isolada • Espironolactona + (contracetivo oral combinado ou antibioterapia sistêmica) • Contraceptivo oral combinado • Contraceptivo oral combinado + (anti-androgénicos ou retinóides) • Antibioterapia sistêmica |
| HPI | 1ª linha - ácido azelaico tópico ou retinóides ou retinóides + peróxido de benzoílo | |
| Cicatrizes | Retinóides tópicos | |
| Manutenção | Pele sensível ou com HPI - ácido azelaico ou adapaleno Restantes - ácido azelaico, adapaleno 0,1%, contraceptivo oral combinado e espironolactona | |

Relativamente à utilização de produtos cosméticos (produtos de limpeza, hidratantes, protetores solares e maquilhagem), estes podem ser inseridos em todas as fases de tratamento da AFT, dado tratar-se de uma terapia adjuvante útil, pois potenciam os resultados, aumentam a tolerabilidade dos restantes tratamentos, ao reduzirem a irritação e a secura da pele. Para além do mencionado, a alteração dos fatores fisiopatológicos modificáveis, associados ao estilo de vida (alterações da qualidade do sono, dieta, *stress* e tabaco), deve ser incentivada em todas as doentes. (7, 9, 16, 19)

Os procedimentos mecânicos, como os *peelings* faciais e a fototerapia, também são terapêuticas adjuvantes de relevo que concorrem para potenciar as restantes terapêuticas e têm algumas indicações específicas: a infiltração da lesão com corticosteróides é útil no tratamento da acne nodulocística; a extração manual e a eletrocauterização de comedões é útil na resolução dos macrocomedões. Por outro lado, os *peelings*, químicos ao promoverem a renovação celular, são úteis no tratamento de alterações de pigmentação como a HPI, na atenuação de cicatrizes e na resolução de lesões inflamatórias leves. Por fim, a terapia fotodinâmica reduz as lesões inflamatórias, enquanto que os *lasers* diminuem as cicatrizes e reduzem a HPI. (7, 9, 16, 19)

4. CONCLUSÃO

A Acne Feminina Tardia constitui uma entidade clínica dentro do espectro da acne que tem vindo a ser cada vez mais estudada ao longo das últimas décadas. Afeta doentes do sexo feminino com idade superior a 25 anos.

Como foi descrito no decurso desta revisão, a sua apresentação clínica e fisiopatologia são distintas da acne que afeta o adolescente e caracteriza-se por uma evolução prolongada associada a recidivas frequentes. Clinicamente, pode apresentar-se por lesões inflamatórias e não inflamatórias, as quais, com o evoluir da doença podem deixar sequelas cicatriciais ou hiperpigmentares (hiperpigmentação pós-inflamatória).

Além dos vários mecanismos fisiopatológicos estão ainda identificados, para esta doença, alguns fatores agravantes relacionados com o estilo de vida, nomeadamente o *stress*, a manipulação das lesões, a alimentação, o tabaco e as alterações do sono. Todos estes fatores são modificáveis e controláveis, pelo que devem ser discutidos com a doente, a fim de maximizar o sucesso terapêutico.

A AFT pode, ainda, estar associada a distúrbios endocrinológicos caracterizados por hiperandrogenismo, nos quais a acne é um dos principais sinais clínicos. A SOP é a principal causa deste distúrbio hormonal, pelo que, uma história clínica e um exame objetivo completos são fundamentais para um eventual enquadramento nesta síndrome.

As opções terapêuticas incluem agentes tópicos, agentes sistémicos e terapias adjuvantes. Relativamente aos agentes tópicos, os retinóides, o peróxido de benzoílo e o ácido azelaico são opções seguras e eficazes tanto em monoterapia como em combinação entre si ou com agentes sistémicos. A terapêutica sistémica tem por base os antibióticos, a isotretinoína e terapêuticas hormonais. Apesar de eficazes, o uso de antibióticos deve ser desencorajado, pelas elevadas taxas de resistência bacteriana. A isotretinoína é uma terapêutica eficaz, sobretudo na acne nodulocística. Tendo em conta os mecanismos fisiopatológicos relacionados com distúrbios hormonais, as terapêuticas hormonais constituem também uma opção muito eficaz. As terapias adjuvantes constituem um bom complemento tanto no tratamento de fase aguda como no tratamento de manutenção e correspondem a produtos cosméticos, procedimentos mecânicos e *peelings* faciais.

Concluindo, a AFT tem um impacto muito significativo na qualidade de vida das doentes e o sucesso terapêutico depende, não só, de uma avaliação individualizada de cada doente, mas também da correta informação da mesmo quanto à sua patologia e opções terapêuticas de que dispõe, tendo em conta que poderão ser necessárias várias tentativas terapêuticas diferentes ao longo do curso da doença.

