

CORRELAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE OVÁRIO POLIMICROCÍSTICO E ACNE

CORRELATION BETWEEN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND ACNE

Daniel M. G. Freire¹; Isabelle G. Bello¹; Maria Teresa P. de Almeida¹; Matheus V. R. V. N. de Oliveira¹; Victor A. Bohrer¹; Ana Paula V. S. Esteves²;

Descritores: Acne síndrome do ovário policístico, hiperandrogenismo.
Keywords: Acne, Polycystic Ovary Syndrome, hyperandrogenism.

RESUMO

Introdução: Síndrome do ovário policístico (SOP) é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva, representando uma taxa de 5-10%. Frequentemente a SOP se manifesta na adolescência e é diagnosticada pela presença de dois dos três seguintes critérios: hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), disfunção ovariana (anovulação crônica ou oligoamenorreia) e cistos ovarianos visualizados na ultrassonografia. **Objetivo:** O objetivo de presente trabalho foi evidenciar a relação entre Síndrome do ovario policístico e acne e abordar suas formas de diagnóstico. **Método:** Foram pesquisados artigos com as seguintes expressões: “polycystic ovary syndrome”, “acne”, “hiperandrogenism”. Nas bases de dados Scielo, Ebsco, JAMA, NEJM e UpToDate foram selecionados 8 artigos com predileção para os publicados entre 2014 até 2018 que contêm no título as expressões: “Acne”, “polycystic ovary syndrome” e “androgens” nos idiomas inglês e português. **Resultados:** A partir da discussão foi possível observar o quanto a relação da acne com a SOP se mostra complexa. Alguns autores mostram relação direta entre a SOP, o hiperandrogenismo e a acne, provando que as mulheres que atendem aos critérios para SOP são mais propensas ao aparecimento de acne. Todavia há evidências que mostram que mulheres com SOP não apresentam a acne presente, como causa direta do aumento de androgênios ou à desregulação metabólica. **Conclusão:** A SOP é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade fértil, sendo importante o aprimoramento da sua investigação diagnóstica principalmente quanto aos adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine pathology in

¹ Alunos do Curso de Medicina do UNIFESO.

² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO

women of reproductive age, representing a rate of 5-10%. PCOS often manifests in adolescence and is diagnosed by the presence of two of the following three criteria: hyperandrogenism (clinical or biochemical), ovarian dysfunction (chronic anovulation or oligomenorrhea) and ovarian cysts visualized on ultrasonography. **Objective:** The objective of this study was to highlight the relationship between polycystic ovarian syndrome and acne and approach the ways of the diagnosis. **Methods:** Were searched for articles with the following expressions: "polycystic ovary syndrome", "acne", "hyperandrogenism". In the databases Scielo, Ebsco, JAMA, NEJM and UpToDate, eight articles with a predilection for those published between 2014 and 2018 were selected, which contain the expressions "Acne", "polycystic ovary syndrome" and "androgens" in the English and Portuguese. **Results:** From the discussion it was possible to observe how the relation between acne and PCOS is complex. Some authors show a direct relationship between PCOS, hyperandrogenism and acne, proving that women who meet the criteria for PCOS are more prone to the onset of acne. However, there is evidence that women with PCOS don't have visible acne as a direct consequence of increased androgen or metabolic dysregulation. **Conclusion:** PCOS is the most common endocrinopathy in women of childbearing age, and it is important to improve its diagnostic investigation, especially for adolescents.

INTRODUÇÃO

Síndrome do ovário policístico (SOP) é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva, representando uma taxa de 5-10%¹.

Frequentemente a SOP se manifesta na adolescência e é diagnosticada pelo *The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group, 2004* pela presença de dois dos três seguintes critérios: hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), disfunção ovariana (anovulação crônica ou oligomenorreia) e cistos ovarianos visualizados na ultrassonografia.

A Síndrome do ovário policístico é uma doença crônica que causa consequências metabólicas, psicológicas e reprodutivas para a mulher portadora da doença, por isso, deve ser considerada em qualquer mulher que apresente queixa de hirsutismo, acne resistente ao tratamento, irregularidade menstrual, seborréia, acantose nigricante e / ou obesidade.²

Acne é um das mais frequentemente doenças de pele na dermatologia para indivíduos entre indivíduos de 15 e 40 anos. Ela envolve o bloqueio e / ou inflamação das unidades pilosebáceas (folicúlos pilosos e a glândula sebácea que os acompanha). A acne pode se apresentar como lesões não inflamatórias, lesões inflamatórias ou uma mistura de ambas, afetando principalmente a face, mas também as costas e o tórax. Seu aparecimento está

relacionado com desregulação hormonal. A patogenia da acne pode ser multifatorial mas em sua maioria envolve implicações hormonais principalmente de andrógenos, estrogênios, progesterona, insulina e fator de crescimento semelhante à insulina-1³

