



CNE HORMONAL: UMA INTERFACE GINECO-DERMATOLÓGICA

Autores

Aloísio Gamonal¹
Maria Cristina D'Ascensão Mansur¹
Shirley Braga Lima Gamonal²
Christiane Carvalho Salvio³
Gisela Maria de Figueiredo³

RESUMO

Acne hormonal necessita de discussão e esclarecimentos quanto ao seu diagnóstico e tratamento corretos, pois trata-se de uma queixa freqüente, tanto para o dermatologista, para o ginecologista e para o endocrinologista. Apresentamos orientações clínicas, semiológicas, diagnósticos diferenciais e moderno arsenal terapêutico.

UNITERMOS

Acne hormonal, acne, ovário, terapêutica.

CONSIDERAÇÕES

O acne é um distúrbio do folículo pilosebáceo de etiologia multifatorial. Afeta as zonas da pele com maior densidade de glândulas sebáceas, como a face e parte superior do tronco.

Suas lesões são polimorfas e incluem comedões, pápulas, pústulas, nódulos, cistos e cicatrizes, predominando umas ou outras dependendo do tipo e intensidade do quadro.⁴

É uma das enfermidades cutâneas mais freqüentes, alcançando sua maior prevalência na puberdade e adolescência, tendendo a regredir espontaneamente ao longo dos anos, afetando desta forma cerca de 80% da população. Embora tenha elevada incidência e prevalência, acometendo uma determinada época da vida, o acne não pode ser considerado pela classe médica como um processo puramente fisiológico, pois alguns tipos de acne têm evolução rápida e produzem danos imediatos ao paciente. Desta forma, deve ser diagnosticado e tratado corretamente para não trazer seqüelas físicas e psíquicas aos pacientes.

Entre as variantes do acne, temos o acne hormonal, objetivo de nossos estudos, que ocorre por aumento dos precursores plasmáticos androgênicos circulantes ou por um aumento da conversão destes em androgênios mais potentes em nível do folículo pilosebáceo. Tem maior prevalência na idade adulta e entre suas causas estão: a Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOM), a Síndrome SAHA, a Síndrome de Cushing e outras endocrinopatias que cursam com hiperandrogenemia, podendo ser também manifestação iatrogênica em terapia com hormônios androgênicos.

SISTEMA PILO-SEBÁCEO: ANATOMIA E FISIOLOGIA.

As unidades pilo-sebáceas são encontradas sobre toda a superfície da pele, à exceção das regiões palmoplantares e da glândula. O folículo piloso consiste da glândula sebácea, da haste do pêlo circundada por uma bainha epitelial contínua com a epiderme e da musculatura lisa piloerectora.^{4,7}

As glândulas sebáceas desembocam no folículo pilo-sebáceo, com ou

sem pêlo. As maiores glândulas sebáceas são encontradas nas regiões onde o sistema piloso é menos desenvolvido, como, por exemplo, nariz e fronte.⁷

Elas são constituídas por vários lóbulos que apresentam periféricamente uma camada de células cúbicas basófilas (células germinativas) e, centralmente, por células de abundante citoplasma, com uma delicada rede de malhas repleta de gorduras, na qual predominam os glicerídeos neutros.⁷

A secreção das glândulas sebáceas é do tipo holócrino e o produto de sua atividade é o sebo. A produção é ativada pelos andrógenos, sendo independentes da estimulação nervosa. No recém-nascido, devido à ação dos andrógenos maternos, as glândulas sebáceas estão moderadamente desenvolvidas. Esgotados os andrógenos adquiridos passivamente, as glândulas sebáceas entram em acentuada regressão, somente desenvolvendo-se novamente na puberdade, por ação dos andrógenos de origem testicular, ovariana e supra-renal.⁷

O verdadeiro significado fisiológico do sebo permanece ainda desconhecido no homem. Têm sido atribuídas ao sebo, além da sua importância nos mecanismos de homeostase humana, funções como: barreira de proteção; emulsificação de substâncias; atividades antimicrobianas, antibacterianas e antifúngicas; bem como a função de precursor da vitamina D.⁷