A acne feminina tardia não está completamente compreendida, pelo que, representa, ainda um enorme desafio terapêutico escasseando estudos dirigidos em população exclusivamente com acne feminina tardia.

Para uma melhor compreensão da doença seria importante que, no futuro, mais estudos clínicos conseguissem separar a população feminina com idade superior a 25 anos da população adolescente e da população masculina, de forma a produzir resultados mais seguros e objetivos para esta doença.

5. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira pela mestria na orientação e por todo o apoio fornecido ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, mãe, pai, Teresa e João pelo apoio incondicional que me deram ao longo de todo este percurso na Faculdade de Medicina, sem eles não seria possível.

Agradeço ao Gonçalo pela amizade demonstrada em todos os momentos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagatin E, Rocha M, Freitas THP, Costa CS. Treatment challenges in adult female acne and future directions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(6):687-701.
2. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1185-94.
3. Chanyachailert P, Chularojanamontri L, Chantrapanichkul P, Tuchinda P, Wongwananuruk T, Sardod P, et al. Adult female acne: Clinical characteristics and factors significantly associated with polycystic ovary syndrome. *Australas J Dermatol*. 2021;62(4):e532-e8.
4. Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA, Serban IL, Pinzariu AC, Branisteanu CI, et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(2):151.
5. Bagatin E. Adult female acne. Azelaic acid in the treatment of acne in adult females. Introduction. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27 Suppl 1:1-2.
6. Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 5:14-9.
7. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Estebanz JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1063-70.
8. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(1):37-46.
9. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1162-74.
10. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27 Suppl 1:3-8.
11. Chottawornsak N, Chongpison Y, Asawanonda P, Kumtorrut C. Topical 2% ketoconazole cream monotherapy significantly improves adult female acne: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Dermatol*. 2019;46(12):1184-9.
12. Isvy-Joubert A, Nguyen JM, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, et al. Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):393-8.
13. Anwar A, Kamran UI Hassan S. Two Percentage of Ketoconazole Cream for the Treatment of Adult Female Acne: A Placebo-Controlled Trial. *Cureus*. 2020;12(11):e11581.

14. Dall'Oglio F, Milani M, Micali G. Effects of oral supplementation with FOS and GOS prebiotics in women with adult acne: the "S.O. Sweet" study: a proof-of-concept pilot trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:445-9.
15. Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. Frequency of Treatment Switching for Spironolactone Compared to Oral Tetracycline-Class Antibiotics for Women With Acne: A Retrospective Cohort Study 2010-2016. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(6):632-8.
16. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):62-75.
17. Harper JC, Stein Gold LF, Alexis AF, Tan JKL. Treating Acne in Adult Women. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3s):S67-s70.
18. Del Rosso JQ. Topical therapy for acne in women: is there a role for clindamycin phosphate-benzoyl peroxide gel? *Cutis*. 2014;94(4):177-82.
19. Poli F, Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Dreno B. AFAST: an adult female acne treatment algorithm for daily clinical practice. *Eur J Dermatol*. 28. France2018. p. 101-3.
20. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST - Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):824-8.
21. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 6: © The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society.; 2022. p. bvac003.
22. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The Use of Hormonal Antiandrogen Therapy in Female Patients with Acne: A 10-Year Retrospective Study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):449-55.
23. Patiyasikunt M, Chancheewa B, Asawanonda P, Noppakun N, Kumtornrut C. Efficacy and tolerability of low-dose spironolactone and topical benzoyl peroxide in adult female acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol*. 2020;47(12):1411-6.
24. Gold LS, Baldwin H, Rueda MJ, Kerrouche N, DrÉno B. Adapalene-benzoyl Peroxide Gel is Efficacious and Safe in Adult Female Acne, with a Profile Comparable to that Seen in Teen-aged Females. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(7):23-9.
25. Chilicka K, Rogowska AM, Szyguła R, Dzieńdziora-Urbińska I, Taradaj J. A comparison of the effectiveness of azelaic and pyruvic acid peels in the treatment of female adult acne: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):12612.
26. Vargas-Diez E, Hofmann MA, Bravo B, Malgazhdarova G, Katkhanova OA, Yutskovskaya Y. Azelaic acid in the treatment of acne in adult females: case reports. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27 Suppl 1:18-25.

27. Zeichner JA. The Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination Clindamycin (1.2%) and Benzoyl Peroxide (3.75%) Aqueous Gel in Adult Female Patients with Facial Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(4):21-5.
28. Rocha M, Sanudo A, Bagatin E. The effect on acne quality of life of topical azelaic acid 15% gel versus a combined oral contraceptive in adult female acne: A randomized trial. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361572.
29. Roberts EE, Nowsheen S, Davis MDP, McEvoy MT, Newman CC, Sartori Valinotti JC, et al. Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007-2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):2106-10.
30. Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther*. 2015;28(3):166-72.