

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**PERFIL CLÍNICO E ENDOCRINOLÓGICO DE PACIENTES  
FEMININAS COM ACNE VULGARIS PROVENIENTES DE  
CONSULTAS DERMATOLÓGICAS**

**Antonio Carlos Gerbase**

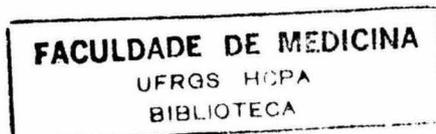
Orientadora:

Prof<sup>a</sup> Poli Mara Spritzer

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica

Faculdade de Medicina da UFRGS

Porto Alegre, agosto de 1991



*Para a Magui, companheira que  
tudo apoiou, do início ao fim.*

*Para a Sofia e a Paula, com a  
felicidade de ter tudo reali-  
zado sem abrir mão de sua com-  
panhia.*

## AGRADECIMENTOS

A meu pai, pelo exemplo de gosto pela medicina competente, humana e desmistificada;

A minha mãe, pelo exemplo de vida;

A Professora Poli Mara Spritzer, pela condução competente, tranqüila e amiga;

Ao Professor César D. V. Bernardi, pela afetuosa acolhida e apoio incondicional;

Às Dras. Karen Oppermann e Elaine Mallmann, à Acad. Maria Midore Cho e à Sra. Iracema Vera Soares, da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas da UFRGS, pelo auxílio fundamental ao presente estudo;

Ao Dr. Francisco Lulhier, pela realização das dosagens hormonais;

Aos médicos assistentes, residentes e funcionários da Disciplina de Dermatologia na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, da Faculdade de Medicina da UFRGS, pelo apoio recebido;

Ao Prof. Aldo Lucion e demais professores e funcionários do Departamento de Fisiologia da UFRGS, pela cordial recepção e apoio;

Aos Professores Maria Inês Schmidt e Bruce Duncan, pela amizade, pelos ensinamentos, e pelo que estão realizando na Medicina Gaúcha;

A Professora Jandira Fachel, pelo auxílio na análise dos dados;

À Jornalista Regina Vasquez, pela revisão do texto;

Aos professores das disciplinas do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, por tudo que ensinaram, tornando o meio tão proveitoso quanto o fim;

À Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, que, através da cedência à UFRGS, contribuiu para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
RESUMO.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. CONCEITUAÇÃO E ETIOLOGIA.....	3
1.2. HISTÓRIA.....	5
1.3. PATOGENIA DA ACNE.....	10
1.4. EPIDEMIOLOGIA.....	19
1.5. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ACNE VULGARIS.....	24
1.5.1. Descrições Clínicas.....	25
1.5.2. Avaliação em Categorias.....	26
1.5.3. Contagem de Lesões.....	28
1.5.4. Outros Modos de Avaliação.....	30
1.6. AVALIAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA .....	30
1.6.1. Níveis Séricos de Andrógenos.....	31
1.6.2. Prolactina.....	33
1.6.3. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais.	34
1.6.4. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários..	35
1.7. OBJETIVOS.....	37
2. METODOLOGIA.....	38
2.1. PACIENTES.....	38
2.2. EXAME CLÍNICO.....	39
2.3. FLUXOGRAMA.....	40
2.4. EXAMES LABORATORIAIS.....	40

2.5. TAMANHO DA AMOSTRA.....	43
2.6. CONTROLES EXTERNOS.....	43
2.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
2.8. PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	44
2.9. DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	44
2.10. TRATAMENTO.....	45
3. RESULTADOS.....	46
3.1. PERDAS.....	47
3.2. PERFIL CLÍNICO.....	52
3.3. PERFIL CLÍNICO-ENDOCRINOLÓGICO.....	67
4. DISCUSSAO .....	82
4.1. PERDAS.....	82
4.2. PERFIL CLÍNICO.....	84
4.3. PERFIL CLINICO ENDOCRINOLÓGICO.....	91
5. CONCLUSÕES.....	103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
ANEXOS.....	115

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Unidade pilo-sebácea na acne: locais de importância patogênica.

FIGURA 2: Metabolização periférica dos andrógenos.

FIGURA 3: Prevalência de acne clínica em várias idades.

FIGURA 4: Diagnósticos de Acne vulgaris em consultas dermatológicas.

FIGURA 5: Características das pacientes segundo a conclusão ou não da investigação.

FIGURA 6: Distribuição por idade.

FIGURA 7: Distribuição por grupo etário.

FIGURA 8: Distribuição pelo grau de Ferriman.

FIGURA 9: Distribuição pelo Grau de Pillsbury em 81 pacientes avaliadas clinicamente.

FIGURA 10: Proporção de contagem ponderada de lesões segundo exames hormonais alterados.

FIGURA 11: Testosterona (T) e Androstenediona (A) em mulheres normais e com Acne vulgaris.

FIGURA 12: Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) em mulheres normais e com Acne vulgaris.

FIGURA 13: Prolactina (Pr1) em mulheres normais e com Acne vulgaris.

FIGURA 14: Teste do ACTH em mulheres normais e com Acne vulgaris: 17 hidroxiprogesterona.

FIGURA 15: Teste do ACTH em mulheres normais e com Acne vulgaris: Cortisol.

FIGURA 16: Teste do LHRH em mulheres normais e com Acne vulgaris.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Prevalência da Acne vulgaris: estudos brasileiros de base populacional

TABELA 2: Frequência do diagnóstico de Acne vulgaris em diferentes locais de atendimento.

TABELA 3: Frequência das variáveis quantitativas de anamnese e exame dermatológico de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial.

TABELA 4: Contagem de lesões de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial.

TABELA 5: Frequência das variáveis qualitativas de anamnese e exame dermatológico de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial.

TABELA 6: Idades de pacientes com Acne vulgaris e consulentes de clínicas dermatológicas.

TABELA 7: Evolução da acne no último ano.

TABELA 8: História familiar de acne, hirsutismo e infertilidade.

TABELA 9: Intensidade da alopecia androgênica ao exame clínico.

TABELA 10: Intensidade da seborréia ao exame clínico.

TABELA 11: Significância estatística das comparações entre Grau de Pillsbury e características clínicas.

TABELA 12: Contagem de lesões (individuais).

TABELA 13: Contagem de lesões (agrupadas).

TABELA 14: Intensidade do componente inflamatório no exame clínico.

TABELA 15: Intensidade das cicatrizes no exame clínico.

TABELA 16: Frequência das variáveis qualitativas de anamnese e exame dermatológico, segundo clínica de procedência.

TABELA 17: Frequência das variáveis quantitativas de anamnese e exame dermatológico, segundo clínica de procedência:

TABELA 18: Achados clínicos sugestivos de alterações endocrinológicas versus dosagens hormonais anormais.

TABELA 19: Achados clínicos como preditivos de alterações nas dosagens hormonais iniciais: variáveis quantitativas.

TABELA 20: Achados clínicos como preditivos de alterações nas dosagens hormonais iniciais: variáveis qualitativas.

TABELA 21: Grau de Ferriman em 41 pacientes com Acne vulgaris e em 24 controles sem acne.

TABELA 22: Ciclos menstruais em 41 pacientes com acne e 24 controles sem acne.

TABELA 23: Dosagens hormonais em 41 pacientes com acne e 14 mulheres, com ciclos regulares e ovulatórios sem acne e sem hirsutismo.

TABELA 24: Níveis médios séricos de Testosterona segundo ciclos menstruais e hirsutismo.

TABELA 25: Dosagens hormonais (média  $\pm$  desvio padrão) em pacientes com acne associada ou não a outros achados clínicos e mulheres sem acne, hirsutismo ou irregularidades menstruais.

TABELA 26: Exames alterados em pacientes nas quais foi avaliada laboratorialmente a função endócrina.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- A..... Androstenediona.
- ACTH.....Hormônio adrenocorticotrófico.
- A-diois.....Alfa androstanediois.
- Ambulatório..Ambulatório de Dermatologia da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
- ADN.....Ácido desoxirribonuclêico.
- AN.....Aceptor nuclear.
- C.....Concentração
- Consultório..Consultório privado.
- 17 OHP.....17 Hidroxiprogesterona.
- DHEA.....Dihidroepiandrosterona.
- DHEA-S.....Sulfato de Dihidroepiandrosterona.
- DHT.....Dihidrotosterona.
- DP.....Desvio Padrão.
- FSH.....Hormônio folículo-estimulante.
- GH.....Hormônio do crescimento.
- H.....Hirsutismo.
- HAC.....Hiperplasia adrenal congênita.
- HCPA.....Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

IMC.....Índice de massa corporal.

LAC.....Hiperplasia adrenal congênita de aparecimento tardio.

LH.....Hormônio luteinizante.

LHRH.....Fator liberador do hormônio luteinizante.

MCR.....Clearance metabólico.

MSH.....Hormônio melanotrófico.

p.....Nível de significância estatística.

PR.....Taxa de produção.

PRL.....Prolactina.

R.....Receptor.

RNA-M.....Ácido ribonucleico mensageiro.

RIE.....Radioimunoensaio.

SOP.....Síndrome de ovários policísticos.

SRIE.....Serviço de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

T.....Testosterona.

TeBG.....Globulina fixadora de Testosterona.

T livre.....Testosterona livre.

TSH.....Hormônio tireoestimulante.

UEG-HCPA.....Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 Questionário da coleta de dados.

ANEXO 2 Casuística.

## RESUMO

Foi objetivo do estudo descrever o quadro clínico e endocrinológico da Acne vulgaris em pacientes femininas provenientes de consultas dermatológicas.

Em 81 pacientes foi traçado o perfil da Acne vulgaris através de avaliação clínica (subjetiva e objetiva). O perfil endocrinológico foi avaliado através das dosagens de: Testosterona, Androstenediona, Sulfato de Dehidroepiandrosterona, Estradiol, Prolactina, FSH e LH (basais e após estímulo com LHRH), Cortisol e 17 Hidroxiprogesterona (basais e após estímulo com ACTH). Como controle para as dosagens hormonais foram utilizadas 14 mulheres normais.

Revisaram-se os aspectos clínicos, epidemiológicos e patogênicos da acne, com ênfase nos aspectos endocrinológicos.

As principais conclusões foram as seguintes:

As pacientes estudadas foram mais jovens do que as pacientes provenientes de clínicas dermatológicas, a automedicação foi freqüente (65%) e os graus de Pillsbury II e III os mais freqüentes. Graus de Pillsbury III e IV estiveram

associados a cicatrizes, e a seborréia foi indicativa de acne mais grave.

A frequência de dosagens hormonais alteradas foi de 27%. A presença de ciclos menstruais regulares e escore de Ferriman inferior a 15 tiveram, em conjunto, um valor preditivo negativo de 85%. Não houve correlação da gravidade da acne com dosagens hormonais alteradas. Também não se encontraram mais alterações menstruais e hirsutismo nas pacientes com acne, quando comparadas com outras pacientes provenientes de consultas dermatológicas. As pacientes com acne tiveram níveis de andrógenos e de prolactina mais altos, porém sem significado estatístico, do que as controles.

A testosterona e a prolactina podem ser utilizadas, em conjunto com dados de anamnese e exame físico, para triagem de alterações endócrinas de pacientes com acne.

## 1 - INTRODUÇÃO

Originária da medicina geral, da qual por um período histórico se afastou, a dermatologia, nos dias de hoje, procura voltar à sua origem.

Tal qual a face bifronte do deus grego Janus, paradigma da dualidade, a obviedade externa das moléstias cutâneas foi, e ainda é, ao mesmo tempo sua bênção e sua maldição. Com a mesma facilidade que o dermatologista reconhece instantaneamente determinada patologia por suas características morfológicas, tende a esquecer a moléstia cutânea como patologia de um órgão que é parte integrante de um todo físico, psíquico e social.

A dermatologia surgiu a partir da segunda metade do século passado, como tantas outras especialidades originárias da medicina geral. E assim como tantas outras, foi criada e desenvolvida na França, Alemanha/Áustria, Inglaterra e Itália. Até então, as moléstias cutâneas eram tratadas pelos cirurgiões barbeiros e pelos charlatões (CUNLIFFE, 1975). Na conquista de seu novo espaço - e segundo CHAVES (1989), os espaços a serem conquistados são sempre virtuais - sua arma principal foi a descrição, o catálogo, a classi-

ficação, o que gradativamente a legitimou e tornou-a respeitada.

Mas o enfoque superficial e os tratamentos empíricos, talvez explicados pela capacidade de diagnosticar instantaneamente, que é adquirida com experiência e não necessariamente por raciocínio lógico (SACKETT e col., 1985), afastou a especialidade da medicina geral e, de certa forma, retardou o seu ingresso na medicina científica da segunda metade do século XX.

Integrada na ciência médica, básica e clínica, a Dermatologia atual está lado a lado das demais especialidades na procura de soluções para os doenças da pele no contexto da saúde como um todo. E não apenas isto, visto que as patologias cutâneas podem localizar-se apenas na pele e estender-se a partir da pele para outras áreas do organismo, ou ainda serem manifestações indiretas ou conjuntas de patologias que afetam outras áreas do organismo. Mesmo as patologias pretensamente só cutâneas são muitas vezes pistas para identificação de outras patologias, e de condições emocionais e sociais. A banal Ptíriase versicolor, infecção fúngica superficial causada por um habitante da flora normal da pele, na qual o suor excessivo tem um papel desencadeante fundamental, pode ser desde marcador de imunodeficiência até pista para diagnóstico de ansiedade encoberta, passando por indicador de más condições de trabalho.

Segundo AZULAY (1975), ao Dermatologista atual:

"não cabe apenas fazer o diagnóstico e a terapêutica das doenças cutâneas, mas também saber manuseá-las levando em consideração as inter-relações e as repercussões com os demais órgãos do ser humano".

Por outro lado, é opinião de SAMPAIO (1989) que a medicina atual é medicina de equipe. Uma vez que o generalista não pode manter-se atualizado em todos os aspectos do que há de mais novo, é da união articulada das especialidades que se conseguirá obter o máximo benefício para o paciente.

Neste contexto surgiu a idéia de estudar a Acne vulgaris em um de seus múltiplos aspectos: o da etiologia endocrinológica, o do aspecto da Acne vulgaris como sinal de patologia endócrina. E é particularmente na acne, ainda muitas vezes tratada por charlatães, que se expressa com toda intensidade a dúvida entre o superficial e o profundo, entre o tratamento empírico e as tentativas de encará-la como sinal de alterações gerais, enfim a dúvida que torna digna de interesse nossa especialidade: a Dermatologia.

## 1.1 - CONCEITUAÇÃO E ETIOLOGIA

A Acne vulgaris pode ser definida como uma doença inflamatória crônica do folículo pilo-sebáceo, caracterizada clinicamente por comedões, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e cicatrizes (ROOK, 1988).

AZULAY (1975) em seu compêndio a define como moléstia hereditária e endócrina, preludiando, já na definição, etiologia, patogenia e clínica.

Doença extremamente comum, geralmente benigna e passageira, ocasionalmente mutilante, ocupa lugar de destaque em todas as estatísticas dermatológicas, seja quais forem suas origens (BERNARDI, 1986). Afecção própria da adolescência e do adulto jovem, pode persistir no indivíduo adulto, chegando, ocasionalmente, à idade mais avançada.

A base genética da acne é evidenciada pela história familiar freqüente, pela descrição de acne cística associada à anomalia cromossômica XYY, e pela forte associação de história familiar nos casos de acne grave (SCHLEICHER, 1960, apud CUNLIFFE, 1975). Não foram todos os estudos que investigaram história familiar e acne que demonstraram a associação, porém CUNLIFFE (1975) conclui que a acne:

"é provavelmente uma doença genética representada por uma resposta exagerada da unidade pilo-sebácea a níveis normais de andrógenos circulantes".

Estudos raciais indicam maior prevalência na raça branca. Num estudo em prisioneiros de 15-21 anos encontrou-se prevalência de acne grave em 5% dos brancos e em 0.5% dos negros. HAMILTON e col. (1964) referem prevalência e gravidade mais baixa em japoneses do que em americanos. Em recente estudo, VILLARES e CARLINI (1990) não foram capazes de demonstrar secreção sebácea aumentada em pessoas de diferentes raças no Brasil.

Embora a dieta tenha sido muito valorizada como agente etiológico importante (PILLSBURY, 1956), a literatura atual tende a não valorizá-la. O estudo sobre o chocolate realizado por FULTON e col. (1969) não conseguiu responsabilizá-lo como agravante da acne. A dificuldade metodológica e a variedade da dieta ocidental (CUNLIFFE, 1975) tornam difícil a realização de estudos conclusivos. No momento atual, poucos dermatologistas mantêm a dieta como parte das recomendações no tratamento da acne.

Ainda mais difícil de se avaliar são os fatores emocionais. A teoria que os valorizava na patogênese da acne foi abandonada (MEEREN e col., 1987). O impacto psicológico da acne é que é, atualmente, matéria de discussão.

É também referida a piora da acne com o suor excessivo e a melhora com a exposição ao sol (CUNLIFFE, 1974).

No entanto:

"seja qual for a importância relativa dos vários fatores etiológicos que possam estar envolvidos na Acne vulgaris, um fato é indiscutível: glândulas sebáceas ativas são um requisito" (EBLING e CUNLIFFE, 1986).

## 1.2 - HISTÓRIA

São pouco disponíveis, em nosso meio, fontes para o estudo da história da acne. Os aspectos históricos aborda-

dos a seguir foram baseados principalmente na revisão de CUNLIFFE e COTTERILL (1985), capítulo introdutório de sua monografia The Acnes.

A história da acne, diferentemente da história de outras patologias, não está ligada a feitos heróicos por parte dos médicos ou a relatos de personagens históricos por ela acometidos. Faz, isto sim, parte do cotidiano das pessoas há séculos. Pelas características que tem de doença comum, de baixa morbidade e involução espontânea, a Acne vulgaris faz parte de tal forma da vida diária das pessoas que freqüentemente não era, e não é, encarada como patologia. Sua medicalização ocorreu mais intensamente no século XIX, pois até então seu tratamento, quando ocorria, era do domínio dos charlatães e dos cirurgiões barbeiros.

Não há certeza quanto à origem do nome acne. Ionthoi - "primeiro crescimento da barba" foi o termo utilizado pelos gregos Aristóteles e Hipócrates, o que já denota a percepção de sua associação com a puberdade. Varus foi o termo utilizado pelos romanos e que até tempos relativamente recentes permaneceu em uso. Alibert, dermatologista francês, idealizou uma classificação da acne utilizando este termo.

Foi Aetius, em 542 AD, o primeiro a utilizar a denominação Acnae, hoje corrente. Varias são as hipóteses quanto à origem do termo:

1. Akme, do grego significando "elevação", por corruptela - o que não parece ter sido, pelo fato de, na

obra original de Aetius a palavra acne e não Akme ter aparecido em 5 das 6 primeiras edições (GRANT, 1951). A próxima menção à palavra acne é encontrada em um texto de Gorraeus em 1578 (HEBRA, 1868).

2. Aknesis do grego, "erupção sem prurido".

3. Akne do grego "algo que surge da superfície" seria outra possibilidade (MILES, 1971).

4. Akun do grego "ponto" (MACKENNA, 1957; MILES, 1971).

5. Akut palavra egípcia do Papiro de Ebers, que significa "Furúnculo, pápula, pústula" que teria sido adotada pelos gregos (GRANT, 1951).

A primeira utilização científica do termo acne, original de Aetius, ocorre no século XIX. Willan e Batemen, na Inglaterra, incluíram o termo em sua classificação das moléstias cutâneas. Inaugurando o que poderíamos chamar de período histórico da Dermatologia, estes autores também sugeriram a primeira classificação da acne: Simplex Punctata e Indurata, que resume em essência os diferentes graus da doença.

Fuchs, em 1840, utilizou pela primeira vez o termo Acne vulgaris. Erasmus Wilson (1842) incluiu sob o termo proposto por Fuchs os três tipos de Willan e Batemen.

Do processo histórico da acne, ressaltamos, cronologicamente, alguns pontos de interesse:

AC, Grécia, reconhecimento da associação do surgimento com a puberdade.

AC, Roma - Componente familiar : "Eu me pergunto por que seu pai Servilius, um homem dos mais constantes, lhe legou nada mais do que acne", Cícero.

1638 - associação com alterações da menstruação, Riolanus;

1648 - associação com atividade sexual e diminuição com a castidade, Jonston;

1783 - a acne cura com o casamento, piora com dieta rica e secreção copiosa de sêmen, desaparecendo no final da adolescência, Plenck;

1813 - recomendação de sabonetes para o tratamento; consideração que os comedões eram causados por vermes, Batemen;

1837 - ligada aux combinations speculatives, à ansiedade e ao jogo, Alibert;

1842 - descoberta do Demodex folliculorum;

1863 - descrição da histopatologia;

1968 - Hebra: associação com seborréia, descrição dos aspectos histopatológicos, tentativas terapêuticas e descarte de terapêuticas ineficazes, tempus varos curat. acne é uma condição que "dolorosamente julga a vaidade dos jovens";

1868 - classificação da acne, Hebra;

1868 - associa-se a alterações da menstruação e desaparece quando ela volta à normalidade, Hebra;

1868 - Hebra, citando Riegler, chama a atenção para a ausência de acne em eunucos;

1896 - descrição da ceratose folicular encontrada na acne, Unna;

1890 - descoberta do "Bacilo da acne";

1903 - masturbação causa acne, Radcliffe-Crocker;

1941 - ausência de acne em eunucos, Hamilton;

1949 - a acne não melhora com atividade sexual, nem é causada pela masturbação, Sulzberger e Baer;

1964 - demonstração da produção aumentada de sebo em pessoas com Acne vulgaris, Pochi e Strauss.

### 1.3 - PATOGENIA DA ACNE

A *Acne vulgaris* é uma doença da glândula sebácea, tendo os estudos sobre sua patogênese tido grande progresso nas últimas duas décadas (SIMPSON, 1986). Os três eventos que, em conjunto, desencadeiam a acne são mostrados na figura 1: (1) Produção aumentada de sebo, (2) Obstrução do ducto pilo-sebáceo e (3) Inflamação.

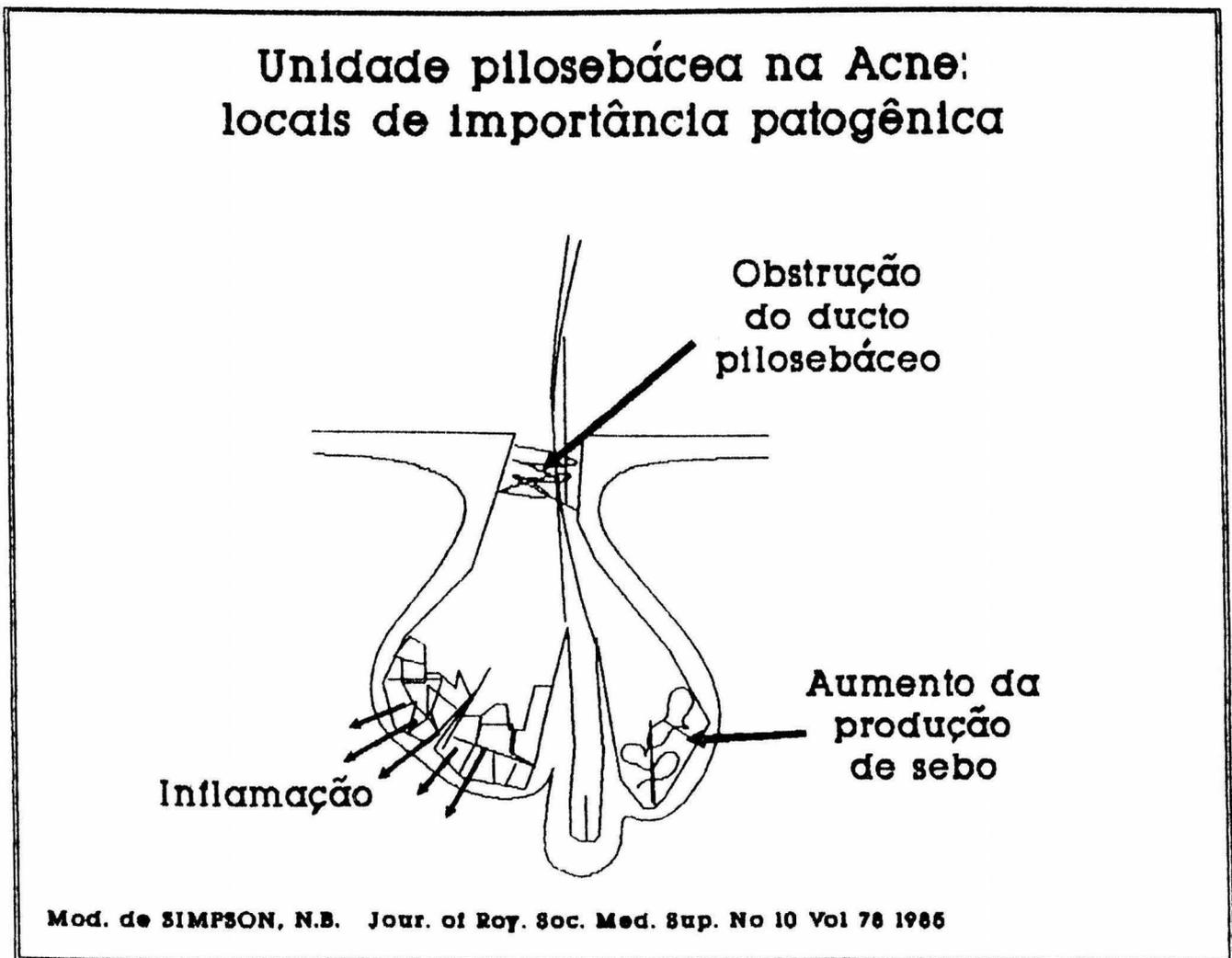


Figura 1

Analisaremos cada um dos eventos separadamente:

(1) Produção aumentada de sebo

As glândulas sebáceas originárias como brotos da epiderme surgem entre a 10<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana de vida embrionária, conjuntamente com o broto do folículo piloso. Atingem sua estrutura completa por volta da 15<sup>a</sup> semana. São funcionantes desde o seu aparecimento, sendo o sebo a primeira secreção demonstrável do organismo humano. Têm alguma atividade intra-útero e no período neonatal, provavelmente regulada por andrógenos maternos, os quais, como veremos adiante, têm ação marcante no controle de seu funcionamento. Esteróides sintetizados pelo próprio feto também têm papel neste controle. Este aumento de atividade pode ser o responsável pela Acne neonatorum, quadro acnéico infreqüente observado em recém-nascidos. A hipertrofia de glândulas sebáceas é observada com freqüência por volta da terceira semana de vida. Ambas afecções envolvem espontaneamente e a atividade das glândulas sebáceas passa por um grande período de quiescência até o início da puberdade.