As secreções sebáceas e sudoral constituem as fases adiposa e oleosa da emulsão que recobre a superfície cutânea. Os eletrólitos do suor, os ácidos graxos e suas combinações atuam como agentes emulsificantes. Estas secreções irão determinar o pH cutâneo normal, com suas variações topográficas e ação dos sistemas tampão da pele, ácido láctico/lactato ou bicarbonato, oriundos do suor, os compostos hidrossolúveis da camada córnea, a secreção sebácea, os radicais do ácido carbônico que atingem a superfície por difusão e os aminoácidos livres.⁷

ETIOPATOGENIA DO ACNE HORMONAL

A unidade pilo-sebácea é o ponto onde coincidem todos os eventos patogênicos do acne. Diversos fatores hormonais, bioquímicos, microbiológicos e imunológicos se interagem. No acne hormonal, a unidade pilo-sebácea é influenciada especialmente pelos androgênios, que estimulam tanto o crescimento da glândula sebácea como a produção do sebo, e tais eventos têm papel fundamental na formação do acne.

Existem 3 teorias para o desenvolvimento do acne hormonal:^{6,7,9}

a) Aumento dos androgênios plasmáticos (gonadal e/ou adrenal) - vários fenômenos vão acarretar uma maior oferta dos androgênios para a unidade pilosebácea, como: o efeito sistêmico de produção através do eixo hipotálamo-hipofisário estimulando as gônadas sexuais e o córtex da supra-renal; o hiperandrogenismo direto destas últimas glândulas; e, finalmente, o transtorno no transporte sérico dos androgênios (diminuição da globulina carreadora-SHBG).

b) Aumento da atividade da 5 alfa-redutase, que transforma os androgênios circulantes, especialmente a testosterona, em metabólitos mais potentes, como a di-hidrotestosterona.

c) Aumento dos receptores de androgênios.

DIFERENÇAS ENTRE ACNE VULGAR E ACNE HORMONAL:

O acne é considerado tradicionalmente como um distúrbio característico da adolescência. Contudo, vem acometendo cada vez mais mulhe-

1 - Professores de Dermatologia da Faculdade Medicina da UFJF;
2 - Médica Dermatologista;
3 - Acadêmicas de Medicina da Faculdade de Medicina da UFJF.

res adultas na faixa de 20 a 40 anos⁹. Trata-se, portanto, de 2 tipos diferentes de acne, com etiologias diferentes e características próprias, que serão esclarecidos a seguir.

ACNE VULGAR OU JUVENIL: é uma das dermatoses mais freqüentes. As lesões surgem na puberdade em ambos os sexos. Em alguns são mínimas, quase imperceptíveis, em outros se tornam mais evidentes e polimorfas, de intensidade variável, perturbando a qualidade de vida durante a adolescência e desencadeando ou agravando problemas emocionais que podem tornar-se extremamente graves^{3,4,7}.

Entre os fatores que influenciam o desenvolvimento e perpetuação da acne vulgar temos: hipersecreção sebácea, hipercornificação ductal, função anormal das bactérias nos ductos e inflamação^{4,7,10}.

O quadro clínico é polimorfo, caracterizado por comedões, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados na face, ombros e porção superior do tórax, geralmente associado com seborréia. Consoante o número e tipo das lesões, definem-se as formas clínicas ou graus da acne vulgar:

- Acne não-inflamatória: acne comedônica ou acne grau I;
- Acne inflamatória: acne pápulo pustulosa ou acne grau II;
- Acne nódulo-abscedante ou acne grau III;
- Acne conglobata ou acne grau IV;
- Acne fulminante ou acne grau V.