A questão central desse trabalho é investigar as convergências entre a Síndrome do ovário policístico e acne. Tendo em vista que a acne é detectada em 23-36% dos pacientes com SOP¹

Além disso, pacientes que apresentem resistência à terapia convencional para o tratamento de acne devem ser submetidas a uma investigação endocrinológica especialmente na presença de hirsutismo; muito períodos menstruais irregulares ou sinais de hiperandrogenismo, devido a configuração de quadro característico de SOP.⁴

Como as duas patologias tem como aspecto em comum o fator inflamatório e hiperandrogênico, a síndrome do ovário policístico pode apresentar grande impacto no aparecimento da acne.

OBJETIVOS

Primário:

- Evidenciar a relação entre Síndrome do ovário policístico (SOP) e acne e abordar suas formas de diagnóstico.

Secundários:

- Verificar como o hiperandrogenismo acarreta no aparecimento da acne.
- Abordar as formas de diagnóstico da Acne relacionada a SOP em adolescentes.
- Identificar possíveis tratamentos para acne em conjunto com SOP

MÉTODOS E TÉCNICAS DE ESTUDO

O presente estudo utilizou a busca dos artigos nas seguintes bases de dados: Ebsco, NEJM, Scielo, JAMA e UpToDate foram selecionados 8 artigos com predileção para os publicados entre 2014 até 2018 que contêm no título as expressões: “Acne”, “polycystic ovary syndrome” e “androgens” e foram pesquisados artigos com os seguintes descritores: “polycystic ovary syndrome”, “acne”, “hiperandrogenism”. Nos idiomas inglês e português. Foram excluídos artigos que não continham as expressões chaves em seu título e que abordavam formas de tratamento para as patologias.

Foi realizada uma pesquisa eletrônica da literatura utilizando as bases de dados Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Ebsco (Unifeso), NEJM (New England Journal of Medicine), JAMA (Journal of the American Medical Association) e UpToDate. Utilizaram-se os seguintes

descritores em português e inglês respectivamente: Síndrome do Ovário Policístico, acne, hiperandrogenismo, acne, Polycystic Ovary Syndrome e hyperandrogenism, no período de 2014 a 2018. Ressaltamos que todos os termos elencados para a pesquisa encontram-se catalogados como Descritores de Ciência da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) onde foram previamente consultados para averiguar sua exequibilidade. Obteve-se, assim, um total de 4.418 citações (Quadro 1). Após a obtenção das citações, utilizou-se como critérios de inclusão para a pré-seleção dos artigos, os seguintes filtros: (i) tipo de estudo realizado – textos originais, meta-análises, revisões sistemáticas, estudo randomizado controlado, estudos multicêntricos, ensaios clínicos e revisões de especialistas, – (ii) idiomas – línguas inglesa e portuguesa – e (iii) a ênfase da investigação – avaliação dos aspectos metabólicos e diagnósticos. Utilizaram-se como critérios de exclusão a não disponibilidade do resumo do artigo para apreciação, a identificação de duplicidades e a não adequação aos critérios de inclusão.

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA	NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS				
	UPtoDate	SciELO	Ebsco	NEJM	JAMA
Polycystic ovary syndrome AND acne	7	5	72	2	9
Hyperandrogenism AND acne	2	1	17	2	8
Acne	48	45	1.845	4	334
Polycystic Ovary Syndrome	33	33	1.880	20	51

Os artigos selecionados foram pré-analisados – através da leitura do título e do resumo – de modo a confirmar que se adequavam ao escopo do presente artigo. Os artigos pré-selecionados foram, então, lidos na íntegra. Ademais, com o objetivo de localizar textos que não tivessem sido encontrados na pesquisa inicial, foram consultadas as listas de referências bibliográficas dos manuscritos selecionados, em busca de artigos de interesse. Livros e capítulos de livro de conhecimento prévio dos autores também foram empregados. Ao final desse processo, foram selecionados 8 textos para compor a presente revisão. Sendo selecionados 2 artigos da plataforma UptoDate, 1 artigo na base de dados da NEJM, 4 artigos da base de dados Ebsco, 1 artigo da base de dados do JAMA e 1 artigo da base de dados do Scielo.