As glândulas sebáceas distribuem-se por todo o tegumento, com exceção das regiões palmares e plantares. Esta distribuição não é uniforme, havendo maior concentração de elementos na face, couro cabeludo, região esternal, dorso, meato auditivo externo e região ano-genital. Na junção da semimucosa dos lábios com a mucosa oral podem ser observados pequenos pontos branco-amarelados conhecidos como grânulos de Fordyce, que nada mais são do que glândulas

sebáceas atópicas. Carecem de significado clínico, mas podem ser causa de consulta, quando identificadas por pacientes cancerofóbicos.

As glândulas sebáceas são glândulas holócrinas. Ou seja, as suas células periféricas ao darem início à produção continuada de sebo vão gradativamente preenchendo seu citoplasma até perderem o núcleo ao atingirem a região central da glândula, e serem excretadas como um todo (= holo). O trânsito se faz em cerca de sete dias. Situam-se quase sempre junto a um folículo piloso com o qual formam o assim chamado folículo pilo-sebáceo. Podem exteriorizar-se isoladamente, mas, como regra, comunicam-se com o exterior através de um ducto de epitélio-estratificado - junto ao pelo - que é prolongamento da epiderme. O aumento da produção de sebo aliado à obstrução deste ducto ocasionam a principal patologia funcional do folículo pilo-sebáceo: a Acne vulgaris, objeto do presente trabalho.

As funções do sebo, distribuído sobre a superfície cutânea sob forma de uma película que mede 0,45 milimícrons na região frontal, podem ser listadas como as seguintes:

- Controle da hidratação da pele, impedindo o ressecamento da camada córnea;
- Proteção contra infecções fúngicas ou bacterianas;
- Componente do odor corpóreo.

O sebo excretado pela glândula sebácea humana é uma mistura de lipídeos que, ao atingirem a superfície cutânea, misturam-se com a camada córnea e com as secreções das glândulas apócrinas e sudoríparas, contribuindo para a película que recobre a superfície cutânea.

A secreção sebácea é composta de 57.5% de glicerídeos e ácidos graxos livres, 26.0% de esteres graxos, 12% de esqualeno, 3.0% de esteres de colesterol e 1.5% de colesterol. A medida da composição do sebo, realizada por diversas técnicas, não é de fácil execução, sendo o método mais utilizado a extração de lipídeos de um papel colocado sobre a região frontal e que aí permanece por algum tempo.

#### Controle da Secreção sebácea:

O controle da secreção sebácea é feito hormonalmente. O controle não endócrino que pode existir em outras espécies animais parece não ser importante na espécie humana. Embora autores antigos chamem a atenção para a influência da dieta na atividade das glândulas sebáceas, e em particular na acne, se alguma influência houver - e as evidências são de que não há -, é pequena. Recentemente tendo em vista a alta eficácia terapêutica do ácido 13-cis-retinóico no tratamento da acne, foi pesquisada sua ação no controle da secreção sebácea, que é, ainda, pobremente entendida (THODY, 1989).

O folículo pilo-sebáceo é órgão alvo dos andrógenos, sendo estes o principal estímulo para o aumento de

tamanho das glândulas sebáceas e também para o aumento da produção de sebo. Como tal, possuem todo o aparelho protéico (enzimas e receptores) indispensável ao mecanismo intracelular destes esteróides (figura 2).

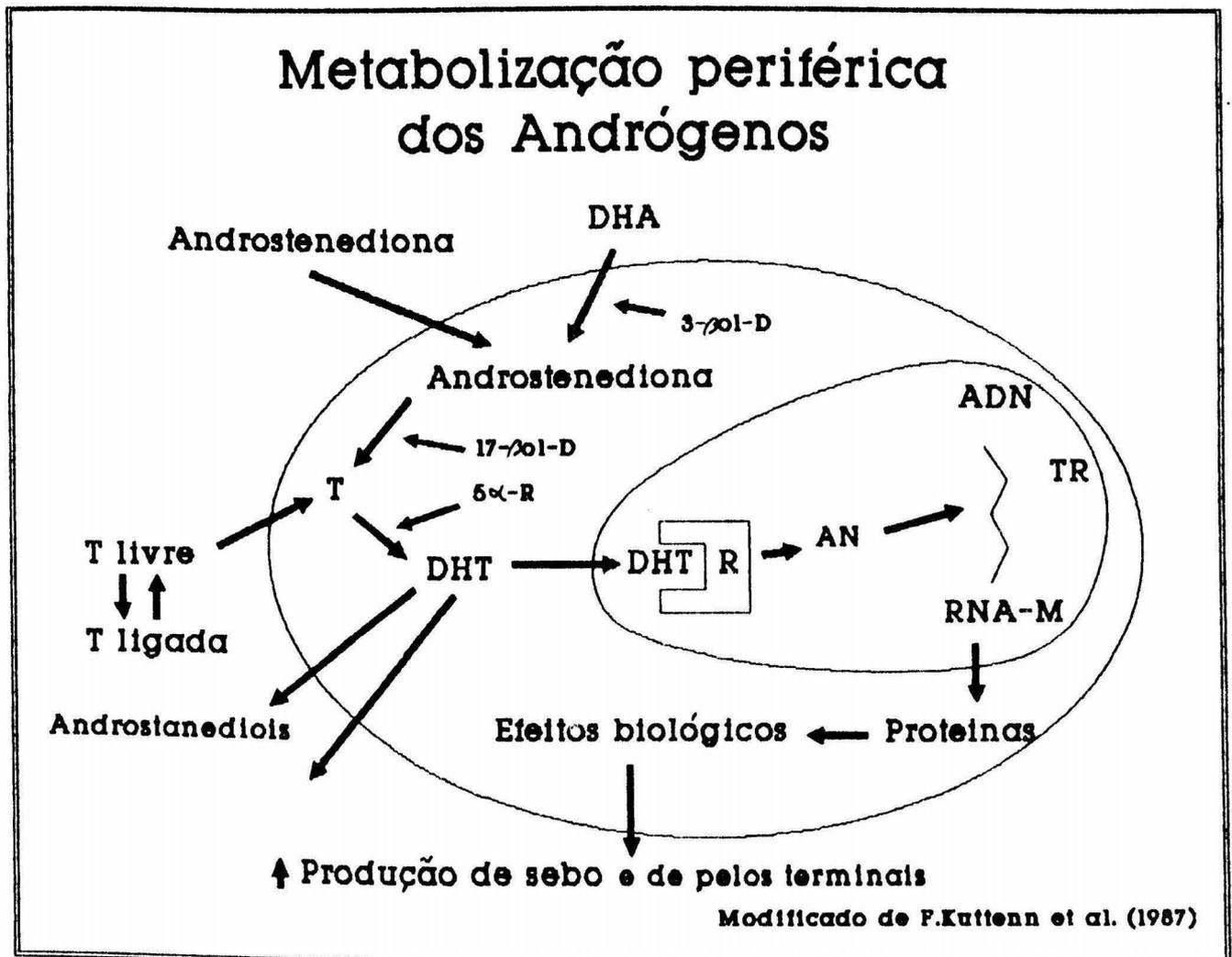


Figura 2

Vários andrógenos são ativos ao nível da célula cutânea (KUTTENN, 1987):

1. A Testosterona (T) proveniente tanto diretamente da secreção adrenal e ovariana (30%) quanto da conversão periférica de andrógenos menos potentes (70%) (BARDIN e col., 1967) e que correspondem à delta-4-androstenediona (A), principalmente, e à dihidroepiandrosterona (DHEA) em

menor proporção.

A T na célula é, então, reduzida a seu metabólito ativo, a dihidrotestosterona (DHT), graças a uma 5-alfa-redutase (MOWSZOWICZ, 1983). A DHT se liga a um receptor e o complexo hormônio-receptor liga-se a um aceptor nuclear para então ainduzir a multiplicação celular e síntese protéica (MAUVAIS-JARVIS, 1986). A DHT pode também ser reduzida a 3-alfa ou 3-beta-androstenedióis (A-dióis) (WRIGHT e col., 1978; HORTON e col., 1982), que constituem tanto uma forma de reserva com possibilidade de reconversão em DHT, como uma forma de degradação com eliminação posterior pela urina.

2. A Androstenediona (A), principal andrógeno na mulher, é secretada pelas adrenais e ovários, e pode ser convertida, na pele, em T graças à presença de uma 17-beta-hidroxi-esteróide desidrogenase (17beta-ol-D) (BARDIN e col. 1967).

3. A DHEA que pode igualmente se transformar em A pela presença na célula de uma 3-beta-hidroxi-esteróide desidrogenase (3-beta-ol-D) e participar, em menor proporção, da formação intracelular de DHT (KUTTENN, 1987).

Assim, a pele é não somente sensível aos andrógenos ativos que estimulam a produção de sebo, o aparecimento de acne e pilosidade, mas também pode produzir, ela própria, seus andrógenos ativos a partir de pré-andrógenos: androstenediona essencialmente. A partir destes dados admite-se que a influência androgênica no aumento da produção de sebo e conseqüente acne exista ou por hiperprodução de andrógenos, de origem ovariana ou adrenal ou por uma hiperutilização dos

andrógenos fornecidos à pele em concentrações normais. Ou seja, uma acne que, a exemplo do hirsutismo, poderíamos chamar de idiopática. É interessante ressaltar que esta era a hipótese de duas décadas atrás, época em que não se dispunha de métodos laboratoriais fidedignos. Atualmente, após vários estudos terem demonstrado níveis de andrógenos circulantes aumentados, com a constatação da atividade de conversão periférica pela dosagem tanto da 5-alfa-redutase como dos A-dióis volta-se a valorizar o metabolismo de transformação cutânea. Foi dada, conforme constata LUCKY (1987), "outra viagem em torno do círculo".

Outros hormônios (THODY, 1989) também têm ação sobre a secreção sebácea:

Os estrógenos tendem a inibir a secreção sebácea. O mecanismo de ação parece ser, ou por inibição das gonadotrofinas, ou por favorecer a ligação da testosterona à globulina que a transporta. A ação não parece estar relacionada à potência do estrógeno. Por outro lado, a aplicação tópica inibe a secreção sebácea em ratos, o que fala a favor de uma ação local. Esta ação inibitória restringe-se à síntese dos lipídeos (EBLING e SKINNER, 1983).

A progesterona parece exercer uma ação anti-androgênica via inibição da conversão de testosterona em DHT (MAUVAIS-JARVIS, 1974).

Não há evidência de ações importantes dos glicocorticoides, e os hormônios tireóideos parecem ter ação estimulante em indivíduos hipo ou eutireóideos (GOOLLAMALI e col., 1976).

Relativamente à insulina, existe o relato de ratos tornados diabéticos pela estreptozocina e nos quais constatou-se diminuição nas taxas de excreção de sebo (TOH, 1982).

A hipófise tem importante ação na produção de sebo. Ocorre diminuição intensa da produção quanto de hipofisectomia (mais do que na castração). Também há diminuição de produção no hipopituitarismo. A hipófise tem ação indireta na produção de sebo através das gonadotrofinas, do TSH, ACTH e MSH e direta através do ACTH, do MSH e do GH. É também provável a ação sinérgica dos hormônios da hipófise. Além da ação destes hormônios é postulada a existência de um hormônio pituitário sebotrópico (BURTON e SHUSTER, 1970).

## (2) Obstrução do ducto pilo-sebáceo

A alteração histológica mais precoce na *Acne vulgaris* é a hiperkeratose intrafolicular, levando à formação de comedão composto de sebo e queratina (LEVER, 1967). Também clinicamente, a obstrução verifica-se com o aparecimento dos comedões que, na maioria das vezes, precedem as outras lesões encontradas na acne. A causa da obstrução ductal é incerta (SIMPSON, 1985). A produção aumentada de queratina do folículo pode ter estímulo androgênico (SHUSTER, 1986) ou ser causada por substâncias comedogênicas produzidas pelo folículo pilo-sebáceo. Lipídeos sebáceos modificados por ação de microorganismos sobre a secreção sebácea têm sido incriminados como irritantes do ducto levando à hiperqueratinização. Não se conhecem os fatores que determinam a formação de um comedão aberto ou fechado (ROOK, 1986).

### (3) Inflamação

É a presença das pápulas e das pústulas, as assim chamadas "espinhas", que caracterizam a acne para os pacientes. Ressalte-se que, embora para o dermatologista a acne inicie pelos comedões, o leigo freqüentemente distingue a acne em dois tipos: os "cravos" e as "espinhas". Como salienta ROOK (1986), a acne não é uma doença infecciosa. O papel preciso dos microorganismos na acne não está bem estabelecido (SIMPSON, 1985). Três microorganismos habitam o sebo: Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis e Pityrosporum ovale, e a produção de lipases pelo P. acnes seria a responsável, agindo sobre os triglicerídeos do sebo, pelo aumento de ácidos graxos livres irritantes do ducto pilo-sebáceo, causando a subsequente hiperqueratinização.

A inflamação propriamente dita não é causada por bactérias (ROOK, 1986). Foi demonstrada hipersensibilidade tanto imediata como retardada ao P. acnes. O que ocorre, na maioria das vezes, é ruptura do folículo pilo-sebáceo inflamado para o interior da derme, onde o processo inflamatório é exacerbado com o início de uma reação de corpo estranho aos lipídeos e à queratina, o que faz com que a resolução das lesões inflamatórias possa levar semanas.

#### 1.4 - EPIDEMIOLOGIA

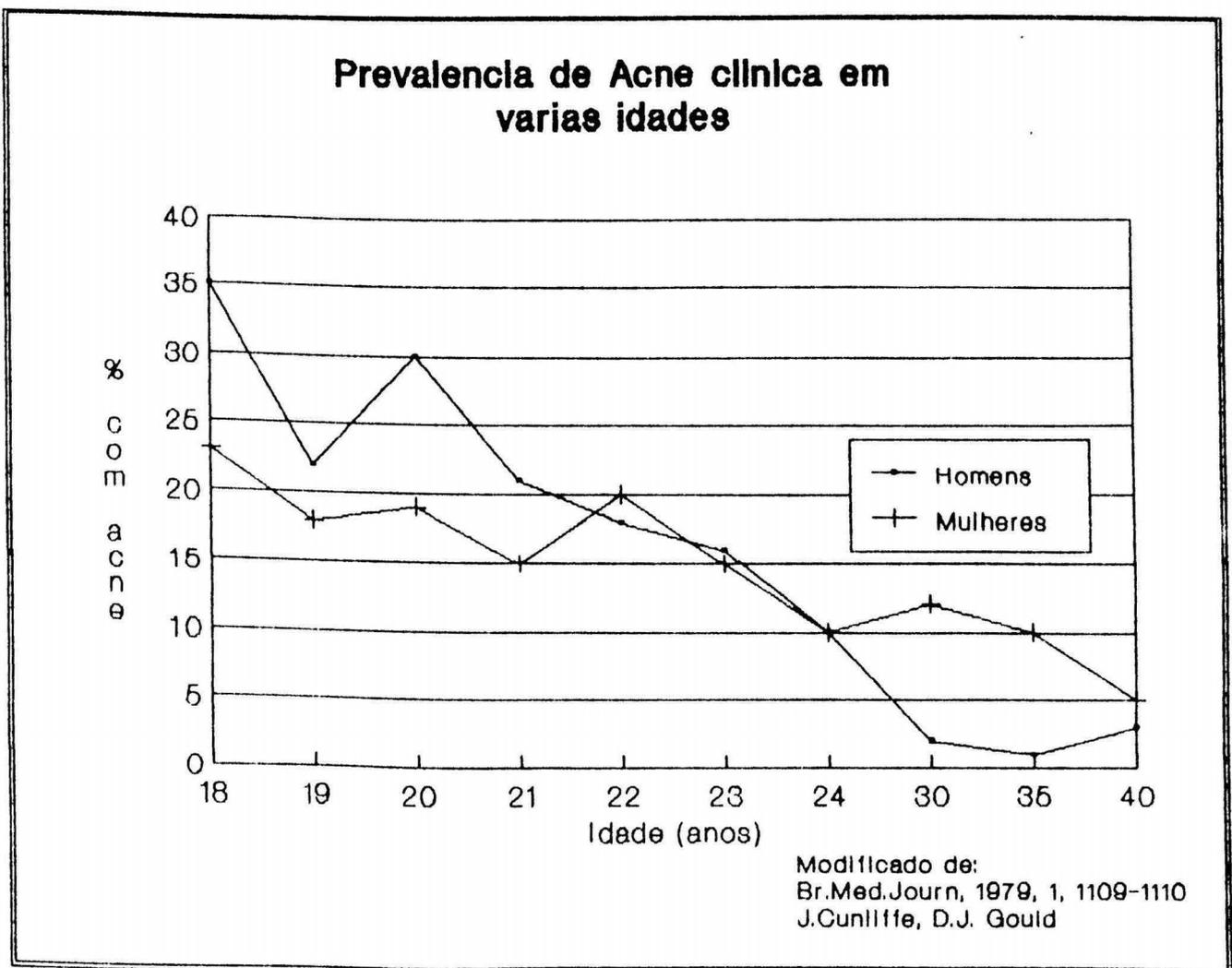
A *Acne vulgaris* é uma doença muito freqüente. É tão comum que tem até sido denominada de fisiológica (STRAUSS, 1987). Segundo DOMONKOS e col. (1982), 90% dos adolescentes são envolvidos em algum grau. AZULAY (1975) refere prevalência em 60% das jovens e 70% dos jovens. Embora freqüentemente de pouca intensidade, outras vezes as lesões podem ser em grande número e graves, "causando transtornos e problemas psíquicos e sociais que afetam a vida do adolescente" (SAMPAIO, 1985).

A época de seu surgimento é a puberdade e ela manifesta-se mais precocemente em mulheres (puberdade mais cedo) (ROOK, 1986). Acomete ambos os sexos podendo persistir até idades mais avançadas. Os casos de maior gravidade são mais encontrados em homens.

A idade de maior incidência é dos 16 aos 18 anos em mulheres e dos 18 aos 19 nos homens (ROOK, 1986).

Relativamente aos aspectos raciais, HAMILTON e col. (1964), observaram prevalência mais baixa em japoneses do que em caucasianos. Em prisioneiros de 15-21 anos, WILKINS e col. (1970) encontraram acne grave ou muito grave em 5% de caucasóides e 0,5% de negros. AZULAY (1975) refere prevalência baixa (2,8% a 5,9%) na Coréia, Peru, Equador e Espanha, e freqüência nula em Okinawa.

CUNLIFFE e col. (1979) realizaram extenso estudo com o objetivo de investigar a prevalência da acne. Examinaram 1066 mulheres e 1089 homens saudáveis que não estavam em tratamento para acne. Aos 18 anos, a prevalência de acne clínica (graus de 3 a 10 da classificação de KLIGMAN) foi de 35% nos homens e 23% nas mulheres. Dos 29 aos 39 anos a prevalência mostrou-se maior nas mulheres. Aos 40 anos, a acne ainda se apresentava prevalente em 3% dos homens e 5% das mulheres. A figura 3 mostra graficamente os achados de CUNLIFFE.



Relativamente ao achado de cicatrizes, CUNLIFFE as observou em 0,8% dos homens e em 0,5% das mulheres.

Realizando censo dermatológico em 9.414 alunos no município de Santos, São Paulo, ROMITI e col. (1978) encontraram uma prevalência de 37% de dermatoses. A grande maioria dos alunos (98,8%) situava-se abaixo dos 15 anos de idade. Nesta população, a freqüência global encontrada de acne foi de 2,9%. Estratificando por grupos etários, a prevalência foi 0,1% no grupo etário de 5-10 anos (5.631 alunos), 5,5% de 10-15 anos (3.594 alunos) e 12,7% acima dos 15 anos (189 alunos). Para o último grupo etário, no qual sabe-se situar a maior prevalência de acne, os limites de confiança (95%) variam de 4.8 a 20.7%.

ARGOLLO e col. (1974), no Rio de Janeiro, realizaram censo dermatológico em 1.646 estudantes universitários de primeiro ano (idades variando entre 18 a 20 anos). Observaram uma freqüência total de 32,5%, sendo 34,6% em homens e 31,6% em mulheres. A prevalência maior em homens testada pelo chi-quadrado não mostrou significância estatística ( $p > 0,10$ ).

A tabela 1 resume os achados dos estudos brasileiros de prevalência de acne com base populacional

TABELA 1: Prevalência da Acne vulgaris: estudos brasileiros de base populacional

Autor	Tipo de população	Pessoas examinadas	% com acne
ROMITTI	Escolares		
	5-10 anos	5.631	0,1%
	10-15 anos	3.594	5,5%
	15 e + anos	189	12,7%
ARGOLLO	Universitários (18 a 20 anos)		
	Mulheres	814	31,6%
	Homens	832	34,6%
	Total	1.646	32,5%

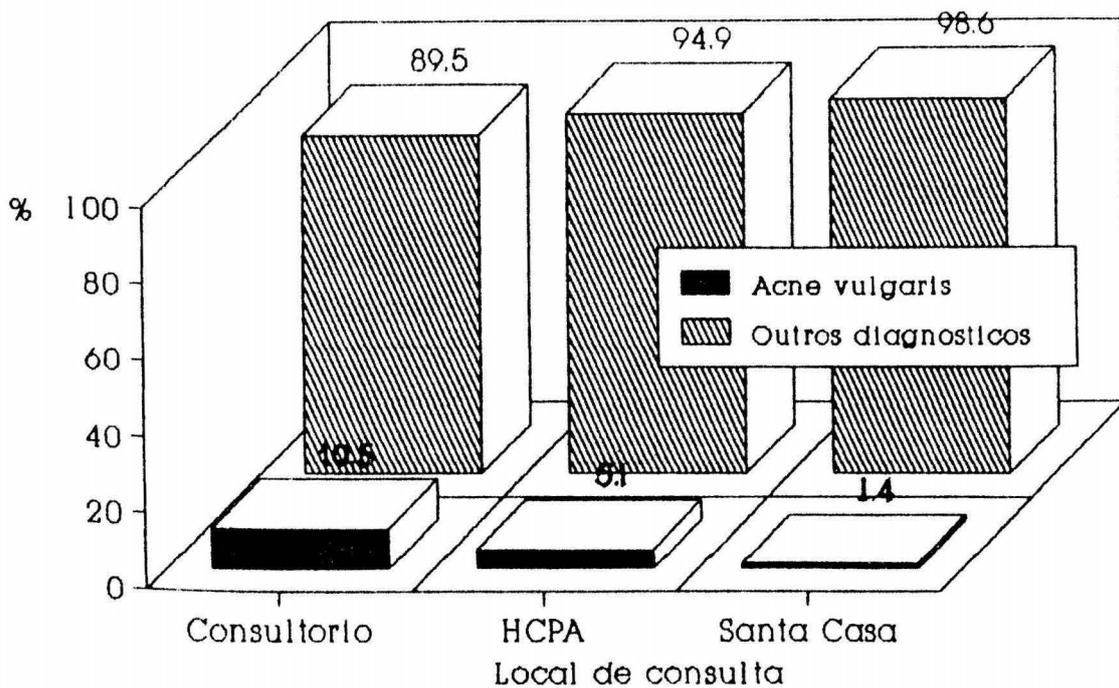
ROCHA e col. (1971), no Rio de Janeiro, estudando a freqüência das diferentes dermatoses em um ambulatório de Hospital Universitário, encontraram 284 (5,8%) diagnósticos de acne sobre um total de 4.936 diagnósticos. Neste estudo, a acne representou o 4º diagnóstico mais freqüente.

SERRUYA (1974), analisando 10.000 diagnósticos em ambulatório de Hospital Universitário, observou 409 (4,09%) diagnósticos de acne, sendo a acne a 8ª dermatose mais diagnosticada.

ZAITZ e col. (1979), em São Paulo, escolhendo ao acaso 1.795 prontuários, observaram 1,62% de diagnósticos de acne, sendo a 16ª dermatose diagnosticada. A baixa freqüência é atribuída às características dos consulentes: baixo poder aquisitivo influenciando na motivação para a consulta por uma dermatose considerada como auto-resolutiva. O autor, citando MENDENHALL e col. (1976), refere ser a acne a causa de 27,4% das consultas dermatológicas nos Estados Unidos da América do Norte.

Em nosso meio, BOPP e col.(1973), em levantamento realizado de 1968 a 1972, revisaram os diagnósticos de três locais de atendimento dermatológico: os ambulatórios de dermatologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia e do Hospital de Clínicas e um Consultório privado. De um total de 32.997 registros, o diagnóstico de acne (figura 4) representou 1,36% dos diagnósticos da Santa Casa, 5,1% dos do Hospital de Clínicas e 10,51% dos do Consultório privado.

### Diagnosticos de Acne Vulgaris em consultas dermatologicas \*



\* BOPP et al. An Bras Derm  
48: 117 - 132, 1973

A Tabela 2 resume os estudos de freqüência de diagnóstico de Acne vulgaris em diferentes locais de atendimento dermatológico.

TABELA 2 - Frequência do diagnóstico de Acne vulgaris em diferentes locais de atendimento.

Autor (Data)	Local (Cidade)	Nº de Diagnósticos	Diagnóstico de acne
ROCHA (1971)	Hospital Universitário (Rio de Janeiro)	4.936	5,8%
SERRUYA (1974)	Hospital Universitário (Rio de Janeiro)	10.000	4,09%
ZAITZ (1979)	Santa Casa (São Paulo)	1.795	1,62%
MENDENHALL (1976)	EEUU	—	27,40%
BOPP	Santa Casa	12.357	1,36%
	Hospital Universitário	12.437	5,10%
	Consultório privado	14.876	10,51%

A extrema amplitude da variação do percentual de diagnóstico de acne em diferentes locais é explicada por tratarem-se de dados que variam conforme a demanda. A demanda é influenciada pelo tipo de população atendida, pela facilidade de acesso e capacidade de resolução do serviço e pela ênfase do serviço no atendimento de acne. Estes dados não nos dão idéia da prevalência da acne na população em geral, sendo úteis para planejamento de atendimento e de seleção de pacientes para estudos.

### 1.5 - AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ACNE VULGARIS

Como doença do folículo pilo-sebáceo, no qual a obstrução e a hiperprodução de sebo a desencadeiam, a acne

distribui-se seguindo as áreas de maior concentração deste anexo da epiderme, acometendo principalmente a face e, com freqüência, o tronco. Neste, concentra-se na face anterior na região esternal e na face posterior no dorso.