Na ausência de tratamento adequado, o acne vulgar persiste em geral até o final da adolescência e eventualmente, com lesões isoladas, pode manter-se durante muitos anos, além de deixar cicatrizes inestéticas e indelévels⁷, lesões que marcam o corpo e a alma. O tratamento segue a classificação quanto ao grau do acne. Geralmente os graus I e II podem ser tratados apenas com preparações tópicas e os graus III, IV e V necessitam de terapêutica tópica e sistêmica.⁷

ACNE HORMONAL: difere do acne adolescente, pois a maioria dos portadores é adulta, possuindo idade entre 20 e 40 anos, estando submetidos ao estresse competitivo do trabalho. Relatam uma piora do quadro com a acentuação do estresse e com a ansiedade em relação ao alcance de suas metas de vida.

Desta forma, além do perfil hormonal, fatores psicológicos e profissionais estão extremamente associados ao desenvolvimento e perpetuação do acne hormonal, assim como fatores alimentares, menstruais, uso de medicamentos sistêmicos e de cosméticos.

O quadro clínico do acne do adulto difere do acne vulgar, pois há um predomínio de pápulas e pústulas, com ausência de comedões.

ACNE HORMONAL

Não é necessário que haja hiperandrogenemia (aumento de hormônios androgênicos no sangue) para haver hiperandrogenismo (acne, seborréia, alopecia ou hirsutismo). Na grande maioria dos casos não há nenhuma anormalidade detectável pelos métodos de investigação, concluindo-se, portanto, que poderia haver um aumento na combinação do andrógeno nas células alvo, devido a um excesso de receptores de andrógenos⁶.

Quando se encontra um substrato fisiopatológico, as principais causas são:

Origem Ovariana

Ovários Policísticos e Hipertecose: A excessiva produção de andrógenos pelos ovários pode não estar sempre associada à síndrome dos ovários micropolicísticos (SOM), mas pode vir a partir de ovários aparentemente normais à macroscopia, mas com achados histopatológicos de hipertecose.⁶ A fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP) ainda não é totalmente conhecida. Algumas teorias explicam como base puramente ovariana (deficiências enzimáticas primárias, como, por exemplo, a deficiência da 3 β-diesidrogenase) ou como resultado de um distúrbio hipotalâmico-hipofisário que leva a uma disfunção ovariana

Tumores Ovarianos Virilizantes: Geralmente ocorrem na fase reprodutiva da mulher, com sintomatologia de início abrupto, outros sinais de virilização e níveis de testosterona muito altos (acima de 2000 pg/mL).

Origem Supra-Renal

Tumores Supra-renais: Aparecem geralmente antes da puberdade ou após menopausa. Na mulher jovem associa-se com hirsutismo, virilização, distúrbios menstruais, acne e alopecia. Produzem DHEA, DHEA-S e às

vezes uma produção primária de Testosterona (T)⁶.

Hiperplasia Supra-renal congênita: As manifestações clínicas podem aparecer ao nascimento ou manifestar-se tardiamente. Ocorre defeito na síntese dos glicocorticóides e mineralocorticóide, levando a aumento da T, do desoxicortisol, da 17 hidroxipregnenolona, DHEA e DHEA-S.

Hiperfunção Supra-renal: Esta glândula pode ser fonte excessiva de produção de andrógenos mesmo na ausência de tumores ou hiperplasia congênita. A causa pode ser um fator hipofisário estimulante de andrógenos supra-renais ou por bloqueio enzimático na 11-hidroxilase, 21-hidroxilase ou 3 β-hidroxi esteróide desidrogenase.

Origem Hipofisária

Outros hormônios tróficos hipofisários, além do ACTH, levam à produção excessiva de andrógenos pela supra-renal.

O estresse pode levar a um aumento na produção de andrógenos supra-renais através do aumento do ACTH⁶.

Outras Origens

Hipotireoidismo e Diabetes: diminuem a SHBG, que transporta a Testosterona, aumentando a testosterona livre que vai sofrer ação de 5 α-reductase e formar o DHT, que é o andrógeno ativo causador do acne e seborréia.