DISCUSSÃO

No estudo conduzido por Zaenglein AL (2018) mulheres que atendem os critérios para SOP são mais suscetíveis a ter acne do que as mulheres que não atingem os critérios. (61.2% versus 40.4%) (Tabela 1). A prevalência de acne entre mulheres que não atendiam as critérios para SOP (40,4%), se mostram consistentes com estimativas previamente relatadas de prevalência de acne entre mulheres adultas normais. Já as mulheres com SOP tiveram prevalência de acne (61,2%) quando comparado a relatórios anteriores. Vale ressaltar que o resultado pode refletir distribuição racial ampla da população do estudo, porque a raça pode afetar a prevalência de acne. ⁵

Tabela 1 , Prevalence of Cutaneous Findings Among Women Clinically Suspected of Having PCOS Who Did or Did Not Meet the PCOS Criteria, p.3

Cutaneous Finding	No./Total No. (%)		P Value ^a
	Did Not Meet the Criteria	Met the PCOS Criteria	
Acne	19/47 (40.4)	164/268 (61.2)	.004
Hirsutism	15/48 (31.2)	144/270 (53.3)	.005
Acanthosis nigricans	9/45 (20.0)	89/241 (36.9)	.03
Androgenic alopecia	5/44 (11.4)	53/237 (22.4)	.10
Seborrheic dermatitis	8/45 (17.8)	73/240 (30.4)	.08

Abbreviation: PCOS, polycystic ovary syndrome.

^a χ^2 Test.

Fonte: Zaenglein AL, Acne Vulgaris, N Engl J Med 2018; 379:1343-1352

A resistência insulínica, em casos de SOP, mostrou um papel importante no desenvolvimento da acne. O hiperandrogenismo, pelo estímulo a maior produção de androgênios de origem ovarina, adrenal e de outros determinados tecidos, também se apresentou em alguns casos como principal fator no desenvolvimento da acne. A etiologia da SOP parece estar relacionada com um aumento da produção de andrógenos em resposta ao aumento do LH, com conseqüente aumento da relação LH/FSH, sugerindo um defeito no eixo hipotálamo-hipófise. Ainda se apresenta um defeito semelhante na resposta androgênica da suprarrenal. Por sua vez, o excesso de androgênios circulantes, parece estar relacionado com as alterações morfológicas dos ovários, induzindo os ovários policísticos. Além disso, resistência insulina, que leva a hiperinsulinemia compensatória leva a estimulação da secreção de androgênio adrenal e ovariano, o que diminui a síntese hepática de globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG), o que leva ao aumento da biodisponibilidade de testosterona livre.¹⁻⁴

As manifestações cutâneas de hiperandrogenismo, como a acne e o hirsutismo, fornecem evidências clínicas de hiperandrogenismo, e ocorrem em três quartos dos casos de SOP, aproximadamente. Entretanto, em estudo que compara a idade entre as mulheres com SOP, além de terem sido encontradas evidências de estar mais associada a mulheres mais jovens, (27.3% versus 29.2%) (Tabela 2) também mostrou que elas apresentavam uma elevação androgênica ligeiramente mais baixa (57.6% versus 70.3%) (Tabela 2). Além disso, há também evidências que entre as mulheres com SOP, a acne quando presente não foi associada à desregulação metabólica ou ao aumento da androgênicos. Dessa forma, sugerindo que a associação entre acne e androgênicos é complexa.¹⁻⁷

Tabela 2, Prevalence .Reproductive and Metabolic Characteristics of Women Clinically Suspected of Having PCOS Who Did or Did Not Meet the PCOS Criteria, p.4