É caracterizada pela presença de comedões (abertos e fechados), pápulas, pústulas, cistos e nódulos. A seborréia a precede e acompanha; a inflamação, em maior ou menor grau, também a acompanha, e cicatrizes podem dela resultar.

### 1.5.1 - Descrições clínicas

Seguindo a tendência descritiva do século passado, os autores do início do século XX adjetivam a *Acne vulgaris* para descrevê-la. J. DARIER (1928), em seu conhecido Précis de Dermatologie assim refere-se à *Acne vulgaris*, a qual também denomina de "Polimorfa" ou "Juvenil": "... um adjetivo especifica sua aparência clínica, ou a causa próxima, ou a natureza provável desta afecção". Já na própria sinonímia utilizada nota-se adjetivação, tanto para ressaltar o caráter de variação das manifestações clínicas como para descrever o principal grupo acometido. Dentro desta linha descritiva temos a *acne comedoniana*, a *Pustulosa* (superficial ou profunda), a *Nódulo-cística*, a *Tuberosa* ou *Indurada*, a *Papulosa*, a *Pápulo pustulosa* e, é claro, a *Polimorfa*, pois a *Acne vulgaris* assim o é. A descrição pormenorizada de cada paciente é insubstituível na caracterização de particularidades individuais, que podem variar desde algumas lesões

banais até a presença de lesões desfigurantes. Por outro lado, quando se necessita classificar - para graduar a intensidade ou para posterior avaliação - pacientes em diferentes grupos, este critério deixa a desejar. A aferição baseada na impressão clínica é subjetiva e impossível de ser reproduzida com fidedignidade.

### 1.5.2 - Avaliação em categorias

É de PILLSBURY (1956) a categorização da acne em quatro grupos. Sua classificação é a mais antiga em uso corrente e, agregada a dados individuais, faz parte da descrição de acne encontrada na maioria dos prontuários de Serviços e Clínicas de Dermatologia. Por ser muito utilizada, sofre corruptelas freqüentes. Transcrevemos a seguir o texto original do autor:

Grau I: é o tipo simples, banal, não inflamatório, que se manifesta somente por comedões e pequenos cistos superficiais (comedões fechados), sem alterações inflamatórias significantes.

Grau II: acne de extensão moderada, com pústulas ocasionais, além das lesões presentes no grau I.

Grau III: acne mais grave com componente inflamatório maior, localizada em áreas bem delimitadas. Presença, além das lesões anteriores, de nódulos inflamatórios e cistos.

Grau IV: acne grave com todos os elementos dos graus anteriores acometendo toda a metade superior do corpo. Cistos intercomunicantes. Componente inflamatório intenso. Lesões ausentes ou em pequeno número no couro cabeludo.

Esta classificação parte das lesões não inflamatórias para as inflamatórias, levando também em consideração o número e a localização das lesões. É útil na descrição holística da gravidade da acne de um paciente mas, não permitindo a quantificação das lesões, não é a mais adequada para ensaios clínicos.

Mais recentemente, COOK e col. (1979) desenvolveram sistema de avaliação da gravidade da acne utilizando padrões fotográficos, no qual gradua a acne de zero a nove. Este sistema de avaliação mostrou correlação alta com a contagem das lesões e boa reprodutibilidade, e os autores passaram a utiliza-lo em ensaios clínicos.

BURK e CUNLIFFE (1984) descrevem com detalhes a assim chamada técnica de Leeds, na qual a acne é avaliada de dois modos: por classificação em dez grupos, segundo sua gravidade, ou através de contagem das lesões. Eles recomendam a primeira para a rotina clínica e a segunda para ensaios clínicos.

GIBSON e col. (1984) avaliaram a correlação da técnica de Leeds com a contagem de lesões e com a avaliação da gravidade por fotografias, e concluíram ser o sistema de

gradação clínica o melhor por "promover um julgamento significativo com rapidez e razoável acurácia".

Sistemas de avaliação subjetivas da acne, dividindo-a em leve, moderada e severa, encontrados em alguns ensaios clínicos, melhor seria que fossem abandonados, tanto pela subjetividade das categorias quanto pela existência dos sistemas metodologicamente já testados que descrevemos acima.

Os sistemas de gradação da acne baseados em categorização têm a vantagem da rapidez, mas devemos ter em mente que, sendo a avaliação subjetiva, esta pode variar muito de avaliador para avaliador. CUNLIFFE (1975) refere, porém, que estas avaliações mantêm-se extraordinariamente constantes quando realizadas pelo mesmo indivíduo ou mesma equipe.

### **1.5.3 - Contagem de lesões**

É, sem dúvida, a contagem das lesões específicas da acne o método que melhor avalia o estado atual de determinado paciente, especialmente quando o objetivo é um ensaio clínico de drogas. Uma série de cuidados, todavia, devem ser tomados. Deve-se dispor de tempo, boa iluminação, localizar o paciente em cadeira confortável e que permita ao observador mover-se sem problemas em torno do mesmo para contar as lesões nas diferentes áreas, palpar as lesões e, para facilitar a contagem, dividir a face em regiões.

BURK e CUNLIFFE (1983) chamam a atenção para os seguintes pontos: a confusão feita entre comedões abertos e orifícios de glândulas sebáceas dilatadas; a dificuldade de contar os comedões minúsculos da fronte encontrados em 2% das acnes dos mais jovens - muito difíceis, até, de caracterizar corretamente como tal; o problema de cabelos e barba encobrendo as lesões; a confusão eventual de foliculite da barba com pústulas de acne; e para a camuflagem das lesões por cosméticos (recomenda avaliar a paciente 30 minutos após a retirada do cosmético, o que permite que o eritema resultante da lavagem ceda) e pelo bronzeado (não recomenda a realização de ensaios clínicos no verão).

As lesões podem ser contadas por tipo de lesão, e as contadas habitualmente são: comedões fechados, comedões abertos, pápulas inflamatórias, pústulas superficiais, pústulas profundas, nódulos, cistos, pápulas em involução e máculas.

São também contados grupos de tipos de lesões: lesões não inflamatórias e lesões inflamatórias (CHALKER e col., 1987).

D. LEHUCHER-CEYRAC e col. (1981) utilizam escore ponderado, multiplicando a contagem dos comedões por 1, as pápulas, pústulas e máculas em involução por 2, e os nódulos por 3.

Na contagem de lesões, embora objetiva, existe variabilidade intra e inter examinadores. Treinamentos são

necessários para uniformizar critérios de diagnóstico das lesões. Outro problema é a variabilidade diária das lesões da acne. Alguns pesquisadores, para resolver estes problemas, avaliam os pacientes mais de uma vez (MILLER e col., 1986) ou por mais de um examinador (BURK e CUNLIFFE, 1984).

#### **1.5.4 - Outros modos de avaliação**

Uma vez que as cicatrizes, dano final da acne, não constam dos sistemas de avaliação por categorias e, na maioria das vezes, são muito difíceis de contar, pode-se optar, como no presente trabalho, por categorizá-las em AUSENTES, LEVES, MODERADAS E GRAVES.

Algumas vezes também a inflamação é avaliada globalmente por categorias.

#### **1.6 - AVALIAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA**

A avaliação endocrinológica da acne engloba tanto exame clínico completo como dosagens de diversos hormônios. No exame clínico tanto a anamnese como o exame físico podem revelar resultados que indiquem determinadas patologias frequentemente associadas a hiperandrogenismo, tais como hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, síndrome de ovários policísticos (SOP), tumores ova-

rianos e adrenais. No exame clínico, particular atenção deve ser dada à presença de hirsutismo, alopecia androgênica, obesidade e galactorrêia. Na anamnese, deve ser realizada cuidadosa história dos ciclos menstruais, infertilidade, e história familiar de hirsutismo e infertilidade.

Os distúrbios endócrinos associados à acne relacionam-se mais freqüentemente com o hiperandrogenismo, podendo se associar a hirsutismo, irregularidade de ciclos menstruais e alopecia androgênica.

A avaliação laboratorial hormonal compreende vários itens descritos, separadamente, a seguir:

1.6.1 - Níveis séricos de andrôgenos

1.6.2 - Prolactina

1.6.3 - Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais

1.6.4 - Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários

### **1.6.1 - Níveis séricos de andrôgenos**

Os andrôgenos circulantes na mulher são provenientes de duas fontes: secreção glandular ovariana e supra-renal e conversão periférica (fígado e tecidos-alvo) de andrôgenos inativos em moléculas ativas (SPRITZER, 1988).

Na mulher, os andrôgenos mais importantes são a A e a T (ABRAHAM, 1974). A A circulante é proveniente, principalmente, da secreção ovariana e adrenal (KUTTENN, 1977). A T, pelo contrário, é secretada somente em 30%, enquanto que

os 70% restantes são produzidos periféricamente a partir, principalmente, da A (BARDIN e col., 1967; HORTON e col., 1966; VERMEULEN e col., 1979). A determinação dos níveis plasmáticos destes dois andrógenos é, portanto, um reflexo fiel da produção dos andrógenos ativos (SPRITZER, 1985). Isto é verdadeiro especialmente para a A, cujo clearance metabólico é imutável, seja no homem, na mulher ou na mulher hirsuta (BARDIN e col., 1967). Considerando que  $PR = C \times MCR$  (PR, taxa de produção, C, concentração plasmática e MCR, clearance metabólico), admite-se, pois, que os níveis plasmáticos de A sejam diretamente proporcionais a sua produção. Por outro lado, as variações entre PR e C para a T não são igualmente paralelas porque a capacidade de ligação deste hormônio à sua proteína específica, a TeBG (Globulina fixadora de Testosterona) é variável e, portanto, seu clearance metabólico o será também (SPRITZER, 1986). Este é superior no homem e nas mulheres hirsutas em relação às mulheres normais (MAUVAIS-JARVIS, 1986).

Entre os outros andrógenos circulantes, a DHEA, bem como sua forma sulfato, são praticamente secretadas apenas pelas adrenais, enquanto que a DHT plasmática, pelo contrário, é inteiramente um produto de conversão periférica (ABRAHAM, 1974).

O método de apreciação direta da sensibilidade cutânea aos andrógenos é a medida da capacidade de 5-alfa redução da T. A determinação da atividade da 5-alfa-redutase é realizada in vitro pela incubação com T tritiada de homoge-

neizados de tecido cutâneo ou cultura de fibroblastos a partir de uma biópsia de pele da região pubiana (KUTTENN e col., 1977; MOWSZOWICZ e col., 1983). O resultado exprime a soma dos metabólitos 5-alfa-reduzidos (DHT e A-dióis) em fmol/mg de pele.

A utilização periférica dos andrógenos pode também ser apreciada indiretamente pela dosagem da DHT plasmática e, especialmente, pela determinação dos A-dióis urinários (WRIGHT e col., 1978; KIRSCHNER e col., 1987), metabólitos terminais dos andrógenos ativos.

### 1.6.2 - Prolactina

Hiperprolactinemia tem sido associada com hiperandrogenismo. GLICKMAN (1982) constatou níveis elevados de T livre, DEAHS e diminuição nos níveis de TeBG em mulheres hiperprolactinêmicas (nenhuma tinha acne). HIGUCHI e col. (1984) observaram que níveis elevados de prolactina estimulavam diretamente a secreção adrenal de andrógenos. Por outro lado, tem sido descrita uma maior prevalência de hiperprolactinemia em associação com SOP (LUCIANO, 1984). O mecanismo provável decorre do hiperestrogenismo de conversão que leva a uma estimulação tônica dos lactotrofos hipofisários.

A produção aumentada de prolactina pode estar ligada a um microadenoma de hipófise. Têm sido relatadas descrições de pacientes com acne acompanhada de hiperprolac-

tinemia com anormalidades de fossa pituitária sugestivas de presença de microadenoma (DARLEY e col., 1982; SPRITZER e col., 1990).

A dosagem de prolactina tem, pois, a função de detectar possíveis hiperprolactinemias associadas ou não a microadenomas de hipófise e SOP.

### **1.6.3 - Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais.**

A regulação da esteroidogênese adrenal ocorre através de um sistema de retro-controle hipotálamo-hipófise-adrenal que é mediado pelos níveis circulantes de cortisol. As situações que se caracterizam pela redução na secreção de cortisol resultam em aumento na secreção de ACTH (por exemplo, as síndromes de deficiência enzimática com conseqüente hiperplasia glandular).

Assim, a avaliação da adrenal é necessária para a detecção das formas tardias de hiperplasia adrenal congênita por bloqueio enzimático incompleto (deficiência de 21-hidroxilase), cuja prevalência pode ser maior do que se supunha. KUTTENN e col. (1985) relatam uma freqüência de 6% (24/400) de forma tardia da hiperplasia adrenal (LAH) em mulheres hirsutas, identificadas através de níveis plasmáticos elevados de 17OHP antes e principalmente após estímulos com ACTH. NEW e col. (1983), por sua vez, descrevem uma freqüência de 1/100 na população caucasiana.

As manifestações clínicas desta afecção são variáveis, podendo apresentar-se sob a forma de um hirsutismo isolado e ciclos regulares e ovulatórios, ou mimetizando SOP com ciclos anovulatórios (KUTTENN e col., 1985, 1987; NEW e col., 1986).

LUCKY e col (1986) observaram anormalidades no teste do ACTH em 5/11(45%) mulheres com acne. Estas pacientes apresentavam alguma anormalidade específica de enzima adrenal relacionada com LAH. A hiperplasia adrenal congênita forma tardia se acompanha freqüentemente de níveis normais de cortisol (SPRITZER, 1990a).

Assim, nos parece justificada a investigação através da dosagem de 17OHP realizada antes e 60 minutos após a administração de 0,2mg de ACTH sintético. Este, segundo SPRITZER (1986), é "o único meio de detectar com certeza um bloqueio enzimático adrenal, especialmente nas formas frustras e de aparecimento tardio".

#### **1.6.4 - Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários**

A avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários pode ser realizado através das dosagens basais de FSH e LH e após estímulo com LHRH.

Na SOP ocorrem níveis aumentados de LH acompanhados de desequilíbrio do FSH em relação ao LH. O hiperandrogenismo é secundário à estimulação das células tecais e do

estroma dos ovários pelo LH, havendo hipersecreção de androstenediona que, por sua vez, é convertida em estrona. Segundo o esquema proposto por YEN e col. (1976), a estrona sensibiliza a hipófise ao LHRH liberando mais LH. Isto pode ser evidenciado pela resposta explosiva do LH ao LHRH. O déficit do FSH seria explicado pelo retro-controle preferencial dos estrógenos sobre ele. Também é esta, possivelmente, a razão para a eventual resposta diminuída do FSH à administração do LHRH. A não maturação folicular completa e a anovulação são causadas pelos baixos níveis de FSH.

A SOP tem sido classificada em SOP tipos I e II (SPRITZER e col., 1990b). Na SOP de tipo I admite-se uma origem hipotalâmica para o distúrbio básico, que seria a alteração na frequência de pulsos de LHRH (KNOBIL, 1980). No tipo II, a hipersecreção de andrógenos é secundária a outras patologias, como distúrbios da adrenal ou tireóide, hiperprolactinemia, obesidade, levando a aumento de estrógenos por conversão periférica de andrógenos que, por sua vez, iniciam as alterações hipofisárias (SPRITZER e col., 1988).

Assim, a investigação de pacientes com distúrbio menstrual, níveis elevados de andrógenos e sinais clínicos de hiperandrogenismo, como a acne, é completada com as dosagens de LH e FSH basais e após estímulos com LHRH.

## 1.7 - OBJETIVOS

### 1.7.1. Objetivo Geral

Descrever as características clínicas e endocrinológicas da Acne vulgaris em pacientes do sexo feminino provenientes de consultas dermatológicas sendo a acne o motivo primário da consulta.

### 1.7.2. Objetivos específicos

1) Descrever e correlacionar os achados de anamnese e exame dermatológico em mulheres portadoras de Acne vulgaris;

2) Descrever níveis hormonais basais e após diferentes estímulos em mulheres portadoras de Acne vulgaris e em mulheres sem Acne, sem hirsutismo e sem irregularidades menstruais;

3) Descrever o grau de severidade da acne utilizando a Classificação de Pillsbury e um escore ponderado;

4) Verificar a eventual correlação dos achados de anamnese e exame dermatológico com a presença de níveis hormonais anormais.

## 2 - METODOLOGIA

### 2.1 - PACIENTES

Foram selecionadas 81 pacientes portadoras de Acne vulgaris procedentes de Consultório privado (Consultório) e do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Geral da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Ambulatório), cujo motivo primário da consulta fosse a acne.

Todas as pacientes que preencheram os requisitos estabelecidos foram incluídas. Nos períodos nos quais, por problemas operacionais do laboratório, os exames foram suspensos, a coleta de dados era suspensa e só retomada seqüencialmente uma vez que os problemas fossem superados.

Os critérios de exclusão foram:

- 1 - Utilização de medicação hormonal nos últimos três meses.
- 2 - Utilização de antibióticos no último mês.
- 3 - Uso de tratamento tópico de comprovada eficácia no último mês.
- 4 - Utilização de Isotretinoína alguma vez na vida.
- 5 - Estar na pré-menarca ou na menopausa

## 2.2 - EXAME CLÍNICO

A anamnese e o exame dermatológico foram realizados seguindo o roteiro do questionário em anexo (anexo 1). O exame foi realizado no local da consulta, com iluminação artificial, durando cerca de 40 minutos. Para facilitar a contagem, as lesões foram verificadas na frente, hemi-faces, nariz e mento, e depois somadas. No nariz, teve-se o cuidado de não incluir como comedões os orifícios das glândulas sebáceas enegrecidos. Embora para o escore ponderado não importasse a diferenciação entre comedões fechados e abertos, foram considerados como fechados os que apresentassem apenas um minúsculo pertuito. Foram consideradas como pápulas em involução as lesões ainda com relevo, encimadas por escama ou crosta. A diferenciação entre nódulos e cistos foi realizada considerando a consistência da lesão à palpação e o eritema que os circundava. Nódulos coalescentes foram, se possível, considerados individualmente (quando o bocelamento era nítido a individualização era possível).

Todas as avaliações, objetivas e subjetivas, foram realizadas pelo autor.

As informações relativas ao ciclo menstrual foram conferidas na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEG do HCPA). Foi, também, solicitado às pacientes que preenchessem tabela de temperatura basal. A compreensão da metodologia e do preenchimento foi considerada difícil por parte da maioria das pacientes.

### 2.3 - FLUXOGRAMA

Nas pacientes do Consultório, o questionário era preenchido no dia da primeira consulta. As pacientes do Ambulatório eram, após o diagnóstico de acne, agendadas para o setor de cosmetologia, em outra data, na qual o questionário era preenchido.

Uma vez preenchido o questionário, as pacientes eram encaminhadas para consulta na UEG do HCPA. Nessa consulta a história dos ciclos menstruais era refeita, bem como o Grau de Ferriman e Gallway. Eram então marcados dois dias consecutivos nos quais foram realizadas as dosagens hormonais.

### 2.4 - EXAMES LABORATORIAIS

A coleta de sangue foi realizada na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEG-HCPA). As amostras eram coletadas em fase folicular (1º ao 10º dia do ciclo), entre 8 e 10 horas, após jejum de 8 horas.

Foram realizadas as seguintes dosagens hormonais:

Dosagens basais: Testosterona (T), Androstenediona (A), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS), Estradiol (E) e Prolactina (Pr1).

Testes funcionais dinâmicos:

a) O teste do LHRH, para avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, constou da administração EV de 200 ug, de LHRH, sucedendo-se coletas de sangue para dosagens de LH e FSH aos 0, 30, 60 e 90 minutos.

b) O teste ACTH, para avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais, constou da administração de 0,25 mg de ACTH sintético, IM, sucedendo-se coletas de sangue para dosagens de cortisol e 17-hidroxiprogesterona aos 0 e 60 minutos.

As dosagens hormonais foram processadas por método de Radioimunoensaios (RIE), utilizando kits comerciais, no Setor de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SRIE do HCPA):

Foram considerados os seguintes limites de normalidade, que são os utilizados pela Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA:

Andrógenos:

Testosterona: 0,2 - 1,0 ng/ml

Androstenediona: 0,7-4,8 ng/ml

Sulfato de Dehidroepiandrosterona: 35 - 430 ug/dl

Estradiol: 30 - 120 pg/ml na fase folicular

90 - 330 pg/ml na fase pré ovulatória

Prolactina: 5 - 26 ng/ml

Teste do LHRH

LH:

Fase folicular: 1,8 - 13,4 mUI/ml

Fase pré-ovulatória: 15,6 - 78,9 mUI/ml

Delta LH (diferença entre o basal e o valor máximo, após o estímulo): até 14,7 (para mulheres com ciclos irregulares e/ou anovulatórios)

FSH:

Fase folicular: 3,0 - 12,0 mUI/ml

Fase pré-ovulatória: 8,0 - 22,0 mUI/ml

FSH máximo: 20,96 mUI/ml

Teste do ACTH

17 Hidroxiprogesterona: igual ou menor que 1,4 ng/ml

17 Hidroxiprogesterona máxima (valor máximo após estímulo): 3,79 ng/ml

Cortisol, manhã: 8-28 ug/ml

Cortisol 60 min (valor após estímulo): 15,2 a 45,2 ug/ml

## 2.5 - TAMANHO DA AMOSTRA

Foi estimada ao início do estudo uma amostra de 80 pacientes. Esta estimativa foi baseada em critérios operacionais.

## 2.6 - CONTROLES EXTERNOS

As dosagens hormonais das pacientes foram comparadas com as de 14 mulheres normais, sem acne ou hirsutismo e com ciclos regulares, controles da UEG do HCPA.

As idades das pacientes foram comparadas com as idades de 23 pacientes femininas do consultório (pareadas por dia da consulta) e com 304 consulentes femininas da Santa Casa (consultas dermatológicas seriadas do mesmo período de coleta de dados), cujo motivo primário de consulta não foi acne.

A comparação das 41 pacientes com investigação hormonal completa relativamente a ciclo menstrual e grau de Ferriman foi realizada com 24 pacientes, portadoras de outras dermatoses não correlacionadas com alterações endócrinas, pareadas por idade.

## 2.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações de variáveis qualitativas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado, corrigido pelo coefi-

ciente de Yates quando a condição assim o exigia. Quando os critérios de qui-quadrado não puderam ser preenchidos, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Para a comparação de variáveis quantitativas foi utilizado o teste T de Student (para 2 variáveis) ou análise de multivariância (para mais de 2 variáveis). Quando as variáveis quantitativas não tinham distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para correlação entre variáveis foram utilizadas a correlação e regressão lineares.

## **2.8 - PROCESSAMENTO DOS DADOS**

Os dados colhidos foram processados em Microcomputador IBM compatível XT. O banco de dados foi criado no programa dBASE III PLUS. A manipulação dos dados e as análises estatísticas foram realizadas no programa EpiInfo 5.01 a. O Editor de Textos utilizado para a redação foi o Word 5.0, e as figuras e gráficos foram realizados utilizando o programa Harvard Graphics.

## **2.9 - DELINEAMENTO DA PESQUISA**

O delineamento da pesquisa é o de um estudo descritivo.

## 2.10 - TRATAMENTO

Não foi objetivo do estudo analisar o tratamento da acne. As pacientes, uma vez avaliadas clínica e laboratorialmente, foram tratadas segundo a rotina do Ambulatório de Cosmetologia da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFRGS e da UEG do HCPA.

### 3. RESULTADOS

Um total de oitenta e uma pacientes foram examinadas no período compreendido entre 5/5/89 a 25/01/91, perfazendo um período total de coleta de dados de 21 meses.

De todas elas (81) foram obtidos dados de anamnese e exame dermatológico, sendo que em 41 foi feita investigação clínica e laboratorial endocrinológica completa.

Os resultados são apresentados em três partes:

1 - Análise das perdas, onde são comparadas as 41 pacientes que completaram a investigação endocrinológica com as 40 que não completaram.

2 - Perfil clínico, onde são descritos os achados de anamnese e exame físico das 81 pacientes.

3 - Perfil clínico endocrinológico, onde são descritos os achados clínico e endocrinológicos de 41 pacientes.

### 3.1 - PERDAS

Das 81 pacientes inicialmente examinadas 41 (51%) completaram a investigação e 40 (49%) não completaram a investigação laboratorial (Perdas).

Contactaram-se as pacientes perdidas, para saber o motivo da não realização dos exames. Das 25 contactadas (63%), apenas duas alegaram que não realizaram os exames por medo que o mesmo lhes causasse mal. Duas engravidaram, quatro tiveram problemas na marcação dos exames, três viajaram, duas referiram incompatibilidade de horários e uma perdeu o encaminhamento e não retornou para reconsulta.

Com o objetivo de verificar eventuais vícios de seleção na amostra que completou a investigação, foram analisadas as características demográficas e clínicas tanto das pacientes que completaram investigação laboratorial como nas que não completaram.

Estes dados são analisados separadamente nas tabelas 1 e 2, onde temos as variáveis quantitativas, e na tabela 3, onde temos as variáveis qualitativas.

Na tabela 1 constata-se diferença entre os dois grupos relativamente ao tempo de evolução da acne ( $p < 0,05$ ). As pacientes que completaram a investigação tinham em média um tempo de evolução de 8,49 anos e as que não completaram a investigação, um tempo de evolução médio de 5,48 anos.

Relativamente à contagem de lesões, a tabela 2 apresenta o somatório das lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias leves (pápulas, pústulas e pápulas em involução) e lesões graves (nódulos e cistos). Os grupos foram ponderados multiplicando-se o primeiro por um, o segundo por dois e o terceiro por três. O grau ponderado representa o somatório dos três grupos.

As médias foram maiores, embora sem nível de significância estatística, entre as pacientes que completaram a investigação, nas seguintes variáveis: idade, idade da menarca, Grau Ferriman, somatórios de lesões não inflamatórias, inflamatórias leves e grau ponderado.

As pacientes que não completaram a investigação apresentaram médias maiores, sem significância estatística, nas seguintes variáveis: Índice de massa corporal e somatório ponderado de lesões graves.