Hiperprolactinemia: A prolactina estimula produção de andrógenos supra-renais, aumentando os níveis do DHEA-S.

Estresse: Através do estímulo ao eixo córtex-hipotálamo-hipófise-supra renal.

Medicamentos: fármacos à base de ACTH, corticosteróides, compostos estrógeno / testosterona (usados no climatério), danazol (usado em endometriose), etc.¹⁰.

Diagnóstico Laboratorial

Para o diagnóstico além, da anamnese e exame clínico, há a necessidade de investigação hormonal, e por isso pedimos, costumeiramente, dosagens séricas de: Testosterona Livre e total; LH; FSH; Prolactina; DHEA-S (precursor de andrógeno de origem só supra-renal); Androstenediona (precursor de andrógeno supra-renal e ovariano); Cortisol; Estradiol; T4; TSH; Glicemia de jejum; VDRL titulado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO ACNE HORMONAL

Apesar de ser difícil confundir a acne hormonal do adulto com outros quadros dermatológicos, existe uma série de enfermidades cutâneas que devem ser consideradas como diagnóstico diferencial, principalmente quando nos depararmos com casos de acne monomorfa, de localizações atípicas e com escassa resposta ao tratamento.

As principais lesões a serem diferenciadas são:

FOLICULITES POR GRAM NEGATIVOS: é o erro de diagnóstico mais freqüente, e este é maior quando a foliculite se apresenta em pacientes com história prévia de acne e com uso prolongado de antibióticos, especialmente tetraciclina oral.

Existem duas variedades clínicas: a primeira é caracterizada pelo aparecimento de pústulas superficiais na face causadas por *Klebsiella*, enterobactérias ou outros microorganismos Gram negativos. Na segunda variedade observam-se nódulos grandes sobre todo o corpo, geralmente causados por *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Escherichia*.^{3,7,10}

FOLICULITES POR PITYROSPORUM: manifestam-se como uma erupção monomorfa com lesões pustulosas localizadas no tórax e no dorso. As formas clínicas intensas são mais freqüentes em pacientes HIV positivos.

CISTOS DE MÍLIO: são pequenas lesões císticas subepidérmicas cheias de ceratina, de 1-2 mm e diâmetro de aspecto esbranquiçado, que geralmente aparecem na área periorifical. Freqüentemente, são confundidos com os comedões fechados, porém os milios nunca são acompanhados de fenômenos inflamatórios, exceto quando são manipulados.

VERRUGAS PLANAS: apresentam-se na face como lesões papulosas e/ou inflamatórias. Quando coexistem com lesões acnéicas estas podem ser confundidas se o paciente não for explorado minuciosamente.

DERMATITE PERIORAL: encontrada em mulheres, na região periorifical, em forma de lesões de aspecto eczematoso, secas, pruriginosas e sem comedões.

ANGIOFIBROMAS: aparecem na primeira infância e com freqüência atin-

gem seu ápice na puberdade e na idade adulta jovem. São pápulas amareladas ou eritematosas, duras à palpação e localizadas em sulco nasolabial, maxilas e mentoniana.

SARCOIDOSE: a forma clínica com micropápulas de localização facial pode ser confundida com lesões de acne. A biópsia vai esclarecer.

SÍFILIS: existe uma forma da sífilis, denominada sífilis acneiforme, que se assemelha muito às lesões da acne hormonal. Importante a realização do VDRL titulado como exame de rotina.

ACNE ROSÁCEA: apesar de apresentar-se em um grupo de idade mais avançado, é um dos diagnósticos errôneos mais freqüentes e deve ser diferenciado devido a suas particularidades clínicas. Compreende uma dermatose crônica da face, caracterizada por edemas, eritemas e telangiectasias, sendo que pode haver evolução para pápulas, pústulas e nódulos em algumas pacientes, na evolução da afecção⁹.