Cutaneous Findings	Did Not Meet the Criteria	Met the PCOS Criteria	Met the PCOS Criteria						Androgenic Alopecia Absent	Androgenic Alopecia Present					
			P Value	Acne Absent	Acne Present	Hirsutism Absent	Hirsutism Present	P Value			Acanthosis Nigrans Absent	Acanthosis Nigrans Present	P Value		
Age, mean (SD), y	33.0 (9.6) (n = 48)	28.1 (6.1) (n = 274)	.002*	29.2 (6.3) (n = 96)	27.3 (5.7) (n = 164)	.03*	27.8 (5.4) (n = 126)	28.2 (6.6) (n = 144)	.55*	28.1 (5.8) (n = 173)	28.0 (6.6) (n = 83)	.98*	27.8 (5.1) (n = 197)	28.8 (5.6) (n = 56)	.19*
Reproductive Findings, No./Total No. (%)															
Elevation of \pm biochemical androgen level	9/43 (20.9)	157/251 (62.5)	<.001*	64/91 (70.3)	87/151 (57.6)	.05*	70/118 (59.3)	87/129 (67.4)	.19*	93/160 (58.1)	55/76 (72.4)	.03*	104/164 (63.4)	30/50 (60.0)	.66*
Elevated total testosterone level	2/47 (4.3)	105/258 (40.7)	<.001*	40/92 (43.5)	58/153 (37.9)	.30*	43/118 (36.4)	61/134 (45.5)	.14*	62/162 (38.3)	34/73 (46.6)	.43*	75/170 (44.1)	17/51 (33.3)	.17*
Elevated free testosterone level	3/46 (6.5)	88/238 (37.0)	<.001*	33/89 (37.1)	49/139 (35.3)	.53*	34/110 (30.9)	54/123 (43.9)	.04*	40/148 (27.0)	40/75 (53.3)	<.001*	56/157 (35.7)	18/46 (39.1)	.67*
Elevated DHEAS level	6/45 (13.3)	43/254 (16.9)	.55*	19/92 (20.7)	24/152 (15.8)	.33*	17/116 (14.7)	26/133 (19.5)	.31*	26/160 (16.3)	16/76 (21.1)	.37*	29/167 (17.4)	4/51 (7.8)	.10*
Oligoovulation	13/44 (29.5)	240/267 (89.9)	<.001*	86/92 (93.5)	140/161 (87.0)	.11*	113/123 (91.9)	121/138 (87.7)	.27*	147/168 (87.5)	74/80 (92.5)	.24*	159/178 (89.3)	47/50 (94.0)	.32*
Polycystic ovaries	12/36 (33.3)	224/252 (89.7)	<.001*	78/88 (88.6)	135/151 (89.4)	.85*	103/118 (87.3)	118/129 (91.5)	.28*	140/155 (90.3)	64/73 (87.7)	.57*	158/171 (92.4)	38/44 (86.4)	.05*
Metabolic Findings															
HOMA-IR, mean (SD)	1.94 (1.91) (n = 34)	3.75 (6.82) (n = 225)	.06*	4.21 (9.28) (n = 87)	3.55 (4.80) (n = 129)	.60*	3.38 (8.41) (n = 102)	4.18 (5.23) (n = 118)	.002*	2.05 (2.26) (n = 136)	7.13 (10.70) (n = 75)	<.001*	3.46 (4.30) (n = 165)	5.17 (11.40) (n = 48)	.57*
Abnormal 2-h OGTT result, No./total No. (%)	2/36 (5.6)	35/213 (16.4)	.091*	12/75 (16.0)	21/126 (16.7)	.90*	13/97 (13.4)	20/112 (17.9)	.38*	12/132 (9.1)	20/63 (31.7)	<.001*	18/144 (12.5)	9/39 (23.1)	.10*
BMI, mean (SD)	28.9 (8.4) (n = 48)	30.3 (8.2) (n = 274)	.21*	30.5 (8.0) (n = 95)	30.1 (8.3) (n = 163)	.56*	28.0 (7.6) (n = 126)	32.3 (8.2) (n = 142)	<.001*	27.6 (6.8) (n = 172)	36.4 (8.0) (n = 82)	<.001*	29.9 (8.1) (n = 182)	31.5 (8.4) (n = 53)	.19*
Cholesterol level, mean (SD), mg/dL	185 (38) (n = 44)	187 (41) (n = 255)	.98*	187 (30) (n = 93)	188 (47) (n = 150)	.39*	186 (43) (n = 115)	188 (41) (n = 134)	.71*	182 (37) (n = 159)	197 (50) (n = 79)	.02*	188 (50) (n = 169)	189 (41) (n = 50)	.92*
LDL-C level, mean (SD), mg/dL	109 (35) (n = 44)	108 (33) (n = 252)	.99*	108 (31) (n = 91)	109 (34) (n = 149)	.64*	106 (32) (n = 117)	111 (34) (n = 130)	.23*	105 (32) (n = 162)	115 (34) (n = 75)	.02*	106 (33) (n = 182)	112 (32) (n = 53)	.19*
HDL-C level, mean (SD), mg/dL	62 (18) (n = 42)	56 (16) (n = 251)	.03*	57 (15) (n = 93)	55 (17) (n = 147)	.19*	59 (16) (n = 115)	52 (16) (n = 131)	<.001*	58 (16) (n = 159)	49 (14) (n = 78)	<.001*	56 (17) (n = 181)	51 (12) (n = 54)	.07*
Triglycerides level, mean (SD), mg/dL	85 (40) (n = 44)	109 (202) (n = 249)	.10*	111 (73) (n = 93)	108 (119) (n = 145)	.38*	104 (28) (n = 114)	114 (72) (n = 129)	.04*	91 (55) (n = 158)	147 (78) (n = 78)	<.001*	99 (58) (n = 165)	132 (283) (n = 90)	.17*

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); DHEAS, dehydroepiandrosterone; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model of insulin resistance; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OGTT, oral glucose tolerance test; PCOS, polycystic ovary syndrome.