TABELA 3: Freqüência das variáveis quantitativas de anamnese e exame dermatológico de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial

Variável	Investigação completa (N=41)		Perda (N=40)		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	24,39	6,1	24,0	7,3	<u>0,8</u>
Tempo de evolução	8,49	5,98	5,48	6,18	<u>0,03</u>
IMC	21,29	3,16	21,65	2,9	<u>0,61</u>
Menarca	12,92	1,76	12,45	1,15	<u>0,15</u>
Ferriman	14,26	8,36	11,68	7,31	<u>0,65</u>

**TABELA 4:** Contagem de lesões de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial.

Somatório de:	Investigação completa (N=41)		Perda (N=40)		p
	Média	DP	Média	DP	
Lesões não inflamatórias x 1	44,17	48,39	37,87	42,91	<u>0,54</u>
Lesões inflamatórias leves x 2	38,82	32,07	30,53	26,48	<u>0,21</u>
Lesões graves x 3	4,83	12,06	9,35	17,71	<u>0,18</u>
Grau Ponderado	89,48	59,17	82,15	77,61	<u>0,64</u>

A figura 5 compara as médias das variáveis mais pertinentes na análise das pacientes que não completaram a avaliação laboratorial (perdas).

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à Idade, IMC, Grau de Ferriman e Grau ponderado. Por outro lado, a acne evolui há mais tempo nas pacientes que completaram a investigação ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 5 são analisadas as variáveis qualitativas de pacientes que completaram e que não completaram a investigação laboratorial.

Para efeitos de análise, as variáveis com mais de duas categorias foram condensadas em duas categorias

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas com relação às variáveis qualitativas nos dois grupos estudados.

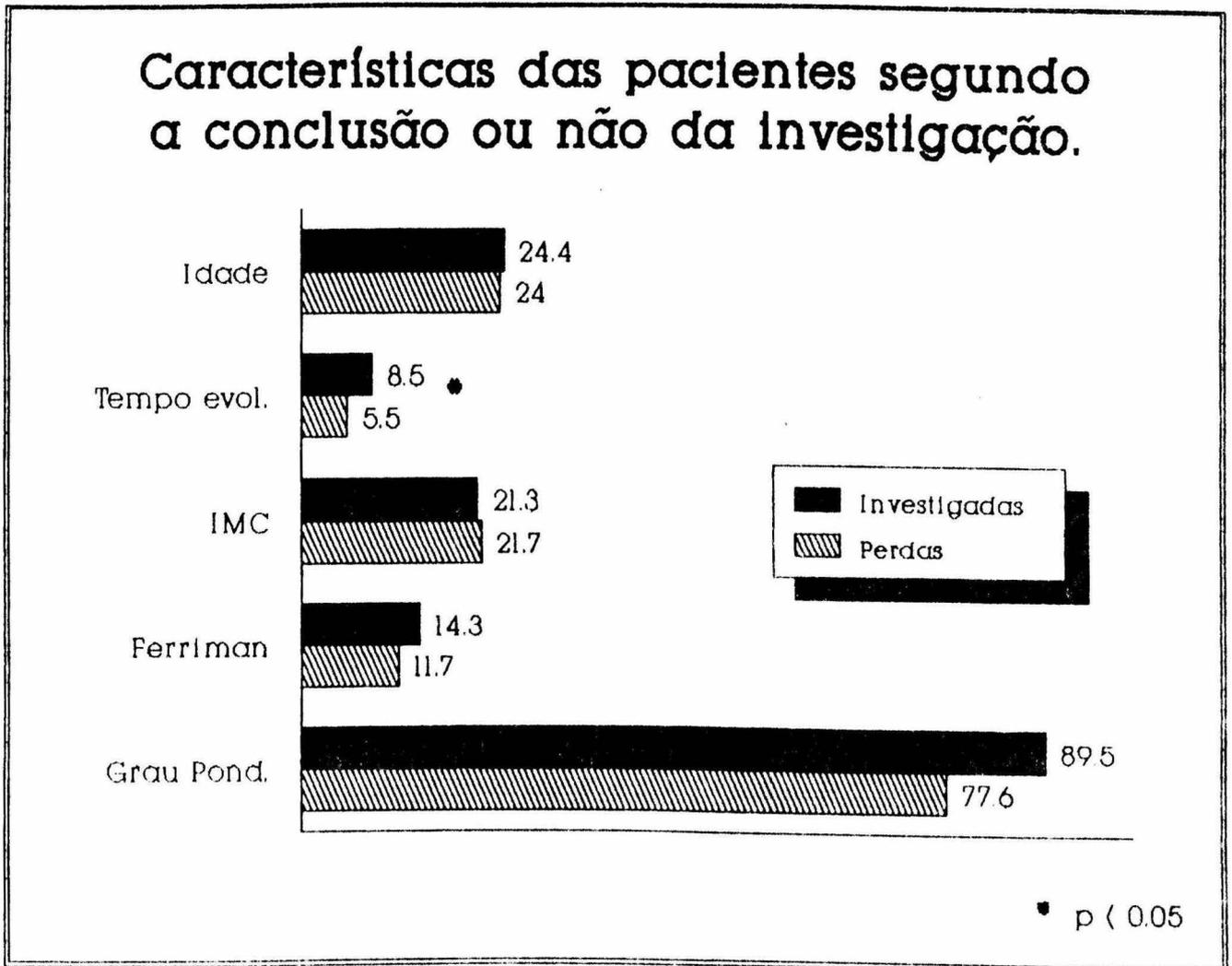


Figura 5

TABELA 5: Frequência das variáveis qualitativas de anamnese e exame dermatológico de pacientes que completaram e que não completaram investigação laboratorial.

Variável	Investigação completa (N = 41)		Perda (N = 40)		P
	N	% total	N	% total	
Clínica de origem:					
Santa Casa	26	(32)	27	(33)	
Consultório	15	(19)	13	(16)	0,87
Gravidade (avaliação da paciente)					
Leve ou moderada	29	(36)	24	(30)	
Grave	12	(14)	16	(20)	0,43
Evolução no último ano					
Melhor ou igual	23	(28)	17	(21)	
Pior	18	(22)	23	(28)	0,32
Tratamento médico prévio					
Sim	23	(28)	15	(19)	
Não	18	(22)	25	(31)	0,14
História familiar de:					
acne					
sim	28	(35)	27	(35)	
não	13	(15)	13	(15)	0,87
Hirsutismo					
sim	9	(11)	12	(14)	
não	32	(40)	28	(56)	0,56
Infertilidade					
sim	8	(10)	2	(2)	
não	33	(41)	38	(48)	0,08
Ciclos					
Regulares	32	(40)	31	(38)	
Irregulares	9	(11)	9	(11)	0,83
Gravidez					
Sim	8	(10)	13	(16)	
Não	33	(41)	27	(33)	0,28
Componente inflamatório					
Ausente ou leve	33	(40)	32	(40)	
Moderado ou grave	8	(10)	8	(10)	0,82
Grau de Pillsbury					
I e II	15	(19)	12	(15)	0,69
III e IV	26	(32)	28	(35)	
Seborréia					
Ausente ou leve	26	(32)	19	(23)	
Moderado ou grave	15	(19)	21	(26)	0,15
Alopecia androgênica					
Ausente ou leve	30	(37)	35	(43)	
Moderado ou grave	7	(9)	2	(2)	0,15
Cicatrizes					
Ausente ou leve	27	(33)	30	(37)	
Moderado ou grave	14	(17)	10	(12)	0,51

### 3.2 - PERFIL CLÍNICO

Descrevemos, a seguir, os aspectos demográficos de anamnese e de exame dermatológico encontrados nas 81 pacientes estudadas (com avaliação endocrinológica completa ou não). As pacientes foram examinadas de forma seqüencial e são provenientes primária e exclusivamente de consultas dermatológicas. Desta forma os aspectos encontrados podem ser considerados representativos da acne que os dermatologistas diagnosticam em sua rotina diária.

1. Idade - a idade das pacientes variou de 12 a 42 anos, sendo a média de 24,09 anos com um desvio padrão de 6,77. Observou-se que 53% das pacientes tinham idade inferior a 25 anos e 47% acima desta idade. Este ponto de corte é utilizado como ponto final da puberdade, e tem sido descrito (SIMPSON, 1985) como o limite de idade acima da qual níveis aumentados de andrôgenos circulantes seriam mais encontrados.

A figura 6 mostra o histograma da idade, onde se observam que as frequências mais elevadas encontram-se nas idades mais jovens. A Moda situa-se aos 26 anos.

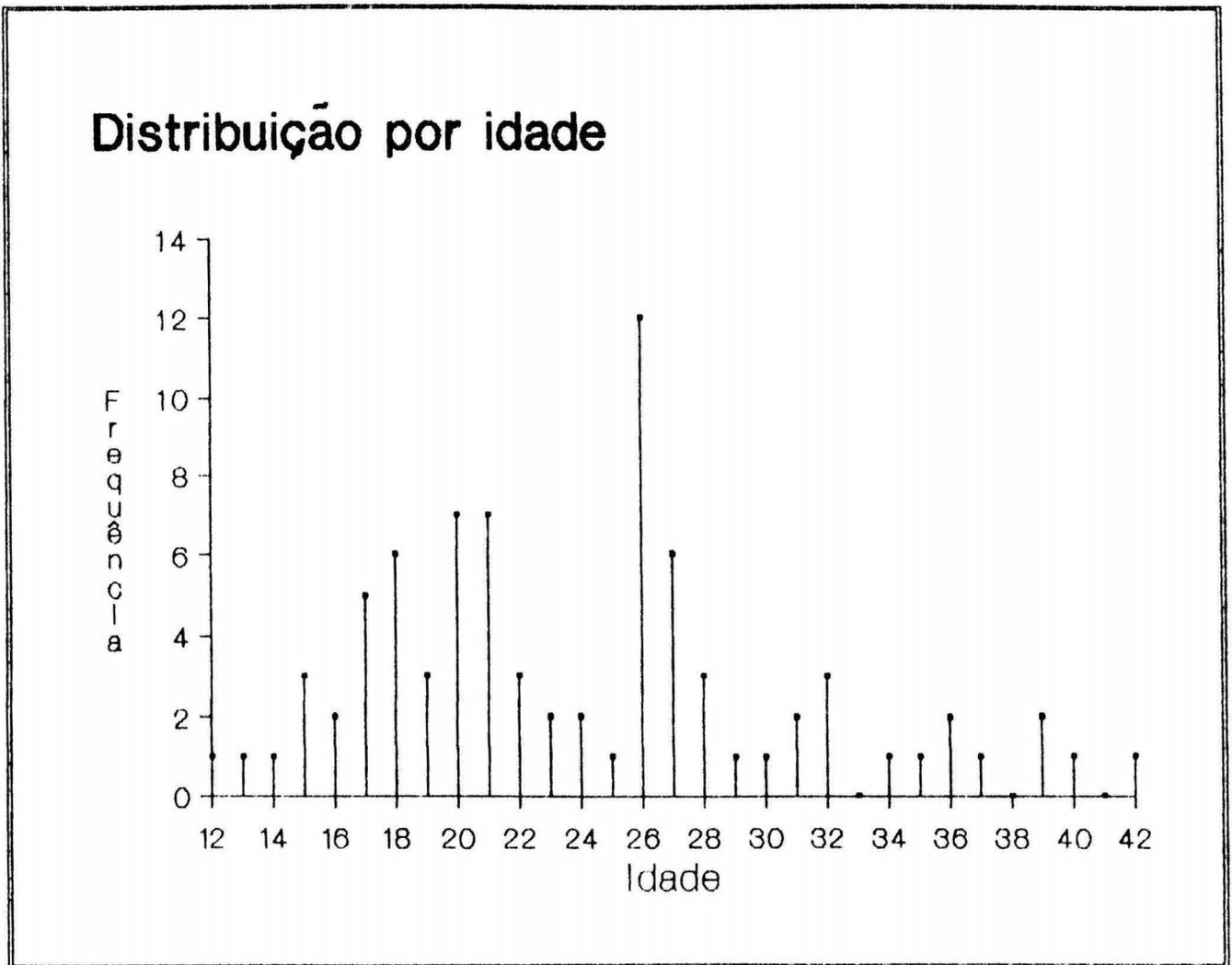


Figura 6

Na figura 7 está representada a distribuição das pacientes por grupos etários. Observa-se a maior frequência de pacientes nos grupos de 15-20 (28,4%) e 25-30 (28,4%). No grupo de 10-15 anos situam-se 7,4% das pacientes no de 20-25 18,5%, e no de 31 anos e acima 17,3% das pacientes.

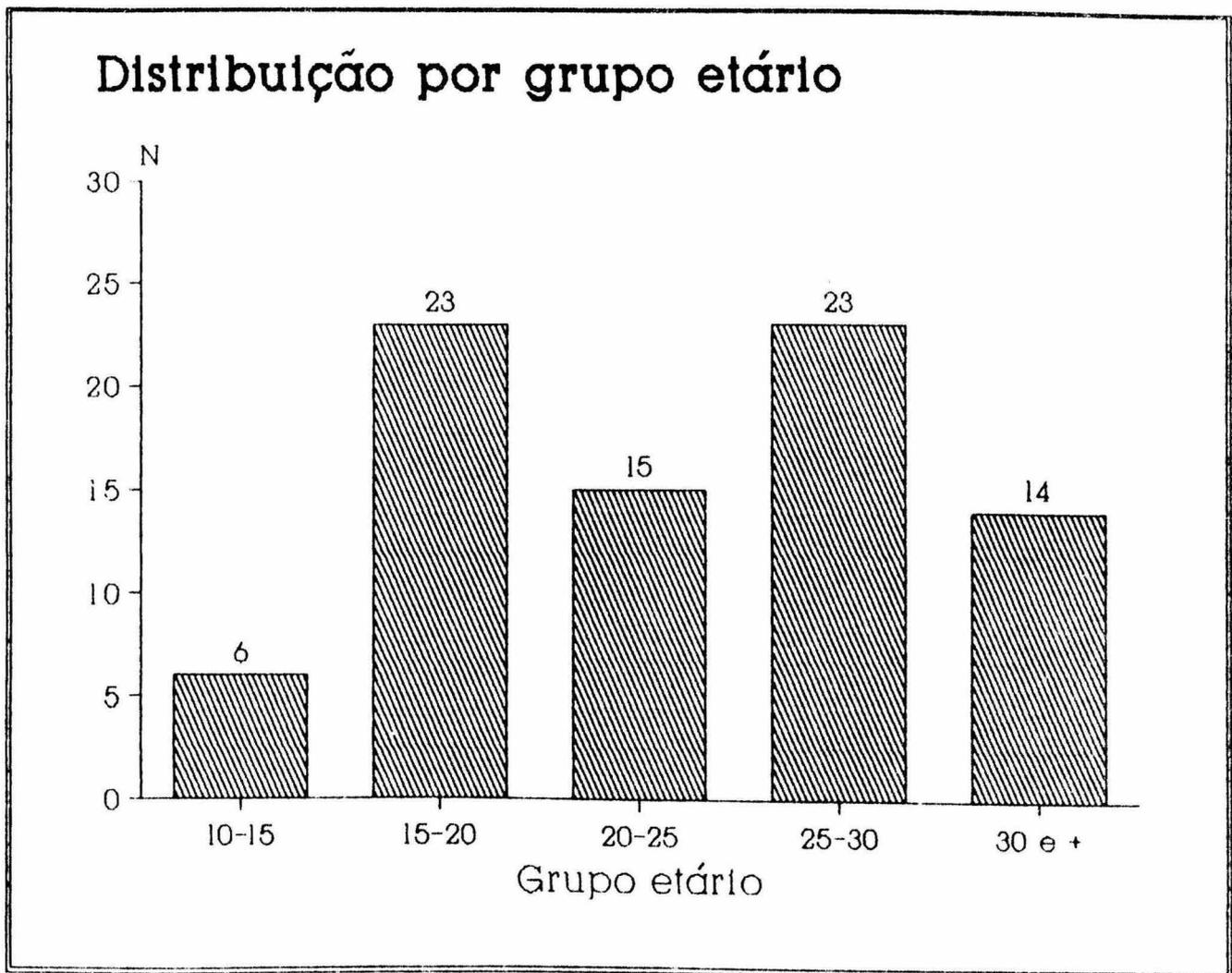


Figura 7

A tabela 6 mostra as idades das pacientes com acne comparadas com as idades de 23 pacientes femininas do consultório (pareadas por dia da consulta) e com 304 consulentes femininas da Santa Casa (consultas dermatológicas seriadas do mesmo período de coleta de dados), cujo motivo primário de consulta não foi acne. Houve diferença estatisticamente significativa das pacientes tanto em relação às controles do consultório como as da Santa Casa, o que nos mostra o acometimento pela acne de uma faixa etária particular.

TABELA 6: Idades de pacientes com Acne vulgaris e consulentes de clínicas dermatológicas.

	Média	D.P.
Pacientes acne	24,08	6,77
Outras dermatoses		
Consultório	29,13 *	15,67
Santa Casa	44,95 *	17,60

\*  $p < 0,05$  em relação à idade das pacientes com acne

2. Clínica de procedência - Das 81 pacientes, 53 (65,4%) eram oriundas do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e 28 (34,6%) de Consultório privado.

3. Idade do início da acne - A idade do início da acne foi, em média, de  $15,65 \pm 5,5$  anos, variando seu início dos 9 aos 41 anos.

4. Tempo de evolução da acne - O tempo desde o início do aparecimento das lesões até o momento da consulta variou de 0,1 até 26 anos, com uma média de 7 anos e um desvio padrão de 6,23 anos.

5. Gravidade, avaliação das pacientes- 11 (13,6%) pacientes consideraram suas lesões como leves, 42 (51,9%) como moderadas e 28 (34,6%) como graves. Não houve correlação desta avaliação subjetiva das pacientes com o Grau de Pillsbury ( $p > 0,10$ ).

6. Evolução da acne no último ano - a tabela 7 mostra o modo como as pacientes referiram que evoluiu sua acne no último ano. Observou-se que 50,6% referiram terem suas lesões piorado no ano que antecedeu a avaliação.

TABELA 7: Evolução da acne no último ano

Evolução	Freq	%
Melhor	28	34,60%
Igual	12	14,89%
Pior	41	50,60%
TOTAL	81	100,00%

7. Tratamentos já realizados para a acne - Dez pacientes (12,3%) não tinham realizado tratamento algum até a data da consulta, 18 (22,2%) haviam realizado tratamento orientado apenas por médico, 33 (40,7%) tratamento orientado apenas por leigos, e 20 (24,7%) tratamento médico acrescido de medicações leigas. Portanto, 53 (65,4%) haviam de algum modo se automedicado.

8. História familiar - A Tabela 8 descreve as frequências de história familiar de acne, Hirsutismo e Infertilidade. Ressalte-se as frequências decrescentes de acne para hirsutismo e para infertilidade.

TABELA 8 - História familiar de acne, Hirsutismo e Infertilidade.

História de	Freq.	%
acne	Sim	56 (67,9)
	Não	26 (32,1)
Hirsutismo	Sim	21 (25,9%)
	Não	60 (74,1)
Infertilidade	Sim	12 (14,8)
	Não	69 (85,2)

9. Menarca - A idade da menarca das pacientes variou de 10 a 18 anos, tendo uma média de 12,69 anos e um desvio padrão de 1,51 anos. A idade da menarca foi útil na valorização de irregularidade de ciclo menstrual uma vez que ciclos irregulares são freqüentes até dois anos após a mesma.

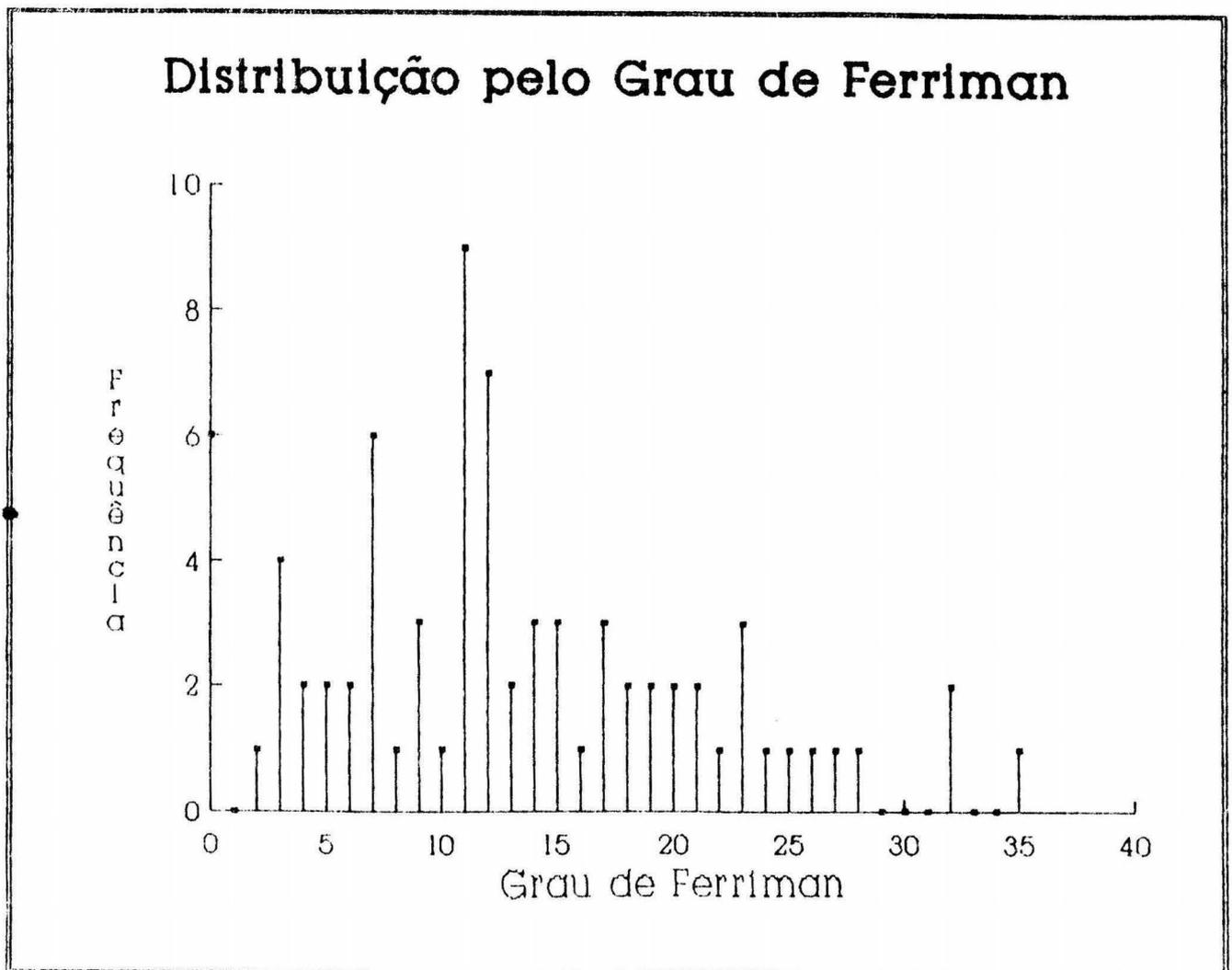
10. História dos ciclos menstruais - Sessenta e três pacientes (77,8%) apresentaram ciclos menstruais regulares e 18 (22,2%) irregulares.

11. Atividade sexual e anticoncepção - Encontramos 44 pacientes (54,3%) com atividade sexual e 37 sem (45,7%). Das que tinham atividade sexual, 12 (27,27%) nunca haviam realizado anticoncepção.

12. Gestações e Paridade - Relativamente à gestação, 60(74,1)% nunca haviam engravidado e em 66(81,5%) a paridade era nula.

13. Peso, Altura, IMC - O peso das pacientes variou de 38 a 90 kg, tendo uma média de  $56,59 \pm 9,92$  kg. A altura variou de 1,48 a 1,80 metros, com uma média de 1,62 metros e um desvio padrão de 6,19 metros. O índice de massa corporal (IMC) variou de 16,7 kg/m<sup>2</sup> a 32,7 m<sup>2</sup> com uma média de 21,42 kg/m<sup>2</sup> e um desvio padrão de 3,03 kg/m<sup>2</sup>. Constataram-se apenas três pacientes com  $IMC > 25$ .

14. Escore de Ferriman e Gallway - O escore de Ferriman e Gallway variou de 2 a 35, tendo uma média de 13,00 e um desvio padrão de 7,93. Não se verificou correlação do Grau de Ferriman com o Grau de Pillsbury ( $p=0,90$ ). A Figura 8 mostra o histograma do grau de Ferriman e Gallway. A moda situa-se no Grau 11.



15. Alopécia androgênica - A tabela 9 mostra a distribuição das freqüências das intensidades da alopecia androgênica. Observe-se o percentual relativamente baixo de presença de Alopecia androgênica (23%).

TABELA 9: Intensidade da Alopecia androgênica ao exame clínico.

Tabela		
Alopécia androgênica		
	Freq	%
Ausente	57	(77,0%)
Leve	8	(10,8%)
Moderada	8	(10,8%)
Grave	1	(1,4%)
TOTAL	74	(100%)

16. Seborréia - A tabela 8 mostra a distribuição das freqüências das intensidade da seborréia, constatadas no exame dermatológico.

TABELA 10: Intensidade da Seborréia, ao exame clínico.

Seborréia		
	Freq	%
Ausente	5	(6,2%)
Leve	40	(49,4%)
Moderada	26	(32,1%)
Grave	10	(12,3%)
TOTAL	81	(100%)

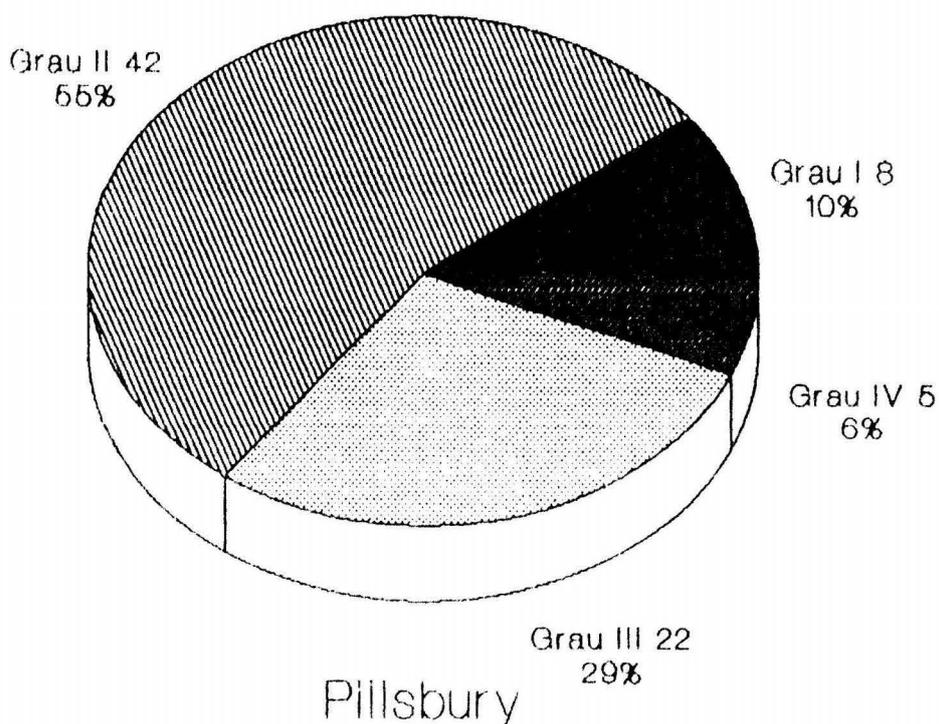
17. Avaliação da gravidade da acne - A acne foi avaliada objetivamente através do Grau de Pillsbury e através da contagem das lesões e, subjetivamente, através da

categorização do componente inflamatório da mesma, dividido nas categorias de: Ausente, Leve, Moderado e Grave.