TRATAMENTO DO ACNE HORMONAL

O tratamento é diferenciado. A terapêutica convencional dispensada ao acne vulgar não é útil para o acne hormonal. A abordagem deve enfatizar também o aspecto psicológico. Pode ser dividido em efetivo e sintomático.

TRATAMENTOS EFETIVOS

Anticoncepcionais

Diminuem a produção ovariana do andrógeno por supressão do LH, diminuem a secreção supra-renal do DHEA-S. O estrogênio aumenta a SHBG, diminuindo a TL e a formação de DHT.

Antiandrogênicos

Antes de se iniciar a terapia com antiandrogênicos devem-se excluir outras causas endócrinas de hiperandrogenismo, que necessitem de tratamentos específicos, e só após escolher o antiandrogênio que melhor se adapte às necessidades da paciente.

A ação dessas substâncias ocorre de diversas maneiras: diminuindo a produção de androgênicos, aumentando os níveis de SHBG, bloqueando os receptores androgênicos periféricos e/ou inativando a ação da 5α -redutase.

Dentre os antiandrogênicos mais usados temos:

Acetato de ciproterona: foi o primeiro antiandrogênio de eficácia comprovada para uso clínico. Está recomendado nos casos em que não houver resposta ao antibióticos sistêmicos e retinóides (tópicos e sistêmicos). Atua como inibidor periférico tanto na ligação do hormônio nos receptores, como da enzima 5α -redutase. A nível central, bloqueia a secreção de gonadotrofinas hipofisárias, reduzindo a atividade ovariana e a produção de androgênicos.

Pode ser utilizado isoladamente ou combinado, formando um anti-concepcional com 2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol (Diane 35[®] ou Selene[®]). A posologia é uma drágea diária via oral a partir do 1º dia do ciclo menstrual, durante 21 dias consecutivos. Interrompe-se 1 semana e depois reinicia-se um novo ciclo de tratamento.

Flutamida: é um antiandrogênio não esteróide de uso oral na dose de 250-500 mg/dia ou combinada com contraceptivos orais.

Sua potente ação deve-se à ligação ao receptor androgênio, atuando competitivamente ao inibir a testosterona livre.

Espironolactona: Interage com receptores do sistema citosólico nuclear, bloqueando a captação de DHT. Diminui também a biossíntese da testosterona e aumenta síntese de estrógenos. É usada na dose de 25-100 mg/dia.

Seus efeitos colaterais são aumento das mamas e irregularidades menstruais.

Corticóide sistêmico: Usado no acne de etiologia supra-renal. Usa-se dexametasona 0,5mg à noite, para bloquear a produção supra-renal de andrógeno.

Antiandrogênicos Tópicos: O uso tópico de antiandrogênicos referido por alguns autores ainda não mostrou a eficácia necessária. Dentre as drogas testadas temos o acetato de ciproterona, a espironolactona, a flutamida e o acetato de inocoteron, além do uso da associação do sulfato de zinco e piridoxina.

Outros: cimetidina, zinco e a finasterida (inibe a enzima 5α -redutase, responsável pela transformação da testosterona em seu metabólito ativo, a dihidrotestosterona (DHT), na pele, fígado e próstata).

TRATAMENTOS SINTOMÁTICOS

Retinóides

Ácido Retinóico: usado topicamente no acne e na prevenção do fotoenvelhecimento, é ainda muito usado em todas formas de acne, de maneira indiscriminada. Não atua neste tipo de acne.⁴

Isotretinoína oral e tópica: Mudou completamente o tratamento do acne vulgar, pois possibilitou uma remissão a longo prazo em muitos pacientes.

Na maioria dos casos de acne hormonal na mulher adulta, não há necessidade de ser utilizada, visto que o acetato de ciproterona associado a um tratamento tópico individualizado geralmente é suficiente para controlá-lo.