* conversion factors: To convert cholesterol level to millimoles per liter, multiply by 0.0259, and to convert triglycerides level to millimoles per liter, multiply by 0.0113.

* Mann-Whitney test. * χ^2 Test.

Fonte: Zaenglein AL, Acne Vulgaris, N Engl J Med 2018; 379:1343-1352:

Quanto ao diagnóstico da SOP em mulheres mais jovens, para que não haja dúvida, devido a apresentação de alguns sintomas serem comuns em adolescentes, como ciclos anovulatórios associados a irregularidade menstrual, acne e hirsutismo em desenvolvimento, é importante que sejam critérios de diagnóstico de SOP específicos para esse grupo.⁸

As manifestações da SOP geralmente também aparecem na adolescência, dificultando ainda mais o diagnóstico, além da sobreposição das características da doença com os fatores fisiológicos que ocorrem durante a progressão normal da puberdade, já que a puberdade em si

mimetiza os sinais e sintomas da SOP. Nessa fase de transição há um aumento fisiológico dos níveis de androgênios secretados pela suprarrenal, contribuindo para o desenvolvimento da pilosidade do púbis. Por isso, o hiperandrogenismo clínico patológico, sobretudo o hirsutismo e acne, não é fácil de distinguir na adolescência. A disfunção ovariana também se apresenta como outra dificuldade, já que a irregularidade menstrual é comum nos primeiros três primeiros anos após a menarca. Além disso os achados ecográficos de ovários policísticos são comuns em adolescentes saudáveis. Irregularidades menstruais são uma característica comum de SOP nas adolescentes e estão incluídas em todos os critérios diagnósticos. Deve-se levar em conta a imaturidade do eixo hpotálamo-hipófise-ovário, sendo os ciclos irregulares normais até os primeiros três anos após a menarca e se essas anormalidades persistirem deve-se suspeitar de disfunção ovárica subjacente, sendo a infertilidade é a principal implicação clínica da disfunção ovárica na SOP . É importante a identificação das adolescentes com risco de desenvolver SOP para que se possa intervir precocemente de maneira que as comorbidades associadas a SOP como: obesidade, resistência insulínica e dislipidemia sejam prevenidas.⁴⁻⁸

Apesar de não existir consenso universal sobre a identificação de SOP na adolescência os critérios mais utilizados são de National Institute of Health (NIH) que recomendou o uso dos critérios de 2003 de Rotterdam, com a identificação de fenótipos específicos no diagnóstico. Essa abordagem envolve guidelines da Endocrine Society que propõem o diagnóstico baseado na oligomenorreia persistente mais a evidencia clinica ou laboratorial de hiperandrogenismo (sendo excluído outras causas).⁴

Critérios de diagnóstico consensual internacional para síndrome dos ovários policísticos em adolescentes

1. Padrão de sangramento uterino anormal
 - a. Anormal para idade ou idade ginecológica;
 - b. Sintomas persistentes por um a dois anos;
2. Evidência de hiperandrogenismo
 - a. Elevação persistente de testosterona acima das normas adultas em um laboratório de referência confiável é a melhor evidência;
 - b. Hirsutismo moderado é evidência clínica de hiperandrogenismo;
 - c. Acne inflamatória moderada-grave vulgar é uma indicação para testar o hiperandrogenismo;⁸

Quando analisada a acne por quantidade e tipo de lesões, revelou-se mínima diferença entre os grupos que atingem e os que não atingem os critérios. Quanto ao tipo de acne, as

mulheres que atendem os critérios para SOP demonstraram um pequeno aumento na quantidade de cravo na região da testa (5.15% versus 3.84%) (Tabela 2) e na região do maxilar (2.92% versus 2.62%) (Tabela 2). A comparação de diferentes regiões acometidas por outros tipos de acne, não revelaram diferenças significantes, como a distribuição entre costas e colo. Os achados cutâneos da SOP quando presentes se manifestam em diferentes espectros clínicos, desde a ausência completa até múltiplos achados cutâneos. Um grau anormal de acne é sugerido por acne moderada ou mais comedonal (> 10 lesões faciais) na puberdade precoce, acne moderada ou mais inflamatória durante os anos de perimenarca ou acne persistente e pouco responsiva à terapia dermatológica tópica.⁸

Embora a acne seja uma característica cutânea comum em mulheres com SOP, não se mostrou diferença entre mulheres que suspeitavam ter SOP e aquelas que realmente foram diagnosticadas, por atender os critérios básicos. Dessa maneira, não se mostrando como critério essencial. Entretanto, existe uma associação entre mulheres que possuem acne grave ou de início tardio e a maior probabilidade de elas possuírem SOP.⁵⁻⁷