O dano causado pela acne foi avaliado através da categorização das cicatrizes em: Ausentes, Leves, Moderadas e Graves.

17.1. Grau de Pillsbury - A figura 9 mostra a distribuição do Grau de Pillsbury aferido no exame dermatológico. Oito pacientes (10%) situaram-se no Grau I, 42 (55%) no II, 22 (29%) no III e 5 (6%) no IV. Ressalte-se que esta é a distribuição do Grau de Pillsbury em consulentes de acne e não na população com acne na qual a distribuição de lesões se comporta de modo diferente (CUNLIFFE, 1979).

### Distribuição pelo grau de Pillsbury em 81 pacientes avaliadas clinicamente.



A tabela 11 mostra o nível de significância estatística das comparações entre o grau de Pillsbury e as diversas características clínicas das pacientes.

TABELA 11: Significância estatística das comparações entre Grau de Pillsbury e características clínicas.

Variável	p
Idade	0,47
Alopécia	0,90
Grau de Ferriman	0,80
IMC	0,32
Seborréia	0,09
Cicatrizes	0,005
Idade da menarca	0,50
Regularidade de ciclos menstruais	0,01
História familiar de acne	0,93
Realização de tratamentos médicos prévios	0,005
Tempo de evolução da acne	0,93

Observou-se associação da gravidade da acne, estatisticamente significativa, com a presença de cicatrizes, com irregularidades menstruais e com a realização de tratamentos médicos prévios. Cabe salientar a associação também da gravidade com a seborréia, embora sem significação estatística.

17.2. Contagem de lesões - A tabela 12 mostra as amplitudes, as médias, os desvios padrões e as medianas da contagem de lesões. Estas medidas se reduzem a medida que as lesões se tornam mais graves. Ressalte-se que as medianas são baixas e é grande a variabilidade das contagens.

TABELA 12: Contagem de lesões

Tipo de lesão	Amplitude	Média	D.padrão	Médiana
Comedão fechado	0 - 192	27,42	37,60	13
Comedão aberto	0 - 58	13,67	28,08	2
Pápula	0 - 59	7,17	10,27	3
Pápula em involução	0 - 32	7,19	7,13	6
Pústula	0 - 20	3,15	4,81	1
Nódulo	0 - 24	1,31	3,84	0
Cisto	0 - 15	0,93	2,31	0

A tabela 13 mostra as amplitudes, as médias e os desvios padrões da contagem de lesões, realizadas de modo agrupado e ponderado.

O grau ponderado não mostrou correlação com nenhuma outra variável. Quando dividido em 4 grupos (Até percentil 25, percentil 25 - mediana, mediana - percentil 75 e acima do percentil 75) e comparado com o Grau de Pillsbury não se verifica homogeneidade entre as classificações ( $p < 0,01$ ).

TABELA 13: Contagem de lesões

Tipo de lesão	Amplitude	Média	Desvio padrão
Comedões abertos e fechados x 1	0 a 194	41,06	45,57
Pápulas Pápulas em involução e pústula x 2	0 a 152	34,73	29,56
Nódulos e cistos x 3	0 a 90	7,06	15,19
Grau ponderado	12 a 385	85,81	68,67

17.3. Componente inflamatório - A tabela 14 mostra a distribuição das freqüências das intensidades do componente inflamatório constatadas no exame dermatológico. Avaliamos subjetiva e globalmente o componente inflamatório da acne e o graduamos de ausente a grave. Esta avaliação, bem como todas as demais, foi realizada sempre pelo autor.

TABELA 14: Intensidade do Componente inflamatório no exame clínico.

Componente Inflamatório		
	Freq	%
Ausente	12	(14,8%)
Leve	53	(65,4%)
Moderada	13	(16,0%)
Grave	3	(3,7%)
TOTAL	81	(100%)

17.4. Cicatrizes - A tabela 15 mostra a distribuição das freqüências das intensidade das cicatrizes (conseqüência da acne), constatada ao exame dermatológico. Observe-se a presença freqüente de cicatrizes (66,7%) na amostra estudada.

• A presença de cicatrizes esteve associada a graus de Pillsbury mais altos ( $p=0,005$ ). Idades mais altas de menarca também mostraram maior presença de cicatrizes, porém não houve significância estatística ( $p=0,12$ ). A presença de cicatrizes não esteve associada a idade ( $p=0,90$ ) nem a tempo de evolução da acne ( $p=0,91$ ), realização de tratamentos médicos prévios ( $p=0,30$ ), regularidade de ciclos menstruais ( $p=0,77$ ) ou IMC ( $p=0,21$ ).

TABELA 15: Intensidade das Cicatrizes no exame clínico.

Cicatrizes		
	Freq	%
Ausente	27	(33,3%)
Leve	30	(37,0%)
Moderada	21	(25,9%)
Grave	3	( 3,7%)
TOTAL	81	(100%)

18. Análise das características clínicas das pacientes segundo a clínica de procedência - A análise das características clínicas segundo a clínica de procedência foi realizada para se ter uma idéia indireta das características das pacientes de acne estratificadas por classe social. É claro que metodologicamente a avaliação de classe social deveria ser outra mas, por outro lado, são tão obviamente díspares as características das pacientes provenientes de um consultório privado e de um ambulatório da Santa Casa que a análise nos parece ter algum valor pelo menos para as próprias clínicas.

As tabelas 16 e 17 mostram nossos achados:

TABELA 16: Frequência das variáveis qualitativas de anamnese e exame dermatológico, segundo clínica de procedência.

Variável	Santa Casa N	Casa %	Consultório N	Consultório %	p
Grupo etário:					
< 25 anos	33	(41)	10	(12)	
> 25 anos	20	(25)	18	(22)	0,04
Gravidade (avaliação da paciente)					
Leve ou moderada	34	(42)	19	(23)	
Grave	19	(23)	9	(11)	0,92
Evolução no último ano					
Melhor ou igual	25	(31)	15	(19)	
Pior	28	(35)	13	(16)	0,93
Tratamento médico prévio					
Sim	19	(23)	19	(23)	
Não	34	(42)	9	(11)	0,01
História familiar de:					
acne					
sim	34	(42)	19	(23)	
não	21	(26)	7	(9)	0,45
Hirsutismo					
sim	13	(16)	40	(49)	
não	8	(10)	20	(25)	0,89
Infertilidade					
sim	8	(10)	45	(56)	
não	2	(2)	26	(31)	0,48
Ciclos					
Regulares	38	(47)	25	(31)	
Irregulares	15	(19)	3	(4)	0,13
Controle da Natalidade (pacientes com atividade sexual)					
Sim	15	(19)	17	(21)	
Não	7	(9)	5	(5)	0,73
Gravidez					
Sim	11	(14)	10	(12)	
Não	42	(52)	18	(22)	0,23
Componente inflamatório					
Ausente ou leve	41	(51)	24	(30)	
Moderado ou grave	12	(15)	4	(5)	0,54
Grau de Pilsbury					
I e II	36	(44)	18	(22)	
III e IV	17	(21)	10	(12)	0,93
Seborréia					
Ausente ou leve	32	(40)	13	(16)	
Moderado ou grave	21	(26)	15	(19)	0,33
Alopecia androgênica					
Ausente ou leve	51	(63)	14	(17)	
Moderado ou grave	2	(2)	7	(9)	0,002
Cicatrizes					
Ausente ou leve	15	(19)	12	(15)	
Moderado ou grave	38	(47)	16	(20)	0,28

TABELA 17: Freqüência das variáveis quantitativas de anamnese e exame dermatológico, segundo clínica de procedência:

Variável	Santa Casa		Consultório		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	23,06	6,89	26,04	6,2	0,06
Tempo de evolução < 10 anos	21,74	6,65	23,14	6,79	0,50
Tempo de evolução	5,91	5,33	9,07	7,03	0,03
IMC	21,63	3,03	21,05	3,04	0,56
Menarca	12,83	1,59	12,43	1,31	0,27
Ferriman	11,96	8,26	14,31	8,21	0,24
Somatório de: Lesões não inflamatórias	51,93	49,42	21,25	28,14	0,001
Lesões inflamatórias leves x 2	34,17	28,82	37,11	31,20	0,60
Lesões inflamatórias graves x 3	8,57	16,90	4,37	11,16	0,35
Grau Ponderado	89,48	59,17	82,15	77,61	0,64

As pacientes da Santa Casa foram mais moças, média de 23,06 anos, do que as do Consultório, média de 26,04 anos, porém não se observa significância estatística ( $p=0,06$ ). As pacientes da Santa Casa apresentaram um tempo de evolução médio da acne (5,91 anos) mais curto do que as do Consultório (9,07 anos) ( $p=0,03$ ). Quando comparamos as idades controlando por tempo de evolução menor que 10 anos, essas não diferem ( $p=0,50$ ).

As pacientes também diferem quanto a tratamento médico prévio (35,8% fizeram na Santa Casa e 67,9% no Consultório) ( $p=0,01$ ), presença de alopecia androgênica

(50% no Consultório e 4% na Santa Casa) ( $p=0,002$ ) e contagem de lesões não inflamatórias (Média de 51,93 lesões na Santa Casa e de 28,14 no Consultório) ( $p=0,001$ ).

### 3.3 - PERFIL CLÍNICO ENDOCRINOLÓGICO

Descrevemos a seguir os achados clínicos e laboratoriais das 41 pacientes que completaram a avaliação laboratorial hormonal, analisando as variáveis estudadas como possíveis indicadores de alterações endócrinas.

1 - Alterações endocrinológicas - Das 41 pacientes que completaram todos os exames laboratoriais duas apresentavam ciclos menstruais irregulares e Grau de Ferriman acima de 15, doze apenas grau de Ferriman acima de 15 e sete somente ciclos irregulares.

Considerando-se estes achados clínicos por si só como indicadores de alteração endócrina que mereçam investigação mais aprofundada e tratamento, teremos 21 (52%) pacientes identificadas como portadoras de alterações endócrinas sem a realização de dosagens hormonais. Destas 21 pacientes, 8 apresentaram dosagens hormonais anormais e 13 normais.

Considerando todas as pacientes, 11 (27%) apresentaram pelo menos uma dosagem hormonal anormal e 30 (73%) exames normais. O intervalo de confiança de 95% para as

pacientes que apresentaram dosagens hormonais anormais varia de 13,4% a 40,4%.

A tabela 18 resume estes achados:

TABELA 18: Achados clínicos sugestivos de alterações endocrinológicas versus dosagens hormonais anormais.

		Dosagens hormonais				Total
		Anormais		Normais		
		N	%	N	%	
Indicadores clínicos de alterações endócrinas	Presentes	8	(20)	13	(32)	21 (52)
	Ausentes	3	(7)	17	(41)	20 (48)
Total		11	(27)	30	(73)	41 (100)

$$p = 0,18$$

$$x^2 = 1,73$$

Os indicadores clínicos de alterações endócrinas apresentaram Sensibilidade de 73% e Especificidade de 57%. Os valores preditivos foram de 38% o positivo e 85% o negativo.

Nas tabelas 19 e 20 estão representados os achados clínicos e laboratoriais das 41 pacientes com a investigação completa. De todas as variáveis analisadas houve significância apenas para tempo mais curto de evolução da acne ( $p=0,05$ ). Embora sem significância estatística, chamamos atenção para o fato de que as pacientes com pelo menos uma dosagem hormonal anormal eram mais moças ( $p=0,10$ ), tinham tido menarca mais precoce ( $p=0,21$ ), tinham Ferriman um pouco mais elevado ( $p=0,58$ ) e menor contagem de lesões seja qual

for o tipo. A análise das variáveis qualitativas como preditivas de alterações endócrinas mostrou apenas Frequência discretamente aumentada de alterações endócrinas nas pacientes do Consultório ( $p=0,16$ ).

TABELA 19: Achados clínicos como preditivos de alterações nas dosagens hormonais iniciais: variáveis quantitativas.

Variável	Dosagens hormonais				p
	Anormais (n = 11)		Normais (n = 30)		
	Média	DP	Média	DP	
Idade	21,00	5,14	25,30	6,5	0,05
Tempo de evolução	4,86	2,55	9,82	6,34	0,02
Idade de início da acne	16,14	4,57	15,48	5,86	0,74
IMC	21,73	1,96	21,36	3,55	0,84
Menarca	12,73	1,19	13,00	1,95	0,67
Ferriman	15,18	9,34	12,87	8,71	0,53
Somatório de:					
Lesões não inflamatórias	30,46	35,39	49,20	51,91	0,44
Lesões inflamatórias leves x 2	40,00	22,04	38,40	35,37	0,46
Lesões inflamatórias graves x 3	1,64	3,64	6,00	13,81	0,51
Grau Ponderado	72,10	53,73	92,86	62,14	0,67

TABELA 20: Achados clínicos como preditivos de alterações nas dosagens hormonais iniciais: variáveis qualitativas.

Variável	Dosagens hormonais				p
	Anormais (n = 12)		Normais (n = 29)		
	N	%	N	%	
Clínica de origem:					
Santa Casa	6	(15)	20	(48)	
Consultório	5	(12)	10	(25)	0,49
Evolução no último ano					
Melhor ou igual	6	(15)	17	(41)	
Pior	5	(12)	13	(33)	1,00
Tratamento médico prévio					
Sim	5	(12)	13	(32)	
Não	6	(15)	17	(41)	1,00
História familiar de:					
acne					
sim	8	(20)	20	(48)	
não	3	(7)	10	(25)	1,00
Hirsutismo					
sim	3	(7)	6	(15)	
não	8	(20)	24	(58)	0,68
Infertilidade					
sim	3	(7)	5	(12)	
não	8	(20)	25	(61)	0,65
Ciclos					
Regulares	8	(20)	24	(58)	
Irregulares	3	(7)	6	(15)	0,68
Gravidez					
Sim	1	(2)	7	(17)	
Não	10	(25)	23	(56)	0,41
Componente inflamatório					
Ausente ou leve	9	(22)	24	(58)	
Moderado ou grave	2	(5)	6	(15)	1,00
Grau de Pillsbury					
I e II	7	(17)	19	(46)	
III e IV	4	(10)	11	(27)	1,00
Seborréia					
Ausente ou leve	9	(22)	17	(41)	
Moderado ou grave	2	(5)	13	(32)	0,16
Alopecia androgênica					
Ausente ou leve	6	(15)	24	(58)	
Moderado ou grave	3	(7)	4	(10)	0,36
Cicatrizes					
Ausente ou leve	5	(12)	22	(53)	
Moderado ou grave	6	(15)	8	(20)	0,14

As tabelas 21 e 22 comparam o grau de Ferriman e o tipo de ciclo menstrual (regular ou irregular) das 41 pacientes avaliadas endocrinologicamente com 24 pacientes portadoras de outras dermatoses não correlacionadas com alterações endócrinas, pareadas por idade (média de idade das pacientes 24,14 (6,3) e das controles 24,75 (8,15)).

TABELA 21: Grau de Ferriman em 41 pacientes com Acne vulgaris e em 24 controles sem acne, pareados por idade

	Grau de Ferriman
	Média ( DP )
Pacientes	13,49 ( 8,82 )
Controles	13,66 ( 5,88 )

p = 0,92

TABELA 22: Ciclos menstruais em 41 pacientes com acne e 24 controles.

	Ciclos		
	Regulares N (% total)	Irregulares N (% total)	Total
Pacientes	32 (78)	9 (22)	100
Controles	20 (83)	4 (17)	100
Total	52	13	65 (100)

p = 0,75

Não se podem detectar diferenças com relação à frequência de alterações de ciclo menstrual e grau de

Ferriman entre pacientes com acne e em pacientes sem acne, todas provenientes de consultas dermatológicas.

A figura 10 mostra a proporção da contagem de lesões nas pacientes com e sem alterações endócrinas. Observou-se grande semelhança das proporções de contagem de lesões nos dois grupos.

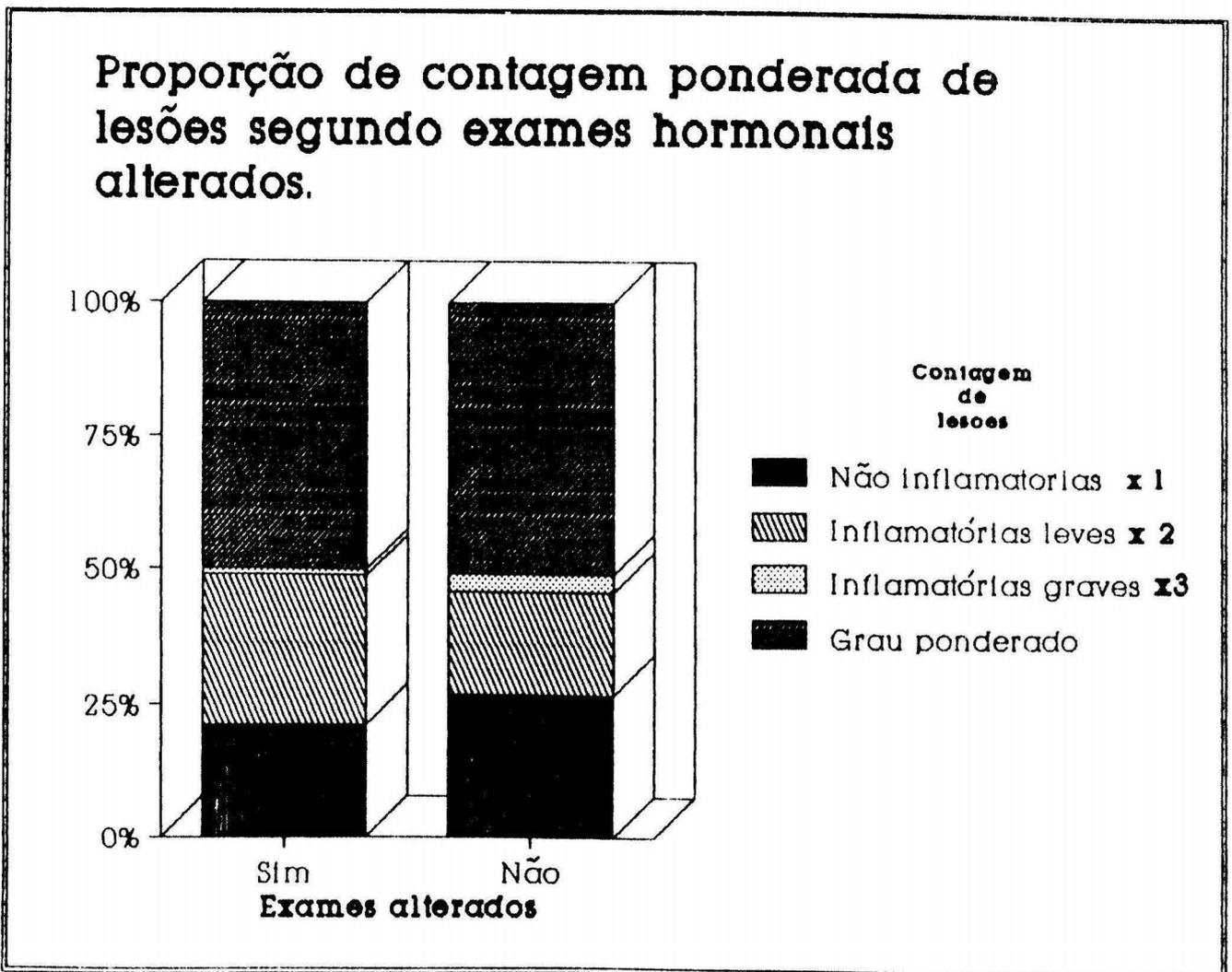


Figura 10

Não se observou correlação do grau de Pillsbury, grau total ponderado da acne, hirsutismo, alopecia androgênica e padrão de ciclos menstruais com as dosagens de Testosterona, Androstenediona, DHEA-S e Prolactina ( $p > 0,10$ ).

Na tabela 23 podem ser observadas as dosagens hormonais das 41 pacientes que completaram investigação laboratorial comparadas com 14 mulheres com ciclos regulares e ovulatórios, sem acne e sem hirsutismo, controles das dosagens hormonais da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA.

TABELA 23: Dosagens hormonais em 41 pacientes com acne e 14 mulheres, com ciclos regulares e ovulatórios sem acne e sem hirsutismo

Hormônio	Pacientes (N=41)		Mulheres normais (N=14)		p
	Média	(DP)	Média	(DP)	
Testosterona (ng/ml)	0,61	(0,30)	0,51	(0,34)	0,28
Androstenediona	2,90	(1,14)	2,43	(1,34)	0,22
DHEAS-S	192,28	(91,08)	187,08	(92,21)	0,96
Estradiol	56,03	(28,01)	60,48	(30,9)	0,62
Prolactina	19,29	(12,66)	13,03	(5,81)	0,08
FSH	6,63	(2,39)	7,27	(3,32)	0,55
FSH max	11,15	(4,56)	11,70	(5,13)	0,70
Delta FSH	4,67	(3,29)	4,43	(2,69)	0,80
LH	4,34	(2,41)	4,04	(1,94)	0,68
LH max	14,87	(8,83)	12,22	(6,09)	0,31
Delta LH	10,81	(8,34)	8,18	(5,10)	0,21
17 OHP	0,75	(0,32)	0,69	(0,44)	0,60
17 OHP max	2,08	(0,90)	2,32	(0,75)	0,59
Cortisol, basal	16,14	(4,27)	12,93	(5,53)	0,03
Cortisol, 60	32,65	(11,95)	30,23	(9,10)	0,53

Não foi encontrada diferença nos níveis de T quando estratificados por hirsutismo e ciclos menstruais, como se observa na tabela 24.

TABELA 24: Níveis médios séricos de Testosterona segundo ciclos menstruais e hirsutismo.

Níveis séricos médios de Testosterona		
Hirsutismo: (Ferriman >15)		
Sim	0,607 ± 0,297	
Não	0,640 ± 0,307	(p>0,10)
Ciclos:		
Regulares	0,62 ± 0,27	
Irregulares	0,60 ± 0,40	(p>0,10)

As figuras 11 e 12 mostram as dosagens de Testosterona, Androstenediona e DHEAS das pacientes e mulheres normais.

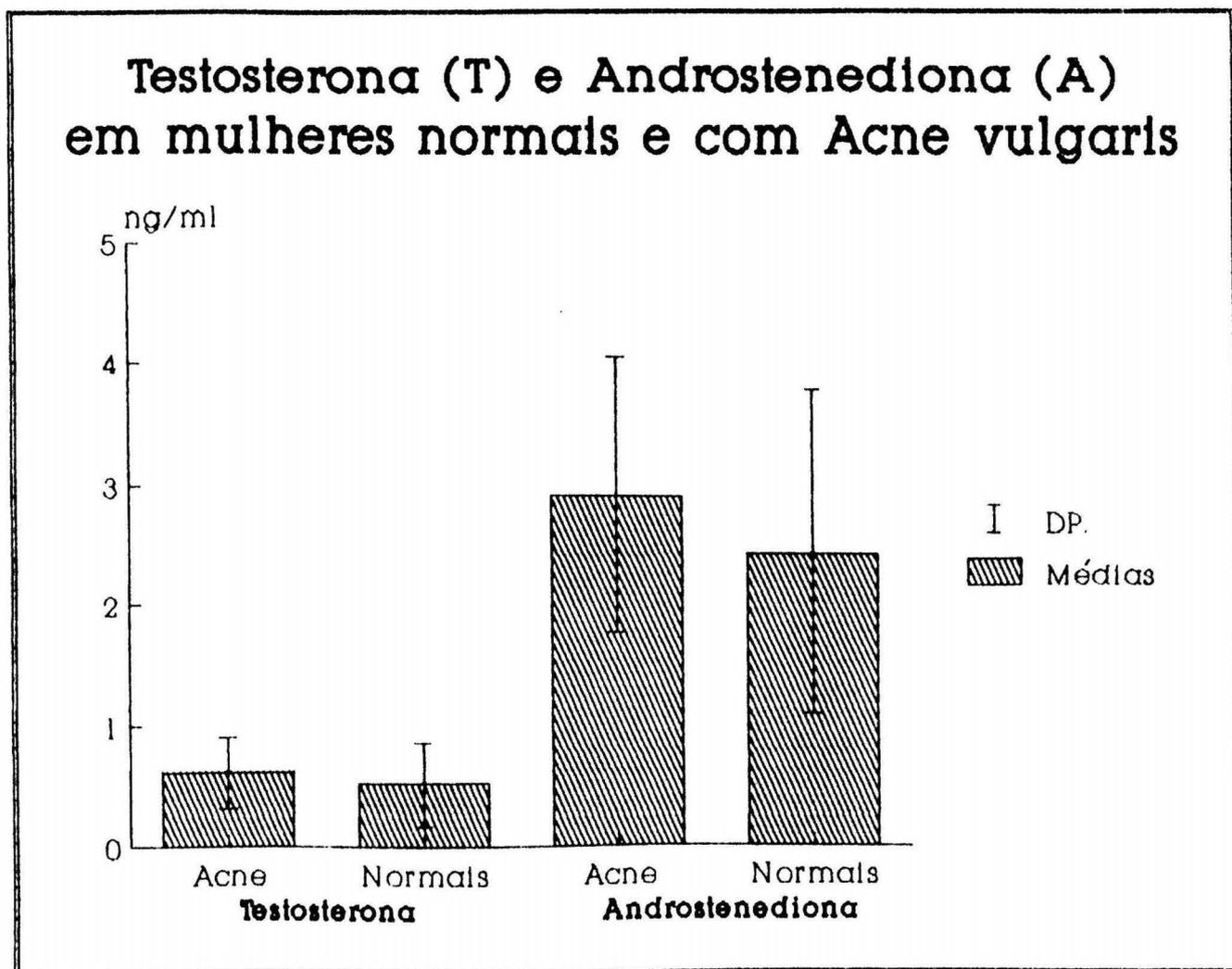


Figura 11

## Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) em mulheres normais e com Acne vulgaris

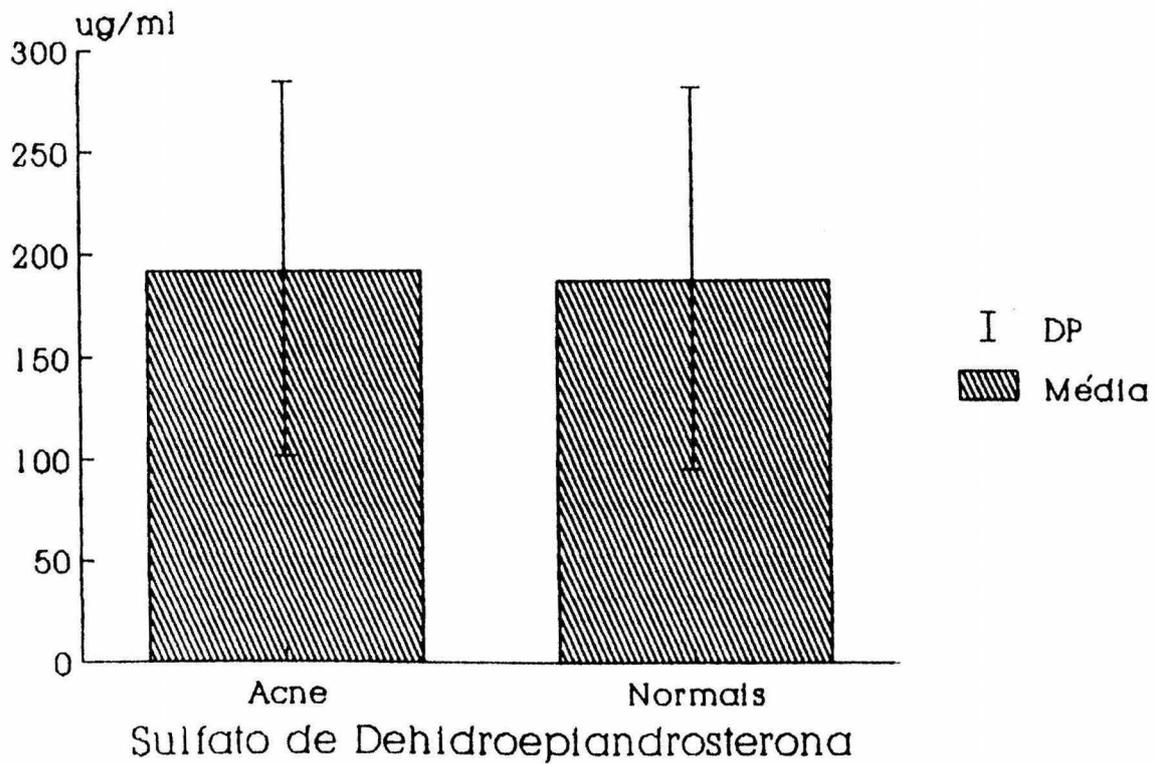


Figura 12

Os níveis médios dos três andrôgenos foram mais altos nas pacientes portadoras de acne mas não atingiram níveis de significação estatística.