Nos caso de acne hormonal não responsivo aos antibióticos ou aos esquemas tradicionais propõe-se a utilização de 0,5 mg/kg/dia, com uma dose acumulativa total de 120 mg/kg por ciclo.^{3,8,10}

Deve-se fazer a dosagem dos lipídios séricos, provas de função hepática e teste de gravidez (antes do início do tratamento). O uso de método contraceptivo eficaz deve se acompanhado rigorosamente devido ao efeito teratogênico da droga. Seus efeitos colaterais principais são: ressecamento da pele (principalmente labial, nasal e conjuntival), que desaparecem totalmente com a suspensão do tratamento.

Adapaleno: Foi introduzido no mercado com o intuito de reduzir a ação irritativa provocada pelos retinóides tópicos tradicionais, mantendo o mesmo efeito sobre o acne. Possui um potente efeito comedolítico e ação antiinflamatória, com baixo potencial irritativo da pele. Este efeito pode ser explicado por sua ação em receptores diferenciados dos ácidos retinóicos tradicionais.

Por ser menos irritativo, pode ser utilizado em combinação com outros produtos, sobretudo no início do tratamento do acne. Quando ocorre desaparecimento das lesões pustulosas, seu uso passa a ser diário. Nessa fase de cicatrização das lesões, o adapaleno possui um efeito modulador e tem uma atuação suave quando há fotoenvelhecimento associado^{9,4,10}.

OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO SINTOMÁTICO: uso de compressas quentes no local afetado, Antibiótico tópico (eritromicina ou clindamicina); peróxido de benzoíla, Ácido Azelaico, corticóides e antiinflamatórios não hormonais (nimesulida gel), visto que as lesões do acne hormonal são de caráter inflamatório.

ENCAMINHAR OU TRATAR

A partir destas informações, profissionais da área médica terão condições de diagnosticar e tratar o acne hormonal.

Cabe a estes médicos, porém, a decisão de encaminhar ou tratar o problema de acordo com suas experiências profissionais e de manejo dos medicamentos (teratogênico e iatrogênicos).

Cumpramos ressaltar que nos quadros mais graves é indispensável a orientação de um dermatologista e/ou ginecologista.



SUMMARY

HORMONAL ACNE: A GYNCO-DERMATOLOGICAL INTERFACE

We discuss the importance of the correct diagnosis and treatment of hormonal acne. This is a common disease, for dermatologists, for gynecologists and for endocrinologists. Clinical orientations, differential diagnosis and modern therapeutic options are presented.

KEY WORDS

Hormonal acne, acne, ovary, therapeutics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BENNET, JC.; PLUM, F. CECIL. Tratado de Medicina Interna. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1997.
- 2 - DUARTE DE SÁ, CM. Acne na mulher adulta. Rio de Janeiro: EPUC. 2000.
- 3 - FERRÁNDIZ, C.& SOLA, MA. Acne. Madrid: Aula médica, 1995.
- 4 - GAMONAL, S; GAMONAL, A & TAVARES, NSL. Acne. In GAMONAL, A. - Dermatologia Elementar. Juiz de Fora, 2000, 381p.
- 5 - LIMA, GR; BARACAT, EC & MOTTA, ELA. Síndrome dos ovários policísticos. In LIMA, GR & BARACAT, EC. - Ginecologia Endócrina. São Paulo: Atheneu, 1995:151-60.
- 6 - MANSUR, MCD. O cabelo, os andrógenos e a alopecia androcronogenética. Tese Doutorado, UFRJ, Rio de Janeiro, 1989, 172 p.
- 7 - PIQUERO MARTÍN, J. Acne manejo racional. 3ª ed. Caracas: Corpográfica, 2000. 365 p.
- 8 - ROTHMAN, KF. Acne Update. Dermatologic therapy, 2:98-110, 1997.
- 9 - SAMPAIO, SAP & RIVITI, EA. Dermatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000.
- 10 - CUNLIFFE, WJ. New approaches to acne treatments. London: Martin Dunitz, 1994, 56 p.