Em casos de hiperandrogenia em adolescentes, a manifestação cutânea de excesso de Acne vulgar é importante. Apesar da acne comedonal ser comum em adolescentes, a presença de acne inflamatória grave (mais de 10 lesões faciais) ou grave durante os anos que circundam a menarca é um forte sinal de hiperandrogenismo. Essa hiperandrogenia, entretanto, pode ser mascarada. Isso ocorre não só pelas manifestações comuns da idade citada, como já dito anteriormente, mas também por frequentes terapias hormonais prescritas para acne. Em um grupo de mulheres jovens com acne moderada sem hirsutismo, um quarto tinham níveis elevados de testosterona livre no plasma. Dessa forma, há consenso de se testar hiperandrogenia nos casos em que há persistência e pouca resposta da acne inflamatória moderada a grave ao tratamento tópico. Isso explica a recomendação para que adolescentes com grau anormal de hirsutismo ou acne e/ou anormalidades no ciclo menstrual sejam avaliadas para SOP. Por isso, é possível concluir que é normal que as adolescentes apresentem um grau leve de acne no período pré menarca, não deixando de ser importante o rastreio de hiperandrogenismo nessas pacientes, caso a acne piore. A dosagem sérica de testosterona livre é o método mais sensível e confiável para comprovar o hiperandrogenismo bioquímico. Ademais, não existe consenso sobre os valores de referência da dosagem de andrógenos nessa faixa etária. Por outro lado, o ovário policístico não estabelece diagnóstico já que se trata de uma característica comum nas adolescentes saudáveis.⁴⁻⁷⁻⁸

Figura 1: Rosenfield RL, Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents.

Severity	Comedonal	Inflammatory
	Lesions [¶]	Lesions ^Δ
Mild	1-10	1-10
Moderate	11-25	11-25
Severe	>25	>25

* Face, chest, shoulders, and back may be graded separately.

¶ Open ("blackheads") or closed ("whiteheads") comedones (>1 mm diameter).

Δ Pustules, papules (≤5 mm), and nodules (>5 mm). Scarring should be noted separately.

Fonte:UpToDate 2018 Tabela 3.p20 . Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential->

É importante entender quais são as manifestações do hiperandrogenismo, para entender a associação de seus sintomas com a a SOP.

Hirsutismo: Definido pela presença de pelo terminal na mulher em áreas de distribuição masculina. Na SOP o hirsutismo tem início gradual e aumenta com o ganho ponderal: “É classificado com base no Score de Ferriman e Gallwey (1961) que quantifica o crescimento de pelo em nove zonas sensíveis à ação dos androgénios (Figura 2). Assim, hirsutismo é definido por um score final superior ou igual a 8, sendo que existem variabilidades étnicas a considerar (por exemplo, a pontuação normal é menor em populações asiáticas)”.⁴

Figura 1. Score de Ferriman e Gallwey. P3



Fonte: Baptista D. et al, Vieira Maria João, Meireles Carla. Síndrome do Ovário Policístico na adolescência. Nascer e Crescer . 2016 Dez. 25(4): 227-235.

A acne surge precocemente e é caracterizada por ser grave e persistente e não apresenta resposta à terapêutica dermatológica de primeira linha, levando a suspeitar de

hiperandrogenismo.

Alopecia androgênica (manifestação rara nos adolescentes), seborreia e hiperhidrose também deve-se suspeitar de SOP.⁴

A abordagem da paciente com suspeita de SOP tem como objetivo documentar o hiperandrogenismo e verificar sua procedência etiológica

1 – História clínica e exame objetivo:

- antecedentes familiares de patologia endócrina, nomeadamente hiperandrogênica;
- Antecedentes pessoais relevantes (idade de aparecimento dos caracteres sexuais secundários, menarca);
- Rastreamento de irregularidades menstruais;
- Administração de fármacos/tóxicos que possam mascarar (contraceptivos orais, terapêutica para a acne) ou causar os sintomas (esteroides anabolizantes, antiepiléticos);
- Rastreamento de sintomas/características de disfunção tiroideia, acromegalia, Síndrome de Cushing;
- Somatometria (peso, altura, índice de massa corporal, perímetro da cintura – superior ao P90 para a idade e sexo ou acima de 88 cm se Tanner 5);
- Estadiamento puerperal;
- Distribuição da gordura corporal;
- Acantose nigricans;
- Hirsutismo e equivalentes (acne, alopecia, seborreia)
- Sinais de virilização (hirsutismo grave e rapidamente progressivo, acne, alopecia, voz mais grave, aumento da massa muscular e clitoromegalia ⁴

2 – Investigar laboratorialmente a presença de hiperandrogenismo:

Em geral, metade dos casos de hirsutismo ligeiro não estão associados a hiperandrogenismo e o grau de relação entre acne/níveis séricos de androgénios é ainda mais baixo. Dessa forma, o diagnóstico clínico de hiperandrogenismo na adolescência é difícil, a sua evidência bioquímica é considerada fundamental nesta faixa etária.⁴

- Testosterona total: Dosar de manhã cedo entre o quarto e o décimo dia do ciclo menstrual (fase folicular) nas adolescentes com períodos menstruais regulares. Já que os contraceptivos orais interferem nos valores de testosterona sérica, eles devem ser suspensos no mínimo três meses antes da realização do estudo. Se a testosterona total for superior a 60 ng/dl existe uma boa evidência de hiperandrogenemia. Valores

superiores a 200 ng/dl devem suspeitar de uma neoplasia virilizante.

- A testosterona livre é mais confiável e sensível para o diagnóstico de SOP. Porém, não está disponível em vários laboratórios e não existem valores de referência standard. Está intimamente ligada com os níveis de SHGB, uma vez que esta proteína é a principal determinante da fração de testosterona sérica que é livre e, portanto, bioativa. A produção hepática de SHGB é aumentada pelos estrogénios e diminuída pelos androgénios, na obesidade insulinoresistente e no hipotireoidismo.
- Em alternativa, pode ser calculado o índice de androgénios livre (ILA), equivalente à testosterona livre, que é feito através da seguinte forma: Testosterona total (nmol/L) / SHGB (nmol/L) 100. Um valor entre 5 e 30 é sugestivo de SOP e superior a 30 é sugestivo de tumor produtor de androgénios. ⁴

3 – Ecografia pélvica:

De acordo com as guidelines da Endocrine Society e do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a avaliação ecográfica deve ser realizada a todos os pacientes com hiperandrogenemia confirmada. De forma que ajuda a confirmar cistos ovarianos e pode ainda auxiliar na identificação de outra causa de hiperandrogenismo, como por exemplo um tumor do ovário ou supra-renal.

Os critérios ecográficos mais utilizados foram propostos por Dewailly e colaboradores e reafirmados no consenso de Rotterdam. Estes critérios consideram a presença de 12 ou mais folículos com 2-9 mm de maior diâmetro ou volume ovariano superior a 10 ml em pelo menos um ovário. As limitações ecográficas levaram ao estudo de potenciais marcadores de ovários policísticos, tais como a hormona anti-Mülleriana (HAM) que tem uma relação direta com o número de folículos antrais pequenos. Desse modo, vários estudos sugerem que os níveis séricos de HAM são superiores nas mulheres com SOP. ⁴

Em um estudo feito avaliando o diagnóstico de mulheres com SOP e medindo os seus níveis sérios de androstenediona, o grupo fora do padrão de normalidade, apresentou valores consideravelmente maiores de IMC e relação cintura-quadril, mais casos de acne sem lesões ou predominantemente livre de lesões, a insulina em jejum, cortisol e 17-OH-P alcançavam níveis maiores e baixo TSH. Já no grupo dentro do padrão de normalidade, continham as mulheres com presença de acne mais severa e índices maiores de FSH. Todos os outros parâmetros avaliados, como FT4, glicose de jejum, LH, razão glicose/insulina e resistência insulínica, não apresentaram variação significativa entre um grupo e outro. ⁴

O diagnóstico diferencial deve ser feito apesar da SOP representar 85% dos casos de

hiperandrogenismo nas adolescentes.

Na figura 3, estão os principais diagnósticos diferenciais da SOP.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial de Síndrome do Ovário Poliquístico.p4

Diagnóstico Diferencial da Síndrome do Ovário Poliquístico
Hiperplasia supra-renal congénita <ul style="list-style-type: none"> • Deficiência 21-hidroxilase não clássica • Deficiência 21-hidroxilase clássica mal controlada • Deficiência de outras enzimas necessárias para a biossíntese do cortisol • Deficiência cortisona redutase
Síndrome de Cushing
Resistência ao cortisol
Bloqueio da esteroidogénese ovárica
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Síndrome de insulinoresistência
Tumores virilizantes do ovário ou supra-renal
Disfunção tiroideia
Drogas <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides anabolizantes, Valproato de sódio
Outras causas raras <ul style="list-style-type: none"> • Alteração do desenvolvimento sexual • Shunt porto-cava
Idiopático <ul style="list-style-type: none"> • Obesidade

Fonte: Baptista Diana, Vieira Maria João, Meireles Carla. Síndrome do Ovário Policístico na adolescência. Nacer e Crescer . 2016 Dez. 25(4): 227-235

Quanto ao tratamento, é sugerido uma abordagem terapêutica focada para as principais manifestações da síndrome e queixas individuais das adolescentes.