A figura 13 detalha as dosagens de Prolactina das pacientes e das mulheres normais. Também a Prolactina teve médias mais elevadas nas pacientes com acne. Observe-se a maior amplitude e as cinco pacientes cujas dosagens situaram-se fora dos limites da normalidade.

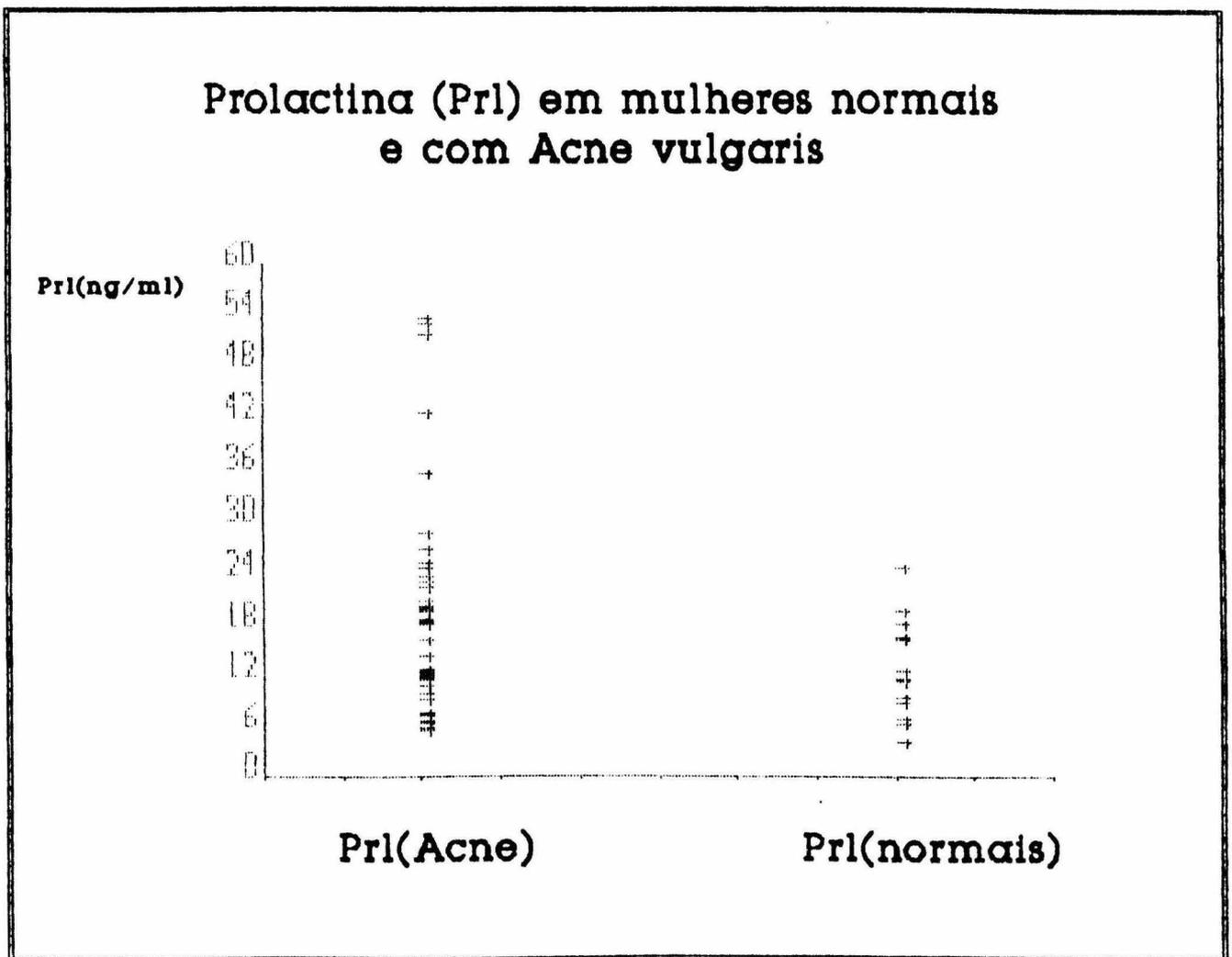
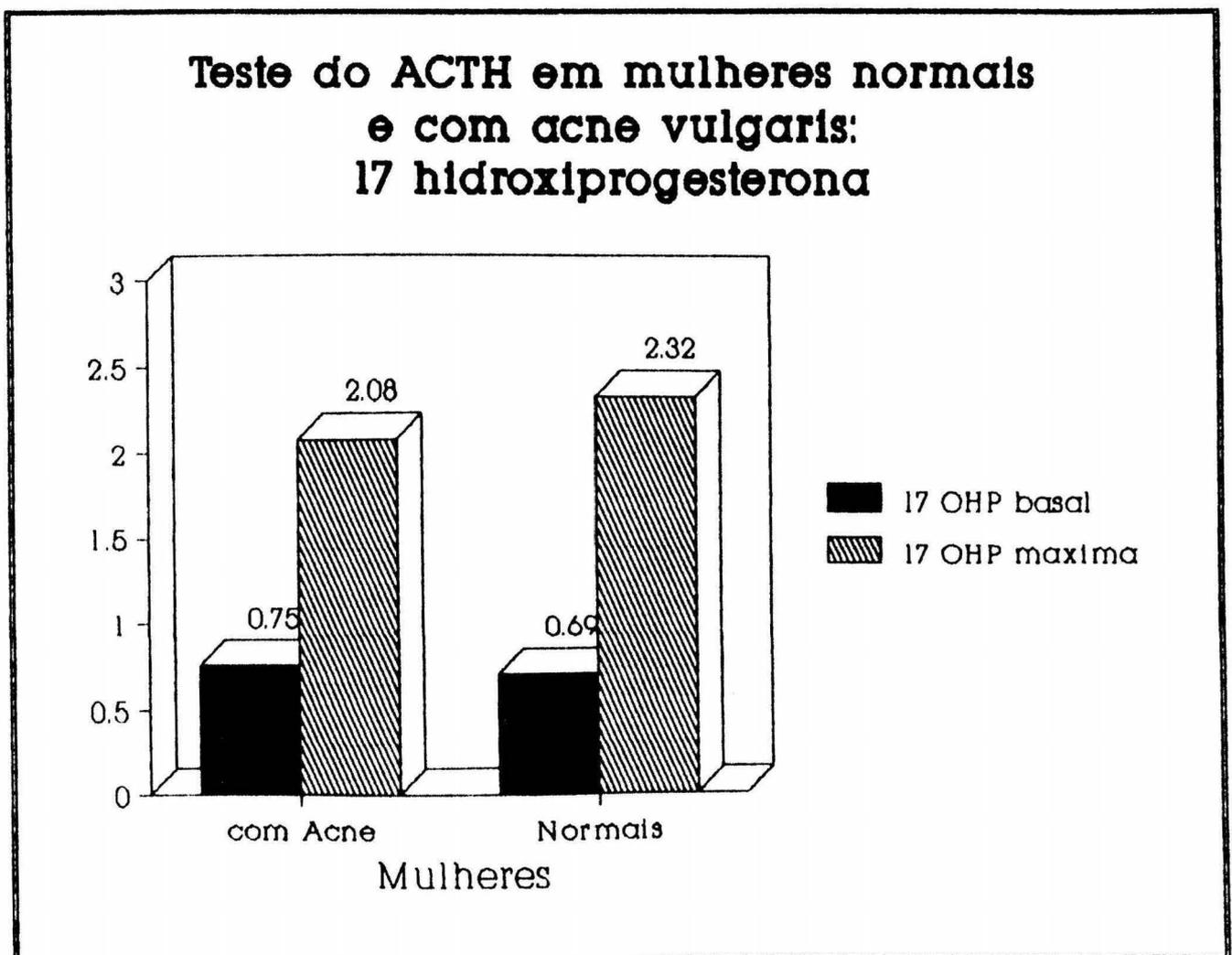


Figura 13

Os testes do ACTH e do LHRH são mostrados nas figuras 14, 15 e 16.

Nas pacientes a 17 OHP basal foi discretamente mais elevado do que nas mulheres normais que, por sua vez, tiveram níveis discretamente maiores de 17OHP após o estímulo com ACTH,. No mesmo teste as pacientes apresentaram o cortisol, basal e após estímulo, mais elevado. Nenhuma destas diferenças foi estatisticamente significativa.

No teste do LHRH as mulheres normais apresentaram médias de FSH e LH discretamente mais elevadas a as pacientes Deltas mais elevados. Não houve significância estatística nestas diferenças.



### Teste do ACTH em mulheres normais e com acne vulgaris: Cortisol

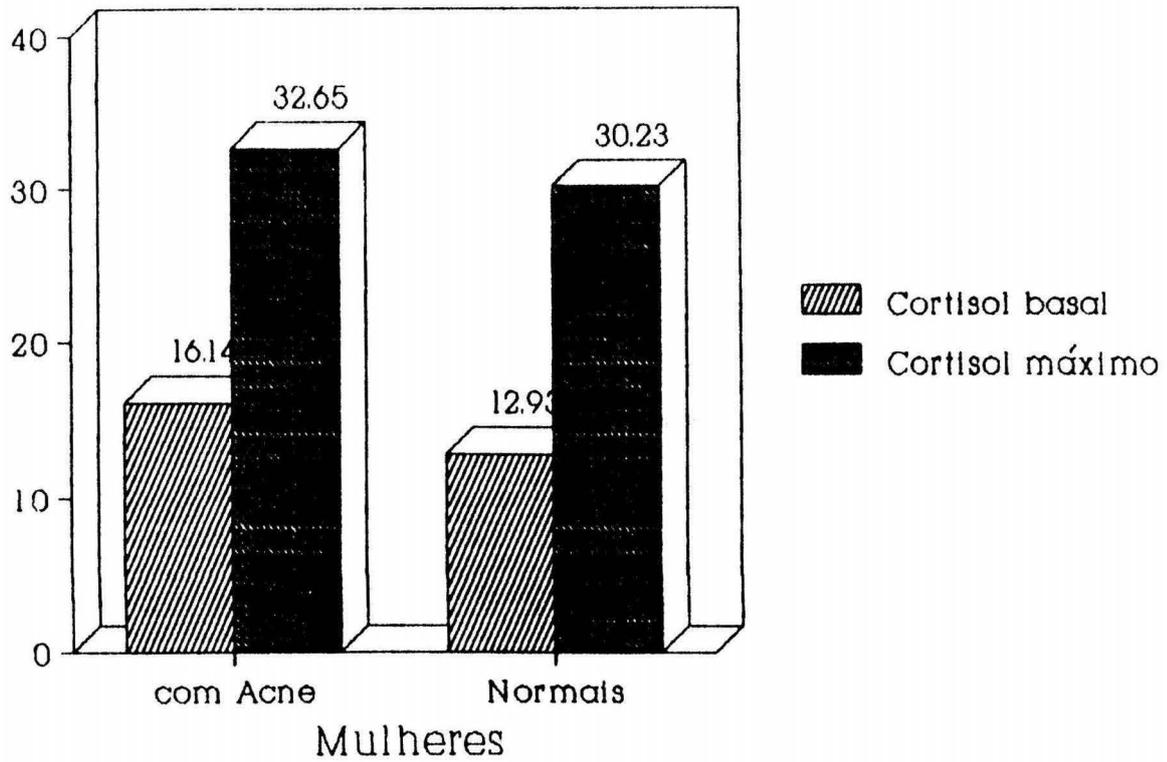


Figura 15

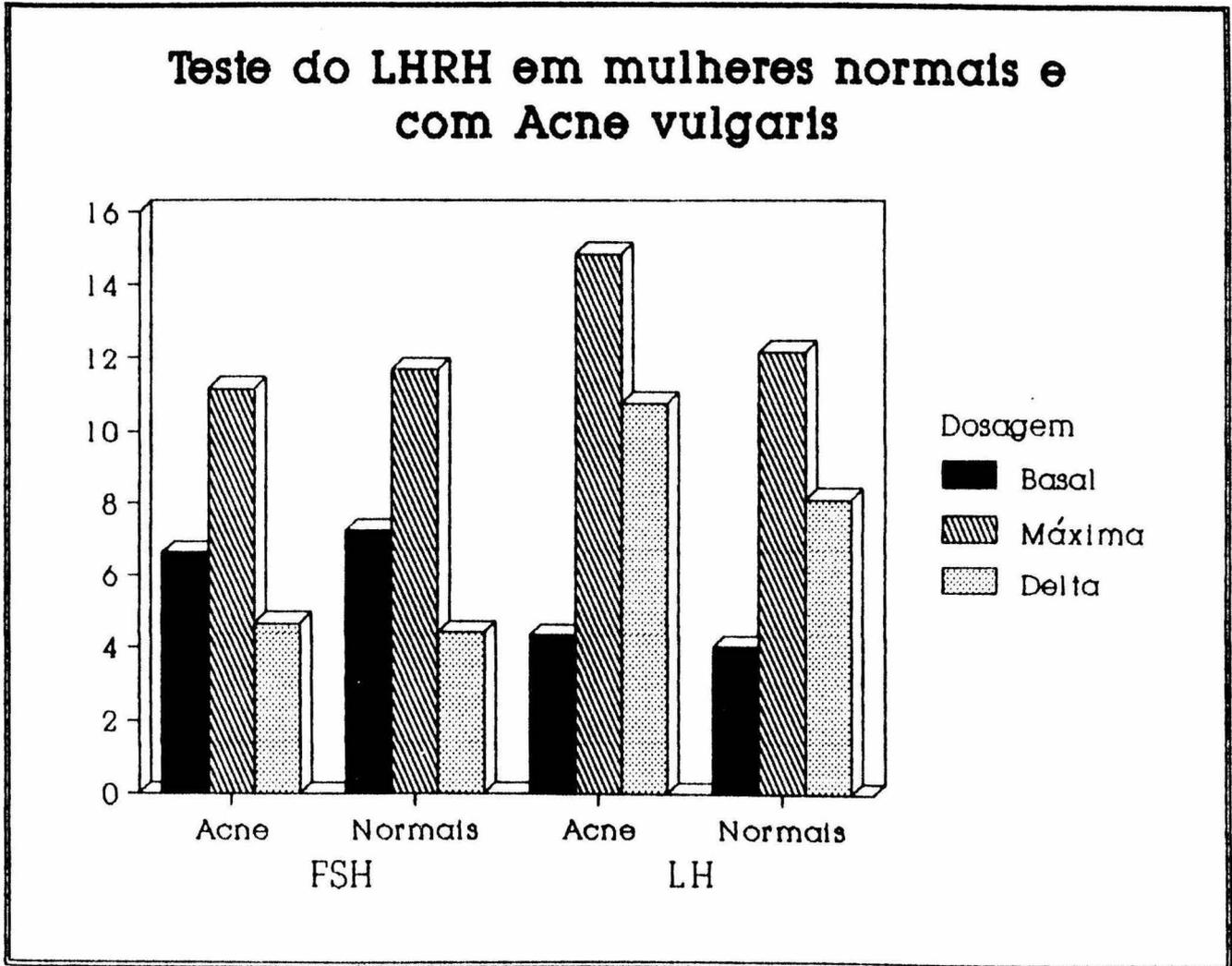


Figura 16

A tabela 25 mostra os níveis de T, A, DHEA-S e Prl em diferentes grupos de pacientes e nas 14 mulheres normais. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias das dosagens hormonais entre os diversos grupos.

TABELA 25: Dosagens hormonais (média  $\pm$  desvio padrão) em pacientes com acne associada ou não a outros achados clínicos e mulheres sem acne, hirsutismo ou irregularidades menstruais.

	N(%)	T	A	DHEA-S	Prl
A+IM+H	2 (4,9)	0,65 $\pm$ 0,07	3,9	280 $\pm$ 28,28	20,55 $\pm$ 0,67
A+IM	12(17,1)	0,60 $\pm$ 0,32	2,76 $\pm$ 0,9	182 $\pm$ 76,90	23,26 $\pm$ 18,72
A+H	7(29,3)	0,58 $\pm$ 0,46	2,41 $\pm$ 0,93	154 $\pm$ 46,68	16,53 $\pm$ 7,86
A	20(48,8)	0,63 $\pm$ 0,24	3,08 $\pm$ 1,30	211 $\pm$ 97,79	17,76 $\pm$ 9,98
Mulheres normais	14	0,51 $\pm$ 0,34	2,43 $\pm$ 1,34	187 $\pm$ 92,21	13,03 $\pm$ 5,81

Legenda: A = acne; IM = irregularidade menstrual;  
H = hirsutismo

Os exames fora dos limites da normalidade, isolados ou em conjunto, nas pacientes avaliadas, são descritos na tabela 26. Observe-se que as pacientes com andrógenos e/ou prolactina alterados representaram 9/11 (82%) do total de pacientes com exames anormais. Nas pacientes com alterações nos andrógenos a testosterona esteve acima dos limites normais em todas e a androstenediona em um.

TABELA 26: Exames alterados em pacientes nas quais foi avaliada laboratorialmente a função endócrina.

Alteração de	Nº paciente	Observação
Andrógenos	3	1, 33, 34
Andrógenos + Prolactina	1	4
Prolactina	3	9, 28, 39
Prolactina + Delta LH	1	37
Prolactina + 17 hidroxí	1	20
Delta LH após LHRH	1	36 (cic.irreg.)
17 OHProgesterona	1	23 (hirsuta)
Total	11	

Uma tomografia computadorizada permitiu constatar microprolactinoma na paciente nº 37 (Prolactina e de Delta LH aumentados).

A paciente nº 23 é, provavelmente, portadora de hiperplasia adrenal congênita, forma tardia heterozigótica, por apresentar aumento, não exagerado e repetido, de 17OHP. Está sendo investigada geneticamente para confirmar ou não o diagnóstico.

A paciente nº 20 apresentou discreto aumento de 17OHP, não tendo sido conseguida a repetição do exame.

## 4 - DISCUSSÃO

### 4.1 - PERDAS

Perdas podem viciar um estudo, criando "diferenças aparentes quando nenhuma diferença existe de fato, ou então, obscurecer diferenças verdadeiras" (FLETCHER e col., 1989). As perdas de nosso estudo, relativamente à investigação hormonal, podem ser consideradas altas (49%) e sua análise torna-se ainda mais importante. Não encontramos referencia à análise de perdas em nenhum dos estudos revisados sobre avaliação hormonal da acne. Duas hipóteses são possíveis: ou a análise das perdas foi realizada e, por não ter potencial de alterar as conclusões, não foi referida, ou não foi feita. De todo modo, nos parece falha esta ausência e recomendaríamos que este item constasse em estudos desta área.

Nosso estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e endocrinológicas o mais representativas possíveis de pacientes com acne que consultam em clínicas de dermatologia. Em outras palavras, gostaríamos de ter boa validade externa para o dia-a-dia de consultas dermatológicas. Desta forma, e uma vez que os critérios de seleção foram cumpridos à risca, a preocupação foi de verificar se

as perdas não tornaram o grupo investigado com maior ou menor potencial de apresentar alterações endócrinas.

Relativamente à descrição das características clínicas não houve perdas, uma vez que a avaliação foi realizada, a maioria das vezes, durante a primeira consulta.

Das pacientes perdidas que foram posteriormente contactadas (63%), apenas duas alegaram temor de paraefeitos da investigação laboratorial (a qual foi detalhada pelo autor a cada uma das pacientes) como motivo da não investigação. Isto talvez reflita uma confiança no sistema de saúde maior do que esperávamos.

A única variável que separou os dois grupos foi o tempo de evolução da acne. As pacientes que completaram a investigação tinham sua acne evoluindo há mais tempo (8,49 anos) do que as que não completaram (5,48 anos). Embora sem significância estatística, chamamos atenção que estas pacientes também tinham se tratado previamente com mais frequência, e que tinham, na história familiar, maior número de casos de infertilidade, o que, possivelmente, as tenha motivado para a investigação. As acnes mais persistentes têm maior potencial de alterações endócrinas, de modo que pode ter ocorrido pequeno vício a favor de encontrarmos maior proporção destas alterações no grupo estudado. Porém, em relação a outras variáveis que poderiam fazer supor maior frequência de alterações hormonais: IMC (obesidade), Ferriman, Idade, Ciclos menstruais irregulares, não foram constatadas diferenças entre os grupos. Também não foram

observadas diferenças relativamente à gravidade da acne. Ressalte-se que diversos autores (REINGOLD, 1987; SCHIAVONE e col., 1983; LOOKINBILL e col., 1985) chamam a atenção para a ausência de correlação da gravidade da acne com a presença ou não de alterações endócrinas.

Concluindo, não nos parece ter ocorrido vício de importância, no sentido de que as pacientes investigadas possam apresentar maior prevalência de alterações hormonais. O estudo parece ter, pois, boa validade externa para o que se propõe.

#### **4.2 - PERFIL CLÍNICO**

Foram 81 as pacientes que examinamos e nas quais avaliamos as características da acne, que são discutidas a seguir.

A média de idade das pacientes com acne diferiu da média de idade de pacientes que consultam em clínicas de dermatologia. Isto era esperado, tendo em vista ser os 18 anos (CUNLIFFE e col., 1979) a idade em que a prevalência da acne é mais alta nas mulheres.

Por outro lado, note-se na figura 6 que a moda situa-se aos 26 anos e que, quando subdividimos os pacientes em grupos etários, o de 25 a 30 tem a mesma freqüência do que o de 15 a 20 anos. Observe-se que 15 pacientes se encon-

tram acima dos 30 anos de idade, na qual a prevalência situa-se em torno de 4%.

Na população, a acne é mais freqüente em pessoas mais jovens que, ou pela afecção não ser tão intensa ou por estarem aguardando a involução espontânea não se dirigem à consulta imediatamente. Nossos dados de idade portanto não refletem o risco de ser acometido por acne em determinada idade mas sim apenas as características de pacientes de acne que se sentiram, por alguma razão, motivadas a consultar.

A maior freqüência (64,4%) de pacientes provenientes da Santa Casa reflete apenas o maior número de consultas prestadas naquele local, o que compensa a baixa proporção de diagnósticos (1,4%) referida por BOPP e col. (1973).

A média de 15,65 anos referida pelas pacientes deve refletir o início de acne clinicamente perceptível. A idade de 15 anos é referida por STOKES e STERNBERG (1939) como sendo a idade mais freqüente de início, mas eles ressaltam que 12% iniciam antes dos 12 e 20% após os 20.

O tempo médio de evolução das lesões foi de  $7 \pm 6,23$  anos, refletindo o grau de cronicidade da afecção e, talvez, mostrando que o grupo estudado represente acnes mais persistentes. Também foi longo ( $10,4 \pm 0,9$  anos) o tempo de evolução das pacientes avaliadas por SCHOLL e col. (1984).

Relativamente à gravidade da acne avaliada pelas pacientes, verificou-se, já na anamnese, a extrema subjetividade deste dado, devido à dificuldade das pacientes em se

decidirem-se por uma das respostas. Os 51,9% de gravidade moderada podem refletir mais indecisão do que real avaliação. A não correlação com o grau de Pillsbury ou com o grau ponderado ( $p > 0,10$ ), que são avaliações objetivas, não nos surpreendeu. Este tipo de avaliação não nos parece útil para a categorização de gravidade da acne e, muito menos, para a utilização em ensaios clínicos.

Devido à grande variabilidade da acne, que, segundo vimos, já vinha evoluindo há anos em nossas pacientes, a evolução da acne no ano que antecedeu ao exame é outro dado de difícil avaliação. Provavelmente pelo fenômeno de regressão à média, esta variabilidade dificulta a avaliação terapêutica.