O tratamento de primeira linha é habitualmente o uso de contraceptivos orais combinados (ACO), visto sua eficácia no hiperandrogenismo e nas irregularidades menstruais. Contudo, se o hirsutismo não é satisfatoriamente controlado com os ACO e tratamento cosmético, pode ser adicionada terapêutica antiandrogênicas. Também deve ser feita uma mudança no estilo de vida sobre tudo no excesso de peso e obesidade e na presença de resistência insulínica e síndrome metabólica, a metformina deve ser considerada. O uso de ACO combinado se mostrou eficaz na redução de lesões inflamatórias em 6 meses. Além disso, para a melhora do quadro de acne, também existe evidência de melhora com o uso de espironolactona.⁴⁻⁹

Além disso, há evidências do tratamento com a isotretinoína. É um fármaco derivado da vitamina A, aprovada no tratamento de acne, e que foi utilizada para tratar pacientes. Seu mecanismo de ação tem relação com a diminuição do tamanho das glândulas sebáceas por meio

da indução de apoptose. De pacientes envolvidos que tinham síndrome do ovário policístico, depois do tratamento com a isotretinoína foi constatado: uma diminuição da quantidade de lesões surgidas em decorrência da acne em todos (melhora do quadro), um aumento de peso corporal e triglicérides e não houve alterações na sensibilidade de insulina e androgênios. Entretanto, apesar de melhorar as lesões da acne, a isotretinoína não modifica as concentrações séricas de androgênio ou a sensibilidade à insulina em jovens adultos. ¹

CONCLUSÕES

Com a análise dos estudos encontrados fica evidente, portanto, que a acne é uma manifestação clínica muito relacionada à pacientes com síndrome dos ovários policísticos e, por isso, essa associação deve ser considerada durante uma consulta. No entanto, como outros distúrbios também estão relacionados com o aparecimento da acne, o diagnóstico diferencial deve ser feito, o que compreende o diagnóstico de exclusão utilizado em casos de SOP, com exames laboratoriais. Igualmente, a acne pode ser encontrada de forma isolada em pacientes saudáveis.

Ficou evidente também, que a desordem do processo de maturação folicular com o aumento de LH e mais a resistência insulínica desenvolvida na SOP, estimulam o desenvolvimento do hiperandrogenismo, promovendo um quadro marcado pela acne e hirsutismo.

Além disso, constatou-se que a abordagem diagnóstica de SOP em pacientes adolescentes ainda apresenta muitas dificuldades, em razão da semelhança entre as mudanças fisiológicas da puberdade com as características da doença como o hiperandrogenismo, a irregularidade menstrual e até achados ecográficos de ovários policísticos. Por essa razão é importante a criação de um consenso internacional em relação ao diagnóstico de SOP em adolescentes, para aumentar a quantidade de diagnósticos precoces, o que contribuiria para a prevenção de suas complicações como infertilidade, desenvolvimento de diabetes, hipertensão e síndrome metabólica.

Desse modo, levando em consideração que a SOP é uma das endocrinopatias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva, é relevante ter critérios diagnósticos bem determinados em relação à SOP e sua associação com a acne em populações adultas e jovens, permitindo seu correto diagnóstico e tratamento para melhora do bem-estar emocional e qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Zivanovic D, Masirevic I, Ruzicka T, Braun FM, Nikolic M. Pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) and polycystic ovary syndrome: Coincidentally or aetiologically connected? *Australasian Journal of Dermatology* [Internet]. 2017.
2. Ellen E. Wilson, MD. Síndrome do Ovário Policístico e Hiperandrogenismo. In: John O. Schorge, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, Joseph I. Schaffer, Barbara L. Hoffman, F. Gary Cunningham. *Ginecologia de Williams*. 2ª edição. Porto Alegre. McGraw Hill Brasil. 2014.
3. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Nov 18];22(14):4411–8.
4. Baptista D, Vieira Maria J, Meireles C. Síndrome do Ovário Poliquístico na adolescência. *Nascer e Crescer* [Internet]. 2016
5. Zaenglein AL, Acne Vulgaris, *N Engl J Med*. 2018. 379:1343-1352.
6. Cetinözman F, Aksoy DY, Elçin G, Yıldız BO. Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. *The Journal Of Dermatological Treatment* [Internet]. 2014. 25(2):119–22.
7. Rosenfield RL. Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents. Post TW, ed. *UpToDate*. Inc. 2018.
8. Rosenfield RL, Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents, In: Middleman AB, Geffner, ME, editors. *UpToDate*. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2018.
9. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016.