Apenas 12,3% das pacientes não tinham se submetido a nenhum tratamento. A auto-medicação foi comum (65,4%), o que é o habitual em acne. Por outro lado, 46,9% das pacientes já tinham sido tratadas por médico. Esta frequência alta de pacientes já tratadas por médicos pode refletir tanto ineficácia e/ou inadequação terapêutica, como indicar um grupo de pacientes com acne resistente às drogas habituais. Não temos elementos para verificar estas hipóteses.

Foi mais comum a história familiar de acne (67,7%) do que a de hirsutismo ou infertilidade (tabela 5), mas não temos o dado da frequência da mesma na população em geral, o que torna impossível a valorização deste dado como um reforço para a hipótese da importância da genética na etiologia.

A menarca das pacientes ocorreu aos  $12,69 \pm 1,51$  anos, idade muito semelhante à observada por SCHIAVONE e col. (1983): 12,6 anos em 24 pacientes com acne.

A atividade sexual, anticoncepção e gestações têm importância na acne relativamente a medidas terapêuticas. Constatamos que 27,7% das pacientes com atividade sexual nunca haviam realizado anticoncepção, o que é problemático se pensarmos na provável extensão da utilização da Isotretinoína, medicação teratogênica. A gravidez, que ocorreu em 25,9% das pacientes, é contra-indicação para a tetraciclina, antibiótico comumente utilizado no tratamento da acne.

O hirsutismo foi avaliado segundo o escore de Ferriman e Gallway (figura 9). A média do escore foi de  $13,00 \pm 7,93$ . Em nosso meio ESCHILETTI (1986) refere o achado de "manifestações bem definidas de hirsutismo" em 7/9 (77%) pacientes de acne. SCHOLL e col. (1984) referem hirsutismo em 65% de pacientes com acne avaliadas endocrinologicamente. A definição do que seja uma "quantidade de pelos normal" nos parece extremamente subjetiva. Os casos extremos não deixam dúvidas, porém estabelecer limites precisos é muito difícil e, é claro, as definições de caso diferem dependendo do propósito para o qual são feitas (intervenção terapêutica, notificação às autoridades sanitárias ou prognóstico). Desta forma, para os objetivos deste estudo, optamos por nos referir sempre ao grau de Ferriman e Gallway e, arbitrariamente, por necessidade de dicotomização em algumas análises, defi-

nir como hirsutas as pacientes com Ferriman > 15. Utilizando este critério, 23/81 pacientes (28%) seriam hirsutas. Não existem dados relativos ao Grau de Ferriman e Gallway na população em geral. Desta forma, é impossível afirmar se a acne destas 81 pacientes foi acompanhada de escores mais altos do que a população em geral. Fizemos esta comparação com as pacientes que completaram a avaliação laboratorial. Embora o hirsutismo possa estar associado significativamente à acne (BEVERLY e col., 1983) não encontramos correlação entre a gravidade do hirsutismo (Grau de Ferriman e Gallway) e a da acne (Grau de Pillsbury).

A freqüência baixa de alopecia androgênica, especialmente a moderada ou grave (12,2%) encontra par no estudo de SCHIAVONE e col. (1983), que, em 24 mulheres com acne, não constatou caso algum de alopecia androgênica. Já a caracterização de alopecia androgênica leve pode dar margens a dúvidas pela distinção nem sempre fácil entre padrões constitucionais e patológicos da linha de implantação dos pelos na região frontal

É amplamente admitido que a acne se acompanha com freqüência de uma hiperseborréia visível clinicamente. VERSCHOORE (1987) é de opinião que "já se colocou ponto final sobre esta discussão de grande importância prática". A seborréia torna-se ainda mais importante quando se sabe que há correlação entre a produção de sebo e a gravidade da acne (POCHI e STRAUSS, 1974; SHUSTEER e THODY, 1974). Nas pacientes avaliadas, somente 5 (6,2%) não apresentavam sinais clí-

nicos de seborréia facial (tabela 7). Constatou-se, embora sem significação estatística, a associação de seborréia moderada ou grave com Graus de Pillsbury 3 e 4, o que chama atenção para o fato de que, mesmo no exame clínico, os achados experimentais supracitados puderam, de certa forma, ser constatados.

Na avaliação das pacientes pelo Grau de Pillsbury constata-se o predomínio das categorias pápulo-pustulosas (2 e 3) o que, muito provavelmente, não é o que se observa na população (CUNLIFFE e col., 1979), onde pessoas convivem com pequeno número de lesões não graves e auto-resolutivas.

A contagem de lesões, seja individual ou agrupada, apresentou uma variabilidade muito grande, não mostrando correlação com variável alguma e não podendo ser comparada ao Grau de Pillsbury. Não parece, portanto, ser o método mais indicado para os objetivos de nosso estudo. Por outro lado, as medianas relativamente baixas mostram que a contagem, em pelo menos 50% das vezes, é muito rápida. Isto é digno de nota, pois a contagem de lesões nos parece insubstituível nos ensaios clínicos em acne.

As cicatrizes estiveram associadas às acnes mais graves. Ressalte-se que elas não são levadas em conta na classificação de Pillsbury. Sua frequência mais alta (29,6% moderadas ou graves) contrasta fortemente com a prevalência de 0,5% encontrada por CUNLIFFE e col. (1979) em mulheres, no seu estudo de base populacional.

Observamos que a presença de cicatrizes em nossas pacientes esteve associada a acnes mais graves (Pillsbury III e IV), o que parece reforçar a impressão clínica do potencial das pústulas e nódulos na origem de cicatrizes.

Também as acnes mais graves acompanharam-se de maior freqüência de distúrbios menstruais, talvez indicando maior associação destes tipos de acne com alterações endócrinas, uma vez que mesmo ciclos menstruais irregulares isoladamente podem ser manifestações de hiperandrogenismo (BEVERLY e col., 1984).

A associação de acnes mais graves com maior número de tratamentos prévios pode indicar que, também nestas pacientes que estamos avaliando, tenhamos maior proporção de pacientes mais graves.

Não encontramos, na literatura, análise da acne por classe social. Talvez isto se deva ao fato de que todos os estudos etiopatogênicos não indiquem diferenças relativamente a este aspecto, ou talvez porque nos países nos quais a maioria dos estudos são feitos não haja classes sociais tão díspares como no nosso. Comparando-se as características das pacientes da Santa Casa com as do Consultório, notam-se idades mais baixas nas da SC, talvez refletindo ser este um local primário de atendimento. Também as pacientes da SC consultaram menos do que as do Consultório: ou por serem mais moças e a acne estar evoluindo a menos tempo, ou por terem menos acesso à atenção médica.

### 4.3 - PERFIL CLÍNICO ENDOCRINOLÓGICO

Foi de 27% (IC de 95%, 13,4% a 40,4%) o achado de pelo menos uma alteração nas dosagens hormonais nas 41 pacientes que completaram a investigação laboratorial. DARLEY e col. (1982) encontraram 76% de alterações hormonais em 38 mulheres entre 18 e 32 anos com acne persistente. LUCKY (1987), por sua vez, encontrou 50% de alterações hormonais em pacientes com acne resistente ao tratamento, de início tardio ou persistente. MARINICK (1983) constatou que 80% das acnes císticas tinham níveis elevados de andrógenos no plasma. REINGOLD (1987) encontrou alterações nos andrógenos de 33% de pacientes com acne leve. Estas freqüências altas de alterações hormonais fazem com que DARLEY (1982) sugira investigação em todos os casos de acne intratável que persista após a adolescência. BEVERLY e col. ressaltam que a presença de acne deve alertar o médico para a possibilidade de uma afecção com conseqüências sistêmicas e reprodutivas. A prevalência de alterações nas dosagens hormonais encontrada em nosso estudo é ligeiramente inferior à maioria dos estudos, provavelmente pela não seleção dos casos mais graves.

Hirsutismo e/ou ciclos menstruais irregulares (BEVERLY e col., 1984) por si só podem ser possíveis indicadores clínicos de alterações endócrinas. Encontramos 21

(52%) pacientes que apresentavam hirsutismo e/ou irregularidades de ciclo menstrual e, ao analisarmos estes achados clínicos como indicadores de alterações hormonais, verificamos Sensibilidade e Especificidade baixas (73% e 75%, respectivamente). O valor preditivo positivo foi muito baixo (38%) e valor preditivo negativo foi de 85%. Isto significa que, quando o conjunto de dados de anamnese e exame físico indicaram alterações endócrinas, isto se confirmou somente em 38% das oportunidades. Por outro lado, na ausência destes achados se confirmou a ausência de alterações endócrinas em 85% das vezes.

Estudamos todas as características demográficas de anamnese e exame físico como potenciais preditores de alterações hormonais nas pacientes com acne com e sem dosagens hormonais alteradas. O tempo curto de evolução da acne foi indicador, significativamente, da presença de alterações hormonais. Também foram significativamente mais baixas as idades das pacientes no grupo com alterações hormonais, quando esperaríamos o contrário. As pacientes com alterações nas dosagens hormonais apresentaram escore de Ferriman discretamente mais elevado, o que era esperado. Ao compararmos o Grau de Ferriman do total de nossas pacientes com 24 controles, não encontramos diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,92$ ). Habitualmente estas comparações são realizadas entre pacientes com acne versus grupo controle sadio. Esta incapacidade discriminatória das características estudadas talvez se deva ao fato de estarmos comparando dois

grupos com acne (com e sem alterações hormonais) cujas diferenças não sejam grandes.

DARLEY e col.(1982) avaliaram pacientes cuja acne havia iniciado ou estava persistindo após os 18 anos. Em 38 pacientes com acne, com idades variando entre 18 e 32 anos, observaram 10 pacientes com irregularidades menstruais.

BEVERLY e col.(1984), examinando pacientes com acne (90), constataram menor frequência de ciclos menstruais regulares nas pacientes (55,7%) do que em controles (63,9%) ( $p < 0.05$ ).

Utilizando os 24 controles, não se observaram diferenças relativamente a padrão de ciclos menstruais de pacientes com acne e controles. Talvez, para isto, tenha contribuído a não seleção das pacientes. Uma vez que nosso estudo não foi planejado para encontrar diferenças nestes aspectos (hirsutismo e irregularidade de ciclo menstrual) seria temerário tirar conclusões. Considerando nossos dados, neste aspecto, como estudo piloto, necessitaríamos de 471 pacientes e 471 controles para, com um alfa de 95% e um poder de 80%, detectar diferenças relativamente a padrão de ciclos menstruais. Este seria o tamanho da amostra para tentar responder a esta questão em pacientes de acne não selecionados.

A avaliação da gravidade da acne não mostrou correlação (seja o grau de Pillsbury ou a contagem de lesões) com a presença ou não de dosagens hormonais alteradas.

REINGOLD (1987), igualmente, não observou correlação do grau da acne com T livre nem com DHEAS. SCHIAVONE e col.(1983), tampouco, observaram correlação de tipo, gravidade ou distribuição da acne com T, DHEAS e T livre.

LOOKINBILL e col.(1985) constataram ausência de correlação de níveis de andrógenos alterados com a gravidade da acne, mas referem que as pacientes estavam usando medicações não hormonais. Atribui esta ausência de correlação em suas pacientes ao fato de que elas tinham acne leve a moderada e, a maioria, ciclos menstruais regulares. Postula que o espectro da acne em mulheres poderia variar de leve e moderado, quando existisse apenas hiperutilização cutânea, a casos mais graves, quando hiperprodução mais hiperutilização existisse. Neste estudo, também as dosagens de T, A, DHEAS e PRL não mostraram correlação com a gravidade da acne.

Nossos dados indicam a inexistência de correlação da intensidade da acne com presença de alterações endócrinas.

Relativamente às dosagens de andrógenos das 41 pacientes comparadas com 14 mulheres normais, encontramos níveis discretamente elevados de T, A e DHEAS, porém sem significação estatística.

LOOKINBILL e col.(1985) chamam atenção para as três teorias hormonais da acne:

- 1) Aumento na produção de andrógenos precursores plasmáticos, principalmente de origem gonadal e/ou adrenal.

2) Aumento, na pele, da conversão periférica dos precursores plasmáticos, em andrôgenos mais potentes.

3) Ocorrência de ambos os processos.

Os autores estudaram 18 mulheres com acne, com idades de 18 a 35 anos (média 25) comparando-as com 16 controles pareados por idade. Observaram T elevada em uma e A elevada minimamente em outra. Constataram, nas pacientes, médias mais elevadas, sem significância estatística, dos níveis séricos de T, A e DHEAS. Porém os níveis de DHT e o glucoronídeo de adiol foram mais elevados do que nas controles. Estes resultados indicam que a utilização tecidual de andrôgenos é muito importante na gênese da acne, e que o glucoronídeo de adiol é o indicador mais sensível deste processo.

Classicamente, os mecanismos de hiperprodução glandular e hiperutilização cutânea de andrôgenos têm sido descritos na fisiopatogênese do hirsutismo (KUTTENN e col., 1977; SPRITZER e col., 1985). À semelhança do hirsutismo "idiopático", detectado por níveis de andrôgenos normais e adiol elevado (KUTTENN, 1980; SERAFIM e col., 1985) é provável que ocorra, em algumas mulheres, acne por hiperutilização de andrôgenos pela pele. No nosso estudo, não foi possível determinar os níveis de adiol (que não são realizados em nosso meio), mas julgamos oportuno que tal venha a ser executado posteriormente.

A T é um andrôgeno plasmático importante em mulheres, tendo em vista sua potência e seus níveis circulantes

(DARLEY e col., 1982). SCHIAVONE e col.(1983) observaram níveis de T mais elevados nas pacientes com acne do que nas controles ( $p < 0.05$ ). De suas pacientes, 16% tinham valor anormal de T e 46% tinham valor anormal de T livre. SCHOLL e col.(1984) igualmente encontraram T aumentada em relação a controles. Os autores consideram ser seu grupo (longa duração e refratariedade ao tratamento) um subgrupo dentro da acne e recomenda estudos mais extensos para determinar a validade de seus achados a todos os pacientes. BEVERLY e col. (1984) também constataram T mais alta em pacientes com acne do que em controles. Sua população foi não selecionada, originária de clínica dermatológica. A idade média das pacientes foi de 24,3 anos e a das controles, 24,2 anos. Além das pacientes com acne como queixa principal, também constataram acne em 19.7% de pacientes consultando por outras causas. Também neste grupo, os níveis de T foram elevados, indistinguíveis dos níveis das pacientes que tinham acne como o motivo da consulta. Seria possível, portanto, a partir desta constatação, selecionar para estudos de hiperandrogenismo, pacientes em que a acne seja um achado casual.

SULTAN e col.(1986) refere que a medida da T livre é mais precisa para a detecção de anormalidades em pacientes com acne (14 pacientes e dez controles), porém não encontrou diferenças no nível sérico de T livre e de T. O nível de T livre das pacientes foi maior e o nível de T foi mais elevado nas controles.

VERSCHOORE (1987) refere que a T é elevada se a acne se acompanha de distúrbios menstruais e normal na presença de hirsutismo, o que não foi encontrado em nossos resultados. Os níveis séricos de T, por nós observados, foram mais altos nas pacientes com acne do que nas controles, porém não foi observada significância estatística.

LUCKY (1986) constatou A mais elevada em pacientes de acne do que em controles. Da mesma forma, SCHIAVONE e col.(1983) observaram, sem significância estatística, níveis mais elevados de A em pacientes com acne do que em controles sadios.

Assim como a T, os níveis médios da A constatados em nossas pacientes, foram mais elevados, sem significância estatística, assemelhando-se aos achados de SCHIAVONE e col. (1983).

LUCKY (1986), estudando 31 mulheres com 15-34 anos (12 com acne, 17 com acne e hirsutismo e 2 só com hirsutismo), encontrou níveis mais elevados de DHEAS nas pacientes do que nas controles. PALATSI e col. (1987) observaram 33 pacientes femininas com idades variando de 18-35 (média 24), portadoras de acne papulopustulosa persistente. A DHEAS situava-se acima do limite superior em 39% (13/33) das pacientes femininas. A média dos níveis séricos da DHEAS das pacientes ( $8.8 \pm 5.7$ ) foi mais elevada do que em 37 controles (média de  $5.46 \pm 1.15$ ),  $p < 0.01$ . REINGOLD (1987), ao estudar 21 pacientes com acne, refere três com níveis alterados de DHEAS.

O DHEAS foi também por nós avaliado, sendo suas médias discretamente mais elevadas do que as dos controles. Níveis aumentados de DHEAS em pacientes de acne em relação a controles (sem significância estatística) foram também observados por SCHIAVONE e col. (1983) e por SCHOOL e col. (1984).

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas quando analisamos os níveis dos andrógenos em diferentes grupos de pacientes (acne, acne + hirsutismo, acne + irregularidades menstruais e acne + irregularidades menstruais + hirsutismo). BEVERLY e col. (1984) estudaram andrógenos em diferentes grupos de mulheres com acne. Neste estudo, mulheres com acne e hirsutismo tiveram níveis de T mais elevados do que mulheres só com acne, só com hirsutismo e só com ciclos irregulares ( $p < 0,05$ ). Todos estes grupos tiveram T mais elevada que mulheres sem acne, sem hirsutismo e com ciclos regulares. Observe-se que os valores mais altos de T foram observados no grupo de acne + hirsutismo o que parece indicar que o hirsutismo pode estar associado a um grau mais alto de hiperandrogenismo do que a acne sozinha. Nas nossas pacientes, a T e a DHEAS tiveram valores mais altos nas pacientes com acne + hirsutismo + irregularidades menstruais. A A teve resultados discrepantes, tendo sido observados níveis mais altos nas pacientes com acne do que nas com acne + hirsutismo e acne + irregularidades menstruais.

Algumas questões surgem a partir da análise de nossos dados. É possível que, com maior número de pacientes,

as diferenças relativamente aos andrógenos alcançasse nível de significância estatística. Por outro lado, a acne causada por hiperutilização periférica de andrógenos - possivelmente a etiologia endócrina mais freqüente - não foi por nós detectada, pois não realizamos a dosagem do adiol. Finalmente, não podemos esquecer que o hiperandrogenismo é fator muito importante, mas não é o único responsável pelo aparecimento da acne.

Os níveis de estradiol foram determinados e considerados normais para a fase folicular.

A prolactina mostrou níveis séricos mais elevados nas pacientes com acne do que nas controles embora sem significância estatística. Em seis pacientes (14,6%), e em nenhum controle, ela esteve acima dos limites da normalidade.

DARLEY e col.(1982), estudando 38 mulheres com acne persistente, encontraram 45% com níveis séricos de prolactina acima do limite normal. Comentam a associação com alterações dos andrógenos adrenais, chamam a atenção para o fato de que a prolactina pode estar elevada em SOP e referem a importância da exclusão de adenoma de hipófise nas hiperprolactinemias. Os autores também referem ter observado três pacientes com acne acompanhada de hiperprolactinemia, nos quais foram observadas anormalidades de fossa pituitária, sugestivas de presença de microadenoma.

As pacientes com níveis de prolactina alterados foram investigadas no sentido de excluir adenoma de hipó-

fise. Em uma destas pacientes, a realização de tomografia computadorizada permitiu constatar microprolactinoma. Embora este possa ser um achado casual, é digno de nota o diagnóstico de um tumor de hipófise a partir de uma consulta por acne.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenais foi investigado através das dosagens basais da 17OHP e do cortisol e, após estímulo com ACTH.

SCHOLL e col. (1984) encontraram aumento significativo de 17 OHP basal em 35 mulheres com acne persistente, comparando-as com 9 controles, o que faz os autores recomendarem investigação adicional de HAC forma tardia nestas pacientes.

LIM (1974) constatou 17 b hidroxisteróides elevados em 4/18 pacientes com acne, sem significação estatística.

LUCKY (1986) ressalta o interesse recente nas formas tardias de HAC como causa subjacente de irregularidades menstruais, acne ou hirsutismo. Estudou 31 mulheres de 15 a 34 anos. Avaliando 25 pacientes com acne e acne + hirsutismo, identificou 8 cujos resultados foram consistentes com HAC, quatro na categoria de HAC forma tardia por deficiência de 21 hidroxilase. As taxas séricas de 17OHP não foram diferentes entre pacientes e controles. Não houve respostas alteradas ao cortisol, mas este foi mais alto nas pacientes do que nos controles. A presença de hirsutismo au-

mentou as chances de resposta anormal ao ACTH. Dez de quatorze pacientes com acne + hirsutismo (75%) tiveram resposta anormal ao ACTH e cinco em onze pacientes só com acne (45%) tiveram resposta anormal. Os níveis de T livre e DHEAS não foram preditivos de teste do ACTH anormal. A frequência de anormalidades no teste do ACTH foi de 58% em mulheres com acne e/ou hirsutismo. Destas, 29% (9/31) tinham alguma anormalidade específica de enzima adrenal relacionada com HAC. Os autores são de opinião que estes achados podem explicar a piora da acne com o stress.

Nossas pacientes não diferiram das controles no teste do ACTH. Duas apresentaram dosagens basais de 17OHP acima dos limites da normalidade, sendo que uma delas, na qual foi possível repetir e confirmar a dosagem alterada, está sendo investigada geneticamente para confirmar ou não o diagnóstico de HAC forma tardia heterozigótica. Assim como a paciente na qual foi diagnosticado microprolactinoma, estes podem ser achados casuais porém merecedores de estudos ampliados para melhor estudá-los.

Ressalta LUCKY (1987) que a SOP é a alteração ovariana mais comumente associada com hiperandrogenismo e que a HAC, que era uma doença puramente da endocrinologia pediátrica, está na ordem do dia da dermatologia.

Na nossa investigação o teste do LHRH não diferiu significativamente entre pacientes e controles. As pacientes apresentaram níveis basais mais baixos de LH e FSH do que as controles. A variação do LH foi mais alto nas pacientes. Uma

paciente apresentou níveis de LH após estímulo acima dos limites da normalidade.

Quando analisadas sob o ponto de vista de exames alterados ou não, as pacientes com acne assim se comportavam: 4 com andrógenos alterados (T em todos e A em uma), 6 com prolactina alterada, 2 com 17 OHP alterado e 1 com o teste do LHRH alterado. Caso fizéssemos uma triagem com T e Prolactina detectaríamos 82% das alterações hormonais. Por outro lado, como já salientamos, hirsutismo e ciclos menstruais irregulares, que devem ser sempre pesquisados, por si só justificam investigação endocrinológica completa. A paciente com teste do LHRH alterado tinha ciclos irregulares e a paciente com a 17OHP alterada isoladamente era hirsuta. Ora, se utilizássemos apenas as dosagem de T e Prl em todas as pacientes com acne e com ciclos regulares e não hirsutas teríamos detectado 100% das alterações hormonais deste grupo. Concluimos que T e Prolactina devem sempre fazer parte da rotina de avaliação laboratorial hormonal e, em caso de restrições de ordem econômica ou operacional, poderiam ser os únicos exames a ser solicitados.

## 5 - CONCLUSÕES

1º) As pacientes que completaram a investigação laboratorial não diferiram daquelas que foram perdidas, relativamente aos aspectos demográficos e clínicos.

2º) Pacientes que consultaram por acne foram mais jovens que as demais pacientes de consultas dermatológicas, embora, nas pacientes estudadas, não tenha ocorrido predominância de mulheres na puberdade.

3º) A automedicação (65%) foi freqüente neste grupo de pacientes, bem como a atividade sexual sem anticoncepção (27%). Estes achados chamam a atenção para o risco, na acne, da utilização de drogas com potencial teratogênico.

4º) Em relação ao perfil clínico observou-se que:

a) Em consultas femininas por acne, os graus de Pillsbury II e III foram os mais freqüentes;

b) A seborréia mais intensa foi indicativa de acne mais grave;

c) A variabilidade da contagem das lesões foi muito grande e não mostrou correlação com as categorias de Pillsbury. Embora não tenha sido associada a nenhum aspecto

demográfico ou clínico, foi instrumento que pensamos ser operacional, sendo indicado em ensaios clínicos;

d) Acnes classificadas com grau de Pillsbury III e IV estiveram associadas à presença de cicatrizes.

5º) Em relação ao perfil clínico endocrinológico, observou-se que:

a) Em pacientes consultando por acne, a frequência de dosagens hormonais alteradas foi de 27%, estimando-se, pois, com uma segurança de 95%, que em pacientes de consultas dermatológicas portadoras de acne esta frequência deve situar-se entre 13,4% e 40,4;

b) Na presença de ciclos menstruais regulares e de escore de Ferriman e Gallway  $< 15$ , a probabilidade de haver alterações endócrinas foi pequena (valor preditivo negativo = 85%).

c) Não se pode afirmar que pacientes com acne sejam mais hirsutas ou tenham mais ciclos irregulares que outras pacientes provenientes de consultas dermatológicas.

d) Não houve correlação da gravidade da acne com a presença ou não de dosagens hormonais alteradas e pacientes com acne evoluindo há menos tempo tiveram dosagens hormonais alteradas mais freqüentemente.

e) As pacientes com acne tiveram níveis de andrógenos mais altos, porém sem significância estatística, do que mulheres normais. Quando agrupadas segundo grau de

Ferriman e Gallway e padrão de ciclo menstrual observaram-se diferenças, também sem significação estatística, nos níveis de andrógenos e prolactina dos diferentes grupos.

f) Os níveis séricos de prolactina foram mais elevados, sem significância estatística, nas pacientes com acne do que em 14 mulheres normais.

g) Considerando a frequência de níveis elevados no conjunto das dosagens hormonais nas pacientes com acne, a testosterona e a prolactina podem ser utilizadas, em conjunto com os dados de anamnese e exame físico, para a triagem de alterações endócrinas de pacientes com acne.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, G.E. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39:340-346, 1974.
- ARGOLLO, A.; FRAGA, S.; VALLE, A.C.F.; PRADO, J.C.; IKEMOTO, T. Freqüência de dermatoses em estudantes das diversas faculdades da U.F.R.J. na Cidade Universitária. An. Bras. Dermatol., 49(1):1, 1974.
- AZULAY, R.D. & AZULAY, D.R. Dermatologia. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1985. p.175-7.
- BARDIN, C.W. & LIPSETT, M.B. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovarios. J. Clin. Invest., 46:891-2, 1967.
- BARNES, R. & ROSENFELDT, R.L. The polycystic syndrome: pathogenesis and treatment. Ann. Intern. Med., 110:386-99, 1989.
- BOPP, C.; BERNARDI, C.D.V.; MULLER, R.; BAKOS, L.; GERVINI, R.L.; KOSMINSKI, B.; MULLER, L.F.B.; FERREIRA, J.; GASPARI, B.G.; FAURI, J.C.C.; PONZIO, H.A.S.; VETTORATO, E.S.; FERREIRA, O.D. Análise interpretativa das dermatoses mais freqüentes em Porto Alegre, Brasil. An. Bras. Dermatol., 48(2):117, 1973.
- BURKE, B.M. & CUNLIFFE, W.J. The assessment of Acne vulgaris the Leeds technique. Br. J. Dermatol., 3:83-91, 1984.
- BURTON, J.L. The physical properties of sebum in Acne vulgaris. Clin. Sci. (London), 39:757, 1970. Apud: THODY, A.J. & SHUSTER, S. Control and function of sebaceous glands. Am. J. Physiol., 69(2):383-416, 1989.
- CHAVES, P. Comunicação pessoal, 1989.

- COOK, C.H.; CENTNER, R.L.; MICHAELIS, S.E. An acne grading method using photographic standards. Arch. Dermatol., 115, May, 1979.
- CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.
- CUNLIFFE, W.J. & GOULD, D.J. Prevalence of facial Acne vulgaris in late adolescent and in adults. Br. Med. J., 1:1109-10, 1979.
- DARIER, J. Précis de Dermatologie. Masson, 4<sup>a</sup> ed., 1928.
- DARLEY, C.R.; KIRBY, J.D.; BESSER, G.M.; MUNRO, D.D.; WEDWARDS, C.R.; REES, L.H. Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent Acne vulgaris. Br. J. Dermatol., 106:517-22, 1982.
- DOMONKOS, A.N.; ARNOLD, H.L.; ODOM, R.B. Andrew's disease of the skin. Philadelphia: Saunders, 1982. p.275-96.
- EBLING, F.J. & CUNLIFFE, W.J. The sebaceous glands. In: ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.E.; CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L. Textbook of dermatology. 4<sup>a</sup>ed., Blackwell, 1986. p.1897-936.
- EBLING, F.J.; EBLING, E.; SKINNER, J. The influence of pituitary hormones on the response of the sebaceous glands of the male rat to testosterone. J. Endocrinol., 45:245-56, 1969.
- ESCHLLETTI, M.A.C.; GOLDIM, J.R.; BAKOS, L.; GROSS, J.L. Efeito da combinação de acetato de ciproterona e estrógenos conjugados sobre hirsutismo, alopecia e acne. Rev. AMB, 32:3-4, mar./abr., 1986.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. p.26.
- FULTON, J.E., PLEWIG, G.; KLIGMAN, A.M. Effect of chocolate on Acne vulgaris. Arch. Dermatol., 98:349, 1969. Apud: CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.

- GLIKMAN, S.P.; ROSENFELDT, R.L.; BERGENSTAL, R.M.; HELKE, J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55(2):251-7, 1982.
- GIBSON, J.R.; HARVEY, S.G.; BARTH, J.; DARLEY, C.R.; RESHAD, H.; BURKE, C.A. Assessing inflammatory Acne vulgaris correlation between clinical and photographic methods. Br. J. Dermatol., 3(Supp. 27):168-70, 1984.
- GOOLMALI, S.K.D., EVERED; SHUSTER, S. Thyroid disease and sebaceous function. Br. Med. J., 1:432-3, 1976.
- GRANT, R.R. The history of acne. Proc. R. Soc. Med., 44:647, 1951. Apud: CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.
- HAMILTON, J.B., TERADA, H.; MESTLER, G.E. Acne: comparison of susceptibility in Caucasian and Japanese populations. J. Clin. Endocrinol., 24:267-72, 1964. Apud: FRANK, S.B. Acne vulgaris. Charles C. Thomas, 1971.
- HEBRA, F. In: FAGGE, C.H. & PYE-SMITH, P.H. (eds.) Diseases of the skin including the Exanthemata. London: New Sydenham Society, 1868. v.2. Apud: CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.
- HELD, B.L.; NADER, S.; RODRIGUEZ-RIGAU, L.J.; SMITH, K.D.; STEINBERGER, E. Acne and hyperandrogenism. J. Am. Acad. Dermatol., 10:223-6, 1984.
- HIGUCHI, K.; NAWATA, H.; MAKI, T.; HIGASHIZIMA, M.; KATO, K.; IBAYASHI, H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:714-8, 1984.
- HORTON, R.; HAWKS, D.; LOBO, R. 3,17-Androstanediol in plasma a marker of androgen action in idiopathic hirsutism. J. Clin. Invest., 69:1203-6, 1982.
- KIRSCHNER, M.A.; SAMOJLIK, E.; SZMAL, E. Clinical usefulness of plasma androstanediol glucuronide measurements in women with idiopathic hirsutism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65:597-601, 1987.
- KNOBIL, E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog. Horm. Res., 36:53-88, 1980.

KUTTENN, F. L'hirsutism idiopathique. Nouv. Presse Med., 9:3673-6, 1980.

KUTTENN, F.; COILLIN, P.; GIRARD, F.; BILLAUD, L.; VINCENS, M.; BOUCEKKINE, C.; THALABARD, J.C.; MAUDELONDE, T.; SPRITZER, P.; MOWSZOWICS, I.; BOUE, A.; MAUVAIS-JARVIS, P. Late onset adrenal hyperplasia (LAD) in hirsutism: Endocrine and HLA studies. N. Engl. J. Med., 313:224-31, 1985.

KUTTENN, F.; WRIGHT, F.; SPRITZER, P.; MOWSZOWICZ, I.; MAUVAIS-JARVIS, P. Les Syndromes d'insensibilité aux androgènes. Ann. Urol., 21(4):227-34, 1987.

KUTTENN, F.; BILLAUD, L.; THALABARD, J.C.; SPRITZER, P.; BIRMAN, P.; VINCENS, M.; WRIGHT, F.; MOWSZOWICZ, I.; MAUVAIS-JARVIS, P. L'hyperplasie congénitale des surrénales à revelation tardive. Sensibilité périphérique aux androgènes et implications thérapeutiques. Ann. Endocrinol. (Paris), 48:35-7, 1987.

KUTTENN, F.; MOWSZOWICZ, I.; SCHAISON, G.; MAUVAIS-JARVIS, P. Androgen production and skin metabolism in hirsutism. J. Endocrinol., 75:83-91, 1977.

KUTTENN, F.; COULLIN, P.; GIRARD, F.; BILLAUD, L.; VINCENS, M.; BOUCEKKINE, C.; THALABARD, J.C.; MAUDELONDE, T.; SPRITZER, P.; MOWSZOWICZ, I.; BOUE, A.; MAUVAIS-JARVIS, P. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N. Engl. J. Med., 313:224-31, 1985.

LEHUCHER-CEYRAC, D.; WEBER-BUISSSET, M.J.; SAURAT, J.H. Réduction de l'excrétion sébacée et amélioration de l'acné chez des patients traitées par l'association: Acétate de cyprotérone - éthinyl cestradiol. Ann. Dermatol. Venereol. (Paris), 108:861-8, 1981.

LEVER, W.L. Histopathology of the skin. 4<sup>e</sup>ed., Lippincott, 1967. p.188.

LOOKINGBILL, D.P.; HORTON, R.; DEMERS, L.M.; EGAN, N.; MARKS, J.G.; SANTEN, R.J. Tissue production of androgens in women with acne. J. Am. Acad. Dermatol., 12:481-7, 1985.

LOOKINGBILL, D.P.; DEMERS, L.M.; TIGELAAR, R.E.; SHALITA, A.R. Effect of isotretinoin on serum levels of precursor

and peripherally derived androgens in patients with acne. Arch. Dermatol., 124:540-3.

- LUCIANO, A.A.; CHAPLER, F.K.; SHERMAN, B.M. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 41:719-25, 1984.
- LUCKY, A.W.; ROSENFELD, R.L.; MCGUIRE, J.; RUDY, S.; KELKE, J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. J. Clin. Endocrinol. Metab. , 62:840-8, 1986.
- LUCKY, A.W.; MCGUIRE, J.; ROSENFELDT, R.L. et alii. Plasma androgens in women with Acne vulgaris. J. Invest. Dermatol., 81:70-4, 1983.
- MACKENNA, R.M.B. Acne vulgaris. Lancet, 1:169, 169.
- MARINICK, S. P.; CHAKMAKJIAN Z. H.; MCCAFFREE, D.; HERNDON, J.H. Androgen excess in cystic acne. N. Engl. J. Med., 308:981-6, 1983.
- MARTINEZ-GAVIER, J.G. Investigacion dinamica del hiperandrogenismo femenino. 1ª Parte: Las alternaciones esteroideas sectoriales. Obstet. Ginecol. Latino-Americanas, nov./dic., 1985.
- MARTINEZ-GAVIER, J.G. Investigacion dinamica del hiperandrogenismo femenino. 2ª parte: Formulacion y perfiles esteroideos - casuistica especial. Obstet. Ginecol. Latino-Americanas, ene./feb., 1986.
- MAUVAIS-JARVIS, P.; KUTTENN, F.; BAUDOT, N. et alii. Inhibition of testosterone conversion to DHT in men treated percutaneously by progesterone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38:142-7, 1974.
- MAUVAIS-JARVIS, P. Regulation of androgen receptor and 5-alfa-reductase in the skin of normal and hirsute women. Clin. Endocrinol. Metab., 15(2):307-17, 1986.
- MILES, J. Acne. History of Medicine, 3, 3, 23, 1971. Apud: CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.

- MOWSZOWICZ, I.; MELANITOU, E.; KIRCHHOFFER, M.O.; MAUVAIS-JARVIS, P. Dihydrotestosterone stimulates 5 alfa-reductase activity in pubic skin fibroblasts. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56:320-5, 1983.
- NEW, M.I.; LORENZEN, F.; LERNER, A.J. et alii. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency; hormonal reference data. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57:320-6, 1983.
- NEW, M.I. & SPEISER, P.W. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. Endocr. Rev., 7(3):331-49, 1986.
- PALATSI, R.; REINILA, M.; KIVINEN, S. Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and after oral contraceptive treatment in female acne. Acta Derm. Venereol. (Stockh), 66:225-30, 1986.
- PASCHOAL, I.H.C.; DROSTE, D.; PREARO, C.A. de L.; CHINA, C. H.H.; PERIS, E.M. de A.; MENDES, M.F. Distribuição pilosa em mulheres jovens:normal ou hirsutismo. An. Bras. Dermatol., 65(5):20S-2S, 1990.
- PEREIRA JR., A.C.; BENVENUTO, L.M.; ZILBERMAN, M.S.; WANKE, N.C.; AZULAY, R.D. Dermatoses observadas nas enfermarias de dermatologia do Hospital Universitário - Universidade Federal do Rio de Janeiro em 3 anos. An. Bras. Dermatol., 57(1):9-10, 1982.
- PILLSBURY, D.M.; SHELLEY, W.B.; KLIGMAN, A.M. Dermatology. Philadelphia: Saunders, 1956.
- POCHI & STRAUSS, J. Invest. Dermatol., 62:191, 1974. Apud: ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.E.; CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L. Textbook of Dermatology. Blackwell, 4<sup>ed</sup>, 1986. p.1897-936.
- REIGNOLD, S.B. & ROSENFELD, R.L. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. Arch. Dermatol., 209-12, 1987.
- ROMITI, N.; ALMEIDA, J.R.P.; DINATO, S.L. Recenseamento dermiátrico no município de Santos. An. Bras. Dermatol., 53(4):385, 1978.
- ROCHA, G.L.; CAMPBELL, I.; QUINETE, S.; STERNICK, M.; STERNICK, C. Posição das dermatoses mais freqüentes. An. Bras. Dermatol., 46(3):261, 1971.

- ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.E.; CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L. Textbook of Dermatology. Blackwell, 4<sup>ed</sup>, 1986. p.1987-936.
- SACKETT, D.L.; HAYNES, R.B.; TUGWELL, P. Clinical Epidemiology. Little, Brown & Company, 1985. p.6.
- SAMPAIO, S.A.P.; CASTRO, R.M.; RIVITTI, E. Dermatologia Básica. Artes Médicas, 3<sup>ed</sup>., 1985. p.177-83.
- SAMPAIO, S.A.P. Comunicação pessoal, 1989.
- SAMPAIO, S.A.P. & PIMENTEL, E.R.A. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. An. Bras. Dermatol., 60(5):349-52, 1985.
- SERAFINI, P. & LOBO, R.A. 5-alfa-reductase activity in the genital skin of hirsute women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60:349-55, 1985.
- SERRUYA, J. Incidência das dermatoses na Guanabara. An. Bras. Dermatol., 49(4):237, 1974.
- SCHIAVONE, F.E.; RIETSCHER, R.L.; SGOUTAS, D.; HARRIS, R. Elevated free testosterone levels in women with acne. Arch. Dermatol., 119:799-802, 1983.
- SCHLEICHER von, H. Klinischer Beitrag zum Krankheitsbild der Akne infantum. Dermatol. Monatsschr., 155:909. Apud: CUNLIFFE, W.J. & COTTERILL, J.A. The acnes. Philadelphia: Saunders, 1975.
- SCHOOL, G.M.; WU, C.H.; LEYDEN, J. Androgen excess in women with acne. Obstet. Gynecol., 64:683, 1984.
- SCHMIDT, J.B.; SPONA, J.; HUBER, J. Androgen receptor in hirsutism and acne. Gynecol. Obstet. Invest., 22:206-11, 1986.
- SHUSTER, S. & THODY, A.J. The control and measurement of sebum secretion. J. Invest. Dermatol., 62:172-190, 1974. Apud: THODY, A.J. & SHUSTER, S. Control and function of sebaceous glands. Am. Physiol. Soc., 69(2):383-416, 1989.

- SIMPSON, N.B. Chairman's introduction: the pathogenesis of acne. J. R. Soc. Med., 78(Suppl. 10):1-3, 1985.
- SPRITZER, P.M. & KUTTENN, F. L'hirsutisme: comment s'en débarrasser? Presse Méd., 14:1065-6, 1985.
- SPRITZER, P.M. & KUTTENN, F. Aspectos práticos no diagnóstico e tratamento do hirsutismo. Rev. AMRIGS, 30(4):259-62, 1986.
- SPRITZER, P.M. & KUTTENN, F. Hiperandrogenismo e controle da função gonadotrófica. Rev. Pesq. Médica, 22(1):32-8, 1988.
- SPRITZER, P., GERBASE, A.C.; OPPERMAN, K.; MALLMANN, E.; CHO, M.M.; PONZIO, H.A.; SÓRIA, F. Hormonal profile of women consulting for Acne vulgaris. In: Congresso Panamericano de Endocrinologia, 1990. p. 85. Anais...
- SPRITZER, P.M.; BILLAUD, L.; THALABARD, J.C.; BIRMAN, P.; MOWSZOWICZ, I.; RAUX-DEMARY, M.C.; CLAIR, F.; KUTTENN, F.; MAUVAIS-JARVIS, P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 70:642-6, 1990a.
- SPRITZER, P.; OPPERMAN, K.; CHO, M.M. LH response to LHRH in hirsute patients. In: XII Congresso Panamericano de Endocrinologia, 1990b. p. 179. Anais...
- STOKES, J. H., STERNBERG, T.H. A factor analysis of the acne complex with therapeutic comment. Arch. Dermatol. Syph., 40:345-367, 1939. Apud: FRANK, S.B. Acne vulgaris. Charles Thomas, 1971.
- SULTAN, C.; ORIEL, V.; AUDRAN, F.; MEYNADIER, J. Free and total plasma testosterone in men and women with acne. Acta Dermatol. Venereol., (Stock), 66:301-4, 1986.
- STEINBERGER, E.; SMITH, K.D.; RODRIGUEZ-RIGAU, L.J. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate in hyperandrogenic women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:471, 1984.
- THODY, A.J. & SHUSTER, S. Control and function of sebaceous glands. Am. Physiol. Soc., 69(2):383-416, 1989.

- TOH, Y.C. Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of the sebaceous glands in rats. J. Endocrinol., 86:179-82, 1980.
- TRAUPE, H.; VON MUHLEND AHL, K.E.; BRAMSWIG, J.; HAPPLE, R. Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. Arch Dermatol., 124:414-7, 1988.
- VAN DER MEEREN, H.L.M.; VAN DER SCHAAR, W.W.; VAN DER HURK, C.M.A.M. The psychological impact of severe acne. Cutis, 1987. p.84-6.
- VERSCHOORE, M. Aspects hormonaux de l'acné. Ann. Dermatol. Venereol., 114:439-54, 1987.
- VILLARES, J.C.B. & CARLINI, A. Quantificação da excreção sebácea em voluntários: Influência da idade cronológica, sexo e raça. Med. Cutan. Iber. Lat. Am., 26:439-44, 1988.
- WRIGHT, F.; MOWSZOWICZ, I.; MAUVAIS-JARVIS, P. Urinary 5alpha-androstane-3alpha, 17diol radioimmunoassay: a new clinical evaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47:850-4, 1978.
- YEN, S.S.C., VELA, P.; RANTIN, J. Innapropriate secretion of FSH and LH in polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 30:435-42, 1970.
- ZAITZ, C.; PROENÇA, N.G.; FERREIRA, A.M.; ARNS, V.L. Estatísticas do ambulatório de dermatologia da Santa Casa de São Paulo, 1977. An. Bras. Dermatol., 54(4):311, 1979.

ANEXO 1

PERFIL ENDOCRINOLÓGICO DE PACIENTES FEMININAS COM ACNE  
PROVENIENTES DE CONSULTAS DERMATOLÓGICAS

Faculdade de Medicina da UFRGS  
Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna  
Departamento de Medicina Interna  
Disciplina de Dermatologia na ISCMPA

IDENTIFICAÇÃO

Número do estudo 1 \_\_\_\_\_

Data preenchimento 2 \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

Data de nascimento 4 \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Telefone para contatos: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Clínica de procedência: 1.Santa Casa \_\_\_ 2.Consultório \_\_\_ 5 \_\_\_\_\_  
3.HCPA

Número da clínica 6 \_\_\_\_\_

## ANAMNESE

- Lesões iniciadas há \_\_\_\_\_ dias, \_\_\_\_\_ meses, \_\_\_\_\_ anos 7 \_\_\_\_\_
- Na avaliação da paciente as lesões são de gravidade  
1. leve \_\_\_\_\_ 2. moderada \_\_\_\_\_ 3. intensa \_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_
- No último ano as lesões  
1. melhoraram, \_\_\_\_\_ 2. ficaram iguais \_\_\_\_\_ 3. pioraram \_\_\_\_\_ 9 \_\_\_\_\_
- Que tratamentos tópicos ou sistêmicos já foram usados: 10 \_\_\_\_\_
- Que drogas utiliza para outras patologias: 11 \_\_\_\_\_
- Há história familiar de acne? 1. sim \_\_\_\_\_ 2. não \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_
- Há história familiar de hirsutismo? 1. sim \_\_\_\_\_ 2. não \_\_\_\_\_ 13 \_\_\_\_\_
- Há história familiar de infertilidade? 1. sim \_\_\_\_\_ 2. não \_\_\_\_\_ 14 \_\_\_\_\_
- Idade da menarca (anos) 15 \_\_\_\_\_
- Duração da Menstruação (mínimo e máximo) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_
- Intervalo de dias entre os ciclos (mín e máx) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_
- Ciclos: 1. Reg. ovulatórios \_\_\_\_\_  
2. Reg. anovulatórios \_\_\_\_\_  
3. Irreg. (var > 5 dias) \_\_\_\_\_  
4. Oligomenorréia (cicl. > 45 dias) \_\_\_\_\_  
5. Amenorréia (s/menstr+3 meses) \_\_\_\_\_ 16 \_\_\_\_\_
- Data da última menstruação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- Tem atividade sexual ? 1. Sim \_\_\_\_\_ 2. Não \_\_\_\_\_ 17 \_\_\_\_\_
- Nº de gestações \_\_\_\_\_ 18 \_\_\_\_\_
- Nº de filhos \_\_\_\_\_ 19 \_\_\_\_\_
- Método anticoncepcional utilizado: 20 \_\_\_\_\_
- Infertilidade: 1. sim \_\_\_\_\_ 2. não \_\_\_\_\_ 3. ign. \_\_\_\_\_ 21 \_\_\_\_\_



## EXAMES LABORATORIAIS

E2 -15' _____	E2-0' _____	41 _____	42 _____
T _____			43 _____
PRL -15' _____	PRL-0' _____	44 _____	45 _____
LH _____	LH max _____	46 _____	47 _____
FSH _____	FSH max _____	48 _____	49 _____
DHEA-S _____			50 _____
17 OHP-0' _____	17OHP-60 _____	51 _____	52 _____
F-0' _____	F-60' _____	53 _____	54 _____
A _____			55 _____

ANEXO 2  
CASUÍSTICA

Nº	NOME	T	PROLACTINA	LH	DELTALH	ESTRADIOL	FSH	FSHMAX	DHEAS	OHP17ZERO	OHP17SESE	FZERO	FSESE	A
01	ACS	1.2	21.1	8.5	4.7	102.5	2.9	12	28.5	0.52	1.1	10.6	18.9	2.1
02	ASS	0.6	19.8	4.5	10.5	36.9	5.8	9	270.0	0.37	1.32	15.9	34.2	3.4
03	PDF	0.8	12.15	7.2	1.5	31.5	2.9	8.2	137.0	1.20	3.60	13.0	22.9	3.3
04	ASP	1.3	54.00	3.4	10.2	30.0	7.6	14.0	-	0.78	1.60	18.1	29.6	1.7
05	IBC	1.0	12.00	5.4	7.4	37.5	5.8	8.8	320.0	0.71	2.50	14.0	42.0	4.1
06	MLZ	0.68	20.15	3.7	6.6	33.0	7.0	11.1	300.0	1.05	1.80	15.3	20.5	0.0
07	EVS	0.51	6.90	3.3	14.4	34.5	7.7	12.0	240.0	0.52	2.20	15.6	84.0	2.4
08	CMB	0.50	25.50	2.7	10.8	44.0	14.6	30.0	125.0	0.20	2.20	14.0	28.0	2.0
09	RPS	0.54	53.50	4.3	5.7	36.25	6.4	10.4	187.0	1.05	3.00	18.0	35.0	3.0
10	RDM	0.73	18.60	3.9	14.3	51.00	6.4	9.6	340.0	0.90	2.65	16.0	38.5	2.8
11	JEP	0.56	21.00	4.6	14.9	40.75	6.0	10.0	260.0	0.73	2.10	16.2	27.6	3.9
12	NMCR	0.34	6.70	2.8	11.0	35.25	7.4	11.2	107.0	0.50	1.65	22.0	32.0	2.5
13	IMV	0.37	24.75	5.0	5.2	0.00	5.8	7.4	220.0	0.46	1.75	24.5	46.0	2.3
14	JMM	0.57	6.05	1.14	3.56	57.00	5.5	8.6	12.5	0.35	1.75	17.2	43.0	1.95
15	EES0	0.49	7.85	8.40	18.20	27.50	7.7	12.6	200.0	1.25	1.35	21.0	39.0	2.90
16	JSM	0.29	11.05	7.00	16.00	33.00	11.6	18.2	93.0	0.43	2.70	13.2	27.6	2.10
17	BCI	0.31	23.25	2.70	4.90	39.25	6.4	11.6	113.0	0.65	2.35	8.4	22.0	3.14
18	AAR	0.60	18.30	2.70	12.20	77.00	3.2	5.0	200.0	0.89	1.32	15.0	31.5	2.22
19	TBO	0.28	11.90	3.15	12.45	57.50	6.2	9.4	79.0	0.53	2.30	14.5	30.0	1.85
20	HB	0.37	29.00	5.20	5.80	64.50	4.1	5.2	120.0	1.00	4.50	24.3	36.5	1.50
21	LCNG	0.51	20.50	1.56	8.94	50.00	6.0	10.0	160.0	0.78	1.45	18.0	34.0	3.60
22	CPT	0.50	10.10	2.50	7.10	90.50	6.5	8.6	145.0	0.44	1.76	17.9	28.0	0.00
23	SBM	0.48	14.30	4.35	4.15	46.00	5.5	8.5	240.0	0.97	5.10	12.0	41.5	3.60
24	MY	0.80	24.00	1.70	10.70	31.50	5.6	13.0	270.0	0.00	0.00	0.0	0.0	1.80
25	NCF	0.36	12.90	3.20	9.80	45.75	4.1	8.6	184.0	0.75	1.45	6.6	33.0	2.50
26	VGS	0.54	9.50	1.65	8.00	106.50	5.9	9.3	284.0	0.75	1.50	15.2	28.0	1.90
27	DRI	0.30	12.40	4.80	16.50	48.00	11.2	17.8	140.0	0.49	1.85	19.8	36.0	4.20
28	CHC	0.88	43.00	2.30	15.70	75.00	6.0	12.1	310.0	1.40	3.40	18.2	26.5	3.10
29	KG	0.52	11.10	1.10	4.70	55.75	4.1	6.0	200.0	1.12	1.50	0.0	0.0	6.30
30	AGT	0.56	19.00	2.10	7.00	42.75	5.1	9.5	220.0	0.65	1.45	19.0	33.0	3.80
31	RCSM	0.34	22.75	7.40	10.40	59.10	7.0	8.0	155.0	0.83	1.65	9.2	15.7	1.95
32	MMA	0.74	27.00	5.80	5.59	56.50	7.9	12.8	250.0	1.70	3.30	18.0	28.0	3.10
33	BGO	1.10	13.00	4.10	9.30	46.50	8.0	13.0	400.0	0.80	2.00	24.5	35.0	5.90
34	AVA	1.50	12.55	5.90	2.70	60.00	8.0	11.7	125.5	0.25	0.95	10.5	28.5	3.10
35	ASQ	0.38	5.65	1.90	11.00	58.50	6.0	6.8	175.0	0.42	1.05	18.0	35.0	1.60
36	DSI	0.46	7.50	4.00	33.00	47.00	5.0	11.3	180.0	0.54	0.84	15.0	49.0	1.50
37	ARZ	0.75	35.75	3.10	46.90	136.00	3.7	19.5	192.0	0.80	2.20	19.0	46.5	2.30
38	CZF	0.55	16.25	4.20	5.10	54.00	8.4	14.5	230.0	0.62	1.75	11.5	34.0	2.00
39	VCS	0.60	52.00	8.50	23.50	53.50	6.8	10.0	390.0	0.85	1.80	14.0	37.0	3.80
40	LAC	0.18	6.50	5.60	10.40	56.00	12.0	17.0	130.0	0.51	0.00	0.0	0.0	0.00
41	PMA	0.92	11.50	12.70	2.30	53.50	4.5	4.8	275.0	1.21	2.80	20.0	28.0	4.80